



«Аутоиммунные Полигландулярные Синдромы. Обзор Литературы»

1. Халимова З.Ю.

2. Негматова Г.Ш

Received 24th May 2021,
Accepted 25th June 2021,
Online 19th Aug 2021

¹ доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе Республиканского Специализированного Научно-Практического Медицинского Центра Эндокринологии МЗ РУз имени акад. Ё.Х. Туракулова, отделение нейроэндокринологии и хирургии гипофиза, Самаркандский Областной Эндокринологический диспансер

² главный врач Самаркандского Областного Эндокринологического диспансера

Аннотация: В данной статье авторы анализируют данные современной литературы по вопросам аутоиммунных полигландулярных синдромов (АПС). Приведен анализ данных по распространенности, патогенезу, классификации, клинике, диагностике АПС.

На основании выполненного анализа литературы авторы пришли к заключению, что в настоящее время нет единого подхода к аспектам диагностики и лечения различных форм АПС, есть только 1 клинические рекомендации. Поэтому данное направление нуждается в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром, обзор.

Актуальность. Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) определяются как наличие двух аутоиммунных эндокринных заболеваний. Диагностическая цель состоит в том, чтобы выявить АПС на ранней стадии с преимуществом менее частых осложнений, эффективной терапии и лучшего прогноза. Это требует, чтобы пациенты из группы риска регулярно проходили скрининг на субклинические эндокринопатии до их клинических проявлений. Учитывая высокую частоту одной или нескольких эндокринопатий у родственников первой степени родства пациентов с АПС, члены семьи должны регулярно проходить скрининг, поскольку у них также могут развиваться аутоиммунные эндокринопатии. [16,40, 12, 23, 17, 27].

Актуальным для своевременной диагностики на ранней стадии является скрининг на полигландулярный аутоиммунитет у пациентов с моногландулярным аутоиммунным заболеванием и / или родственников первой степени родства пациентов с АПС. Наиболее распространенным типом АПС у взрослых является сочетание диабета 1 типа с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы. [15, 1-8].

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа (АПС-1) - это подтип аутоиммунного полиэндокринного синдрома, характеризующийся одновременной или последовательной дисфункцией нескольких эндокринных или неэндокринных желез. Клинический диагноз АПС-1 обычно основывается на наличии, по крайней мере, двух из трех следующих критериев: хронический кандидоз кожно-слизистых оболочек, гипопаратиреоз и надпочечниковая

недостаточность. Мутации гена аутоиммунного регулятора (AIRE), расположенного на хромосоме 21q22.3, признаны причиной АПС-1. [14].

Диагноз классически ставится на основании наличия как минимум двух из трех «основных» критериев триады Уитакера (кандидоз, аутоиммунный гипопаратиреоз и надпочечниковая недостаточность). Наличие одного критерия было достаточным, если ранее был поставлен диагноз брату или сестре. Однако, некоторые атипичные или слабо симптоматические варианты этим критериям не соответствуют. Фактически могут преобладать пищеварительные (мальабсорбция, пернициозная анемия, гепатит), кожные (алопеция, витилиго, дисплазия эмали) или офтальмологические (кератит) компоненты [29].

Изучение этого синдрома на примере узбекской популяции представляется нам актуальным не только для Узбекистана, но и для мировой науки, поскольку вносит свою лепту в общую копилку знаний об этиологии и патогенезе этого сложного и редкого заболевания.

Распространенность. Самая большая когорта пациентов с АПС-1 в мире с самым длительным периодом наблюдения была представлена финской группой ученых под руководством профессора Я.Перхеентупа (J.Perheentupa), частота встречаемости АПС-1 в Финляндии составила 1:25000 населения. [10]

Поскольку АПС 1 типа относится к чрезвычайно редким заболеваниям, то исследования на больших выборках представляют большую ценность. Самая большая группа пациентов, которая изучалась в Финляндии, включает в себя 91 пациента. Всего в мире по опубликованным данным описано около 400 пациентов с этим синдромом разными группами исследователей из Финляндии, Норвегии, Словении, Италии, Польши, США, Ирландии [6].

В некоторых популяциях АПС 1 типа встречается с относительно высокой частотой (среди иранских евреев - 1:9000 новорожденных, в Сардинии (Южная Италия) - 1:14000, в Финляндии 1:25000 [129]). В России частота этого заболевания неизвестна. [5].

Наиболее распространенными аутоиммунными эндокринными заболеваниями являются сахарный диабет 1 типа (аутоиммунный) (СД1) и аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АЗЩЖ). [25]. В различных исследованиях до 44% пациентов с СД1 были положительными на антитела к щитовидной железе (ТAb) (антитела к тиреоидной пероксидазе [ТРО] и / или тиреоглобулину [Тg]). Совместное возникновение СД1 и АЗЩЖ у одного и того же человека классифицируется как один из вариантов аутоиммунного полигландулярного синдрома 3 типа (АПС-3). Эпидемиологические данные, выполненные в США и Великобритании, подтверждают значительную общую генетическую предрасположенность к СД-1 и АЗЩЖ. К таким же выводам пришли другие индийские авторы [37].

В исследовании участвовал 461 пациент с сахарным диабетом 1 типа (СД1) в возрасте от 1 до 19 лет. Ежегодно определяли ТТГ, свободный тироксин, аутоантитела к ТПО и аутоантитела к тиреоглобулину. АПС III был диагностирован у 14,5% детей: АПС IIIА (СД1 и аутоиммунный тиреоидит) был выявлен у 11,1%, а АПС IIIС (СД1 и другие аутоиммунные заболевания: целиакия, ЮИА, псориаз и витилиго) - у 3,5% детей. АПС IIIА был более распространен у девочек, чем у мальчиков - 78,4% против 21,6% ($p < 0,05$). АПС III наблюдался в возрасте от 1 года до 5 лет у 66,6% детей; частота снижалась в последующие годы и последовательно увеличивалась в подростковом возрасте до 22,7%. [19].

Венгерские авторы выполнили метаанализ распространенности АПС. В этом метаанализе была изучена распространенность ассоциированных аутоиммунных расстройств в PAS II и II [19]. Всесторонний поиск в базах данных MEDLINE и Embase выявил 479 исследований с ключевыми словами АПС II и АПС III. 18 источников содержал в общей сложности 1312 пациентов. Различие между АПС II и АПС III было проведено в 842 случаях, из которых 177 и

665 были PAS II и III (21,1 против 78,9%) соответственно. Распространенность тиреоидита Хашимото была значительно выше, чем распространенности болезни Грейвса (39% [95% ДИ 17–65%] против 4% [95% ДИ 0–10%], соответственно; $p = 0,001$). В АПС II болезнь Аддисона (БА) сосуществовала с АИТД, ТИДМ или комбинацией этих состояний в 65, 18 и 10% случаев соответственно.

Патогенез. АПС I типа наследуется по аутосомно-рецессивному типу и обусловлен мутациями в гене AIRE. Ген AIRE был картирован в 1997 году двумя группами ученых. Продуктом этого гена является белок, который относится к группе транскрипторных факторов и предположительно участвует в регуляции аутоиммунного ответа. Функция белка «аутоиммунного регулятора» на сегодняшний день до конца не ясна. К настоящему времени описано более 50 различных мутаций в гене AIRE. Для каждой популяции характерны свои частые мутации. Одними из наиболее распространенных являются мутации R257X и C322fsX376 [19].

Аутоиммунный регулятор (AIRE), мутация гена которого считается причинным фактором аутоиммунного полигландулярного синдрома I типа (АПС-1), является важным регулятором транскрипции. Исследования роли AIRE в центральной иммунной системе продемонстрировали, что AIRE может устранять аутореактивные Т-клетки, регулируя экспрессию ряда тканеспецифических антигенов беспорядочно в медуллярных эпителиальных клетках тимуса (mTEC) и индуцируя продукцию регуляторных Т-клеток (Treg) до поддерживать центральную иммунную толерантность. Однако, исследований AIRE по периферической толерантности мало [13].

Аутоиммунный полигландулярный синдром типа 1 является результатом мутаций в гене аутоиммунного регулятора (AIRE) в локусе 21q22.3, который кодирует белок массой 54 кДа, который присутствует в эпителиальных клетках ядра тимуса и участвует в контроле центральных и периферических иммунологических заболеваний. [26].

За последние 50 лет были определены три основных класса АПС, а также определены их характеристики и наследуемость. В то же время исследования иммунологических основ этих синдромов предоставили фундаментальную информацию для понимания иммунной регуляции. Генетический анализ пациентов и членов их семей с АПС типа 1 (аутоиммунная полиэндокринопатия, кандидоз, эктодермальная дистрофия) выявил ген аутоиммунного регулятора (AIRE), который управляет экспрессией периферических тканеспецифических антигенов в клетках тимуса и имеет решающее значение для развития саморегуляции. толерантность. Мутации в этом гене вызывают АПС типа 1. Напротив, Исследования АПС типа 2 сыграли важную роль в понимании роли человеческого лейкоцитарного антигена типа II и родственных молекул в патогенезе полигенетических аутоиммунных заболеваний, таких как диабет типа 1А. Иммунная дисфункция, полиэндокринопатия, энтеропатия, Х-сцепленный синдром, который вызывается мутациями в гене Р3 бокса вилки, стала моделью для изучения биологии регуляторных Т-клеток. [22].

Классификация. В 1980 году на симпозиуме, посвященном аутоиммунным аспектам эндокринных болезней в Нью-Йорке, Neufeld, Maclaren и Blizzard предложили классификацию аутоиммунных полиэндокринных синдромов [33], в которой впервые были сформулированы клинические критерии диагностики кандидополлиэндокринного синдрома, или аутоиммунного полиэндокринного синдрома I типа, АПС I типа:

АПС I типа Хронический кандидоз кожи и слизистых Гипопаратиреоз Хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН)

АПС 2 типа ХНН и ХАИТ и/или сахарный диабет

АПС 3 типа АИТ и любая другая эндокринопатия, кроме ХНН

В настоящее время на основании клинической картины АПС делятся на четыре разных типа. Тип 1 - это моногенный аутоиммунный синдром, который вызывается дефектом гена AIRE, расположенного на хромосоме 21. Его основные компоненты включают кандидоз кожно-слизистых оболочек, гипопаратиреоз и болезнь Аддисона. Тип 2 определяется как сочетание аутоиммунной недостаточности надпочечников с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы и / или сахарным диабетом 1 типа. Тип 3 состоит из аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, связанных с другими аутоиммунными состояниями, за исключением болезни Аддисона. Остальные аутоиммунные комбинации, не вошедшие в предыдущие группы, относятся к 4 типу. [35].

Аутоиммунный полигландулярный синдром, тип 1 (АПС-1, также известный как синдром Уитакера, синдром Близзарда и синдром аутоиммунного полигландулярного кандидоза-эктодермальной дистрофии - APCEDS) - это редкий синдром аутоиммунных полиорганных заболеваний, наряду с бластомикозом и эктодермальной дистрофией [26].

Термин «тиреогастральный синдром» определяет связь между аутоиммунным заболеванием щитовидной железы и хроническим аутоиммунным гастритом (ХАГ), и он был впервые описан в начале 1960-х годов. Совсем недавно эта ассоциация была включена в полигландулярный аутоиммунный синдром типа IIIb, в котором аутоиммунный тиреоидит является основным заболеванием. [31].

Распространенными аутоиммунными полигландулярными синдромами являются PAS-1, PAS-2 и X-связанная полиэндокринопатия и энтеропатия с нарушением регуляции иммунитета (PEX). Недавно появилась новая категория. Это ятрогенная полиэндокринопатия, вызванная применением иммунорегуляторных средств у онкологических больных [18].

Двумя наиболее важными формами АПС являются ювенильный и взрослый типы. Ювенильный тип (АПС тип 1) вызывается мутациями в гене аутоиммунного регулятора (AIRE) на хромосоме 21, проявляет географические различия в частоте встречаемости и определяется сочетанием кожно-слизистого кандидоза, болезни Аддисона и гипопаратиреоза. Кроме того, также могут возникать синдром аутоиммунной полиэндокринопатии-кандидоза-эктодермальной дистрофии (APCED) и другие аутоиммунные заболевания. Взрослая форма PGAS (АПС тип 2) представляет собой мультигенетическое заболевание, связанное с некоторыми гаплотипами HLA, встречается чаще, чем ювенильный тип, демонстрирует преобладание женского пола и проявляет комбинацию диабета 1 типа, аутоиммунного заболевания щитовидной железы, болезни Аддисона и других аутоиммунных заболеваний. [9].

Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа (АПС-1) также известен как аутоиммунная полиэндокринопатия-кандидоз-эктодермальная дистрофия (APCED). Это аутоиммунное заболевание, которое характеризуется триадой гипопаратиреоза, болезни Аддисона и хронического кожно-слизистого кандидоза. АПС-1 возникает из-за мутаций в аутоиммунном регуляторном гене (AIRE); к настоящему времени описано около 60 различных мутаций; это потенциально недиагностируемое состояние из-за редкости и огромной вариативности его проявления. Помимо вышеуказанной триады, АПС-1 может проявляться множеством других аутоиммунных заболеваний. Диагноз ставится путем обнаружения антител против интерферона-омега или интерферона-альфа или путем выявления вызывающих заболевание мутаций в гене AIRE.

Сочетание аутоиммунной недостаточности надпочечников с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы и / или аутоиммунным сахарным диабетом 1 типа определяет аутоиммунный полигландулярный синдром 2 типа. Состояния могут возникать в любом порядке, и диагноз затрудняется из-за неспецифического характера симптомов

надпочечниковой недостаточности и гипотиреоза. Заболевание встречается нечасто, но при игнорировании диагноза последствия могут быть опасными для жизни. Заболевания обычно присутствуют в среднем возрасте, и женщины страдают от них чаще, чем мужчины. [30].

АПС-2 - это аутоиммунное заболевание с полигенным наследованием. Его также называют синдромом Шмидта и синдромом Карпентера. Кластеризация нескольких эндокринных заболеваний у одного пациента была задокументирована задолго до того, как появилась классификация ПАВ. В 1926 г. Шмидт опубликовал 2 случая болезни Аддисона и хронического лимфоцитарного тиреоидита, известного как синдром Шмидта. Пять лет спустя, в 1931 году, Раунтри и Снелл сообщили о первом случае болезни Аддисона с гипертиреозом и сахарным диабетом 1 типа (СД1). Beaven et al. рассмотрели 66 случаев, а Solomon et al. рассмотрели 113 случаев болезни Аддисона и сахарного диабета. Патологоанатомическое исследование показало лимфоцитарную инфильтрацию желез в большинстве этих случаев, подтверждая, что это аутоиммунное заболевание. Карпентер подтвердил связь сахарного диабета с синдромом Шмидта в обзоре 142 случаев синдрома Шмидта и ввел термин синдром Карпентера, который представляет собой триаду болезни Аддисона, аутоиммунного заболевания щитовидной железы и СД. [18].

Клиника. Клиническая картина АПС-1 может включать диарею, симптомы плохого всасывания в результате атрофии эндокринных клеток желудочного тракта и дисфункцию париетальных клеток, которая может привести к злокачественной анемии. Дополнительные симптомы могут включать гипоплазию эмали, дистрофию ногтей, склероз барабанной перепонки и приобретенную лейкодерму. У некоторых пациентов могут наблюдаться врожденная аспления, желчекаменная болезнь (вероятно, вызванная нарушением всасывания) или аутоиммунный гепатит. [26].

Клиническая картина АПС-1 довольно повторяется, хотя, как указано, незначительные или необычные образования могут предшествовать основной триаде в ряде случаев. У других пациентов тяжелые формы аутоиммунного гепатита, заболевания легких и карцинома полости рта / пищевода усугубляют течение болезни и переходят в опасное для жизни состояние. [36].

По данным авторов из Ирландии, Синдром АПС-1 диагностируется клинически по 2 из 3 основных критериев; хронический кандидоз кожно-слизистых оболочек, первичный гипопаратиреоз и первичная недостаточность коры надпочечников. У многих пациентов все три заболевания развиваются в возрасте до 20 лет. Существует также широкий спектр других сопутствующих состояний, включая эндокринные и неэндокринные проявления. В этой статье дается обзор клинических фенотипов, наблюдаемых в педиатрической популяции Северной Ирландии за последние 30 лет, подробно из ретроспективного обзора клинических записей. [38].

Известно, что сахарный диабет 1 типа (СД1) возникает в результате аутоиммунного разрушения инсулин-продуцирующих бета-клеток и характеризуется наличием инсулита и аутоантител к β -клеткам. Примерно у трети пациентов развивается аутоиммунный полигландулярный синдром. От 15 до 30% субъектов с СД1 имеют аутоиммунное заболевание щитовидной железы (болезнь Хашимото или болезнь Грейвса), у 5-10% диагностирован аутоиммунный гастрит и / или пернициозная анемия (AIG / PA), у 4-9% имеется глютеновая болезнь (CD). 0,5% страдают болезнью Аддисона (БА), а от 2 до 10% - витилиго. Эти заболевания характеризуются наличием аутоантител против тиреоидпероксидазы (при тиреоидите Хашимото), рецептора ТТГ (при болезни Грейвса), париетальных клеток или внутреннего фактора (для AIG / PA), тканевой трансглутаминазы (для CD) и 21-гидроксилазы (для AD). Рекомендуются раннее обнаружение антител и латентной органо-специфической дисфункции, чтобы предупредить врачей о необходимости принятия соответствующих мер для предотвращения полномасштабного заболевания. Гипотиреоз Хашимото может вызвать

увеличение веса, гиперлипидемию, зоб и может повлиять на контроль диабета, менструацию и исход беременности. Напротив, гипертиреоз Грейвса может вызывать потерю веса, фибрилляцию предсердий, непереносимость тепла и офтальмопатию. Аутоиммунный гастрит может проявляться железодефицитной анемией или дефицитом витамина B12 с утомляемостью и болезненной невропатией. Клинические признаки целиакии включают дискомфорт в животе, аномалии роста, бесплодие, низкую минерализацию костей и железодефицитную анемию. Надпочечниковая недостаточность может вызвать рвоту, анорексию, гипогликемию, недомогание, утомляемость, мышечную слабость, гиперкалиемию, гипотонию, и генерализованная гиперпигментация. Здесь авторы рассмотрели распространенность, патогенетические факторы, клинические особенности и предложения по скринингу, последующему наблюдению и лечению пациентов с СД1 и / или аутоиммунным полигландулярным синдромом. [41].

Совсем недавно было подтверждено, что аутоиммунные заболевания щитовидной железы, в частности тиреоидит Хашимото, могут часто быть связаны с другими органоспецифическими иммунно-опосредованными расстройствами, такими как аутоиммунный атрофический гастрит или целиакия. Ассоциация тиреоидита Хашимото с аутоиммунным атрофическим гастритом или целиакией у взрослых пациентов в настоящее время считается частью полигландулярных аутоиммунных синдромов, которые включают несколько аутоиммунных заболеваний, связанных с аутоагрессивным поражением желез внутренней секреции. С клинической точки зрения аутоиммунитет щитовидной железы, кишечника и желудка может привести к потенциально серьезным последствиям, таким как анемия, дефицит питательных микроэлементов и нарушение всасывания лекарств, а также к повышенному риску злокачественных новообразований. Эти изменения могут часто проявляться скрытым образом, что приводит к задержкам в диагностике и лечении. Многие аспекты связи между аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, желудка и кишечника все еще требуют уточнения [20].

Литовские авторы указали, что АПС-1 ассоциируется со структурными изменениями костей, особенно у пациентов с большим количеством проявлений заболевания. Это может увеличить риск переломов с возрастом, но симптоматический остеопороз встречается редко. [39].

Диагностика. АПС - это гетерогенное состояние, характеризующееся потерей иммунной толерантности и, как следствие, дисфункцией нескольких эндокринных органов. Хотя это состояние коварно по своей природе, оно часто сначала проявляется как надпочечниковая недостаточность. У пациентов в шоке врачи обычно проверяют наличие инфекций, истощения объема, а также кардиогенных и ятрогенных причин шока. [32].

Диагноз АПС-1 основан на выявлении, по крайней мере, двух из трех наиболее часто наблюдаемых компонентов синдрома (рецидивирующий кандидоз, гипопаратиреоз и недостаточность коры надпочечников); однако могут возникать и другие компоненты, включая сахарный диабет 1 типа, гипергонадотропный гипогонадизм, витилиго и очаговую алопецию [26].

Авторами рассматриваются очень редкие IPЕХ (иммунная дисфункция, полиэндокринопатия, энтеропатия, х-сцепленная) синдром, при котором ген FOXP3 на хромосоме X изменен. Для постановки диагноза важны клинический вид и функциональные тесты желез внутренней секреции, а также тестирование на антитела. Дополнительно для АПС I и IPЕХ рекомендуется генетическое тестирование. В настоящее время очень важна заместительная гормональная терапия, подобранная пациентом, и рекомендуется обследование членов семьи. [11].

По данным многоцентрового исследования, различные исследования выявили роль аутоиммунитета и его связь с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ). Сообщалось, что несколько потенциальных иммунных антигенных мишеней в яичниках участвуют в аутоиммунной атаке, вызванной аутоантителами. Присутствие лимфоцитарных оофоритов в образцах яичников пациенток с ПНЯ обеспечивает гистопатологическое свидетельство аутоиммунного поражения яичников. Наконец, ПНЯ тесно связана с другими аутоиммунными состояниями, включая, например, болезнь Аддисона, аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) -1, АПС-4, гипотиреоз и сахарный диабет среди других аутоиммунных заболеваний. Взятые вместе, эти доказательства обеспечивают прочную основу, подтверждающую роль аутоиммунитета как потенциальной причины этиопатогенеза заболевания [28].

Авторы сообщают, что аутоиммунная болезнь Аддисона в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями встречается как минимум двух различных типов. [21]. Болезнь Аддисона, возникающая при АПС-1 связана с хроническим кожно-слизистым кандидозом и / или приобретенным гипопаратиреозом. Напротив, болезнь Аддисона при АПС- II связана с инсулино-требующим диабетом и / или аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Они предоставили доказательства в поддержку концепции, что болезни Аддисона при синдромах АПС типа I и II имеют разные генетические основы, связанные с гаплотипами HLA, и, возможно, имеют разные лежащие в основе патогенезы.

Таким образом, правильный уход за людьми с АПС требует знания проблем, которые могут возникнуть, и наилучших подходов к выявлению и лечению проявлений этих неизлечимых, но поддающихся лечению заболеваний. [35]. В этой группе состояний требуется междисциплинарный подход из-за множества нарушений, а также диагностических и терапевтических трудностей. [21, 24].

Выводы: На основании выполненного анализа литературы можно прийти к заключению, что в настоящее время нет единого подхода к аспектам диагностики и лечения различных форм АПС, есть только 1 клинические рекомендации. Поэтому данное направление нуждается в дальнейшем изучении.

Библиография:

1. Зелинская Н.Б., Погадаева Н.Л., Нифонтова Л.В., Глоба Е.В. Аутоиммунный полиэндокринный синдром Iго типа у ребенка. КИШЧНА эндокринолопя та эндокринна хірургія. 2012. № 3 (40). С. 79-82.
2. Кузьменко Н.Б., Варламова Т.В., Мерсиянова И.В., Райкина Е.В., Бобрынина В.О., Щербина А.Ю. Молекулярно-генетическая диагностика первичных иммунодефицитных состояний (обзор литературы и собственные клинические наблюдения) Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016. Т. 15. № 1. С. 10-16.
3. Киселева Т.П., Косолапова Е.С. Особенности ведения пациентов с аутоиммунным полигландулярным синдромом на примере одного клинического случая. Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012. № 1 (38). С. 36-37.
4. Ларина А.А., Трошина Е.А., Иванова О.Н. Аутоиммунные полигландулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики. Проблемы эндокринологии. 2014. Т. 60. № 3. С. 43-52.
5. Орлова Е.И. Генетические основы и клинические варианты аутоиммунного полигландулярного синдрома I-го типа//Дисс на соиск уч степ к.м.н. по спец 14.00.03, ВАК РФ, 2005 г, 152 стр

6. Орлова Е.М. Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа: клинические варианты, генетические основы, иммунологические маркеры, лечение и прогноз//Дисс на соиск уч степ д.м.н. по спец 14.01.02, ВАК РФ, 2018 г, 332 стр
7. Прилуцкий А.С., Прилуцкая О.А., Стрельченко Е.С. Аутоиммунные полиэндокринные синдромы: классификация, клиника, диагностика, лечение. Международный эндокринологический журнал. 2014. № 4 (60). С. 13-20.
8. Фадеев В. В., Шевченко И. В., Мельниченко Г. А. Аутоиммунные полигланулярные синдромы // Проблемы эндокринологии. 1999. -№1. -С 47-54.
9. Abbas Abbasi-Ghahramanloo¹, Mojtaba Soltani-Kermanshahi², Kamyar Mansori³, Maryam Khazaei-Pool^{4,5}, et al. Comparison of SF-36 and WHOQoL-BREF in Measuring Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes// Int J Gen Med. 2020 Aug 11;13:497-506. doi: 10.2147/IJGM.S258953. eCollection 2020
10. 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;322:1829-1836.
11. A Maurer, A Schwarting, G J Kahaly [Polyglandular autoimmune syndromes] //Z Rheumatol. 2011 Nov;70(9):752-4, 756-9. doi: 10.1007/s00393-011-0786-6
12. Bernard C, Frih H, Pasquet F, Kerever S, Jamilloux Y, et al. Thymoma associated with autoimmune diseases: 85 cases and literature review. //Autoimmun Rev. 2016;15(1):82–92. doi: 10.1016/j.autrev.2015.09.005.
13. Bingjie Zhao, Lu Chang, Haiying Fu, Guangyu Sun. Role of Autoimmune Regulator (AIRE) in Peripheral Tolerance //J Immunol Res. 2018 Sep 4;2018:3930750. doi: 10.1155/2018/3930750. eCollection 2018.
14. Can-Jie Guo, Patrick S C Leung, Weici Zhang, Xiong Ma. 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. Epub 2017 Nov 4.
15. G J Kahaly, L Frommer. Polyglandular autoimmune syndromes //J Endocrinol Invest. 2018 Jan;41(1):91-98. doi: 10.1007/s40618-017-0740-9. Epub 2017 Aug 17.
16. George J Kahaly, Lara Frommer. Autoimmune polyglandular diseases //Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2019 Dec;33(6):101344. doi: 10.1016/j.beem.2019.101344. Epub 2019 Oct 4.
17. Gentile NM, Murray JA, Pardi DS. Autoimmune enteropathy: a review and update of clinical management. *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14:380–385
18. Gurdeep Singh¹, Ishwarlal Jialal². Polyglandular Autoimmune Syndrome Type II: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2020 Dec 25.
19. G. Pham-Dobor, L. Hanák, P. Hegyi,¹K. Márta, et al. Prevalence of other autoimmune diseases in polyglandular autoimmune syndromes type II and IIIJ Endocrinol Invest. 2020; 43(9): 1–9. Published online 2020 Aug 17. doi: 10.1007/s40618-020-01229-1
20. Edith Lahner, Laura Conti, Francesco Cicone, Silvia Capriello. Thyro-entero-gastric autoimmunity: Pathophysiology and implications for patient management //Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2020 Jan;34(1):101373. doi: 10.1016/j.beem.2019.101373. Epub 2019 Dec 11.
21. Ewa Wielosz, Maria Majdan, Maria Kurowska, Mariusz Piotrowski. [Autoimmune polyglandular syndromes - literature review and analysis of clinical course in chosen cases]// Wiad Lek. 2016;69(1):27-32.

22. Harold E Lebovitz Autoimmune polyglandular syndromes: interplay between the immune and the endocrine systems leading to a diverse set of clinical diseases and new insights into immune regulation *Diabetes //Technol Ther.* 2013 Jun;15 Suppl 2:S2-21-S2-28.doi: 10.1089/dia.2013.0130.
23. Hidefumi Inaba, Hiroyuki Ariyasu, Hiroshi Iwakura, Chiaki Kurimoto, et al Autoimmune polyglandular syndrome type 2 and autoimmune hepatitis with thymoma-associated myasthenia gravis: case report//*BMC Endocr Disord.* Published online 2020 Apr 7. doi: 10.1186/s12902-020-0498-5
24. Iwona Ben-Skowronek , Aneta Michalczyk, Robert Piekarski, Beata Wysocka-Łukasik, Bożena Banecka Type III Polyglandular Autoimmune Syndromes in children with type 1 diabetes mellitus// *Ann Agric Environ Med.* 2013;20(1):140-6.
25. Yaron Tomer, Lawrence M. Dolan, George Kahaly, Jasmin Divers, et al GENOME WIDE IDENTIFICATION OF NEW GENES AND PATHWAYS IN PATIENTS WITH BOTH AUTOIMMUNE THYROIDITIS AND TYPE 1 DIABETES // *J Autoimmun.* 2015 Jun; 60: 32–39. Published online 2015 Apr 27. doi: 10.1016/j.jaut.2015.03.006
26. Jolanta Białkowska, Arkadiusz Zygmunt, Andrzej Lewiński, Wanda Stankiewicz. Hepatitis and the polyglandular autoimmune syndrome, type 1// *Arch Med Sci.* 2011 Jun; 7(3): 536–539. Published online 2011 Jul 11. doi: 10.5114/aoms.2011.23427
27. Meloni A, Willcox N, Meager A, Atzeni M, Wolff AS, et al. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: an extensive longitudinal study in Sardinian patients.// *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1114–1124.
28. Kassem Sharif, Abdulla Watad, Charlie Bridgwood, Darja Kanduc et al. Insights into the autoimmune aspect of premature ovarian insufficiency // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Dec;33(6):101323. doi: 10.1016/j.beem.2019.101323. Epub 2019 Sep 16.
29. Komminoth P¹ [Polyglandular autoimmune syndromes : An overview] // *Pathologe.* 2016 May;37(3):253-7. doi: 10.1007/s00292-016-0159-7. [Article in German]
30. Manuel O. Bello , Vishnu V. Garla . Polyglandular Autoimmune Syndrome Type // In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. 2021 Jan 26.
31. Miriam Cellini, Maria Giulia Santaguida, Camilla Virili, Silvia Capriello. Thyroiditis and Autoimmune Gastritis // *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017 Apr 26;8:92.doi: 10.3389/fendo.2017.00092. eCollection 2017.
32. Monisha P Kumar, Braghadheeswar Thyagarajan, Nairmeen Haller, and Daniela Ciltea A Diagnostic Conundrum of Distributive Shock: Autoimmune Polyglandular Syndrome Type II Indian // *J Crit Care Med.* 2019 Dec; 23(12): 582–583.doi: 10.5005/jp-journals-10071-23297
33. Neufeld M, Blizzard RM. Polyglandular autoimmune disease. In: Pinchera A, Doniach D, Fenzi GF, Bachieri L, eds. *Symposium on autoimmune aspects of endocrine disorders /* New York: Academic Press. 1980; 357 – 26
34. O M P Jolobe Autoimmune polyglandular syndrome type 2 with hypophysitis might be the underlying cause // *QJM.* 2019 May 1;112(5):389.doi: 10.1093/qjmed/hcy155.
35. Robert Krysiak , Bogustaw Okopien, Aleksandra Bołdys [Autoimmune polyglandular syndromes] // *Przegl Lek.* 2008;65(9):393-400.
36. Roberto Perniola, Alessandra Fierabracci, and Alberto Falorni. Autoimmune Addison's Disease as Part of the Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1: Historical Overview and Current Evidence *Front Immunol.* 2021; 12: 606860. Published online 2021 Feb 26. doi: 10.3389/fimmu.2021.606860

37. Shaheen Banu Shaikh , Ismail M. Haji, Parveen Doddamani, and M. Rahman A Study of Autoimmune Polyglandular Syndrome (APS) in Patients with Type1 Diabetes Mellitus (T1DM) Followed Up at a Tertiary Care Hospital//J Clin Diagn Res. 2014 Feb; 8(2): 70–72. Published online 2014 Feb 3. doi: 10.7860/JCDR/2014/7013.4011
38. Sarinda Millar and Dennis Carson Clinical phenotypes of autoimmune polyendocrinopathy candidiasis- ectodermal dystrophy seen in the Northern Ireland paediatric population over the last 30 years. //Ulster Med J. 2012 Sep; 81(3): 118–122.
39. Saila Laakso, Joonatan Borchers, Sanna Toiviainen-Salo, Minna Pekkinen, and Outi Mäkitie Severe Phenotype of APECED (APS1) Increases Risk for Structural Bone Alterations//Front Endocrinol (Lausanne). Published online 2020 Mar 6. doi: 10.3389/fendo.2020.00109
40. Sayed Mahmoud Sajjadi-Jazi, Akbar Soltani, Samaneh Enayati, Armita Kakavand Hamidi .Autoimmune Polyglandular Syndrome Type 1: a case report //BMC Med Genet. 2019 Aug 16;20(1):143. doi: 10.1186/s12881-019-0870
41. Van den Driessche , V Eenkhoorn, L Van Gaal, C De Block Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review //Neth J Med. 2009 Dec;67(11):376-87.

CENTRAL ASIAN
STUDIES