

АУТОИММУННЫЙ ПОЛИЭНДОКРИННЫЙ СИНДРОМ ТИПА 1 И ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ

РЕЗЮМЕ

Хамнуева Л.Ю.¹,
Юрьева Т.Н.^{1,2},
Андреева Л.С.¹,
Чугунова Е.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет»

Минздрава России (664003, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1, Россия)

² Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ

«МНТК «Микрохирургия глаза»

имени академика С.Н. Фёдорова»

Минздрава России (664033, г. Иркутск, ул. Лермонтова, 337, Россия)

Автор, ответственный за переписку:

Хамнуева Лариса Юрьевна,

e-mail: hamnueval@mail.ru

Аутоиммунный полиэндокринный синдром типа 1 (АПС типа 1) – заболевание, характеризующееся разнообразными клиническими проявлениями, возникающими в результате вовлечения в патологический процесс множества эндокринных и неэндокринных органов. АПС типа 1 является редким генетически обусловленным заболеванием с аутосомно-рецессивным путём наследования. Мутации в гене аутоиммунного регулятора (AIRE) приводят к нарушению механизма нормальной экспрессии антигенов и возникновению патологических клонов иммунных клеток и могут вызвать развитие аутоиммунного поражения различных органов. В рамках АПС типа 1 наиболее распространёнными нарушениями являются первичная надпочечниковая недостаточность, гипопаратиреоз, хронический кандидоз. Одними из недостаточно изученных клинических проявлений АПС типа 1 являются аутоиммунные патологические процессы в глазах: кератоконъюнктивит, синдром сухого глаза, иридоциклит, ретинопатия, отслоение сетчатки и атрофия зрительного нерва. В обзоре представлены накопленные экспериментальные и клинические данные о развитии поражения глаз аутоиммунной природы при АПС типа 1, а также лабораторные и инструментальные методы, применяемые для диагностики заболевания. Изменения со стороны органов зрения в сочетании с клиническими проявлениями гипопаратиреоза, надпочечниковой недостаточностью и кандидозом должны заставить врача-клинициста предположить у пациента наличие АПС типа 1 и всесторонне обследовать его. Своевременное генетическое консультирование позволит на ранних этапах выявлять данное заболевание, своевременно назначить необходимое лечение и предотвратить тяжёлые осложнения.

Ключевые слова: аутоиммунный полиэндокринный синдром типа 1 (АПС-1), надпочечниковая недостаточность, гипопаратиреоз, кератоконъюнктивит, блефарит, лимбальные стволовые клетки, катаракта, мутации гена AIRE

Статья получена: 29.09.2021

Статья принята: 12.11.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Хамнуева Л.Ю., Юрьева Т.Н., Андреева Л.С., Чугунова Е.В. Аутоиммунный полиэндокринный синдром типа 1 и поражение глаз. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 19-30. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.3

AUTOIMMUNE POLYGLANDULAR SYNDROME TYPE 1 AND EYE DAMAGE

ABSTRACT

Khamnueva L.Yu.¹,
Iureva T.N.^{1,2},
Andreeva L.S.¹,
Chugunova E.V.¹

¹ Irkutsk State Medical University
(Krasnogo Vosstaniya str. 1,
Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye
Microsurgery Federal State Institution
(Lermontova str. 337, Irkutsk 664033,
Russian Federation)

Corresponding author:
Larisa Yu. Khamnueva,
e-mail: khamnueval@mail.ru

Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 (APS type 1) is a disease characterized by a variety of clinical manifestations resulting from the involvement of multiple endocrine and non-endocrine organs in the pathological process. APS type 1 is a rare genetically determined disease with autosomal recessive inheritance. Mutations in the autoimmune regulator gene (AIRE) lead to a disruption of the mechanism of normal antigen expression and the formation of abnormal clones of immune cells, and can cause autoimmune damage to organs. Within APS type 1, the most common disorders are primary adrenal insufficiency, hypoparathyroidism, and chronic candidiasis. Some understudied clinical manifestations of APS type 1 are autoimmune pathological processes in the eye: keratoconjunctivitis, dry eye syndrome, iridocyclitis, retinopathy, retinal detachment, and optic atrophy. This review presents the accumulated experimental and clinical data on the development of eye damage of autoimmune nature in APS type 1, as well as the laboratory and instrumental methods used for diagnosing the disease. Changes in the visual organs in combination with clinical manifestations of hypoparathyroidism, adrenal insufficiency and candidiasis should lead the clinical doctor to suspect the presence of APS type 1 and to examine the patient comprehensively. Timely genetic counselling will allow early identification of the disease, timely prescription of appropriate treatment and prevention of severe complications.

Key words: autoimmune polyendocrine syndrome type 1, adrenal insufficiency, hypoparathyroidism, keratoconjunctivitis, blepharitis, limbal stem cells, cataracts, mutations, AIRE gene mutations

Received: 29.09.2021
Accepted: 12.11.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Khamnueva L.Yu., Iureva T.N., Andreeva L.S., Chugunova E.V. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 and eye damage. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-1): 19-30. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-1.3

Аутоиммунный полигландулярный синдром типа 1 (АПС типа 1) – клинически варибельное заболевание, проявляющееся аутоиммунным поражением эндокринных (паращитовидные железы, надпочечники, щитовидная железа, гонады, гипофиз) и неэндокринных органов (кожа, печень, почки, лёгкие, глаза, кишечник) [1, 2]. АПС типа 1, часто называемый аутоиммунной полиэндокринопатией-кандидозом-эктодермальной дистрофией, представляет собой моногенное заболевание с ауто-сомно-рецессивным наследованием [3, 4].

АПС типа 1 генетически детерминирован и обусловлен мутациями в гене «аутоиммунного регулятора» (*AIRE*), расположенным в области хромосомы 21 q22.3 [3, 5]. *AIRE* играет решающую роль в регуляции неупорядоченной экспрессии генов в тимусе. *AIRE* приводит в действие эктопическую экспрессию генов, которые кодируют ферменты, гормоны, рецепторы, структурные белки и другие молекулы, синтезирующиеся в различных тканях организма [6–9]. Их представление тимоцитам вызывает апоптоз и делецию самореактивных клонов, что предотвращает как распространение последних в виде зрелых Т-лимфоцитов, так и формирование аутоиммунных процессов в организме [10–13]. Такое уникальное представление антигена способствует отрицательному отбору аутореактивных лимфоцитов, а также самотолерантности, т. е. невозможности атаковать собственные ткани организма. Но, если какие-либо антигены не могут быть экспрессированы в тимусе, процесс отбора таких аутореактивных Т-клеточных клонов будет «слепым», и они могут избежать негативной селекции. Таким образом, мутации гена *AIRE* могут привести к развитию аутоиммунного мультипоражения эндокринных и неэндокринных органов – АПС типа 1 [14]. Недавние исследования показали, что *AIRE* контролирует иммунную толерантность также с помощью дополнительного механизма – индукции уникальной популяции FOXP3-позитивных Т-регуляторных клеток в тимусе, которые обладают способностью подавления аутореактивных клеток [15].

Общая распространённость АПС типа 1 – менее 10 на 1 млн населения, но более высокая распространённость регистрируется среди исторически изолированных групп населения, таких как иранские евреи (1/9000), сардинцы (1/14 000), финны (1/25 000), ниже – у норвежцев (1/80 000) и поляков (1/129 000), и очень мало в Восточной Азии [16, 17, 18].

К настоящему времени описано более 140 различных мутаций [19]. Наиболее распространённой является так называемая мажорная финская мутация (p.R257X). Она распространена у жителей Финляндии, России и Восточной Европы [20, 21]. В недавно опубликованном итальянском исследовании у пациентов мутация *AIRE* R139X была обнаружена в 21,3 % протестированных аллелей, R257X – в 11,8 %, W78R – в 11,4 %, C322fsX372 – в 8,8 %, T16M – в 6,2 %, R203X – в 4 % и A21V – в 2,9 %. Менее частые мутации присутствовали в 12,9 % случаев, очень редко – в 9,6 %, мутации отсутствовали в 11 % случаев [22]; среди венецианских больных 66 % были гомозиготны по R257X или составной гетерозиготной по 1094-

1106del13 [23]. Иммунологически отличительной чертой АПС типа 1 являются аутоантитела в высоком титре против большого количества тканеспецифических антигенов и цитокинов [24], особенную значимость имеют нейтрализующие аутоантитела против интерферонов; данные антитела были предложены в качестве чувствительного диагностического инструмента АПС типа 1 из-за раннего появления и высокой специфичности. Диагноз АПС типа 1 подтверждается путём обнаружения антител против интерферона-омега или интерферона-альфа или путём выявления мутаций в гене *AIRE* [25–30].

Основными компонентами АПС типа 1 для установления клинического диагноза являются идиопатический гипопаратиреоз и аутоиммунная надпочечниковая недостаточность [21, 31, 32]. Заболевание, как правило, проявляется в первую декаду жизни. Первый признак АПС типа 1 в большинстве случаев – хронический кандидоз кожи и слизистых оболочек (чаще в возрасте до двух лет), вслед за которым развивается гипопаратиреоз (чаще до 7–9 лет) и первичная надпочечниковая недостаточность (НН) (чаще до 12 лет) [33]. Аутоиммунный генез НН является самым распространённым этиологическим фактором, на долю которого приходится 85–90 % от общего числа случаев первичной НН в развитых странах [34]. Важно помнить, что аутоиммунная НН может являться составной частью аутоиммунных полигландулярных синдромов (АПС), которые включают в себя и другие аутоиммунные заболевания [35].

Стероидогенез, протекающий в коре надпочечников, представляет собой сложный каскад реакций с участием множества рецепторов и ферментов, нормальная работа которых кодируется различными генами. В середине 1980-х годов были идентифицированы гены *CYP*, кодирующие ферменты коры надпочечников и относящиеся к семейству цитохром P450 [36]. Вскоре фермент 21-гидроксилаза, которую кодирует *CYP21*, был идентифицирована как основная мишень-аутоантиген для спорадической АНН или связанной с АПС типа 2. В последующих работах обнаружена связь с *CYP17* (кодирует фермент 17 α -гидроксилазу), *CYP21* (кодирует фермент 21-гидроксилазу) и *CYP11A* (фермент расщепления боковой цепи холестерина) у пациентов с АПС типа 1 [37].

НН имеет многоликость и неспецифичность симптомов: артериальная гипотензия, сопровождаемая головокружением, снижение массы тела, слабость, усиливающаяся к вечеру, гиперпигментация кожных покровов, желудочно-кишечные расстройства – тошнота, боль в животе неясной локализации, тяга к солёной пище. Симптомкомплекс описанных проявлений требует лабораторного подтверждения или исключения НН [38].

Диагноз первичной НН традиционно основывается на определении низкой утренней концентрации кортизола в сыворотке или плазме и подтверждается низким уровнем стимулированного кортикотропином кортизола. Если проведение теста со стимуляцией кортикотропином невозможно, предлагается использовать показатель утреннего кортизола < 140 нмоль/л в сочетании с уровнем адренокортикотропного гормона (АКТГ), или превышающим 2-кратный верхний предел рефе-

рентного интервала или выше 300 нг/л (66 пмоль/л), что обеспечивает максимальную стимуляцию синтеза глюкокортикоидов. Низкий уровень натрия плазмы регистрируется в 90–100 % случаев у пациентов с первичной НН независимо от степени выраженности, повышение калия фиксируется только у трети больных, поэтому любой пациент с низким уровнем натрия плазмы для исключения НН нуждается в дообследовании утреннего кортизола и АКГ. Аутоиммунный генез НН подтверждают позитивные антитела к CYP21A2 [38, 39].

Аутоиммунный генез гипопаратиреоза обусловлен иммуноопосредованным разрушением клеток околоточечных желёз. Аутоиммунный гипопаратиреоз может быть изолированным заболеванием, однако значительно чаще встречается в рамках наследственного АПС типа 1 [40]. Вопрос о роли специфических антигенов в развитии аутоиммунного поражения околоточечных желёз остаётся открытым и требует дальнейшего изучения. Основные клинические проявления гипопаратиреоза проявляются в виде парестезий верхних и нижних конечностей, фибриллярными мышечными подергиваниями, судорогами, вплоть до тонических, ларинго- и бронхоспазмом и обуславливаются гипокальциемией и гиперфосфатемией, приводящими к увеличению нервно-мышечной возбудимости и общей вегетативной реактивности. Степень их клинической выраженности зависит от уровня кальция и тяжести гипокальциемии. Длительная гипокальциемия может привести к развитию катаракты, дефектам эмали зубов, сухости кожи, ломкости ногтей. Достаточно быстро развиваются изменения психики, проявляющиеся неврозом, снижением памяти, бессонницей, депрессией [41]. Хроническая гипокальциемия лежит в основе кальцификации мягких тканей, что, вероятнее всего, может быть следствием усиления реабсорбции фосфора в проксимальных почечных канальцах и хронической гиперфосфатемии. Наиболее типичная локализация кальцификации – головной мозг и почки (нефрокальциноз). В ряде случаев отмечается эктопическое отложение кальция в хрящевую ткань, глаза, кожу, сосуды и другие органы и системы. Лабораторными показателями, подтверждающими диагноз гипопаратиреоза, являются гипокальциемия, гиперфосфатемия, снижение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке крови [40, 42, 43]. Отсутствие или неоправданно низкий уровень ПТГ на фоне гипокальциемии является диагностическим критерием гипопаратиреоза [44].

К другим проявлениям АПС типа 1 относят крапивницу, иммуноопосредованные желудочно-кишечные заболевания (мальабсорбция, диарея, аутоиммунный гастрит и пернициозная анемия), гипоплазию эмали, тубулоинтерстициальный нефрит, алопецию, витилиго, первичную недостаточность яичников, сахарный диабет 1-го типа, гипотиреоз, гипертиреоз, гипергонадотропный гипогонадизм, гипофизарную недостаточность, поражение глаз [45, 46]. С заболеванием связывают более 20 различных клинических проявлений; такая высокая вариабельность делает течение болезни непредсказуемым [47]. Офтальмологические проявления АПС типа 1 включают кератоконъюнктивит, синдром сухого глаза,

иридоциклит, катаракту, отслоение сетчатки и атрофию зрительного нерва [48, 49].

Кератопатия была связана с АПС типа 1 с момента её первоначального описания и считается важным признаком синдрома. Впервые 1929 г. E. Thorpe и H. Handley описали случай заболевания 4-летней девочки с хронической тетанией и хронической трудноизлечимой грибковой инфекцией полости рта. Авторы также описали «небольшое помутнение обеих роговиц», что позже привело к «большим изъязвлениям роговицы» [50]. В 1962 г. J. Gass опубликовал первый обширный обзор кератоконъюнктивита, связанного с АПС типа 1. Он сообщил, что кератоконъюнктивит встречается у 50 % пациентов и часто является одним из самых ранних проявлений синдрома, и представил следующее описание – «периферические 75 % роговицы были мутными и сильно васкуляризированы. В средней периферической зоне присутствовало несколько неправильных, слегка приподнятых, сливных сероватых узловатых помутнений роговицы. Нижняя часть роговицы оставалась интактной» [51]. R.D. Wagman et al. в 1987 г. описали самоограничивающийся двусторонний кератит у четырёх из 16 пациентов с АПС типа 1. Возраст дебюта составил от 2 до 9 лет. У 2 из 4 пациентов кератит предшествовал развитию любой эндокринопатии. Авторы предположили, что причиной кератита может быть нарушение супрессорной функции Т-лимфоцитов, а не реакция гиперчувствительности к *Candida*. Однако лабораторные исследования того времени не показали аутоиммунной этиологии кератита [52].

В 2000 г. L. Merenmies и A. Tarkkanen опубликовали результаты длительного и крупного для редкой патологии наблюдения длительностью от 2 до 25 лет 69 пациентов с АПС типа 1. Пациенты были осмотрены в офтальмологической клинике университета Хельсинки в общей сложности 370 раз, у 25 % пациентов был диагностирован хронический двусторонний кератит с симптомами сильной светобоязни, блефароспазма и слезотечения. У 13 пациентов первые симптомы появились в возрасте до 4 лет. Кератит был первым признаком, указывающим на наличие системных заболеваний у трёх пациентов, и у всех пациентов кератит был одним из первых трёх проявлений АПС типа 1; описана клиническая картина от острой до хронической рубцовой стадии; лучшая скорректированная острота зрения в конце наблюдения только у шести пациентов была 0,6 и выше; у 12 из 69 пациентов наблюдалось помутнение хрусталика как проявление гипопаратиреоза. Авторы пришли к выводу, что хронический двусторонний кератит является проявлением АПС типа 1. Они рекомендовали офтальмологам при диагностике двустороннего хронического кератита с симптомами интенсивной светобоязни, блефароспазма, слезотечения в сочетании с кандидозом слизистой кожи либо с гипопаратиреозом направлять такого пациента на консультацию эндокринолога для исключения АПС типа 1 [48].

M. Shah et al. предположили, что кератопатия, связанная с АПС типа 1, является вторичной по отношению к дефициту лимбальных стволовых клеток [49]. По-

верхностная неоваскуляризация лимба часто начинается сверху и в итоге затрагивает весь лимб и распространяется по центру с утерей палисад Фогта. Регистрируется диффузное субэпителиальное рубцевание, которое в ряде случаев напоминает субэпителиальные узелки. Центральная или парацентральная роговица может оставаться прозрачной в течение многих лет, но со временем и эта область также становится васкуляризованной с развитием субэпителиального рубцевания. Авторы отмечали позднее окрашивание флуоресцеином, что характерно для дефицита стволовых клеток [49]. Установлению диагноза дефицита лимбальных стволовых клеток в значительной степени помогает характер окрашивания флуоресцеином эпителия конъюнктивы. В кобальтово-синем свете флуоресцеин позволяет обнаружить как наличие аномальных эпителиальных клеток, так и характер их распределения. В отличие от дефектов эпителия, которые немедленно окрашиваются флуоресцеином, краситель диффундирует в параклеточное пространство конъюнктивизированной поверхности, и аномальное замедленное окрашивание наблюдается через 10 или более минут после инстилляцией флуоресцеина при дефиците лимбальных стволовых клеток [53, 54]. Дефицит лимбальных стволовых клеток представляет собой заболевание поверхности глаза, вызванное уменьшением популяции и/или функции эпителиальных стволовых клеток/клеток-предшественников роговицы, что приводит к неспособности поддерживать нормальный гомеостаз эпителия роговицы. Заболевание характеризуется конъюнктивализацией (т. е. замещением нормального эпителия роговицы эпителием конъюнктивы) и/или другими признаками эпителиальной дисфункции, такими как стойкие или повторяющиеся эпителиальные дефекты с реваскуляризацией или без неё, воспаление глазной поверхности и рубцевание. Частые последствия – ухудшение зрения и дискомфорт, ведущие к снижению качества жизни, связанного с состоянием здоровья. Дефицит лимбальных стволовых клеток может проявляться отдельно или быть связан с аномалиями других компонентов глазной поверхности, прежде всего конъюнктивы. В качестве потенциального лечения пациентов с кератопатией АПС типа 1 обсуждается трансплантация стволовых клеток кератолибального аллотрансплантата [55]. В 2019 г. был опубликован консенсус «Global consensus on the definition, classification, diagnosis and staging of limbal stem cell deficiency», объединяющий основные дефиниции по вопросу дефицита лимбальных стволовых клеток. Представленная в нём классификация этиологических причин недостаточности лимбальных стволовых клеток отдельным пунктом включает аутоиммунную полиэндокринопатию, кандидоз, эктодермальную дистрофию или дисплазию – АПС типа 1 [55].

P.Y. Wu et al. представили клиническое наблюдение и, вероятно, впервые описали нейротрофический кератит у пациентки 27 лет с АПС типа 1, который включал гипотиреоз, гипопаратиреоз, алопецию, надпочечниковую недостаточность и гипогонадотропный гипогонадизм. У неё в течение 13 лет наблюдалось поражение

роговицы в виде кератита с эрозиями. При проведении конфокальной микроскопии *in vivo* была подтверждена значительная аномалия суббазальных и стромальных нервов роговицы в обоих глазах у пациентки. Плоские эпителиальные клетки в самом поверхностном слое роговицы имели удлинённую форму и тенденцию к лёгкому отслоению, что указывало на недостаточную дифференцировку эпителиального слоя роговицы. Суббазальное нервное сплетение было извилистым и узловатым; оно потеряло параллельность в правом глазу и стало коротким и сегментированным в левом глазу. В обоих глазах пучки стромальных нервов стали очень тонкими и извилистыми и значительно отличались от толстых стромальных нервных пучков в нормальной роговице. В эндотелиальном слое роговицы значительных изменений не фиксировалось. В результате было диагностировано поражение роговицы, вызванное сухим глазом с тяжёлой формой нейротрофического кератита [56].

Нервы роговицы имеют решающее значение для поддержания здоровья поверхности глаза [57]; в то же время мало что известно о механизме денервации или степени, в которой изменённая иннервация функционально связана с воспалением и/или изменённой дифференцировкой корнеолибального эпителия. Механизм повреждения роговицы при АПС типа 1, связанного с нарушением трофического действия нервов роговицы, достаточно убедительно показали F.Y. Chen et al. в своей экспериментальной работе. Так, у мышей с дефицитом гена *AIRE* развивалась спонтанная экзокринопатия, опосредованная CD4⁺ T-клетками, и синдром сухого глаза с дефицитом влаги, которые были связаны с потерей нервов, иннервирующих роговицу и слёзную железу. Изменения иннервации и секреции слёзной жидкости сопровождалась повышенной пролиферацией базальных клеток эпителия роговицы, лимбальным расширением клеток-предшественников, усилением васкуляризации периферической роговицы и снижением невральности функции в слёзной железе. Кроме того, была обнаружена значительная потеря секреторных ацинарных клеток в слёзной железе, что позволило авторам предположить, что ацинарные клетки являются также основной мишенью заболевания. Местное применение офтальмологических стероидов эффективно восстановило иннервацию роговицы у мышей с дефицитом *AIRE*, тем самым функционально связывая потерю невральности функции с местным воспалением в условиях сухого глаза с дефицитом влаги. Эти данные дали важную информацию о взаимосвязи между хроническим воспалением и нейропатическими изменениями при аутоиммунно-опосредованном сухом глазе [58]. Таким образом, можно предполагать, что в генезе повреждения роговицы у пациентов с АПС типа 1 играет значимую роль не только дефицит лимбальных клеток, но и повреждение нервов, иннервирующих роговицу, и слёзных желёз с формированием сухого глаза.

В Российской Федерации Е. Орловой и соавт. было проведено обследование большой когорты (112 пациентов) с АПС типа 1. По их данным, поражения глаз включали сухость глаз, кератит, хронический блефарит, потерю

ресниц и птоз. У девяти пациентов наблюдался приобретённый птоз без присутствия антител к рецепторам ацетилхолина; гипопаратиреоз был диагностирован у шести из девяти пациентов с птозом. Средний возраст установления диагноза составил 8 лет (от 1 до 15 лет). Выраженность птоза варьировала, но не требовала хирургической коррекции ни в одном случае; средний период наблюдения с момента появления птоза составил 8 лет (от 3 до 31 года). Авторы предполагают, что птоз связан с основным заболеванием у пациентов АПС типа 1. Пигментная дистрофия сетчатки выявлена у четырёх пациентов [21].

Ретинопатии аутоиммунного генеза представляют собой гетерогенную и часто недостаточно диагностируемую группу дегенеративных заболеваний сетчатки, вызывающих потерю зрения. В то же время они регистрируются у пациентов с АПС типа 1. Поскольку данное заболевание редкое, а ретинопатия наблюдается не у всех пациентов, отдельные наблюдения и серии случаев представляют несомненный интерес с позиции описания как клинических проявлений, так и оптимальных методов диагностики. Так, в 2015 г. были опубликованы результаты ретроспективной серии наблюдений пяти молекулярно-подтверждённых случаев АПС типа 1 с поражением глаз в возрасте от 19 месяцев до 44 лет; средний период наблюдения – 8 лет. Были проанализированы истории болезни, анамнез поражения глаз, оценка тестирования полей зрения, электроретинограммы и результаты исследования антиретиальных антител. Во всех случаях наблюдались периферические пигментные изменения сетчатки; атрофия жёлтого пятна отмечена в 80 % случаев. Наиболее частой особенностью при проведении оптической когерентной томографии в спектральной области было нарушение внешней ограничивающей мембраны и полосы эллипсоида внутреннего сегмента, а также сужение полей зрения ($n = 3$). Электроретинограмма была аномальной во всех случаях; но относительное вовлечение в патологический процесс палочек и колбочек различалось. У четырёх пациентов определялись антиретиальные антитела. Таким образом, S. Bourgault et al. пришли к выводу, что дегенерация фоторецепторов является частью фенотипа АПС типа 1, и наличие антиретиальных антител убедительно подтверждает этиологию аналогичную этиологии непаранеопластической аутоиммунной ретинопатии. Периодическая оценка и визуализация сетчатки, тестирование полей зрения и электроретинограммы могут помочь в мониторинге ретинопатии у пациентов, страдающих АПС типа 1 [59].

В 2021 г. H. Sakaguchi et al. описали клинический случай 2-летней японской пациентки, у которой первыми проявлениями генетически доказанного АПС типа 1 были аутоиммунный гепатит с острой печёночной недостаточностью, а также аутоиммунная ретинопатия, связанная с антителами против регенерина. У ребёнка отсутствовало восприятие света в правом глазу и 5/20 в левом глазу с эксцентрической фиксацией и экзотропией в правом глазу. Обследование глазного дна показало ослабление визуализации сосудов, бледность дис-

ка зрительного нерва и пигментные изменения сетчатки обоих глаз. Макулярная оптическая когерентная томография продемонстрировала заметное разрушение внешней ограничивающей мембраны с эллипсоидной зоной в обоих глазах и небольшие фовеальные кисты в левом глазу. Скотопические и фотопические электроретинограммы не показали ни в одном случае регистрируемых ответов. Исследование аутофлуоресценции глазного дна в сверхшироком поле показало тонкое кольцо чрезмерной аутофлуоресценции в парафовеальных областях обоих глаз, а оптическая когерентная томография в сверхшироком поле продемонстрировала диффузное истончение сетчатки в обоих глазах с потерей их внешних структур. Выявлялись положительные антитела против рековерина и отсутствовали антитела против альфа-энолазы. Комплексное обследование не выявило злокачественного новообразования. На основании вышеуказанных офтальмологических и серологических данных пациентке был установлен диагноз двусторонней аутоиммунной ретинопатии [60].

Действительно, кератопатия и ретинопатия могут быть тяжёлыми проявлениями АПС типа 1. Может наблюдаться неоднородное поражение роговицы, начиная от минимального окрашивания поверхностных участков и заканчивая тяжёлым рубцеванием стромы с глубокой неоваскуляризацией роговицы. Эта фенотипическая гетерогенность, наблюдаемая даже у пациентов с идентичными мутациями *AIRE*, свидетельствует о плохой корреляции генотип-фенотип. У пациентов с ретинопатией во всех случаях отмечаются периферические пигментные изменения, но с неоднородной степенью тяжести, от изолированной пятнистой атрофии пигментного эпителия сетчатки до пигментного ретинита глазного дна. В большинстве случаев обнаруживается атрофия жёлтого пятна с потерей зрения, причём тяжесть офтальмологических симптомов не коррелирует с тяжестью системных проявлений. Прогрессирующая кератопатия и/или ретинопатия могут привести к серьёзной потере зрения и выраженному болевому синдрому у пациентов с АПС типа 1, что обуславливает необходимость динамического наблюдения пациентов офтальмологом [61].

Одним из важных осложнений гипопаратиреоза, в том числе и при АПС типа 1, является развитие катаракты у пациентов. Русский офтальмолог С.Н. Ложечников, вероятно, был первым, кто сообщил в 1872 г. о 15 случаях двусторонней катаракты у пациентов от 16 до 37 лет; у 14 из них наблюдалась тетания на момент обследования, у некоторых пациентов в анамнезе имелись спазмы клонических мышц, предшествовавших ухудшению зрения. Он предположил связь развития катаракты с тетанией. В 1883 г. Schmidt-Rimpler сообщил о 27 случаях двусторонней катаракты у пациентов в возрасте от 16 до 48 лет, у шести из которых были мышечные судороги [62]. Катаракта – частое проявление хронического гипопаратиреоза, её диагностируют в 27–55 % случаев [63]. В датском когортном исследовании пациенты с гипопаратиреозом, причиной которого являлись нехирургические вмешательства, имели повы-

шенный риск ухудшения зрения вследствие катаракты (ОР – 4,21; 95% ДИ: 2,13–8,34) по сравнению с контрольной группой. В среднем у пациентов была диагностирована катаракта в возрасте 53 лет (95% ДИ: 45–61), тогда как средний возраст в контрольной группе составлял 60 лет (95% ДИ: 49–73 года) [64]. В норме ПТГ увеличивает выведение фосфатов почками. Вследствие дефицита ПТГ пациенты с гипопаратиреозом имеют повышенный уровень фосфата в плазме и повышенный уровень кальций-фосфатного продукта, что, вероятно, объясняет повышенный риск катаракты из-за отложений кристаллов фосфата кальция в хрусталике [64]. Лечение высокими дозами кальция и активного витамина D может увеличить кальций-фосфатный продукт, который может вызвать образование кристаллов фосфата кальция в хрусталике глаза [65]. В генезе формирования катаракты при гипокальциемических судорогах также обсуждается значение нарушений функции ионных каналов хрусталика, агрегации белков, клеточной структуры хрусталика, в большом колебании индекса рефракции, что увеличивает рассеивание света и уменьшает прозрачность хрусталика [66]. Вероятно, гиперфосфатемия играет основную роль в эктопической минерализации мягких тканей (сосудистой сети, головного мозга, почек и других органов) [67].

Таким образом, АПС типа 1 представляет собой гетерогенную группу редких заболеваний, характеризующихся аутоиммунной активностью в отношении более чем одного эндокринного или неэндокринного органа. Фенотипическая экспрессия АПС типа 1 демонстрирует широкую вариабельность клинических проявлений. Ввиду этой неоднородности клинических проявлений ранняя диагностика АПС типа 1 может быть сложной задачей и часто приводит к значительной её задержке. Поэтому наличие даже одного компонента АПС типа 1, особенно у детей, должно побуждать к тщательному исследованию других признаков и симптомов заболевания, включая генетические и иммунологические тесты. Это позволит провести раннюю диагностику и предотвратить опасные для жизни пациента осложнения. Несмотря на проводимые исследования, в изучении патогенеза и назначении лечения при АПС типа 1 остаётся много нерешённых вопросов, что требует дальнейшего изучения проблемы. При проведении анализа литературы не было обнаружено единых критериев диагностики и оказания помощи больным аутоиммунной патологией глаз при АПС типа 1. В будущем необходимы дополнительные исследования для того, чтобы глубже понять специфические повреждения органов у *AIRE*-зависимой иммунной толерантности с целью разработки новых скрининговых, диагностических и прогностических инструментов, а также унифицированных подходов к лечению. Клиницисты различных специальностей должны владеть актуальной информацией о данном заболевании. Подозрение или установление диагноза АПС типа 1 требует пожизненного ведения и структурированного последующего наблюдения пациентов с привлечением многопрофильной команды врачей-специалистов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med*. 1990; 322(26): 1829-1836. doi: 10.1056/NEJM199006283222601
2. Buzi F, Badolato R, Mazza C, Giliani S, Notarangelo LD, Radetti G, et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome: Time to review diagnostic criteria? *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(7): 3146-3148. doi: 10.1210/jc.2002-021495
3. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, Kudoh J, Minoshima S, Heino M, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet*. 1997; 17(4): 393-398. doi: 10.1038/ng1297-393
4. 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; 17(4): 399-403. doi: 10.1038/ng1297-399
5. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(8): 2843-2850. doi: 10.1210/jc.2005-2611
6. Derbinski J, Schulte A, Kyewski B, Klein L. Promiscuous gene expression in medullary thymic epithelial cells mirrors the peripheral self. *Nat Immunol*. 2001; 2(11): 1032-1039. doi: 10.1038/ni723
7. Kyewski B, Derbinski J, Gotter J, Klein L. Promiscuous gene expression and central T-cell tolerance: More than meets the eye. *Trends Immunol*. 2002; 23(7): 364-371. doi: 10.1016/s1471-4906(02)02248-2
8. Kyewski B, Derbinski J. Self-representation in the thymus: An extended view. *Nat Rev Immunol*. 2004; 4(9): 688-698. doi: 10.1038/nri1436
9. Kyewski B, Klein L. A central role for central tolerance. *Annu Rev Immunol*. 2006; 24: 571-606. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115601
10. Ramsey C, Winqvist O, Puhakka L, Halonen M, Moro A, Kämpe O, et al. Aire deficient mice develop multiple features of APECED phenotype and show altered immune response. *Hum Mol Genet*. 2002; 11(4): 397-409. doi: 10.1093/hmg/11.4.397
11. Anderson MS, Venanzi ES, Klein L, Chen Z, Berzins SP, Turley SJ, et al. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the Aire protein. *Science*. 2002; 298(5597): 1395-1401. doi: 10.1126/science.1075958
12. Liston A, Lesage S, Wilson J, Peltonen L, Goodnow CC. Aire regulates negative selection of organ-specific T cells. *Nat Immunol*. 2003; 4(4): 350-354. doi: 10.1038/ni906
13. Kuroda N, Mitani T, Takeda N, Ishimaru N, Arakaki R, Hayashi Y, et al. Development of autoimmunity against transcriptionally unrepressed target antigen in the thymus of Aire-deficient mice. *J Immunol*. 2005; 174(4): 1862-1870. doi: 10.4049/jimmunol.174.4.1862
14. Anderson MS, Venanzi ES, Chen Z, Berzins SP, Benoist C, Mathis D. The cellular mechanism of Aire control of T cell tolerance. *Immunity*. 2005; 23(2): 227-239. doi: 10.1016/j.immuni.2005.07.005

15. Malchow S, Leventhal DS, Nishi S, Fischer BI, Shen L, Paner GP, et al. Aire-dependent thymic development of tumor-associated regulatory T cells. *Science*. 2013; 339(6124): 1219-1224. doi: 10.1126/science.1233913
16. Kisand K, Peterson P. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy: Known and novel aspects of the syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2011; 1246: 77-91. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06308.x
17. Sato K, Nakajima K, Imamura H, Deguchi T, Horinouchi S, Yamazaki K, et al. 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; 49(6): 625-633. doi: 10.1507/endocrj.49.625
18. 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; 99(18): e20000. doi: 10.1097/MD.00000000000020000
19. Constantine GM, Lionakis MS. Lessons from primary immunodeficiencies: Autoimmune regulator and autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Immunol Rev*. 2019; 287(1): 103-120. doi: 10.1111/imr.12714
20. Bruserud Ø, Oftedal BE, Wolff AB, Husebye ES. AIRE-mutations and autoimmune disease. *Curr Opin Immunol*. 2016; 43: 8-15. doi: 10.1016/j.coi.2016.07.003
21. Orlova EM, Sozaeva LS, Kareva MA, Oftedal BE, Wolff AB, Breivik L, et al. Expanding the phenotypic and genotypic landscape of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(9): 3546-3556. doi: 10.1210/jc.2017-00139
22. Garelli S, Dalla Costa M, Sabbadin C, Barollo S, Rubin B, Scarpa R, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: An Italian survey on 158 patients. *J Endocrinol Invest*. 2021; 44(1): 2493-2510. doi: 10.1007/s40618-021-01585-6
23. Cervato S, Mariniello B, Lazzarotto F, Morlin L, Zanchetta R, Radetti G, et al. Evaluation of the autoimmune regulator (AIRE) gene mutations in a cohort of Italian patients with autoimmune-polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy (APECED) and in their relatives. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 70(3): 421-428. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03318.x
24. Larosa MDP, Mackenzie R, Burne P, Garelli S, Barollo S, Masiero S, et al. Assessment of autoantibodies to interferon- ω in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Using a new immunoprecipitation assay. *Clin Chem Lab Med*. 2017; 55(7): 1003-1012. doi: 10.1515/cclm-2016-0615
25. Buzi F, Badolato R, Mazza C, Giliani S, Notarangelo LD, Radetti G, et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome: Time to review diagnostic criteria? *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(7): 3146-3148. doi: 10.1210/jc.2002-021495
26. Meager A, Visvalingam K, Peterson P, Möll K, Murumägi A, Krohn K, et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med*. 2006; 3(7): 1152-1164. doi: 10.1371/journal.pmed.0030289
27. Oftedal BE, Bøe Wolff AS, Bratland E, Kämpe O, Perheentupa J, Myhre AG, et al. Radioimmunoassay for autoantibodies against interferon omega; its use in the diagnosis of autoimmune polyendocrine syndrome type I. *Clin Immunol*. 2008; 129(1): 163-169. doi: 10.1016/j.clim.2008.07.002
28. Meloni A, Furcas M, Cetani F, Marcocci C, Falorni A, Perniola R, et al. Autoantibodies against type I interferons as an additional diagnostic criterion for autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(11): 4389-4397. doi: 10.1210/jc.2008-0935
29. Mazza C, Buzi F, Ortolani F, Vitali A, Natarangelo LD, Weber G, et al. Clinical heterogeneity and diagnostic delay of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *Clin Immunol*. 2011; 139(1): 6-11. doi: 10.1016/j.clim.2010.12.021
30. Ferre EMN, Rose SR, Rosenzweig SD, Burbelo PD, Romito KR, Niemela JE, et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *JCI Insight*. 2016; 1(13): e88782. doi: 10.1172/jci.insight.88782
31. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med*. 1990; 322(26): 1829-1836. doi: 10.1056/NEJM199006283222601
32. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(4): 1049-1055. doi: 10.1210/jcem.83.4.4682
33. Трошина В.В., Гребенникова Т.А., Белая Ж.Е. Клинический случай поздней манифестации первичной надпочечниковой недостаточности в рамках аутоиммунного полигlandулярного синдрома 1-го типа. *Альманах клинической медицины*. 2019; 47(2): 175-179. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-017
34. Pazderska A, Pearce SH. Adrenal insufficiency – recognition and management. *Clin Med (Lond)*. 2017; 17(3): 258-262. doi: 10.7861/clinmedicine.17-3-258
35. Hellesen A, Bratland E, Husebye ES. Autoimmune Addison's disease – An update on pathogenesis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018; 79(3): 157-163. doi: 10.1016/j.ando.2018.03.008
36. Matteson KJ, Picado-Leonard J, Chung BC, Mohandas TK, Miller WL. Assignment of the gene for adrenal P450c17 (steroid 17 α -hydroxylase/17,20 lyase) to human chromosome 10. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 63(3): 789-791. doi: 10.1210/jcem-63-3-789
37. Uibo R, Aavik E, Peterson P, Perheentupa J, Aranko S, Pelkonen R, et al. Autoantibodies to cytochrome P450 enzymes P450sc, P450c17, and P450c21 in autoimmune polyglandular disease types I and II and in isolated Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78(2): 323-328. doi: 10.1210/jcem.78.2.8106620
38. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(2): 364-389. doi: 10.1210/jc.2015-1710
39. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, Castinetti F, Chabre O, et al. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018; 79(1): 1-22. doi: 10.1016/j.ando.2017.12.001
40. Еремкина А.К., Ковалева Е.В. Гипопаратиреоз: этиология, клиническая картина, современные методы диагностики и лечения. *Альманах клинической медицины*. 2016; 44(4): 477-492. doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-477-492
41. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173(2): G1-G20. doi: 10.1530/EJE-15-0628

42. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(6): 1722-1736. doi: 10.1210/clinem/dgaa113
43. Rubin MR. Recent advances in understanding and managing hypoparathyroidism. *F1000Res.* 2020; 9: F1000 Faculty Rev-766. doi: 10.12688/f1000research.22717.1
44. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, et al. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(10): 2317-2337. doi: 10.1002/jbmr.483
45. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *New Engl J Med.* 1990; 322(26): 1829-1836. doi: 10.1056/NEJM199006283222601
46. Chascsa DM, Ferré EMN, Hadjiyannis Y, Alao H, Nataraajan M, Quinones M, et al. APECED-associated hepatitis: clinical, biochemical, histological and treatment data from a large, predominantly American cohort. *Hepatology.* 2021; 73(3): 1088-1104. doi: 10.1002/hep.31421
47. Borchers J, Pukkala E, Mäkitie O, Laakso S. Patients with APECED have increased early mortality due to endocrine causes, malignancies and infections. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(6): e2207-e2213. doi: 10.1210/clinem/dgaa140
48. Merenmies L, Tarkkanen A. Chronic bilateral keratitis in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED). A long-term follow-up and visual prognosis. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000; 78(5): 532-535. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078005532.x
49. Shah M, Holland E, Chan CC. Resolution of autoimmune polyglandular syndrome-associated keratopathy with keratolimbal stem cell transplantation: Case report and historical literature review. *Cornea.* 2007; 26(5): 632-635. doi: 10.1097/ICO.0b013e3180415d1a
50. Thorpe E, Handley H. Chronic tetany and chronic mycelial stomatitis in a child aged four and one-half years. *Am J Dis Child.* 1929; 38(2): 328-338. doi: 10.1001/archpedi.1929.01930080104011
51. Gass JD. The syndrome of keratoconjunctivitis, superficial moniliasis, idiopathic hypoparathyroidism and Addison's disease. *Am J Ophthalmol.* 1962; 54(4): 660-674. doi: 10.1016/0002-9394(62)92198-0
52. Wagman RD, Kazdan JJ, Kooh SW, Fraser D. Keratitis associated with the multiple endocrine deficiency, autoimmune disease, and candidiasis syndrome. *Am J Ophthalmol.* 1987; 103(4): 569-575. doi: 10.1016/s0002-9394(14)74281-3
53. Solomon A, Ellies P, Anderson DF, Touhami A, Grueterich M, Espana EM, et al. Long-term outcome of keratolimbal allograft with or without penetrating keratoplasty for total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology.* 2002; 109(6): 1159-1166. doi: 10.1016/s0161-6420(02)00960-0
54. Dua HS, Gomes JA, Singh A. Corneal epithelial wound healing. *Br J Ophthalmol.* 1994; 78(5): 401-408. doi: 10.1136/bjo.78.5.401
55. Deng SX, Borderie V, Chan CC, Dana R, Figueiredo FC, Gomes JAP, et al. Global consensus on definition, classification, diagnosis, and staging of limbal stem cell deficiency. *Cornea.* 2019; 38(3): 364-375. doi: 10.1097/ICO.0000000000001820
56. Wu PY, Chang HW, Chen WL. Neurotrophic keratitis in autoimmune polyglandular syndrome type 1: A case report. *BMC Ophthalmol.* 2021; 21(1): 17. doi: 10.1186/s12886-020-01770-w
57. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res.* 2003; 76(5): 521-542. doi: 10.1016/s0014-4835(03)00050-2
58. Chen FY, Lee A, Ge S, Nathan S, Knox SM, McNamara NA. Aire-deficient mice provide a model of corneal and lacrimal gland neuropathy in Sjögren's syndrome. *PLoS One.* 2017; 12(9): e0184916. doi: 10.1371/journal.pone.0184916
59. Baril C, Vincent A, Héon E, Ali A, MacDonald I, Lueder GT, et al. Retinal degeneration in autoimmune polyglandular syndrome type 1: A case series. *Br J Ophthalmol.* 2015; 99(11): 1536-1542. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305897
60. Sakaguchi H, Mizuochi T, Haruta M, Takase R, Yoshida S, Yamashita Y, et al. AIRE gene mutation presenting at age 2 years with autoimmune retinopathy and steroid-responsive acute liver failure: A case report and literature review. *Front Immunol.* 2021; 12: 687280. doi: 10.3389/fimmu.2021.687280
61. Couturier A, Brézin AP. Ocular manifestations of autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016; 27(6): 505-513. doi: 10.1097/ICU.0000000000000306
62. O'Brien CS. The cataract of post-operative tetany with report of three cases. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1931; 29: 100-139.
63. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, Hannan FM, Clarke BL, Rejnmark L, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3: 17055. doi: 10.1038/nrdp.2017.55
64. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: A nationwide case finding study. *J Bone Miner Res.* 2015; 30(9): 1738-1744. doi: 10.1002/jbmr.2501
65. Kim SH, Rhee Y, Kim YM, Won YJ, Noh J, Moon H, et al. Prevalence and complications of nonsurgical hypoparathyroidism in Korea: A nationwide cohort study. *PLoS One.* 2020; 15(5): e0232842. doi: 10.1371/journal.pone.0232842
66. Мальчугина А.А., Атарщиков Д.С., Липатов Д.В., Мельниченко Г.А. Гипопаратиреоз и катаракта. *Клиническая и экспериментальная тиреология.* 2009; 5(4): 9-14. doi: 10.14341/ket2009549-14
67. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, et al. Presentation of hypoparathyroidism: Etiologies and clinical features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(6): 2300-2312. doi: 10.1210/jc.2015-3909

REFERENCES

1. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med.* 1990; 322(26): 1829-1836. doi: 10.1056/NEJM199006283222601
2. Buzi F, Badolato R, Mazza C, Giliani S, Notarangelo LD, Radetti G, et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome: Time to review diagnostic criteria? *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(7): 3146-3148. doi: 10.1210/jc.2002-021495
3. Nagamine K, Peterson P, Scott HS, Kudoh J, Minoshima S, Heino M, et al. Positional cloning of the APECED gene. *Nat Genet.* 1997; 17(4): 393-398. doi: 10.1038/ng1297-393
4. 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; 17(4): 399-403. doi: 10.1038/ng1297-399

5. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(8): 2843-2850. doi: 10.1210/jc.2005-2611
6. Derbinski J, Schulte A, Kyewski B, Klein L. Promiscuous gene expression in medullary thymic epithelial cells mirrors the peripheral self. *Nat Immunol.* 2001; 2(11): 1032-1039. doi: 10.1038/ni723
7. Kyewski B, Derbinski J, Gotter J, Klein L. Promiscuous gene expression and central T-cell tolerance: More than meets the eye. *Trends Immunol.* 2002; 23(7): 364-371. doi: 10.1016/s1471-4906(02)02248-2
8. Kyewski B, Derbinski J. Self-representation in the thymus: An extended view. *Nat Rev Immunol.* 2004; 4(9): 688-698. doi: 10.1038/nri1436
9. Kyewski B, Klein L. A central role for central tolerance. *Annu Rev Immunol.* 2006; 24: 571-606. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115601
10. Ramsey C, Winqvist O, Puhakka L, Halonen M, Moro A, Kämpe O, et al. Aire deficient mice develop multiple features of APECED phenotype and show altered immune response. *Hum Mol Genet.* 2002; 11(4): 397-409. doi: 10.1093/hmg/11.4.397
11. Anderson MS, Venanzi ES, Klein L, Chen Z, Berzins SP, Turley SJ, et al. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the Aire protein. *Science.* 2002; 298(5597): 1395-1401. doi: 10.1126/science.1075958
12. Liston A, Lesage S, Wilson J, Peltonen L, Goodnow CC. Aire regulates negative selection of organ-specific T cells. *Nat Immunol.* 2003; 4(4): 350-354. doi: 10.1038/ni906
13. Kuroda N, Mitani T, Takeda N, Ishimaru N, Arakaki R, Hayashi Y, et al. Development of autoimmunity against transcriptionally unrepressed target antigen in the thymus of Aire-deficient mice. *J Immunol.* 2005; 174(4): 1862-1870. doi: 10.4049/jimmunol.174.4.1862
14. Anderson MS, Venanzi ES, Chen Z, Berzins SP, Benoist C, Mathis D. The cellular mechanism of Aire control of T cell tolerance. *Immunity.* 2005; 23(2): 227-239. doi: 10.1016/j.immuni.2005.07.005
15. Malchow S, Leventhal DS, Nishi S, Fischer BI, Shen L, Paner GP, et al. Aire-dependent thymic development of tumor-associated regulatory T cells. *Science.* 2013; 339(6124): 1219-1224. doi: 10.1126/science.1233913
16. Kisand K, Peterson P. Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy: Known and novel aspects of the syndrome. *Ann NY Acad Sci.* 2011; 1246: 77-91. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06308.x
17. Sato K, Nakajima K, Imamura H, Deguchi T, Horinouchi S, Yamazaki K, et al. 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; 49(6): 625-633. doi: 10.1507/endocrj.49.625
18. 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; 99(18): e20000. doi: 10.1097/MD.00000000000020000
19. Constantine GM, Lionakis MS. Lessons from primary immunodeficiencies: Autoimmune regulator and autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Immunol Rev.* 2019; 287(1): 103-120. doi: 10.1111/imr.12714
20. Bruserud Ø, Oftedal BE, Wolff AB, Husebye ES. AIRE-mutations and autoimmune disease. *Curr Opin Immunol.* 2016; 43: 8-15. doi: 10.1016/j.coi.2016.07.003
21. Orlova EM, Sozaeva LS, Kareva MA, Oftedal BE, Wolff AB, Breivik L, et al. Expanding the phenotypic and genotypic landscape of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(9): 3546-3556. doi: 10.1210/jc.2017-00139
22. Garelli S, Dalla Costa M, Sabbadin C, Barollo S, Rubin B, Scarpa R, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: An Italian survey on 158 patients. *J Endocrinol Invest.* 2021; 44(1): 2493-2510. doi: 10.1007/s40618-021-01585-6
23. Cervato S, Mariniello B, Lazzarotto F, Morlin L, Zanchetta R, Radetti G, et al. Evaluation of the autoimmune regulator (AIRE) gene mutations in a cohort of Italian patients with autoimmune-polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal-dystrophy (APECED) and in their relatives. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009; 70(3): 421-428. doi: 10.1111/j.1365-2265.2008.03318.x
24. Larosa MDP, Mackenzie R, Burne P, Garelli S, Barollo S, Masiero S, et al. Assessment of autoantibodies to interferon- ω in patients with autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Using a new immunoprecipitation assay. *Clin Chem Lab Med.* 2017; 55(7): 1003-1012. doi: 10.1515/cclm-2016-0615
25. Buzi F, Badolato R, Mazza C, Giliani S, Notarangelo LD, Radetti G, et al. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome: Time to review diagnostic criteria? *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(7): 3146-3148. doi: 10.1210/jc.2002-021495
26. Meager A, Visvalingam K, Peterson P, Möll K, Murumägi A, Krohn K, et al. Anti-interferon autoantibodies in autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *PLoS Med.* 2006; 3(7): 1152-1164. doi: 10.1371/journal.pmed.0030289
27. Oftedal BE, Bøe Wolff AS, Bratland E, Kämpe O, Perheentupa J, Myhre AG, et al. Radioimmunoassay for autoantibodies against interferon omega; its use in the diagnosis of autoimmune polyendocrine syndrome type I. *Clin Immunol.* 2008; 129(1): 163-169. doi: 10.1016/j.clim.2008.07.002
28. Meloni A, Furcas M, Cetani F, Marcocci C, Falorni A, Perniola R, et al. Autoantibodies against type I interferons as an additional diagnostic criterion for autoimmune polyendocrine syndrome type I. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(11): 4389-4397. doi: 10.1210/jc.2008-0935
29. Mazza C, Buzi F, Ortolani F, Vitali A, Natarangelo LD, Weber G, et al. Clinical heterogeneity and diagnostic delay of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome. *Clin Immunol.* 2011; 139(1): 6-11. doi: 10.1016/j.clim.2010.12.021
30. Ferre EMN, Rose SR, Rosenzweig SD, Burbelo PD, Romito KR, Niemela JE, et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *JCI Insight.* 2016; 1(13): e88782. doi: 10.1172/jci.insight.88782
31. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *N Engl J Med.* 1990; 322(26): 1829-1836. doi: 10.1056/NEJM199006283222601
32. Betterle C, Greggio NA, Volpato M. Autoimmune polyglandular syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(4): 1049-1055. doi: 10.1210/jcem.83.4.4682
33. Troshina VV, Grebennikova TA, Belaya ZhE. A case of late manifestation of primary adrenal insufficiency in the autoimmune

- polyglandular syndrome type 1. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019; 47(2): 175-179. (In Russ.).
34. Pazderska A, Pearce SH. Adrenal insufficiency – recognition and management. *Clin Med (Lond)*. 2017; 17(3): 258-262. doi: 10.7861/clinmedicine.17-3-258
 35. Hellesen A, Bratland E, Husebye ES. Autoimmune Addison's disease – An update on pathogenesis. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018; 79(3): 157-163. doi: 10.1016/j.ando.2018.03.008
 36. Matteson KJ, Picado-Leonard J, Chung BC, Mohandas TK, Miller WL. Assignment of the gene for adrenal P450c17 (steroid 17 α -hydroxylase/17,20 lyase) to human chromosome 10. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986; 63(3): 789-791. doi: 10.1210/jcem-63-3-789
 37. Uibo R, Aavik E, Peterson P, Perheentupa J, Aranko S, Pelkonen R, et al. Autoantibodies to cytochrome P450 enzymes P450scc, P450c17, and P450c21 in autoimmune polyglandular disease types I and II and in isolated Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994; 78(2): 323-328. doi: 10.1210/jcem.78.2.8106620
 38. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(2): 364-389. doi: 10.1210/jc.2015-1710
 39. Reznik Y, Barat P, Bertherat J, Bouvattier C, Castinetti F, Chabre O, et al. SFE/SFEDP adrenal insufficiency French consensus: Introduction and handbook. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018; 79(1): 1-22. doi: 10.1016/j.ando.2017.12.001
 40. Eremkina AK, Kovaleva EV. Hypoparathyroidism: etiology, clinical manifestation, current diagnostics and treatment. *Almanac of Clinical Medicine*. 2016; 44(4): 477-492. (In Russ.). doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-4-477-492
 41. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173(2): G1-G20. doi: 10.1530/EJE-15-0628
 42. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(6): 1722-1736. doi: 10.1210/clinem/dgaa113
 43. Rubin MR. Recent advances in understanding and managing hypoparathyroidism. *F1000Res*. 2020; 9: F1000 Faculty Rev-766. doi: 10.12688/f1000research.22717.1
 44. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, et al. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res*. 2011; 26(10): 2317-2337. doi: 10.1002/jbmr.483
 45. Ahonen P, Myllärniemi S, Sipilä I, Perheentupa J. Clinical variation of autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED) in a series of 68 patients. *New Engl J Med*. 1990; 322(26): 1829-1836. doi: 10.1056/NEJM199006283222601
 46. Chascsa DM, Ferré EMN, Hadjiyannis Y, Alao H, Nataraajan M, Quinones M, et al. APECED-associated hepatitis: clinical, biochemical, histological and treatment data from a large, predominantly American cohort. *Hepatology*. 2021; 73(3): 1088-1104. doi: 10.1002/hep.31421
 47. Borchers J, Pukkala E, Mäkitie O, Laakso S. Patients with APECED have increased early mortality due to endocrine causes, malignancies and infections. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(6): e2207-e2213. doi: 10.1210/clinem/dgaa140
 48. Merenmies L, Tarkkanen A. Chronic bilateral keratitis in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED). A long-term follow-up and visual prognosis. *Acta Ophthalmol Scand*. 2000; 78(5): 532-535. doi: 10.1034/j.1600-0420.2000.078005532.x
 49. Shah M, Holland E, Chan CC. Resolution of autoimmune polyglandular syndrome-associated keratopathy with keratolimbal stem cell transplantation: Case report and historical literature review. *Cornea*. 2007; 26(5): 632-635. doi: 10.1097/ICO.0b013e3180415d1a
 50. Thorpe E, Handley H. Chronic tetany and chronic mycelial stomatitis in a child aged four and one-half years. *Am J Dis Child*. 1929; 38(2): 328-338. doi: 10.1001/archpedi.1929.01930080104011
 51. Gass JD. The syndrome of keratoconjunctivitis, superficial moniliasis, idiopathic hypoparathyroidism and Addison's disease. *Am J Ophthalmol*. 1962; 54(4): 660-674. doi: 10.1016/0002-9394(62)92198-0
 52. Wagman RD, Kazdan JJ, Kooh SW, Fraser D. Keratitis associated with the multiple endocrine deficiency, autoimmune disease, and candidiasis syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1987; 103(4): 569-575. doi: 10.1016/s0002-9394(14)74281-3
 53. Solomon A, Ellies P, Anderson DF, Touhami A, Grueterich M, Espana EM, et al. Long-term outcome of keratolimbal allograft with or without penetrating keratoplasty for total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology*. 2002; 109(6): 1159-1166. doi: 10.1016/s0161-6420(02)00960-0
 54. Dua HS, Gomes JA, Singh A. Corneal epithelial wound healing. *Br J Ophthalmol*. 1994; 78(5): 401-408. doi: 10.1136/bjo.78.5.401
 55. Deng SX, Borderie V, Chan CC, Dana R, Figueiredo FC, Gomes JAP, et al. Global consensus on definition, classification, diagnosis, and staging of limbal stem cell deficiency. *Cornea*. 2019; 38(3): 364-375. doi: 10.1097/ICO.0000000000001820
 56. Wu PY, Chang HW, Chen WL. Neurotrophic keratitis in autoimmune polyglandular syndrome type 1: A case report. *BMC Ophthalmol*. 2021; 21(1): 17. doi: 10.1186/s12886-020-01770-w
 57. Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, Tervo TM. Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res*. 2003; 76(5): 521-542. doi: 10.1016/s0014-4835(03)00050-2
 58. Chen FY, Lee A, Ge S, Nathan S, Knox SM, McNamara NA. Aire-deficient mice provide a model of corneal and lacrimal gland neuropathy in Sjögren's syndrome. *PLoS One*. 2017; 12(9): e0184916. doi: 10.1371/journal.pone.0184916
 59. Baril C, Vincent A, Héon E, Ali A, MacDonald I, Lueder GT, et al. Retinal degeneration in autoimmune polyglandular syndrome type 1: A case series. *Br J Ophthalmol*. 2015; 99(11): 1536-1542. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305897
 60. Sakaguchi H, Mizuochi T, Haruta M, Takase R, Yoshida S, Yamashita Y, et al. AIRE gene mutation presenting at age 2 years with autoimmune retinopathy and steroid-responsive acute liver failure: A case report and literature review. *Front Immunol*. 2021; 12: 687280. doi: 10.3389/fimmu.2021.687280
 61. Couturier A, Brézin AP. Ocular manifestations of autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016; 27(6): 505-513. doi: 10.1097/ICU.0000000000000306
 62. O'Brien CS. The cataract of post-operative tetany with report of three cases. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1931; 29: 100-139.
 63. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, Hannan FM, Clarke BL, Rejnmark L, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3: 17055. doi: 10.1038/nrdp.2017.55

64. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: A nationwide case finding study. *J Bone Miner Res.* 2015; 30(9): 1738-1744. doi: 10.1002/jbmr.2501

65. Kim SH, Rhee Y, Kim YM, Won YJ, Noh J, Moon H, et al. Prevalence and complications of nonsurgical hypoparathyroidism in Korea: A nationwide cohort study. *PLoS One.* 2020; 15(5): e0232842. doi: 10.1371/journal.pone.0232842

66. Malchugina AA, Atarshikov DS, Lipatov DV, Melnichenko GA. Hypoparathyroidism and cataract. *Clinical and Experimental Thyroidology.* 2009; 5(4): 9-14. (In Russ.). doi: 10.14341/ket2009549-14

67. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(6): 2300-2312. doi: 10.1210/jc.2015-3909

Сведения об авторах

Хамнуева Лариса Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, клинической фармакологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: hamnueval@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6296-898X>

Юрьева Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе, Иркутский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Фёдорова» Минздрава России; профессор кафедры глазных болезней, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: tnyurieva@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

Андреева Лариса Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии, клинической фармакологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: andreeva_larisa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4687-0004>

Чугунова Елена Владимировна – ассистент кафедры эндокринологии, клинической фармакологии и иммунологии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: e.v_chugunova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2546-6320>

Information about the authors

Larisa Yu. Khamnueva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology, Clinical Pharmacology and Immunology, Irkutsk State Medical University, e-mail: hamnueval@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6296-898X>

Tatiana N. Iureva – Dr. Sc. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Irkutsk Branch of S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution; Professor at the Department of Eye Diseases, Irkutsk State Medical University, e-mail: tnyurieva@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-0547-7521>

Larisa S. Andreeva – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Endocrinology, Clinical Pharmacology and Immunology, Irkutsk State Medical University, e-mail: andreeva_larisa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4687-0004>

Elena V. Chugunova – Teaching Assistant at the Department of Endocrinology, Clinical Pharmacology and Immunology, Irkutsk State Medical University, e-mail: e.v_chugunova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2546-6320>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «VIII Байкальские офтальмологические чтения «Визуализация в офтальмологии. Настоящее и будущее».