

Множественные аутоиммунные эндокринопатии

В. В. Смирнов, ORCID: 0000-0001-8910-3767, smirnov-web@mail.ru

И. Д. Гурова, ORCID: 0000-0003-2040-0899, irina.gurova1004@gmail.com

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1

Резюме. Множественные аутоиммунные эндокринопатии — группа синдромов, характеризующихся аутоиммунным поражением двух и более эндокринных желез, приводящих чаще всего к их гипофункции. Нередко эти синдромы сочетаются с различными органоспецифическими неэндокринными заболеваниями аутоиммунной природы. В настоящее время выделяют 4 типа аутоиммунных полиэндокринных синдромов: ювенильный тип (1-го типа) и более часто встречающийся взрослый тип (2-го, 3-го, 4-го типа). Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа — моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит нарушение структуры гена AIRE. Классическими признаками аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа являются: хронический кандидоз кожи и слизистых, приобретенный хронический первичный гипопаратиреоз и аутоиммунная первичная хроническая надпочечниковая недостаточность. Кроме того, клиническими проявлениями аутоиммунного полиэндокринного синдрома 1-го типа могут являться первичный гипогонадизм, первичный гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита, сахарный диабет 1 типа. Среди неэндокринных заболеваний в течение жизни у пациентов с аутоиммунным полиэндокринным синдромом 1-го типа могут возникать другие аутоиммунные заболевания — алопеция, витилиго, пернициозная анемия, синдром мальабсорбции, аутоиммунный гепатит, аномалия зубной эмали, эктодермальная дисплазия, изолированный дефицит IgA, бронхиальная астма, гломерулонефрит. Аутоиммунный полиэндокринный синдром 2-го типа относят к разряду многофакторных патологий, вызванных мутацией генов и влиянием внешней среды. Выделяют два наиболее частых клинических варианта аутоиммунного полиэндокринного синдрома 2-го типа: синдром Шмидта — первичная хроническая надпочечниковая недостаточность в сочетании с хроническим аутоиммунным тиреоидитом или болезнью Грейвса и синдром Карпентера — хроническая надпочечниковая недостаточность в сочетании с сахарным диабетом 1 типа. Аутоиммунные полиэндокринные синдромы 3-го и 4-го типа отличаются от 2-го типа лишь комбинациями составляющих — эндокринных и неэндокринных заболеваний. В них отсутствуют хроническая первичная надпочечниковая недостаточность и хронический первичный гипопаратиреоз. Кроме того, известны редкие наследственные патологии, протекающие с полигландулярным синдромом, такие как синдром Кернса — Сейра, синдром IPEx, синдром POEMS, синдром Вольфрама и др. Диагностика аутоиммунного полиэндокринного синдрома затруднена в связи с многообразием клинической симптоматики и трудностью дифференциального диагноза. Для аутоиммунного полиэндокринного синдрома характерно присоединение новых аутоиммунных компонентов в течение длительного времени, что затрудняет диагностику варианта синдрома. При появлении аутоиммунного поражения одной эндокринной железы следует исключить другие компоненты аутоиммунного полиэндокринного синдрома на этапе латентного течения. В настоящее время действенных методов для блокирования аутоагрессии нет. Терапия многочисленных эндокринных и неэндокринных дисфункций при аутоиммунном полиэндокринном синдроме заключается в лечении отдельных его компонентов.

Ключевые слова: аутоиммунные полиэндокринные синдромы 1-го, 2-го, 3-го, 4-го типа, синдром Кернса — Сейра, синдром IPEx, синдром POEMS, синдром Вольфрама.

Для цитирования: Смирнов В. В., Гурова И. Д. Множественные аутоиммунные эндокринопатии // Лечащий Врач. 2022; 12 (25): 51-58. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.009

Autoimmune polyglandular syndromes

Vladimir V. Smirnov, ORCID: 0000-0001-8910-3767, smirnov-web@mail.ru

Irina D. Gurova, ORCID: 0000-0003-2040-0899, irina.gurova1004@gmail.com

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

Abstract. Autoimmune polyendocrine syndromes (APS) are a group of syndromes characterized by autoimmune damage of two or more endocrine glands, leading most often to their hypofunction. Often these syndromes are combined with various organ-specific non-endocrine diseases of an autoimmune nature. Currently, 4 types of APS are distinguished: APS 1, APS 2, APS 3, APS 4. APS 1 is a monogenic autosomal recessive disease based on a violation of the structure of the AIRE gene. The classic signs of APS 1 are: chronic candidiasis of the skin and mucous membranes, primary hypoparathyroidism and autoimmune primary chronic adrenal insufficiency. Moreover, clinical features of APS 1 can include primary hypogonadism, primary hypothyroidism with a history of autoimmune thyroiditis and type 1 diabetes. Among non-endocrine pathology, other autoimmune diseases may occur during patient's life: alopecia, vitiligo, pernicious anemia, malabsorption syndrome, autoimmune hepatitis, enamel abnormality, ectodermal dysplasia, isolated IgA deficiency, bronchial asthma, glomerulonephritis. APS 2 is a multifactorial pathology caused by mutation of genes and the influence of the environment. Two of the most common clinical

options of type 2 APS are identified: Schmidt – chronic primary adrenal insufficiency in combination with chronic autoimmune thyroiditis or Graves disease and Carpenter – chronic adrenal insufficiency syndrome in combination with type 1 diabetes. APS 3 and 4 differ from APS 2 only in combinations of components – endocrine and non-endocrine diseases. They lack chronic primary adrenal insufficiency and chronic primary hypoparathyroidism. In addition, rare genetic pathologies occurring with polyglandular syndrome are known, such as Kearns-Seir syndrome, IPEX syndrome, POEMS syndrome, Tungsten syndrome, etc. Diagnosis of APS is difficult due to the variety of clinical symptoms and the difficulty of differential diagnosis. APS is characterized by the incorporation of new autoimmune components during long period of time, which makes it difficult to diagnose a variant of the syndrome. If the autoimmune damage of an endocrine gland appears, other components of APS should be excluded at the latent stage. Currently, there are no effective methods to block auto-aggression. Therapy of numerous endocrine and non-endocrine dysfunctions in APS consists of the treatment of particular components of the syndrome. **Keywords:** autoimmune polyglandular syndromes, APS 1, APS 2, APS 3, APS 4, Kearns – Sayre syndrome, IPEX syndrome, POEMS syndrome, Wolfram syndrome.

For citation: Smirnov V. V., Gurova I. D. Autoimmune polyglandular syndromes // *Lechaschi Vrach.* 2022; 12 (25): 51-58. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.009

Множественные аутоиммунные эндокринопатии (МАЭ) – группа синдромов, которые характеризуются аутоиммунным поражением двух и более эндокринных желез, чаще всего приводящим к их гипофункции. Нередко эти синдромы сочетаются с различными органоспецифическими неэндокринными заболеваниями аутоиммунной природы. В настоящее время выделяют несколько типов аутоиммунных полиэндокринных синдромов (АПС). Для них характерно присоединение новых аутоиммунных компонентов в течение жизни, что затрудняет диагностику варианта синдрома. При появлении аутоиммунного поражения одной эндокринной железы следует исключать другие компоненты АПС на этапе латентного течения.

Патогенетические аспекты развития аутоиммунных заболеваний

Аутоиммунные заболевания (АИЗ) вызывают патологические процессы, основой которых служит самоподдерживающийся иммунный ответ на собственные антигены (АГ) организма. В сыворотке крови здоровых людей может обнаруживаться фоновое количество «естественных» аутоантител, которые в силу слабого родства к АГ и ограниченности эффекторных функций Т-клеток не способны вызывать повреждение здоровых тканей. В основе аутоиммунной патологии лежат только те формы иммунного ответа на собственные АГ, которые приводят к повреждению клеток, несущих аутоантиген.

Ключевая роль в патогенезе аутоиммунного повреждения принадлежит дефекту иммунной регуляции, проявляющемуся в потере толерантности к собственным АГ. В норме баланс между ауто толерантностью и аутоиммунитетом поддерживается регуляторными Т-лимфоцитами, которые супрессируют ответ иммунной системы на аутоантигены, контролируют силу и продолжительность иммунного ответа через регуляцию пролиферации, апоптоза и функцию Т-лимфоцитов (хелперов и эффекторных Т-клеток).

Нарушения данного баланса могут происходить как на уровне центральных органов кроветворения (костный мозг, тимус), так и на периферическом уровне (в органах-мишенях и лимфатической ткани). Аутоиммунный процесс может локализоваться в одном органе или разрастаться до системного процесса. Особенности течения АИЗ зависят от преобладания клеточного варианта иммунного ответа (цитотоксических Т-лимфоцитов) или гуморальной реакции на аутоантиген [1].

В связи с невозможностью удаления аутоантигена из организма для всех аутоиммунных заболеваний характерно длительное, хроническое течение с периодами ремиссий

и обострений. Ткани органов-мишеней инфильтрируются лимфоцитами и макрофагами. Паренхиматозные элементы погибают. В финале развивается фиброз и атрофия органов, нарушается их функция.

В патогенезе органоспецифических АИЗ участвуют гены главного комплекса гистосовместимости, расположенные на 6-й хромосоме. Эта область носит название лейкоцитарных АГ человека (HLA), так как открыта в лейкоцитах у разных людей. Система АГ HLA – большое семейство генов находится на поверхности клеток и участвует в распознавании чужеродных агентов и запуске иммунного ответа. Спектр аллелей каждого гена комплекса HLA уникален для каждого организма. Для многих из них выявлена связь с наследованием определенных HLA-генов иммуноглобулинов и антигенрас-познающего рецептора Т-лимфоцитов. От набора АГ HLA зависит предрасположенность к разным заболеваниям, в том числе и аутоиммунным.

Гены 1-го класса (локусы *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*) отличаются высоким полиморфизмом. Они контролируют экспрессию трансплантационных генов. АГ этих генов в наибольшем количестве представлены на лимфоцитах, эпителиальных и эндотелиальных клетках. АГ локусов 1-го класса занимают 1% поверхности этих клеток. Они являются рецепторами для чужеродных АГ. Им принадлежит ведущая роль во взаимодействии между клеткой-эффектором и клеткой-мишенью в процессе иммунного ответа.

Гены 2-го класса (локусы *HLA-DR*, *HLA-DQ*, *HLA-DP*) контролируют синтез молекул HLA 2-го класса.

Гены 3-го класса кодируют молекулы врожденного иммунитета (компоненты комплемента C2, C4, фактор некроза опухоли (ФНО), лимфотоксин и др.).

Наибольшее значение в развитии органоспецифических аутоиммунных заболеваний имеют HLA классов 1 и 2.

Молекулярное генотипирование HLA позволило выявить многие подтипы аллелей, кодирующих каждую полиморфную цепь молекул гистосовместимости. Показано, что молекула DQ наиболее связана с аутоиммунными эндокринными нарушениями.

Определенную роль в развитии МАЭ взрослых имеет ряд генов, не относящихся к комплексу HLA. К таким кандидатам, предрасполагающим к аутоиммунным реакциям, относят гены *CTLA-4* и *MICA* [2].

Гены *CTLA-4* поверхностного антигена цитотоксических Т-лимфоцитов кодируют белок-рецептор CTLA-4. Он подавляет чрезмерное развитие цитотоксических Т-лимфоцитов. Низкая экспрессия этого гена предрасполагает к развитию АИЗ (аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса и др.).

Ген *MICA* обеспечивает синтез белка, который экспрессируется в вилочковой железе и Т-лимфоцитах (CD8+). Выявлена

ассоциация полиморфизма генов *MICA* с сахарным диабетом 1 типа, целиакией и болезнью Аддисона.

Аутоиммунные полиэндокринные синдромы

В настоящее время выделяют четыре типа АПС: ювенильный (АПС 1) и более часто встречающийся у взрослых (АПС 2, АПС 3, АПС 4).

АПС 1 развивается вследствие моногенной мутации, АПС 2-4, напротив, являются многофакторными заболеваниями с полигенным типом наследования и носят клинический характер. АПС 3 и 4 отличаются от АПС 2 лишь комбинациями составляющих эндокринных и неэндокринных заболеваний. В них отсутствуют хроническая первичная надпочечниковая недостаточность и хронический первичный гипопаратиреоз.

АПС 1

АПС 1 — моногенное аутосомно-рецессивное заболевание, в основе которого лежит нарушение структуры гена аутоиммунного регулятора (*AIRE*), кодирующего одноименный антигенпредставляющий белок. Этот ген выполняет ключевую роль в формировании центральной иммунологической толерантности [3]. Предполагается, что дефект гена *AIRE* приводит к снижению экспрессии аутоантигенов в тимусе и нарушению селекции Т-лимфоцитов, вызывая развитие аутоиммунной реакции.

В настоящее время мутации в гене *AIRE* обнаруживают у большинства пациентов с типичной картиной синдрома. Самой распространенной в российской популяции является мутация *R257* [4]. Эти мутации затрагивают области гена, которые ответственны за формирование ДНК-связывающих доменов. При семейных формах проявляются у sibсов. Отсутствует ассоциация с HLA. Мутации в гене *AIRE* вызывают мультиорганное аутоиммунное поражение с широким спектром клинических проявлений.

Классические признаки АПС 1, которые обнаруживаются у 70-100% пациентов:

- хронический кандидоз кожи и слизистых (ХККС);
- приобретенный хронический первичный гипопаратиреоз (ХПГипоПТ);
- аутоиммунная первичная хроническая надпочечниковая недостаточность (ПХНН, болезнь Аддисона) [5].

Заболевание обычно начинается в возрасте до 10 лет. Развитие АПС 1 происходит постепенно, в течение нескольких или даже десятков лет. Строгой последовательности возникновения компонентов синдрома не существует.

Хронический кожно-слизистый кандидоз

Чаще всего первым проявлением этого синдрома становится хронический слизисто-кожный кандидоз, который может обнаруживаться уже в грудном возрасте, но редко встречается у взрослых. Причиной заболевания являются дрожжеподобные микроорганизмы рода *Candida*.

В основе патогенеза кандидоза лежат изменение функции Т-лимфоцитов, фагоцитарной активности нейтрофилов, моноцитов, развитие сенсибилизации и аутоенсибилизации организма к кандидозному аллергену.

Заболевание относится к группе первичных Т-клеточных иммунодефицитов, связанных с нарушением функции интерлейкинов. Показано, что интерлейкины-22 и 17F являются основными цитокинами, оказывающими защитное действие от грибов рода *Candida* на поверхности слизистых и кожи [6].

Клиника кандидоза характеризуется поражением слизистой оболочки (СО) ротовой полости, кожи, ногтей, гениталий. На СО ротовой полости появляются белые творожистые

бляшки, которые при соскабливании кровоточат. Бляшки впоследствии возникают также на языке, деснах, миндалинах и нёбе. Воспалительный процесс может поражать красную кайму, СО и кожу губ, что вызывает жжение и боль при открывании рта и приеме пищи.

Грибковая инфекция может поражать любые участки кожного покрова, но чаще всего локализуется в подмышечных и паховых областях, ягодичных складках и межпальцевых промежутках. Процесс начинается с покраснения, небольшой отечности кожи и различных элементов сыпи (папулы, пустулы, пузырьки и эрозии). Вследствие периферического роста эрозии быстро увеличиваются и сливаются между собой, образуя обширные участки поражения. Проявлениями генитального кандидоза являются гиперемия и налет белого цвета на слизистой, жжение и зуд, особенно часто у девочек. Грибы могут поражать ногтевую пластинку на руках и ногах. Ногти деформируются и утолщаются, становятся белыми или желтыми.

Реже в процесс вовлекается желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), дыхательные и мочевыводящие пути. Симптомы заболевания варьируют в зависимости от локализации. Этот клинический симптомокомплекс характерен только для АПС 1. При хроническом кожно-слизистом кандидозе требуется длительная противогрибковая терапия. Для этого используются оральные противогрибковые лекарственные средства. Препаратом выбора является флуконазол, а также местная обработка полиеновыми антимикотиками (амфотерицин В, нистатин для местного применения).

Хронический первичный гипопаратиреоз

ХПГипоПТ является вторым компонентом по частоте и развивается у 70-80% пациентов с АПС 1, чаще в первую декаду жизни.

Несмотря на аутоиммунную природу и средний возраст манифестации 5 лет, клинические симптомы гипопаратиреоза при АПС 1 описаны и у младенцев, что вызывает трудности в диагностике данного синдрома.

Клинические проявления ХПГипоПТ обусловлены снижением уровня ионизированного кальция, вызывающего повышение нервной и мышечной возбудимости. Симптомы ХПГипоПТ могут варьировать от достаточно легких проявлений, таких как чувство онемения, скованности мышц, похолодание конечностей, дрожь и покалывание в кистях, пальцах, мимических мышцах, до тяжелых мышечных спазмов, тетании и генерализованных судорог [7].

При тетании мышц нижних конечностей превалирует тонус разгибателей и подошвенных сгибателей. Судороги мышц лицевой мускулатуры характеризуются сжатием челюстей, опусканием углов рта, сдвинутыми бровями, полуопущенными веками («сардоническая улыбка» или «рыбий рот»). При сокращении межреберных мышц и диафрагмы появляются боли в грудной клетке, расстройство дыхания. Повышенную нервно-рефлекторную возбудимость во внеприступном периоде можно выявить путем тестирования на симптомы Хвостека, Труссо, Вейса и Шлезингера.

Лечение гипопаратиреоза проводится по тем же принципам, что и при гипопаратиреозе другой этиологии.

Первичная хроническая надпочечниковая недостаточность

ПХНН в большинстве случаев длительное время протекает в латентной форме и у большинства пациентов манифестирует в течение второго десятилетия жизни острой надпочечниковой недостаточностью, но может проявиться и после 20 лет. Маркером аутоиммунного процесса в ткани надпочечников является обнаружение аутоантител к 21-гидроксилазе [8].

В патогенезе ПХНН основное значение имеют выраженная гипонатриемия, гиперкалиемия, гипогликемия, гипоксия и снижение анаболизма мышечных белков из-за дефицита глюкокортикоидов. Одними из первых симптомов, на которые больные обращают внимание, являются вялость и мышечная слабость. Они непостоянны, но со временем нарастают, особенно в вечернее время или в связи с интеркуррентными заболеваниями, оперативными вмешательствами, психическими стрессами. Больные теряют в весе, что связано с отсутствием аппетита, тошнотой, рвотой, диареей. Данные симптомы вызваны дефицитом альдостерона, снижением содержания соляной кислоты и пепсина в желудке. В связи с дефицитом натрия у некоторых больных возникает постоянная потребность в соленых продуктах. Систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) снижаются, что клинически проявляется головокружением и обмороками.

Одним из первых важных симптомов заболевания является гиперпигментация кожи и слизистых. Угрожающим жизни больных с ПХНН является развитие острой надпочечниковой недостаточности. Это состояние может возникнуть даже после многолетнего субклинического течения ПХНН из-за острой инфекции, нервного срыва, травмы, операции. Ведущими клиническими симптомами криза являются глубокое снижение АД, пульс слабого наполнения, глухие тоны сердца, бледные слизистые, периферический акроцианоз, профузный пот, холодные конечности, гипотермия. При ПХНН проводится пожизненная заместительная терапия глюко- и/или минералокортикоидными препаратами, которые поддерживают жизненно важные функции, обеспечивая адаптацию организма к стрессовым воздействиям внешней среды и сохранение водно-солевого баланса.

Другие аутоиммунные эндокринные заболевания при АПС 1

Классической триаде АПС 1 могут сопутствовать первичный гипогонадизм, первичный гипотиреоз на фоне аутоиммунного тиреоидита, сахарный диабет (СД) 1 типа и др.

Гипогонадизм

Самой частой эндокринной недостаточностью после основных компонентов является недостаточность яичников, которая развивается у двух женщин из трех до 30 лет. Первичный гипогонадизм может развиваться еще до наступления пубертата, тогда это требует назначения терапии эстрогенами для инициации и становления пубертата. В большинстве случаев преждевременное истощение яичников формируется уже после наступления менархе [9].

Тестикулярная недостаточность и гипогонадизм у мужчин развиваются гораздо реже и в более позднем возрасте.

Сахарный диабет

СД 1 типа является одним из типичных малых компонентов АПС 1, частота которого при данном синдроме, по данным разных авторов, колеблется от 2,5% до 18% [10]. При СД 1 типа диагностируются антитела (АТ) к клеткам островков Лангерганса (ICA), инсулину (IAA), глутаматдекарбоксилазе-65 (GADA), тирозинфосфатазе (IA-2) и транспортеру цинка 8 (ZnT8). У части больных СД прогрессирует медленно, секреция инсулина длительно остается нормальной. Требуется постоянный контроль за состоянием углеводного обмена.

Аутоиммунный тиреоидит

Аутоиммунное поражение щитовидной железы в большинстве случаев сопровождается снижением функции, и очень редко наблюдается гипертиреоз. Гипотиреоз чаще проявляется в подростковом и взрослом возрасте, сопровождается высоким титром аутоантител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО).

Признаки гипертиреоза описаны у пациентов с АПС 1, но как стадия аутоиммунного тиреоидита (хашитоксикоз).

Гипопитуитаризм

Гипопитуитаризм в исходе аутоиммунного гипопозита развивается достаточно редко и описан в единичных случаях. Есть попытки определить специфические аутоантитела к антигенам гипофиза. Наблюдается взаимосвязь между наличием аутоантител к антигену TDRD6 (tudor domain containing protein 6) и гипопитуитаризмом [11].

Аутоиммунные неэндокринные заболевания при АПС 1

К списку неэндокринных заболеваний в течение жизни могут присоединяться другие АИЗ — алопеция, витилиго, пернициозная анемия, синдром мальабсорбции, аутоиммунный гепатит (АИГ), аномалия зубной эмали, эктодермальная дисплазия, изолированный дефицит IgA, бронхиальная астма, гломерулонефрит [5].

Очаговая (гнездная) алопеция является одним из самых частых компонентов АПС 1 и встречается у 25-40% пациентов. Первые очаги могут появляться в разном возрасте (от двух до сорока лет). Местные проявления отличаются по своей выраженности — от единичных очагов до тотальной алопеции с выпадением ресниц и бровей.

Аутоиммунная энтеропатия (мальабсорбция) у пациентов с АПС 1 проявляется не только хронической диареей, но и хронической обстипацией. Явления энтеропатии развиваются у 25-30% пациентов. Одним из проявлений АПС 1 является B_{12} -дефицитная анемия, которая встречается у 10-12% пациентов. В большинстве случаев при B_{12} -дефицитной анемии выявляется также атрофический гастрит. Аутоиммунный гепатит в общей популяции является достаточно редким заболеванием печени. АИГ при АПС 1 выделяют в отдельную группу, не относящуюся ни к АИГ-1, ни к АИГ-2 [12].

Появление вышеуказанных заболеваний при АПС 1 может растягиваться на многие годы, вызывая трудности диагностики. Для постановки диагноза достаточно двух из трех компонентов клинической триады, а если у пациента имеется родственник первой линии родства с установленным диагнозом АПС 1, то для диагноза достаточно и одного компонента.

При планировании семьи пациентам могут быть рекомендованы консультация генетика и исследование мутаций гена *AIRE* для минимизации риска рождения ребенка с такой тяжелой патологией. Пациенты с диагностированным АПС 1 нуждаются в динамическом наблюдении у эндокринолога не только для подбора адекватной заместительной терапии, но и для раннего своевременного выявления новых компонентов.

АПС 2

АПС 2 диагностируется у взрослых чаще в возрасте 20-40 лет. У детей описаны лишь единичные случаи [13]. АПС 2 относят к разряду многофакторных патологий, вызванных мутацией генов и влияниями внешней среды. Этот вариант синдрома может носить семейный характер, но встречается и самостоятельно. На генетическую предрасположенность к АПС 2 указывает полигенный тип наследования. Ведущую роль играет экспрессия аллелей генов *HLA II* класса (*DR3*, *DR4*), генов *HLA I* класса (*B8*), а также не относящегося к комплексу *HLA* гена *CTLA-4*, снижение активности которого предрасполагает к развитию АИЗ. В состав АПС 2 входят ПХНН, аутоиммунный тиреоидит (АИТ), СД 1 типа. Последние две составляющих синдрома присоединяются позже (в среднем через 7 лет).

В крови большинства пациентов с ПХНН обнаруживаются АТ к ферменту 21-гидроксилазе (P450c21) [14]. В 50% случаев у родственников пациентов с АИТ обнаруживаются циркулиру-

ющие АТ к щитовидной железе (повышение уровня АТ-ТПО или АТ к тиреоглобулину, ТГ). Кроме того, наблюдается сочетание АИТ у одного и того же пациента или в пределах одной семьи с другими АИЗ — СД 1 типа, витилиго, пернициозной анемией, хроническим АИГ, ревматоидным артритом и др. Эти аутоиммунные проявления могут предшествовать эндокринной патологии или присоединяться в дальнейшем [15].

Гистологическая картина характеризуется лимфоцитарной и плазмочитарной инфильтрацией, онкоцитарной трансформацией тироцитов (образование клеток Гюртле — Ашкенази), разрушением фолликулов и пролиферацией соединительной ткани, которая замещает нормальную структуру щитовидной железы.

Довольно редко АИТ может манифестировать транзиторной тиреотоксической фазой (хашиотоксикоз), источником которой может быть как деструкция щитовидной железы, так и ее стимуляция за счет транзиторной выработки стимулирующих АТ к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ).

Выделяют два наиболее частых клинических варианта АПС 2: синдром Шмидта (ХПНН в сочетании с хроническим АИТ или болезнью Грейвса) и синдром Карпентера (ПХНН в сочетании с СД 1 типа). У этих пациентов обнаруживают аутоантитела к ТПО, ТГ, АТ-рТТГ или ICA, IAA, GAD65, IA-2 [16].

Для многих нарушений, составляющий этот синдром, характерны длительный продромальный период и ассоциация с синтезом аутоантител до возникновения клинических проявлений АПС. АТ могут обнаруживаться у родственников больных и в отсутствие клинических проявлений заболевания. У пациентов с АПС 1 и 2 важным компонентом является ПХНН, которая может встречаться и в изолированном виде.

Прогноз развития аутоиммунной ПХНН, а также проведение дифференциальной диагностики между иммунными и неиммунными формами возможны при помощи обнаружения АТ к ферменту стероидогенеза в надпочечниках — 21-гидроксилазе.

АПС3

АПС 3 — это первичное поражение сразу нескольких периферических эндокринных желез помимо ПХНН и ХПГипопТ. Выделяют три подтипа (АВС) этого синдрома, в каждом из которых встречается какое-либо АИЗ щитовидной железы в сочетании с другими аутоиммунными эндокринными и неэндокринными патологиями.

Заболевание встречается у взрослых, при этом выявляются АТ к ткани щитовидной железы. В настоящий момент описано множество генетических вариантов, имеющих отношение к развитию АИЗ щитовидной железы [17].

Риск АПС 3 высок при наличии генетических маркеров — гаплотипов HLAII-комплекса (*DR3-DQB1-0201*). Предрасположенность к развитию аутоиммунного гастрита и пернициозной анемии в рамках этого синдрома связывают в первую очередь с наличием гаплотипа *DQA1*0501* [18].

Подтип 3А включает СД 1 типа (аутоиммунный инсулит), болезнь Хирата, гипергонадотропный гипогонадизм, лимфоцитарный гипопизит. Это наиболее частая комбинация заболеваний. Подтип 3В представлен хроническим гастритом, пернициозной анемией и др., а подтип 3С — витилиго, алопецией, миастенией и др.

АПС 4

К АПС 4 относят полиэндокринопатии, которые не соответствуют критериям АПС 1, 2 и 3 (для 1-го типа — кандидоз, гипопаратиреоз; 2-го типа — ПХНН, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, СД 1 типа; 3-го типа — аутоиммунные заболевания щитовидной железы, СД 1 типа).

АПС 4 включает ПХНН в сочетании с одним или несколькими АИЗ (гипогонадизм, атрофический гастрит, целиакия, пернициозная анемия, миастения, алопеция, витилиго и др.) [16].

Манифестация АПС редко происходит с одновременного появления двух и более АИЗ. У этой группы пациентов важно прогнозирование возникновения других аутоиммунных эндокринных и неэндокринных заболеваний. Первичный гипотиреоз является наиболее распространенным аутоиммунным эндокринным заболеванием в структуре АПС 2-4.

В настоящее время выделяют латентный тип АПС, отличительной чертой которого является наличие одного эндокринного АИЗ в сочетании с аутоантителами к другим органам, но без нарушения их функции. Латентные формы данного заболевания встречаются в популяции гораздо чаще [19].

Диагностика этого варианта основывается на исследовании генетических маркеров АПС (гаплотипов системы HLA I и II классов, мутации генов *CTLA-4* и *PTPN22*), органных АТ к тканям поджелудочной (ICA, IAA, GAD, IA2) и щитовидной железы (АТ к ТПО, АТ к ТГ, АТ к рецептору ТТГ), надпочечникам (21-гидроксилазе) и аутоантител к неэндокринным органам с определением их остаточной функции. Это возможно только путем динамического скрининга на специфичные АТ, характерные для АПС [20].

Редкие аутоиммунные синдромы, сопровождающиеся полигландулярной недостаточностью

Синдром Кернса — Сейра

Это митохондриальное заболевание, манифестирующее в возрасте от 4 до 18 лет. При молекулярно-генетических исследованиях были обнаружены делеции митохондриальной ДНК. Большинство случаев заболевания носит спорадический характер [21]. Клинически проявляется офтальмоплегией, которая сочетается с двусторонним симметричным частичным птозом. Слабость мимических мышц придает лицу маскообразное выражение. Вялость мышц гортани и глотки нарушает тембр голоса, вызывает поперхивание при еде.

Возможно развитие нейросенсорной глухоты, мозжечковой атаксии с интенционным тремором, нистагмом, гиперкинетического синдрома, костно-суставных деформаций. У больных встречается нарушение психических функций, выраженное в различной степени. Эндокринные расстройства разнообразны: СД, гипогонадизм, гинекомастия, ХПГипопТ, гипопитуитаризм, первичная надпочечниковая недостаточность. Частым симптомом, особенно при дебюте заболевания в раннем детском возрасте, является низкорослость [15].

Гистохимические и ультраструктурные изменения миофибрилл в виде феномена рваных красных волокон (RRF) являются важным критерием митохондриальной патологии. Кроме того, были выявлены аутоантитела к передней доле гипофиза и скелетным мышцам [22].

Синдром IPEX

Это редкое X-сцепленное рецессивное заболевание иммунной системы, вызванное мутацией гена *IPEX3*. Болеют мальчики. Чаще пациенты погибают в течение первого года жизни, но известны случаи диагностики данного синдрома в более позднем возрасте с успешным лечением.

Из-за генетического дефекта нарушается синтез белка FOXP3, являющегося транскрипторным регуляторным фактором для созревания CD4+ и CD25+ Т-лимфоцитов. Это ведет к бесконтрольной пролиферации CD4+ Т-лимфоцитов и развитию аутоиммунных реакций [23].

Основными проявлениями синдрома являются иммунодефицит, энтеропатия, экзема и эндокринные нарушения (СД 1 типа, АИТ). Имеются данные о выявлении у пациентов с синдромом IPЕХ гемолитической анемии, тромбоцитопении, мембранозного гломерулонефрита, интерстициального нефрита, аутоиммунного гепатита. Большинство пациентов с IPЕХ имеют аутоантитела к гармонину и виллину — белкам, участвующим в прикреплении кишечных ворсин, а также АТ к глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе, транспортеру цинка, тиреопероксидазе и тиреоглобулину.

У детей с клинической картиной синдрома IPЕХ, высоким уровнем IgE, сниженным количеством Т-регуляторных клеток следует проводить секвенирование гена *FOXP3* с целью выявления его дефектов для подтверждения диагноза.

Синдром POEMS

Синдром POEMS (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, and Skin Changes), или синдром Кроу — Фуказе, — редкое мультисистемное паранеопластическое заболевание, связанное с дискразией плазматических клеток. В большинстве случаев POEMS-синдром ассоциирован с парапротеинемиями (макроглобулинемией Вальденстрема, моноклональными гаммапатиями). Выявляется у пациентов 40–60 лет.

Этиологический фактор остается неизвестным. Считается, что определенную роль в патогенезе заболевания играют провоспалительные интерлейкины (ИЛ-1 β и ИЛ-6) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Эти цитокины стимулируют образование VEGF, которые вызывают быстрое и обратимое увеличение проницаемости сосудов.

VEGF влияет на ангиогенез, что предположительно приводит к органомегалии, отечному синдрому. Считается, что полинейропатии связаны с отложением иммунных комплексов в *vasa nervorum* и эпинеурии, разрушающих миелин. АТ к эндокринным железам пока не обнаружены. Вероятной причиной эндокринных нарушений является ингибирующее воздействие цитокинов.

Данный синдром включает в себя прогрессирующую сенсомоторную полинейропатию, которая является ведущим симптомом, гепато- и спленомегалию, лимфаденопатию, гиперпигментацию кожи, гемангиомы, гипертрихоз, остеосклероз, отечный синдром и полицитемию.

Эндокринопатия является недостаточно изученным признаком POEMS-синдрома. Чаще всего у таких больных обнаруживают СД, гипогонадизм, гипотиреоз. Описаны случаи, когда дебют POEMS-синдрома начинался с надпочечниковой недостаточности, гипотиреоза и гипогонадизма [24]. Важными диагностическими критериями при подозрении на синдром POEMS являются повышение уровня М-протеина и VEGF. В лечении используют лучевую терапию, цитостатики, иммуномодуляторы, моноклональные антитела к VEGF, а также аутотрансплантацию стволовых клеток периферической крови.

Синдром Вольфрама

Синдром Вольфрама (DIDMOAD-синдром) — редкое ауто-сомно-рецессивное заболевание, проявляющееся в детском возрасте и сочетающее в себе несahарный и сахарный диабет, атрофию зрительных нервов и нейросенсорную тугоухость.

Заболевание связано с мутацией гена *WFS1*, расположенного на коротком плече 4-й хромосомы, который кодирует трансмембранный белок вольфрамин (локус 4p16.1.116). Вольфрамин расположен в эндоплазматическом ретикулу-ме нейроэндокринной и нейрональной ткани и участвует в регуляции уровня кальция. При дезорганизации функции

вольфрамина происходит поломка внутриклеточного обмена кальция — клетки погибают [25].

Синдром Вольфрама — медленно прогрессирующее заболевание. Клиническая картина синдрома разнообразна. Чаще к 10 годам развиваются СД и атрофия зрительного нерва, до 20 лет — несahарный диабет и нейросенсорная тугоухость, после 30 лет — атония мочевых путей, неврологические и психические расстройства, изменения моторики ЖКТ.

Встречается неполная (ассоциация СД и атрофии зрительного нерва у детей) и полная (все компоненты синдрома у взрослых) формы синдрома Вольфрама. Сообщается и о других эндокринопатиях со сниженной функцией (АКТГ и гормона роста).

Резистентность к инсулину типа В

Инсулинорезистентность типа В (акантокератодермия) — редкое заболевание, связанное с наличием АТ к рецептору инсулина и инсулину. Подобные АТ выявляли у больных с системной красной волчанкой, витилиго, алопецией, АИТ.

Для преодоления инсулинорезистентности приходится вводить чрезвычайно высокие дозы инсулина. Несмотря на гипергликемию кетоацидоз встречается редко. Как и другие аутоиммунные расстройства, это состояние чаще встречается у женщин. Средний возраст начала заболевания — 40 лет, но зарегистрированы дебюты и в детском возрасте [26].

Заболевание может протекать по-разному: в виде стойкой гипергликемии, не поддающейся лечению инсулином, либо заканчиваться спонтанной ремиссией от нескольких месяцев до нескольких лет. Наиболее распространенным местом черного акантоза являются подмышечные впадины, но изменения могут наблюдаться и в сгибательных зонах задней части шеи, в паху, над тыльными поверхностями пальцев, во рту, вокруг ареол молочных желез. В процессе заболевания развивается папиллярная гипертрофия, гиперкератоз, увеличение количества меланоцитов в эпидермисе.

Болезнь Хирата (синдром инсулинорезистентности)

Характерными клиническими признаками синдрома являются спонтанные гипогликемии, сопровождающиеся повышенным уровнем инсулина, наличием аутоантител к инсулину при отсутствии предшествующего использования экзогенного инсулина.

Заболевание характерно для лиц преимущественно 60–69-летнего возраста, чаще встречается у женщин, а у детей — крайне редко. Ассоциируется с генами *HLA-DR4* (в основном с *DRB1*0406*, реже — с *DQA1*0301*, *DQB1*0302*, *DRB1*0403*, *DRB1*0407*), которые чаще встречаются у японцев и корейцев.

При лабораторном обследовании на фоне гипогликемий отмечаются крайне высокие значения иммунореактивного инсулина при значимом, но не столь выраженном повышении С-пептида.

В большинстве случаев в начале заболевания предшествует прием лекарственных препаратов, имеющих в своей структуре SH-группу, за 2–6 недель до манифестации: метимазол (тиамазол), глутатион, каптоприл, α -липоевая кислота (тиоктаид), имипенем, пенициллин G. Лекарства с SH-группой способствуют диссоциации дисульфидных мостиков в молекуле инсулина, открывая альфа-цепь антигенпредставляющим клеткам, что приводит к стимуляции Т-клеток.

Болезнь Хирата часто сочетается с другими АИЗ, такими как болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка. Считается, что синдром инсулинорезистентности на фоне болезни Грейвса обусловлен приемом антигипертиреоидных препаратов (метимазол).

Предполагаемый механизм развития гипогликемий: после приема пищи поджелудочная железа секретирует инсулин, большая часть которого связывается АТ; это проявляется типичными постпрандиальными гипергликемиями, которые приводят к гиперсекреции инсулина. Через некоторое время инсулин диссоциирует из комплекса с аутоантителами, что обуславливает значительное повышение уровня активного инсулина в плазме и развитие гипогликемии.

Болезнь Хирата обычно имеет благоприятный исход: в большинстве случаев через 1-3 месяца с момента манифестации происходит спонтанная ремиссия заболевания. Наиболее важным мероприятием в лечении является отмена препарата, спровоцировавшего синдром. Пациентам показана диета с частыми дробными приемами пищи, потребление сложных углеводов и ограничение легкоусвояемых. Если несмотря на это гипогликемии сохраняются, используют медикаментозную терапию — глюкокортикоиды или иммуносупрессанты (азатиоприн, 6-меркаптопурин). Высокоэффективным методом лечения является также плазмаферез [27].

Опухоли вилочковой железы

Заболевания, ассоциированные с тимоматами, схожи с таковыми при АПС 2. У пациентов с тимоматами выявляются *myasthenia gravis*, аплазия эритроцитов, гипоглобулинемия, АИЗ щитовидной железы, надпочечниковая недостаточность, слизисто-кожный кандидоз. Предполагают, что нарушения экспрессии гена *AIRE* и периферических АГ могут частично объяснить развитие аутоиммунных реакций у данных пациентов [28].

Хромосомные нарушения

У детей с синдромом Дауна (трисомия по 21-й хромосоме) повышен риск развития полиэндокринопатии, в частности, СД 1 типа, гипотиреоза, целиакии. При синдроме Шерешевского — Тернера относительный риск развития эндокринных заболеваний выше в 4,9 раза, в том числе риск развития АИТ выше в 16 раз, СД 1 типа — в 11 раз, 2 типа — в 4 раза [29]. Следует регулярно проводить скрининг у этих больных на наличие АИЗ.

Заключение

Диагностика АПС имеет сложности в связи с многообразием клинической симптоматики. Для этого синдрома характерно присоединение новых аутоиммунных компонентов в течение жизни, что затрудняет постановку варианта заболевания. При появлении аутоиммунного поражения одной эндокринной железы следует исключить другие компоненты АПС на этапе латентного течения.

Исследование аутоантител, обладающих высокой специфичностью к определенному органу, следует применять для скрининга пациентов с высоким риском аутоиммунных заболеваний. Это антитела к 21-гидроксилазе, ТПО, тиреоглобулину и АТ-рТТГ, к β -клеткам поджелудочной железы, глутаматдекарбоксилазе-65, инсулину и тирозинфосфатазе, париетальным клеткам желудка (РСА), внутреннему фактору Кастла, эндомизину (EmA-IgA), тканевой трансглутаминазе (tTGA) [8].

В настоящее время действенных методов для блокирования аутоагрессии нет. Терапия многочисленных эндокринных и неэндокринных дисфункций при АПС заключается в лечении отдельных компонентов синдрома [30]. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Быковская С. Н., Карасев А. В., Лохонина А. В., Клейменова Е. Б. Анализ Т-регуляторных клеток CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ при аутоиммунных заболеваниях. Молекулярная медицина. 2013; (3): 20-28. [Bykovskaya S. N., Karasev A. V., Lokhonina A. V., Kleimenova E. B. CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ T Regulatory cell analysis in autoimmune diseases. Molecular medicine. 2013; (3): 20-28. (In Russ.)]
2. Villano M. J., Huber A. K., Greenberg D. A., Golden B. K., et al. Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families // J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94 (4): 1458-1466. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2193>.
3. Ofstedal B. E., Hellesen A., Erichsen M. M., et al. Dominant Mutations in the Autoimmune Regulator AIRE Are Associated with Common Organ Specific Autoimmune Diseases // Immunity. 2015; 42 (6): 1185-1196. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.04.021>.
4. Созаева Л. С., Зильберман Л. И., Светлова Г. Н. и др. Клинические и иммунологические особенности сахарного диабета у пациентов с аутоиммунным полигланулярным синдромом 1 типа в России // Сахарный диабет. 2018; 21 (1): 48-57. <https://doi.org/10.14341/DM9347>. [Sozaeva L. S., Zilberman L. I., Svetlova G. N., et al. Clinical and immunological characteristics of diabetes mellitus in patients with autoimmune polyglandular syndrome type 1 in Russia // Diabetes mellitus. 2018; 21 (1): 48-57. (In Russ.)]
5. Орлова Е. М. Аутоиммунный полиэндокринный синдром 1 типа: клинические варианты, генетические основы, иммунологические маркеры, лечение и прогноз: Дис. док. мед. наук. М., 2017. Доступно по: https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/apeced_super_disser_-_final.pdf. [Orlova E. M. Autoimmune polyglandular syndrome type 1: clinical variations, genetic bases, immunological markers, treatment and prognosis. [dissertation] Moscow, 2017. (In Russ). Available from: https://www.endocrinetr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/apeced_super_disser_-_final.pdf.]
6. Okada S., Puel A., Casanova J. L., Kobayashi M. Chronic mucocutaneous candidiasis disease associated with inborn errors of IL-17 immunity // Clin. Transl. Immunology. 2016; 5 (12): e114. <https://doi.org/10.1038/cti.2016.71>.
7. Hadker N., Egan J., Sanders J., et al. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the paradox study // Endocr. Pract. 2014; 20 (7): 671-679. <https://doi.org/10.4158/ep13328.or>.
8. Созаева Л. С., Маказан Н. В., Никанкина Л. В. и др. Определение аутоантител к 21-гидроксилазе в диагностике первичной аутоиммунной надпочечниковой недостаточности // Проблемы эндокринологии. 2019; 65 (6): 466-473. <https://doi.org/10.14341/probl12106>. [Sozaeva L. S., Makazan N. V., Nikankina L. V., et al. Assessment of autoantibodies against 21-hydroxylase in the diagnosis of primary autoimmune adrenal insufficiency // Problems of Endocrinology. 2019; 65 (6): 466-473. <https://doi.org/10.14341/probl12106>. (In Russ.)]
9. Maclaren N., Chen Q. Y., Kukreja A., et al. Autoimmune hypogonadism as part of an autoimmune polyglandular syndrome // J Soc Gynecol Investig. 2001; 8 (1 Suppl Proceedings): S52-54. [https://doi.org/10.1016/s1071-5576\(00\)00109-x](https://doi.org/10.1016/s1071-5576(00)00109-x).
10. Perheentupa J. Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy // J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91 (8): 2843-2850. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2611>.
11. Bensing S., Fetisov S. O., Mulder J., et al. Pituitary autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type 1 // Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104: 949-954.
12. Balitzer D., Shafizadeh N., Peters M. G., et al. Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria // Mod Pathol. 2017 Jan 20. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2016.267>.

13. Chen Q. Y., Kukreya A., Maclaren N. K. The autoimmune polyglandular syndromes. In: Endocrinology 4th Edition. De Groot L. J., Jameson J. L (Eds.) W.B. Saunders Company. Philadelphia. Capter 41. 2001. Pp. 587-599.
14. Husebye E. S., Allolio B., Arlt W., et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency // J Intern Med. 2014; 275: 104-115.
15. Национальное руководство под редакцией академика РАН И. И. Дедова, академика РАН Г. А. Мельниченко. 2-е издание. М., 2020.
[National guide edited by academician of the Russian Academy of Sciences I. I. Dedov, academician of the Russian Academy of Sciences G. A. Melnichenko, 2nd edition. Moscow, 2020. (In Russ.)]
16. Ларина А. А., Трошина Е. А., Иванова О. Н. Аутоиммунные полиглангулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики // Проблемы эндокринологии. 2014; 60 (3): 43-52. <https://doi.org/10.14341/probl201460343-52>.
[Larina A. A., Troshina E. A., Ivanova O. N. Autoimmune polyglandular syndromes in the adults: the genetic and immunological diagnostic criteria // Problems of Endocrinology. 2014; 60 (3): 43-52. <https://doi.org/10.14341/probl201460343-52>. (In Russ.)]
17. Betterle C., Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). Clinical Immunology and Allergy // Acta Bio Medica. 2003; 74 (1): 9-33.
18. Villano M. J., Huber A. K., Greenberg D. A., et al. Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families // J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94 (4): 1458-1466. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2193>.
19. Betterle C., Lazzarotto F., Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? // Clin Exp Immunol. 2004; 137 (2): 225-233. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02561.x>.
20. Ларина А. А., Трошина Е. А. Латентные формы аутоиммунного полиглангулярного синдрома взрослых: особенности диагностики и ведения пациентов // Терапевтический архив. 2014; 10 (86): 73-76.
[Larina A. A., Troshina E. A. Latent forms of adult-onset autoimmune polyglandular syndrome: Diagnosis and management of patients // Terapevticheskii arkhiv. 2014; 10 (86): 73-76. (In Russ.)]
21. Shemesh A., Margolin E. Kearns Sayre Syndrome, 2018. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29493966/>.
22. Husebye E. S., Perheentupa J., Rautema R., Kämpe O. Clinical manifestations and management of patients with autoimmune polyendocrine syndrome type I // J Intern Med. 2009; 265 (5): 514-29. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02090.x12>.
23. Ben-Skowronek I. IPEX Syndrome: Genetics and Treatment Options // Genes (Basel). 2021; 12 (3): 323. <https://doi.org/10.3390/genes12030323>.
24. Li H., Huang Y., Li Y., et al. Endocrine manifestations in POEMS syndrome: a case report and literature review // BMC Endocr Disord. 2019; 19 (1): 33. <https://doi.org/10.1186/s1290201903556>.
25. Петеркова В. А., Кураева Т. Л., Прокофьев С. А. и др. Молекулярная генетика и клинические особенности моногенных форм сахарного диабета // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012; (1): 81-85. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i1.115>.
[Peterkova V. A., Kuraeva T. L., Prokof'ev S. A., et al. Molecular genetics and clinical aspects of monogenic diabetes mellitus. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2012; (1): 81-85. <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i1.115>. (In Russ.)]
26. Malek R., Chong A. Y., Lupsa B. C., et al. Treatment of type B insulin resistance: a novel approach to reduce insulin receptor autoantibodies // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95: 3641-3647. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0167>.
27. Кузнецова Е. С., Пилипенко О. В., Меликян М. А. Синдром аутоиммунитета к инсулину — редкая причина развития гипогликемического синдрома. Клинический случай синдрома в педиатрической практике // Проблемы Эндокринологии. 2017; 63 (3): 189-194. <https://doi.org/10.14341/probl2017633189-194>.
[Kuznetsova E. S., Pilipenko O. V., Melikyan M. A. Insulin autoimmune syndrome: a rare cause of hypoglycemia. The case report of the syndrome in pediatric practice // Problems of Endocrinology. 2017; 63 (3): 189-194. <https://doi.org/10.14341/probl2017633189-194>. (In Russ.)]
28. Cheng M. H., Fan U., Grewal N., et al. Acquired autoimmune polyglandular syndrome, thymoma and an AIRE defect // N. Eng. J. Med. 2010; 362: 764-766. <https://doi.org/10.1056/NEJMc0909510>.
29. Swerdlow A. J., Hermon C., Jacobs P. A., et al. Mortality and cancer incidence in persons with numerical sex chromosome abnormalities: a cohort study // Ann Hum Genet. 2001; 65 (part 2): 177-188. <https://doi.org/10.1017/S0003480001008569>.
30. Левкина М. В., Бондаренко Е. А., Шилова Л. Н. Аутоиммунные полиглангулярные синдромы // Лекарственный вестник. 2018; 12 (2): 41-45.
[Levkina M. V., Bondarenko E. A., Shilova L. N. Autoimmune polyglandular syndromes // Drug Vestnik. 2018; 14 (2): 41-45. (In Russ.)]

Сведения об авторах:

Смирнов Владимир Васильевич, д.м.н., профессор
кафедры педиатрии лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; smirnov-web@mail.ru

Гурова Ирина Дмитриевна, студентка лечебного факультета
Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1; irina.gurova1004@gmail.com

Information about the authors:

Vladimir V. Smirnov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics of the Faculty of Medicine at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation;
1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia; smirnov-web@mail.ru

Irina D. Gurova, student of the Faculty of Medicine at the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation;
1 Ostrovityanova str., Russia; irina.gurova1004@gmail.com

Поступила/Received 14.06.2022

Принята в печать/Accepted 07.11.2022