

Аутоиммунные полигландулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики

А.А. ЛАРИНА*, проф. Е.А. ТРОШИНА, к.б.н. О.Н. ИВАНОВА

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

В настоящее время выделяют четыре основных типа аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС). АПС 1-го типа характеризуется наличием хронического кандидоза, первичного гипопаратиреоза и первичной надпочечниковой недостаточности, развивается в основном в детском возрасте и связан с мутациями гена *AIRE*. АПС 2-го типа включает первичную надпочечниковую недостаточность в сочетании с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и/или сахарным диабетом 1-го типа. АПС 3-го типа представляет собой сочетание аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с другими эндокринными и неэндокринными аутоиммунными патологиями при отсутствии нарушения функции коры надпочечников и гипопаратиреоза. В АПС 4-го типа включены комбинации аутоиммунных заболеваний, не представленные в вышеуказанных группах. Синдромы манифестируют в возрасте 20—60 лет, имеют полигенный тип наследования и связаны с наличием генетических маркеров — гаплотипов *HLAII*-комплекса, генов *CTLA-4*, *PTPN22*, *FOXP3* и др. В настоящее время выделяют и латентные формы АПС, встречаемость которых в популяции намного выше манифестных заболеваний. Скрытые заболевания могут сильно влиять на компенсацию и риск осложнений основного заболевания. В связи с этим большую важность представляет своевременное выявление групп риска формирования клинических форм АПС у пациентов с одной аутоиммунной эндокринной патологией.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром, латентные формы, первичная надпочечниковая недостаточность, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, сахарный диабет 1-го типа.

Autoimmune polyglandular syndromes in the adults: the genetic and immunological diagnostic criteria

A.A. LARINA, E.A. TROSHINA, O.N. IVANOVA

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

At present, four main types of autoimmune polyglandular syndromes (APS) are distinguished. Type 1 APS is associated with candidiasis, primary hypoparathyroidism, and primary adrenal insufficiency developing in the childhood as a result of mutations in the *AIRE* gene. Type 2 APS involves primary adrenal insufficiency in combination with autoimmune thyroid diseases and/or type 1 diabetes mellitus. Type 3 APS is characterized by the combination of autoimmune thyroid diseases with other endocrine and non-endocrine autoimmune pathologies in the absence of adrenal cortical dysfunction and hypoparathyroidism. Type 4 APS is presented by the combinations of autoimmune diseases other than the aforementioned ones. The above syndromes usually manifest themselves at the age between 20 and 60 years; they are of the polygenic type and associated with the genetic markers, such as *HLAII*-complex haplotypes, *CTLA-4*, *PTPN22*, *FOXP3* genes, etc. In addition, the latent forms of APS have been described that occur in the populations much more frequently than the manifest disorders. These latent diseases can exert strong influence on the compensation and risk of complications of the underlying pathology. Of great importance in this context is the timely identification of the groups of patients at risk of developing clinical forms of APS among the subjects presenting with a single endocrine pathology.

Key words: autoimmune polyglandular syndromes, latent forms, primary adrenal insufficiency, autoimmune thyroid diseases, type 1 diabetes mellitus.

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) представляют собой аутоиммунное поражение двух эндокринных желез и более, приводящее к их недостаточности и сочетающееся с различными органоспецифическими неэндокринными аутоиммунными заболеваниями.

Первое упоминание АПС относится к 1855 г., когда Т. Аддисон [1] описал витилиго и пернициозную анемию у пациента с идиопатической надпочечниковой недостаточностью.

В 1957 г. Е. Witebsky [2] сформулировал критерии аутоиммунной природы заболеваний: 1) присутствие циркулирующих аутоантител и/или клеточноопосредованной аутоиммунной реакции;

2) распознавание и выделение специфических антигенов, против которых направлены антитела; 3) продукция антител при иммунизации экспериментальных животных данными антигенами; 4) появление патологических изменений в тканях sensibilized экспериментальных животных, аналогичных таковым у человека.

Также были описаны комбинации различных аутоиммунных заболеваний. Сочетание болезни Аддисона и хронического лимфоцитарного тиреоидита у 2 пациентов было впервые зафиксировано М. Schmidt [3] в 1926 г. и с тех пор известно как синдром Шмидта. Сочетание болезни Аддисона и сахарного диабета 1-го типа (СД1) было описано учеными

Таблица 1. Классификация АПС [7]

АПС 1	Хронический кандидоз, хронический гипопаратиреоз, хроническая первичная надпочечниковая недостаточность (необходимо присутствие двух компонентов)
АПС 2	Хроническая первичная надпочечниковая недостаточность (присутствует всегда) + аутоиммунные заболевания щитовидной железы и/или СД1
АПС 3	Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, ассоциированные с другими аутоиммунными заболеваниями (исключая хроническую первичную надпочечниковую недостаточность и/или гипопаратиреоз) + СД1 — (АПС 3 А) + атрофический гастрит, пернициозная анемия — (АПС 3 В) + алопеция, витилиго, миастения — (АПС 3 С)
АПС 4	Комбинации заболеваний, не включенных в предыдущие группы

D. Beaven и соавт. [4] в 1959 г. (66 случаев), а спустя несколько лет — N. Solomon и соавт. [5] на примере 113 случаев. С. Carpenter [6] наблюдал 142 пациентов с синдромом Шмидта, у которых, кроме того, имел место СД1. Полная триада (болезнь Аддисона, аутоиммунные заболевания щитовидной железы и СД1) получила название синдрома Карпентера.

Лишь в 1980 г. M. Neufeld и соавт. [7] впервые представили классификацию АПС, включавшую четыре основных типа (табл. 1). В 2001 г. эта классификация была модифицирована С. Betterle и соавт. [8], которые расширили классификацию АПС 3-го типа. Данные классификации имеют в основе генетические различия лишь для АПС 1-го типа, с одной стороны, и АПС — 2, 3 и 4-го типа у взрослых, с другой. В остальном классификации носят клинический характер. АПС 3-го и 4-го типа отличаются от АПС 2-го типа лишь комбинациями составляющих — эндокринных и неэндокринных заболеваний, манифестируют в том же возрасте, имеют идентичное гендерное распределение и общие генетические и иммунологические маркеры. В течение жизни пациента при присоединении новых компонентов синдрома один тип АПС взрослых может быть переклассифицирован в другой [9].

Типы АПС

АПС, представленные большим спектром аутоиммунных заболеваний, в российской классификации подразделяются на два основных подтипа: более редкий, встречающийся в детском возрасте — АПС 1-го типа, и более распространенный среди взрослых — АПС 2-го типа [10].

АПС 1-го типа — моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования (мутация гена *AIRE*, кодирующего белок AutoImmune REgulator), манифестирует в младенчестве, раннем детском или подростковом возрасте и поэтому носит название ювенильной аутоиммунной полиэндокринопатии. Синдром встречается очень редко, однако в некоторых географических областях его распространенность значительно выше. Распространенность АПС 1-го типа варьирует от 1:9 тыс. в популяции иранских евреев до 1 на 90 тыс. — в норвежской популяции и 1 на 200 тыс. в северной Италии. Заболеваемость АПС 1-го типа среди жен-

щин по отношению к мужчинам составляет 0,8—2,4. Синдром характеризуется клинической триадой: персистирующий хронический кожно-слизистый кандидоз, приобретенный гипопаратиреоз и хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН). Кандидоз кожи и слизистых в большинстве случаев предшествует развитию других компонентов синдрома и может проявляться с первых месяцев жизни, хотя чаще развивается в возрасте до 5 лет. Хронический кандидоз может долгое время оставаться недиагностированным [8]. Хронический гипопаратиреоз выявляется после хронического кандидоза и манифестирует в возрасте от 3 мес до 40 лет, однако чаще дебют заболевания происходит до 15 лет. ХНН развивается чаще в возрасте до 12 лет. Помимо 3 основных признаков у пациентов возможно наличие и присоединение в течение жизни других аутоиммунных заболеваний — алопеции, синдрома мальабсорбции, аутоиммунного тиреоидита, пернициозной анемии, СД1, первичного гипогонадизма, витилиго, аутоиммунного гепатита, васкулитов и др. Для постановки диагноза достаточно наличия 2 из 3 компонентов клинической триады, а если у пациента имеется родственник первой линии родства с установленным диагнозом АПС 1-го типа, то для диагноза достаточно и одного компонента [9].

АПС 2-го типа встречается чаще. Распространенность его в популяции составляет около 1,4—4,5 на 100 000 населения. Манифестация заболевания происходит в возрасте 20—60 лет и наиболее часто приходится на 30—40 лет. АПС этого типа преобладает среди женщин (3—4:1) и крайне редко встречается у детей [8, 11]. АПС 2-го типа представляет собой сочетание ХНН и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и/или СД1. Синдром является многофакторным, имеет наследственную предрасположенность и может иметь семейный характер, присутствуя у родственников пациентов с АПС в виде сочетанной аутоиммунной патологии или отдельных компонентов синдрома [7].

По данным M. Neufeld [7], среди пациентов с АПС 2-го типа наиболее часто в сочетании с ХНН встречаются аутоиммунные заболевания щитовидной железы (69%); СД1 представлен несколько реже (52%). Клиническая картина и лабораторные показатели эндокринного заболевания аутоиммунной

Таблица 2. Встречаемость аутоиммунных заболеваний в составе АПС 2-го типа

Показатель	Neufeld, 1980	Papadopoulos, 1990	Betterle, 2002	Общее
Число пациентов	224	22	107	351
Ж/М	Не установлено	2,7	3,7	2,7–3,7
Наследственность по АПС 2	Не установлена	Не установлена	0	0
Основные заболевания, %:				
болезнь Аддисона	100	100	100	100
аутоиммунные заболевания щитовидной железы	69	73	82	69–82
СД1	52	41	30	30–52
Другие заболевания, %:				
витилиго	5	4,5	11	4,5–11
атрофический гастрит	Не установлено	Не установлено	11	11
гипергонадотропный гипогонадизм	4	9	7	4–9
аутоиммунный гепатит	Не установлено	Не установлено	4	4
алопеция	1	Не установлено	4	1–4
неоплазия	Не установлено	Не установлено	2	2
пернициозная анемия	<1	4,5	1	1–4,5
миастения гравис	Не установлено	Не установлено	0	0
аденогипофизит	Не установлено	Не установлено	0	0

природы в случае изолированной формы или в составе АПС — идентичны. Другие заболевания аутоиммунного генеза, такие как витилиго, хронический атрофический гастрит, гипергонадотропный гипогонадизм, также встречаются у пациентов с АПС 2-го типа, однако реже, чем у пациентов с АПС 1-го типа [7].

По данным С. Betterle [12], являющегося в настоящее время одним из крупнейших исследователей АПС взрослых, у таких пациентов аутоиммунные заболевания щитовидной железы в сочетании с ХНН встречаются значительно чаще, а СД1 — реже, чем об этом сообщал М. Neufeld [7]. Клинические комбинации в составе АПС 2-го типа могут варьировать в зависимости от принадлежности к популяции. Другие аутоиммунные заболевания у пациентов АПС 2-го типа диагностируются с частотой от 1 до 12% случаев (табл. 2) [13]. У пациентов с одним аутоиммунным заболеванием развитие второго в течение жизни происходит в 25% случаев, а при наличии болезни Аддисона — в 50% случаев [14, 15]. При этом манифестацию одного аутоиммунного заболевания от возникновения других компонентов синдрома может отделять много лет [16]. Одновременное развитие двух аутоиммунных заболеваний и более происходит редко. Чаще АПС взрослых вначале проявляется изолированным эндокринным аутоиммунным заболеванием: болезнью Аддисона, хроническим аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), болезнью Грейвса (ДТЗ) или СД1, а иногда второстепенными признаками (витилиго, пернициозная анемия, овариальная дисфункция, алопеция, хронический атрофический гастрит), к которым в последующем присоединяются другие компоненты синдрома. По данным D. Veaven [4] и N. Solomon [5], СД1 у пациентов с АПС взрослых предшествует развитию ХНН в 57–63% случаев, тогда как надпочечниковая недостаточность манифестирует

первой в 23–35% случаев. Клинические признаки болезни Грейвса часто возникают прежде болезни Аддисона, тогда как хронический аутоиммунный тиреоидит выявляется одновременно или после манифестации ХНН. При этом, по данным В. Majeroni [18], у пациентов с манифестным аутоиммунным тиреоидитом только в 1% случаев происходит развитие в дальнейшем АПС 2-го типа [14, 17].

АПС 3-го типа представляет собой комбинацию аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (АИТ/ДТЗ/эндокринная офтальмопатия/идиопатическая микседема) с одним или несколькими другими аутоиммунными как эндокринными, так и не-эндокринными заболеваниями, которые манифестируют у взрослых. АПС 3-го типа характеризуется отсутствием нарушений функции коры надпочечников и гипопаратиреоза [8]. Этот синдром подразделяется на подтипы. Подтип 3А включает СД1, болезнь Хирата (аутоиммунный инсулиновый синдром), лимфоцитарный гипофизит, преждевременное угасание функции яичников (гипергонадотропный гипогонадизм); подтип 3В — хронический атрофический гастрит, пернициозную анемию, целиакию, хронические воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз; подтип 3С составляют витилиго, алопеция, миастения, синдром мышечной скованности (Stiff-man синдром), рассеянный склероз, подтип 3D — системная красная волчанка, дискоидная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани (Синдром Шарпа), серонегативный ревматоидный артрит, системный склероз, синдром Шегрена, болезнь Верльгофа, антифосфолипидный синдром, васкулиты [19–22]. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы и СД1 являются наиболее распространенными аутоиммунными эндокринными патологиями, часто встреча-

ются вместе у одного пациента и имеют ряд общих генетических маркеров [23]. У взрослых пациентов с СД1 в $1/3$ случаев присутствуют антитела к ткани щитовидной железы. Так, антитела к тиреоидной пероксидазе (ТПО) встречаются в 15–30% случаев, что значительно выше, чем у пациентов без СД1 (2–10%). Распространенность субклинического гипотиреоза среди пациентов с СД1 варьирует от 13 до 20%, тогда как в недиабетической популяции это состояние встречается в 3–6% случаев, преобладая среди женщин старшей возрастной группы. Субклинический тиреотоксикоз у таких пациентов диагностируется в среднем в 6–10% случаев, что также значительно выше, чем в общей популяции (0,5%) [24]. По данным масштабного исследования, К. Voelaert и соавт. [25], при обследовании пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы ($n=3286$, из них 2791 с болезнью Грейвса и 495 с АИТ) другие аутоиммунные заболевания были диагностированы в 9,67% случаев у пациентов с болезнью Грейвса и в 14,3% у пациентов с АИТ. Относительные риски развития почти всех других аутоиммунных заболеваний у данных пациентов были значительно повышены (>10 для ревматоидного артрита, пернициозной анемии, системной красной волчанки, болезни Аддисона, целиакии и витилиго). Частота встречаемости аутоиммунного гастрита и пернициозной анемии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы или СД1 в 3–5 раз выше, чем в общей популяцией [26]. Пернициозная анемия сопровождает аутоиммунные заболевания щитовидной железы в 2–12% случаев (от 2% при болезни Грейвса до 4–12% при АИТ), а также наблюдается в 4% случаев при СД1 и в 9% — при болезни Аддисона [27]. Повышенный уровень антител к париетальным клеткам желудка (РСА) отмечается у 22% пациентов с болезнью Грейвса и у 32–40% пациентов с первичным гипотиреозом в исходе АИТ. Более того, антитела к ТПО выявляются более чем у 50% пациентов с аутоиммунным гастритом и пернициозной анемией. Столь тесная ассоциация этих заболеваний объясняется иммунологической перекрестной реакцией [27]. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы целиакия диагностируется в 2–7,8% случаев. С другой стороны, при уже имеющейся целиакии частота встречаемости АИТ варьирует в пределах 3–12,9%, болезни Грейвса — в 1,2–5%; повышенный уровень антител к ТПО определяется в 11,2–30,5% случаев [28, 29]. У пациентов с витилиго, по данным D. Nunes и соавт. [30], повышенный уровень антител к ткани щитовидной железы определяется в 32,8% случаев. Нарушение функции щитовидной железы (клиническое и субклиническое) зарегистрировано у 22,4% пациентов, из них в 80% — гипотиреоз, в 13,3% — тиреотоксикоз, в 6,7% — субклинический гипотиреоз.

АПС 4-го типа включает аутоиммунные заболевания, не представленные в вышеуказанных группах: первичную хроническую надпочечниковую недостаточность в сочетании с одной или несколькими второстепенными аутоиммунными патологиями (гипогонадизм, атрофический гастрит, целиакия, пернициозная анемия, миастения, алопеция, витилиго), но без основных составляющих АПС 1-го и 2-го типа (кандидоз, гипопаратиреоз, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, СД1 [8]).

Генетика АПС взрослых

АПС взрослых (АПС 2-, 3- и 4-го типов) являются многофакторными заболеваниями с полигенным типом наследования и могут быть представлены в нескольких поколениях одной семьи; при этом болезнь проявляется не у всех лиц соответствующего генотипа [31, 32].

Данные о генетической предрасположенности к развитию АПС 2-го типа представлены в табл. 3.

Одну из ключевых ролей в развитии АПС взрослых играет экспрессия соответствующих аллелей генов *HLA II* класса, расположенных на коротком плече 6-й хромосомы [33, 34]. В работах отдельных авторов у пациентов с АПС 2-го типа определена ассоциация со специфичностью *HLA-DR3* и, в частности, с гаплотипом *DRB1*0301- DQA1*0501- DQB1*0201*, тогда как ассоциация со специфичностью *HLA-DR4* представляется сомнительной и встречается лишь при сочетании болезни Аддисона с СД1 или антителами к ткани поджелудочной железы [14, 35–40].

Так, некоторые исследователи [9] полагают, что в связи с ассоциацией обоих аутоиммунных заболеваний (СД1 и первичной надпочечниковой недостаточности) с одинаковыми гаплотипами нет необходимости проводить поиск генетических предикторов развития болезни Аддисона у пациентов с СД1. Однако в крупных зарубежных исследованиях подтверждено значимое увеличение частоты встречаемости гаплотипов *DRB1*0301- DQA1*0501- DQB1*0201* и *DRB1*0404- DQA1*0301- DQB1*0302* у пациентов с хронической надпочечниковой недостаточностью, в том числе в составе АПС 2-го типа независимо от присутствия СД1 и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Ассоциация с данными гаплотипами, в особенности наличие гетерозиготного генотипа *DR3/DR4*, является независимым фактором риска развития ХНН [41–43].

С болезнью Аддисона, как с изолированной, так и в составе АПС, также ассоциированы полиморфные маркеры генов *HLA I* класса: *HLA-B8*, *MICA5.1*. Особое значение имеет выявление гомозиготности по аллелю 5.1 гена *MICA* [44–46]. Однако Z. Gombos и соавт. [47] не обнаружили независимого от специфичности *HLA-DR3* влияния гена *MICA* на развитие первичной надпочечниковой недостаточности в российской и финской популяциях.

Таблица 3. Гены, предрасполагающие к развитию ХНН в составе АПС 2-го типа

Автор	Страна	Число	Аллели/Гаплотипы	Риск развития ХНН, в том числе в составе АПС 2-го типа	Особенности исследования
<i>HLA:</i>					
Gambelunghe G. и соавт., 1999	Италия	28	<i>MIC A5.1</i>	RR 6.5	Исследование связи ХНН с СД1 не проводилось
Triolo T.M. и соавт., 2009	США	74	<i>MICA5.1/5.1</i>	$p < 0,0001$	Риск развития ХНН независимо от наличия СД1 и <i>DR3/DR4-DQB1*302</i>
Baker P.R. и соавт., 2010	США	86	<i>B8</i> <i>DR3-B8</i>	$p = 0,0074$ $p = 3,00 \cdot 10^{-19}$	Риск развития ХНН независимо от наличия <i>DR3</i>
Maclaren N.K. и соавт., 1986	США	45	<i>DR3-DQ2</i> <i>DR4-DQ8</i> <i>DR3/DR4</i>	RR 6.0 RR 4.6 RR 26.5	Ассоциация с <i>DR3-DQ2</i> у пациентов с АПС 2-го типа при отсутствии СД1, с <i>DR4-DQ8</i> — при наличии СД1 и антител к ткани ПЖ
Latinne D. и соавт., 1987	Европа	34	<i>DR3</i>	RR 3.4	У пациентов с АПС 2-го типа выявлена ассоциация только с <i>HLA-DR3</i>
Böehm V.O. и соавт., 1991	Германия	72	<i>DR3</i>	RR 3.4	
Weetman A.P. и соавт., 1991	Великобритания	33	<i>DR3</i>	RR 3.6	
Partanen J. и соавт., 1994	Финляндия	12	<i>DRB1*0301</i> <i>DQA1*0501</i> <i>DQB1*0201</i>	RR 24 RR 27 RR 17	
Huang W. и соавт., 1996	США	31	<i>DR3-DQ2</i> <i>DR4-DQ8</i>	RR 2.9	Ассоциация с <i>DR3-DQ2</i> у пациентов с АПС 2-го типа как при наличии, так и при отсутствии СД1, с <i>DR4-DQ8</i> — только при наличии СД1
Muhre A.G. и соавт., 2002	Норвегия	94	<i>DR3-DQ2</i> <i>DR4-DQ8</i> <i>DR3/DR4</i>	OR 3.6; $p < 10^6$ OR 2.5; $p = 0,0003$ OR 36.7; $p < 10^7$	Развитие ХНН независимо от наличия или отсутствия СД1 у пациентов с АПС 2-го типа
Albergoni P. и соавт., 2002	Италия	54	<i>DR3-DQ2</i> <i>DR4-DQ8</i> <i>DR3/DR4</i>	$p < 0,0001$ $p < 0,01$ $p < 0,0005$	
Betterle C. и соавт., 2003	Италия	40	<i>DR3-DQ2</i> <i>DR4-DQ8</i>	RR 2.74 RR 3.19	
Erichsen M. и соавт., 2009	Норвегия	426	<i>DR3-DQ2</i> <i>DR4-DQ8</i> <i>DR3/DR4</i>	OR 4.86; $p = 2 \cdot 10^{-6}$ OR 4.71; $p = 0,013$ OR 32.2; $p = 4 \cdot 10^{-17}$	
<i>CTLA-4:</i>					
Vaidya V. и соавт., 2000	Великобритания	90	<i>CTLA-4+49 A/G</i>	RR 1.6	
Blomhoff A. и соавт., 2004	Норвегия	134	<i>CTLA-4+49 A/G</i> (аллель G) <i>CTLA-4 CT60 G/A</i> (аллель G)	OR 1.2; $p = 0,14$ OR 1.4; $p = 0,04$	Не выявлено зависимости развития ХНН с <i>+49 A/G</i>
Brozzetti A. и соавт., 2010	Италия	180	<i>CTLA-4 +49 A/G</i> аллель G <i>A/G+G/G</i> генотип G—G	OR 1.88; $p < 0,0001$ OR 2.66; $p < 0,0001$	Ассоциация с развитием ХНН независимо от пола и наличия <i>DR3/DR4</i>
<i>PTPN22:</i>					
Velaga M.R. и соавт., 2004	Великобритания	104	<i>PTPN22 1858C/T</i> аллель T	OR 1.69; $p = 0,031$	
Kahles H. и соавт., 2005	Германия	121	<i>PTPN22 1858C/T</i> аллель T	OR 1.03; $p = 0,913$	Ассоциация с развитием ХНН не подтверждена
Skinningsrud B. и соавт., 2005	Норвегия	302	<i>PTPN22 1858C/T</i> аллель T	OR 1.39; $p = 0,016$	
<i>CYP27B1:</i>					
Lopez E.R. и соавт., 2004	Германия	124	<i>CYP27B1(-1260) C/A</i> полиморфизм генотип C/C	$p = 0,0062$	

К протективным для развития ХНН и АПС 2-го типа генам, по данным С. Betterle [8], относятся специфичности гена *DRB1*: *DR1*, *DR7*, *DR13* и *DR14*, частота встречаемости которых достоверно выше в группе контроля, чем у пациентов с АПС 2-го типа ($p < 0,05$). При наличии гаплотипов *DRB1*0101-DQA1*0101-DQB1*0501* ($p < 0,0001$) [12, 41], *DRB1*0701-DQB1*0202* ($p = 2,82 \times 10^{-4}$) [48] и *DRB1*13* ($p < 0,02$) [12] отмечается отрицательная корреляция с развитием первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза.

Генетическую предрасположенность к развитию АПС 3-го типа (аутоиммунных заболеваний щитовидной железы в сочетании с СД1) определяет прежде всего наличие гаплотипа *DR3-DQB1*0201*. Взаимосвязь подтверждена как при наличии изолированных СД1 или аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, так и при их сочетании. В отношении гаплотипа *DR4-DQB1*0302* установлена стойкая взаимосвязь с СД1, но не с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы [49].

Предрасположенность к развитию целиакии, аутоиммунного гастрита и пернициозной анемии в рамках АПС 3-го типа определяется в первую очередь наличием аллеля *DQA1*0501* [23, 49, 50].

При исследовании влияния отдельных аллелей на развитие АПС как 2-го, так и 3-го типа выявлена повышенная встречаемость аллеля *DQA1*0301* по сравнению с изолированными аутоиммунными заболеваниями [51].

Большое значение в развитии АПС взрослых имеет ряд генов, не относящихся к комплексу *HLA*. К таким генам—кандидатам относят ген *CTLA-4* (citotoxic T-lymphocyte antigen gene), кодирующий поверхностные антигены цитотоксических Т-лимфоцитов и замедляющий активацию эффекторных Т-клеток. Снижение экспрессии или активности этого гена, вызванное его полиморфизмом, предрасполагает к развитию аутоиммунных заболеваний [23, 52].

Метаанализ европейских исследований подтвердил роль аллеля *G* полиморфизмов $+49 A/G$ и *CT60* гена *CTLA-4* для развития надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза, в том числе в составе АПС 2-го типа [53—55]. Наличие данного аллеля полиморфизмов $+49 A/G$ и *CT60* гена *CTLA-4* также достоверно увеличивает риск развития АПС 3-го типа (аутоиммунные заболевания щитовидной железы в сочетании с СД1) по сравнению с изолированными формами заболеваний ($p = 0,02$ для аллеля $G +49 A/G$ и $p = 0,016$ для гаплотипа $G—G$) [23].

Ген *FOXP3* (forkhead box P3) кодирует фактор транскрипции, непосредственно и косвенно регулирующий более 300 генов, интенсивность экспрессии которых определяет супрессивную активность регуляторных Т-лимфоцитов (Трег-клеток) в отношении эффекторных Т-лимфоцитов. Достоверное

снижение интенсивности экспрессии гена *FOXP3* определяется при СД1 и LADA. В ряде исследований установлена взаимосвязь гаплотипа *10-T* полиморфизма *FOXP3(TC)n* с развитием СД1 и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы при АПС 3-го типа. При этом взаимосвязи полиморфизмов гена *FOXP3* с первичной надпочечниковой недостаточностью не выявлено [23, 49, 56, 57].

Помимо вышеупомянутых, геном-кандидатом для развития АПС взрослых является ген *PTPN22* (the protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22), кодирующий тирозинфосфатазу 22, которая ингибирует активацию эффекторных Т-клеток. Наличие аллеля *T* полиморфизма *1858C/T* гена *PTPN22* ассоциировано с развитием как изолированных аутоиммунных заболеваний (СД1), так и с АПС 2-го и 3-го типа [23, 58—61].

Полиморфизм *VNTR* (number tandem repeat gene) гена инсулина (*INS*) ассоциирован с развитием СД1, однако не влияет на возникновение болезни Аддисона, целиакии, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и АПС 2-го типа в целом [62, 63].

Ген *CYP27B1* кодирует фермент синтеза кальцитриола [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$] — активной формы витамина D3, участвующего в регуляции иммунного ответа и пролиферации клеток. Полиморфизм *C/A* промотора (-1260) гена *CYP27B1* вносит вклад в развитие всех компонентов АПС 2-го типа болезни Аддисона ($p = 0,0062$), АИТ ($p = 0,0173$), болезни Грейвса ($p = 0,0094$) и СД1 ($p = 0,0028$), при этом полиморфизм *C/T* интрона 6 ($+2838$) *CYP27B1* оказывает влияние только на развитие хронического АИТ [64].

Иммунологическая диагностика и субклинические формы АПС взрослых

В основе большинства эндокринных аутоиммунных заболеваний лежит развитие лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрации ткани органа-мишени, связанное с нарушением Т-клеточного иммунитета, а именно — с генерализованным дефектом регуляторных Т-лимфоцитов, в норме контролирующих силу и продолжительность иммунного ответа через регуляцию функции Т-эффекторных клеток (Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток). Повышение активности киллерных и хелперных субпопуляций приводит к развитию деструкции ткани, атрофии органа и уменьшению продукции гормонов. Кроме того, В-лимфоциты начинают продуцировать аутоантитела к компонентам тканей эндокринных желез, в большинстве представляющие собой внутриклеточные ферменты [24].

Патогномоничным для развития первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза является наличие антител к 21-гидроксилазе и ткани коры надпочечников, для развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы — анти-

тел к ТПО, к тиреоглобулину и рецептору ТТГ. При СД1 выявляются антитела к β -клеткам поджелудочной железы (ICA), глутаматдекарбоксилазе-65 (GADA), инсулину (IAA) и тирозинфосфатазе (IA-2), при аутоиммунном гастрите и/или пернициозной анемии — антитела к париетальным клеткам желудка (PCA) и к внутреннему фактору; для целиакии характерно наличие антител к эндомизию (EmA-IgA) и к тканевой трансглутаминазе (tTGA) [9].

В клинической практике у пациентов с одним аутоиммунным заболеванием другие компоненты АПС чаще проявляются лишь после различного по продолжительности латентного периода [12]. Поскольку развитию клинической картины заболевания предшествует длительная фаза скрытых изменений на клеточном уровне, то наиболее эффективным является скрининг на наличие циркулирующих антител, релевантных для других компонентов АПС [65].

В настоящее время некоторые авторы, наряду с манифестной формой заболевания, выделяют неполную (латентную) форму АПС, которая подразделяется на субклиническую и потенциальную [8]. Субклиническая форма представляет собой наличие одного аутоиммунного заболевания в сочетании с одним и более серологическими маркерами других основных составляющих АПС, а также субклиническое нарушение функции второго органа-мишени. Потенциальная форма АПС характеризуется наличием одного эндокринного аутоиммунного заболевания в сочетании с антителами к другим органам, но без нарушения их функции. Латентные формы встречаются гораздо чаще, чем манифестный синдром [12]. Так, у пациентов с СД1 без проявлений надпочечниковой недостаточности антитела к ткани коры надпочечников выявляются в 0,4—1,6% случаев. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы такие антитела обнаружены в 1% случаев. Риск развития клинической надпочечниковой недостаточности в обоих случаях составляет около 30%. При этом у пациентов с изолированной болезнью Аддисона антитела, патогномичные для развития аутоиммунного тиреоидита или болезни Грейвса, встречаются в 40—58%, а к ткани поджелудочной железы — в 6—20% случаев [12]. В свете этих данных очень важно своевременно выявлять группы риска формирования клинических форм АПС у пациентов с одной аутоиммунной эндокринной патологией. Регулярность, с которой должно проводиться обследование пациентов с СД1 на предмет наличия других аутоиммунных заболеваний, четко не определена. По одним данным, необходимо проводить исследование уровня ТТГ каждые 5 лет с момента установления диагноза СД1 [66]. При этом многие исследователи полагают оправданным скрининг с определением уровня антител к ТПО, ТТГ и свободного Т4 у пациентов с СД1 в дебюте заболевания и далее ежегодно [24]. Согласно рекомендациям

Американской Диабетологической Ассоциации (ADA), обследование на предмет патологии функции щитовидной железы с определением уровня ТТГ должно проводиться всем пациентам с впервые выявленным СД1 с последующим контролем через каждые 1—2 года [67]. При повышенном уровне антител к ТПО определение ТТГ может проводиться чаще — 1 раз в 6 мес или 1 раз в год. При обнаружении сниженного уровня ТТГ дополнительно определяют антитела к рецептору ТТГ [24].

Обследование с целью выявления целиакии и аутоиммунного гастрита проводится при установлении диагноза СД1, далее ежегодно в течение 3 лет, а затем 1 раз в 5 лет или при появлении клинических симптомов заболеваний. При повышении уровня антител к тканевой трансглутаминазе и эндомизию для подтверждения диагноза выполняется диагностическая биопсия стенки тонкого кишечника. Эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) необходимо проводить также у пациентов с повышенным уровнем антител к париетальным клеткам желудка, анемией и низкими показателями железа и витамина В12, повышенным уровнем гастрина. Особое внимание следует уделять пациентам с уже имеющимися комбинациями нескольких аутоиммунных заболеваний, в частности СД1 — аутоиммунные заболевания щитовидной железы с повышенным уровнем антител к GADA и антител к ТПО [27].

Исследование антител к 21-гидроксилазе на предмет наличия ХНН у пациентов с СД1 проводится в момент установления диагноза, затем каждый год в течение 3 лет и далее 1 раз в 5 лет или при подозрении на развитие данного заболевания. При повышении уровня антител к 21-гидроксилазе необходимо исследование уровня базального кортизола, АКТГ и активности ренина плазмы, а также проведение стимулирующего теста с синактеном. В отсутствие симптомов ХНН, а также при невозможности оценки уровня антител, достаточным является ежегодное определение уровня базального кортизола и АКТГ [68].

При изолированной надпочечниковой недостаточности исследование тиреоидных антител и антител к ткани поджелудочной железы (GADA и/или ICA, IA 2), антител к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору, антител к эндомизию и тканевой трансглутаминазе должно проводиться в дебюте заболевания и в последующем регулярно каждые 2—3 года. При обнаружении повышенного уровня антител рекомендовано выполнение дополнительных тестов (исследование тиреоидной функции, пероральный глюкозотолерантный тест, диагностическая биопсия стенки тонкого кишечника и т.д.) [13].

Особенности лечения пациентов с АПС взрослых

Терапия эндокринных аутоиммунных заболеваний одинакова вне зависимости от того, является ли оно изолированным или компонентом АПС. Тем не

менее не следует забывать, что начало терапии препаратами левотироксина у пациентов с аутоиммунным гипотиреозом и недиагностированной болезнью Аддисона может спровоцировать манифестацию надпочечниковой недостаточности и развитие адреналового криза вследствие способности гормонов щитовидной железы усиливать метаболизм кортикостероидов в печени [69].

Кроме того, у некоторых пациентов с впервые выявленной или декомпенсированной надпочечниковой недостаточностью может отмечаться компенсаторное изолированное повышение уровня ТТГ независимо от наличия антител к ткани щитовидной железы, которое не следует расценивать как проявление первичного гипотиреоза; в таких случаях назначения тироксина не требуется. Данные изменения связаны с выпадением ингибирующего действия глюкокортикоидов на секрецию ТТГ [70].

При одновременном выявлении надпочечниковой недостаточности и первичного гипотиреоза в первую очередь назначается терапия минерало- и глюкокортикоидами. Препараты левотироксина присоединяются при необходимости после полной компенсации ХНН.

У пациентов с СД1 тенденция к учащению гипогликемических состояний, требующая уменьшения дозы инсулина, может быть первым признаком декомпенсации первичного гипотиреоза или манифе-

стации болезни Аддисона. При этом по мере компенсации глюкокортикоидной недостаточности потребность в инсулине увеличивается [71—74].

С другой стороны, манифестация тиреотоксикоза у пациентов с СД1 может приводить к ухудшению метаболического контроля, лабильному течению заболевания, развитию кетоацидоза. При тиреотоксикозе происходит увеличение потребности в инсулине, что требует увеличения суточной дозы инсулина [71].

При появлении нетипичных симптомов у пациентов с одним аутоиммунным заболеванием из группы риска АПС целесообразно исключить другие компоненты АПС.

Таким образом, исследование генетических и иммунологических маркеров, а также систематическое обследование на предмет остаточной функции органа-мишени путем проведения нагрузочных тестов в группах риска АПС взрослых, позволит выявить латентные формы заболевания. Полученные результаты будут способствовать оптимизации методов лечения и динамического наблюдения за пациентами этих групп, своевременному старту терапии и улучшению качества и продолжительности жизни больных, предотвращению внезапного развития жизнеугрожающих состояний (кетоацидотическая кома, адреналовый криз) и тем самым уменьшению смертности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Addison T. 1855 on the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. In a collection of the published writing of the late Thomas Addison, M.D., physician to Guy's Hospital. London: New Sydenham Society 1868. Reprinted in *Medical Classics* 1937;2:244-93.
2. Witebsky E. Chronic Thyroiditis and Autoimmunization. *Journal of the American Medical Association*. 1957;164(13):1439. doi: 10.1001/jama.1957.02980130015004
3. Schmidt MB. Eine biglandulare Erkrankung (Nebennieren und Schilddrüse) bei Morbus Addisonii. *Verh Dtsch Ges Pathol*. 1926;21:212—221.
4. Beaven DW, Nelson DH, Renold AE, Thorn GW. Diabetes Mellitus and Addison's Disease. *New England Journal of Medicine*. 1959;261(9):443-454. doi: 10.1056/nejm195908272610909
5. Solomon N, Carpenter CCJ, Bennet IL, Jr, McGehee Harvey A. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency) and coexistent diabetes mellitus. *Diabetes*. 1965;14:300—304.
6. Carpenter CCJ, Solomon N, Silverberg SG, Bledsoe T, Northcutt RC, Klinenberg JR, et al. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency): a review of the literature and a report of fifteen new cases including ten instances of fifteen new cases including ten instances of coexistent diabetes mellitus. *Medicine*. 1964;43:153-180.
7. Neufeld M, Blizzard RM. Polyglandular autoimmune diseases. In: Pinchera A, Doniach D, Fenzi GF, Baschieri L, editors. *Symposium on Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders*. New York: Academic Press; 1980;357—65.
8. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Clinical Immunology and Allergology. Acta Bio Medica*. 2003;74(1):9-33.
9. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *European Journal of Endocrinology*. 2009;161(1):11-20. doi: 10.1530/eje-09-0044
10. Эндокринология. Национальное руководство. / Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. — М.: «ГЭОТАР-Медиа»; 2008. [Endocrinology. National Guidelines. Ed by I.I.Dedov, G.A.Mel'nichenko. Moscow: GEOTAR-Media; 2008.]
11. Chen QY, Kukreya A, Maclaren NK. The autoimmune polyglandular syndromes. In: *Endocrinology 4th Edition*. De Groot LJ, Jameson JL (Eds.) W.B. Saunders Company. Philadelphia. Chapter 41. 2001. pp.587-99.
12. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clinical and Experimental Immunology*. 2004;137(2):225-233. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02561.x
13. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune Adrenal Insufficiency and Autoimmune Polyendocrine Syndromes: Autoantibodies, Autoantigens, and Their Applicability in Diagnosis and Disease Prediction. *Endocrine Reviews*. 2002;23(3):327-364. doi: 10.1210/edrv.23.3.0466
14. Betterle C, Volpato M, Greggio AN, Presotto F. Type 2 polyglandular autoimmune disease (Schmidt's syndrome). *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1996;9(1):113-123.
15. Falorni A, Laureti S, Santeusano F. Autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type II. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2002;31(2):369-389. doi: 10.1016/s0889-8529(01)00010-x
16. Förster G, Krummenauer F, Kühn I, Beyer J, Kahaly G. Das polyglanduläre Autoimmunsyndrom Typ II: Epidemiologie und Manifestationsformen. *DMW - Deutsche Medizinische*

- Wochenschrift. 2008;124(49):1476-1481. doi: 10.1055/s-2008-1035684
17. Papadopoulos KI, Hallengren B. Polyglandular autoimmune syndrome type II in patients with idiopathic Addison's disease. *Acta Endocrinol (Copenhagen)*. 1990;122(4):472-478.
 18. Majeroni B., Patel P. Autoimmune Polyglandular Syndrome, Type II. *Am Fam Physician*. 2007;75(5):667-670.
 19. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(20):2068-2079. doi: 10.1056/NEJMra030158
 20. Lubinska M, Swiatkowska-Stodulska R, Kazimierska E, Sworcak K. Acquired von Willebrand's syndrome in a patient with severe primary hypothyroidism associated with myasthenia gravis in the course of autoimmune polyglandular syndrome type 3. *Haemophilia*. 2007;13(5):675-676. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01488.x
 21. Noriko O, Junko T, Yuko Y, et al. Autoimmune polyglandular syndrome type III associated with slowly progressive type I diabetes mellitus, chronic thyroiditis, pernicious anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura. A case report. *J Jap Diab Soc*. 2006;49:723-729.
 22. Oki K, Yamane K, Koide J, Mandai K, Nakanishi S, Fujikawa R, et al. A Case of Polyglandular Autoimmune Syndrome Type III Complicated with Autoimmune Hepatitis. *Endocrine Journal*. 2006;53(5):705-709. doi: 10.1507/endocrj.K05-166
 23. Villano MJB, Huber AK, Greenberg DA, Golden BK, Concepcion E, Tomer Y. Autoimmune Thyroiditis and Diabetes: Dissecting the Joint Genetic Susceptibility in a Large Cohort of Multiplex Families. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(4):1458-1466. doi: 10.1210/jc.2008-2193
 24. Van den Driessche A, Eenkhoorn V, Gaal L, Block C. Type I diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2009;67(11):376-387. PMID: 20009114.
 25. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, et al. Prevalence and Relative Risk of Other Autoimmune Diseases in Subjects with Autoimmune Thyroid Disease. *The American Journal of Medicine*. 2010;123(2):183.e181-183.e189. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.06.030
 26. Centanni M, Marignani M, Gargano L, Corleto VD, Casini A, Delle Fave G, et al. Atrophic Body Gastritis in Patients With Autoimmune Thyroid Disease. *Archives of Internal Medicine*. 1999;159(15):1726. doi: 10.1001/archinte.159.15.1726
 27. De Block CEM, De Leeuw IH, Van Gaal LF. Autoimmune Gastritis in Type I Diabetes: A Clinically Oriented Review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(2):363-371. doi: 10.1210/jc.2007-2134
 28. Ch'ng CL, Jones MK, Kingham JGC. Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease. *Clinical Medicine & Research*. 2007;5(3):184-192. doi: 10.3121/cm.2007.738
 29. Spadaccino AC, Basso D, Chiarelli S, Albergoni MP, D'Odorico A, Plebani M, et al. Celiac disease in North Italian patients with autoimmune thyroid diseases. *Autoimmunity*. 2008;41(1):116-121. doi: 10.1080/08916930701620209
 30. Nunes DH, Esser LMH. Perfil epidemiológico dos pacientes com vitiligo e sua associação com doenças da tireoide. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2011;86(2):241-248. doi: 10.1590/s0365-05962011000200006
 31. Eisenbarth GS. The Polyglandular Failure Syndrome: Disease Inheritance, HLA Type, and Immune Function. *Annals of Internal Medicine*. 1979;91(4):528. doi: 10.7326/0003-4819-91-4-528
 32. Skordis N, Maclaren N. Immunogenetics of autoimmune polyglandular syndromes. Chapter 15th. In: *Immunogenetics of Endocrine Disorders*. Farid NR (Ed.). Alan R. Liss, Inc; New York. 1988. p.373-399.
 33. Mackay IR, Rosen FS, Klein J, Sato A. The HLA System. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(10):702-709. doi: 10.1056/nejm200009073431006
 34. Mackay IR, Rosen FS, Klein J, Sato A. The HLA System. *New England Journal of Medicine*. 2000;343(11):782-786. doi: 10.1056/nejm200009143431106
 35. Maclaren NK, Riley WJ. Inherited Susceptibility to Autoimmune Addison's Disease Is Linked to Human Leukocyte Antigen-DR3 and/or DR4, except when Associated with Type I Autoimmune Polyglandular Syndrome*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1986;62(3):455-459. doi: 10.1210/jcem-62-3-455
 36. Latinne D, Vandepuy Y, Bruyere MD, Bottazzo F, Sokal G, Crabbe J. Addison's disease: immunological aspects*. *Tissue Antigens*. 2008;30(1):23-24. doi: 10.1111/j.1399-0039.1987.tb01591.x
 37. Boehm BO, Manfras B, Seidi S, Holzberger G, Kuhl P, Rosak C, et al. The HLA-DQB non-Asp-57 allele: a predictor of future insulin-dependent diabetes mellitus in patients with autoimmune Addison's disease. *Tissue Antigens*. 1991;37(3):130-132. doi: 10.1111/j.1399-0039.1991.tb01858.x
 38. Weetman AP, Zhang L, Tandon N, Edwards OM. HLA associations with autoimmune Addison's disease. *Tissue Antigens*. 1991;38(2):31-33. doi: 10.1111/j.1399-0039.1991.tb02032.x
 39. Partanen J, Peterson P, Westman P, Aranko S, Krohn K. Major histocompatibility complex class II and III in Addison's disease MHC alleles do not predict autoantibody specificity and 21-hydroxylase gene polymorphism has no independent role in disease susceptibility. *Human Immunology*. 1994;41(2):135-140. doi: 10.1016/0198-8859(94)90006-x
 40. Huang W, Connor E, Dela Rosa T, Muir A, Schatz D, Silverstein J, et al. Although DR3-DQB1*0201 may be associated with multiple component diseases of the Autoimmune Polyglandular Syndrome, the Human Leukocyte Antigen DR4-DQB1*0302 haplotype is implicated only in beta-cells autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(7):2259-2263.
 41. Myhre AG, Undlien DE, Løvås K, Uhlving S, Nedrebø BG, Fougner KJ, et al. Autoimmune Adrenocortical Failure in Norway Autoantibodies and Human Leukocyte Antigen Class II Associations Related to Clinical Features. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(2):618-623. doi: 10.1210/jcem.87.2.8192
 42. Albergoni P, Gazzola MV, Slanzi E, Carcassi C, Dal Pra C, Moscon A, Betterle C. HLA-DR and DQ associations with autoimmune Addison's disease in Italian patients. *Genes Immunity*. 2003;4(1):S35.
 43. Erichsen MM, Løvås K, Skinningsrud B, Wolff AB, Undlien DE, Svartberg J, et al. Clinical, Immunological, and Genetic Features of Autoimmune Primary Adrenal Insufficiency: Observations from a Norwegian Registry. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(12):4882-4890. doi: 10.1210/jc.2009-1368
 44. Baker PR, Baschal EE, Fain PR, Triolo TM, Nanduri P, Siebert JC, et al. Haplotype Analysis Discriminates Genetic Risk for DR3-Associated Endocrine Autoimmunity and Helps Define Extreme Risk for Addison's Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(10):E263-E270. doi: 10.1210/jc.2010-0508
 45. Gambelungho G, Falorni A, Ghaderi M, Laureti S, Tortoioli C, Santeusano F, et al. Microsatellite polymorphism of the MHC class I chain-related (mic-a and mic-b) genes marks the risk for autoimmune Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(10):3701-3707.
 46. Triolo TM, Baschal EE, Armstrong TK, Toews CS, Fain PR, Rewers MJ, et al. Homozygosity of the Polymorphism MICA5.1 Identifies Extreme Risk of Progression to Overt Adrenal Insufficiency among 21-Hydroxylase Antibody-Positive Patients with Type I Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(11):4517-4523. doi: 10.1210/jc.2009-1308

47. Gombos Z, Hermann R, Kiviniemi M, Nejentsev S, Reimand K, Fadeyev V, et al. Analysis of extended human leukocyte antigen haplotype association with Addison's disease in three populations. *European Journal of Endocrinology*. 2007;157(6):757-761. doi: 10.1530/eje-07-0290
48. Baker P, Fain P, Kahles H, Yu L, Hutton J, Wenzlau J, et al. Genetic Determinants of 21-Hydroxylase Autoantibodies Amongst Patients of the Type 1 Diabetes Genetics Consortium. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(8):E1573-E1578. doi: 10.1210/jc.2011-2824
49. Golden B, Levin L, Ban Y, Concepcion E, Greenberg DA, Tomer Y. Genetic Analysis of Families with Autoimmune Diabetes and Thyroiditis: Evidence for Common and Unique Genes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(8):4904-4911. doi: 10.1210/jc.2004-2236
50. Репина Е.А. Общие генетические маркеры сахарного диабета I типа и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. // Сахарный диабет. 2011;(2):23-31. [Repina EA. The role of common genetic markers in susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroid diseases. *Diabetes Mellitus*. 2011;(2):23-31.] doi: 10.14341/2072-0351-5630
51. Wallaschofski H, Meyer A, Tuschy U, Lohmann T. HLA-DQA1*0301-Associated Susceptibility for Autoimmune Polyglandular Syndrome Type II and III. *Hormone and Metabolic Research*. 2003;35(2):120-124. doi: 10.1055/s-2003-39059
52. Huber A, Menconi F, Corathers S, Jacobson EM, Tomer Y. Joint Genetic Susceptibility to Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroiditis: from Epidemiology to Mechanisms. *Endocrine Reviews*. 2008;29(6):697-725. doi: 10.1210/er.2008-0015
53. Brozzetti A, Marzotti S, Tortoioli C, Bini V, Giordano R, Dotta F, et al. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 Ala17 polymorphism is a genetic marker of autoimmune adrenal insufficiency: Italian association study and meta-analysis of European studies. *European Journal of Endocrinology*. 2009;162(2):361-369. doi: 10.1530/eje-09-0618
54. Blomhoff A, Lie BA, Myhre AG, Kemp EH, Weetman AP, Akselsen HE, et al. Polymorphisms in the Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 Gene Region Confer Susceptibility to Addison's Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(7):3474-3476. doi: 10.1210/jc.2003-031854
55. Vaidya B, Imrie H, Geatch DR, Perros P, Ball SG, Baylis PH, et al. Association Analysis of the Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 (CTLA-4) and Autoimmune Regulator-1 (AIRE-1) Genes in Sporadic Autoimmune Addison's Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(2):688-691. doi: 10.1210/jcem.85.2.6369
56. Никонова Т.В. Сахарный диабет I типа и латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): клинические, иммуно-генетические и гормонально-метаболические аспекты. Автореф дис. ... докт.мед.наук. – М.; 2011. [Nikonova TV. Sakharnyy diabet I tipa i latentnyy avtoimmunnyy diabet vzroslykh (LADA): klinicheskie, immuno-geneticheskie i gormonal'no-metabolicheskie aspekty [Dissertation]. Moscow; 2011.]
57. Owen CJ. Genetic association studies of the FOXP3 gene in Graves' disease and autoimmune Addison's disease in the United Kingdom population. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2006;37(1):97-104. doi: 10.1677/jme.1.02072
58. Kahles H. Sex-specific association of PTPN22 1858T with type 1 diabetes but not with Hashimoto's thyroiditis or Addison's disease in the German population. *European Journal of Endocrinology*. 2005;153(6):895-899. doi: 10.1530/eje.1.02035
59. Smyth D, Cooper JD, Collins JE, Heward JM, Franklyn JA, Howson JMM, et al. Replication of an Association Between the Lymphoid Tyrosine Phosphatase Locus (LYP/PTPN22) With Type 1 Diabetes, and Evidence for Its Role as a General Autoimmunity Locus. *Diabetes*. 2004;53(11):3020-3023. doi: 10.2337/diabetes.53.11.3020
60. Velaga MR, Wilson V, Jennings CE, Owen CJ, Herington S, Donaldson PT, et al. The Codon 620 Tryptophan Allele of the Lymphoid Tyrosine Phosphatase (LYP) Gene Is a Major Determinant of Graves' Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(11):5862-5865. doi: 10.1210/jc.2004-1108
61. Skinningsrud B, Husebye ES, Gervin K, Løvås K, Blomhoff A, Wolff AB, et al. Mutation screening of PTPN22: association of the 1858T-allele with Addison's disease. *European Journal of Human Genetics*. 2008;16(8):977-982. doi: 10.1038/ejhg.2008.33
62. PÉrez De Nancrales G, Bilbao JR, Calvo B, Vitoria JC, VÁzquez F, CastaÑO L. 5'-Insulin Gene VNTR Polymorphism Is Specific for Type 1 Diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;1005(1):319-323. doi: 10.1196/annals.1288.050
63. Ramos-Lopez E, Lange B, Kahles H, Willenberg HS, Meyer G, Penna-Martinez M, et al. Insulin gene polymorphisms in type 1 diabetes, Addison's disease and the polyglandular autoimmune syndrome type II. *BMC Medical Genetics*. 2008;9(1):65. doi: 10.1186/1471-2350-9-65
64. Lopez E, Zwermann O, Segni M, Meyer G, Reincke M, Seissler J, et al. A promoter polymorphism of the CYP27B1 gene is associated with Addison's disease, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease and type 1 diabetes mellitus in Germans. *European Journal of Endocrinology*. 2004;151(2):193-197. doi: 10.1530/eje.0.1510193
65. Shoenfeld Y, Cervera R, Gershwin ME, eds. Diagnostic criteria in autoimmune diseases. Humana Press, Totowa, NJ; 2008. 593 p. doi: 10.1007/978-1-60327-285-8
66. Kasznicki J, Żurawska-Kliś M, Drzewoski J. Autoimmune polyglandular syndrome type 3 associated with autoimmune thyroiditis (Hashimoto's disease), type 1 diabetes mellitus, vitiligo and autoimmune urticaria: a case report. *Diabet Dośw Klin*. 2011;11(2):96-100.
67. Brent GA. Graves' Disease. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(24):2594-2605. doi: 10.1056/NEJMc0801880
68. Barker JM, Ide A, Hostetler C, Yu L, Miao D, Fain PR, et al. Endocrine and Immunogenetic Testing in Individuals with Type 1 Diabetes and 21-Hydroxylase Autoantibodies: Addison's Disease in a High-Risk Population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(1):128-134. doi: 10.1210/jc.2004-0874
69. Tomkins GM, McGuire JS. The Effect of Thyroid Hormones on Adrenal Steroid Metabolism. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;86(2):600-604. doi: 10.1111/j.1749-6632.1960.tb42831.x
70. Kannan CR. Addison's disease. In: Kannan CR, editor. *The Adrenal Gland*. London: Plenum Medical Book Co; 1988:31-96. doi: 10.1007/978-1-4613-1001-3_2
71. Ajaz F, Kudva YC, Erwin PJ. Residual Dysphasia After Severe Hypoglycemia in a Patient With Immune-Mediated Primary Adrenal Insufficiency and Type 1 Diabetes Mellitus: Case Report and Systematic Review of the Literature. *Endocrine Practice*. 2007;13(4):384-388. doi: 10.4158/ep.13.4.384
72. McAulay V. Addison's disease in type 1 diabetes presenting with recurrent hypoglycaemia. *Postgraduate Medical Journal*. 2000;76(894):230-232. doi: 10.1136/pmj.76.894.230
73. Elbelt U, Hahner S, Allolio B. Altered insulin requirement in patients with type 1 diabetes and primary adrenal insufficiency receiving standard glucocorticoid replacement therapy. *European Journal of Endocrinology*. 2009;160(6):919-924. doi: 10.1530/eje-08-1003
74. Prazny M, Skrha J, Limanova Z, Vanickova Z, Hilgertova J, Prazna J, et al. Screening for Associated Autoimmunity in Type 1 Diabetes Mellitus With Respect To Diabetes Control. *Physiol. Res*. 2005;54(1):41-48. PMID: 15717840.