УДК 616.43 – 008.6

ЭНДОКРИННЫЕ АСПЕКТЫ АУТОИММУННЫХ ПОЛИГЛАНДУЛЯРНЫХ СИНДРОМОВ

Давыдчик Э. В. (davydchike@mail.ru), Снежицкий В. А.(vsnezh@mail.ru), Никонова Л. В. (lola.nikonova.58@mail.ru), Тишковский С. В. (tishkovsky@rambler.ru)

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

В клинической практике имеют место эндокринные заболевания с симптомами нарушения функций нескольких эндокринных желез. Чаще всего причиной множественной патологии является аутоиммунное нарушение двух и более эндокринных желез. В данном обзоре рассматриваются основные генетические, иммунологические и клинические проявления аутоиммунных полигландулярных синдромов, основанные на опыте отечественных и зарубежных авторов, с целью совершенствования диагностики данной патологии.

Ключевые слова: *аутоиммунные полигландудярные синдромы, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный тиреоидит, аутоиммунные заболевания, кандидоз, гипопаратиреоз, хроническая надпочечниковая недостаточность.*

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) являются довольно редкой патологией и представляют собой аутоиммунное поражение нескольких эндокринных желез, характеризующиеся полиорганной недостаточностью. У некоторых пациентов аутоиммунный процесс затрагивает также и неэндокринные ткани-мишени [2, 8].

Первое упоминание АПС относится к 1855 г., когда Т. Аддисон [9] описал витилиго и пернициозную анемию у пациента с идиопатической надпочечниковой недостаточностью. В 1957 г. E. Witebsky [60] сформулировал критерии аутоиммунной природы заболеваний: 1) присутствие циркулирующих аутоантител и/или клеточно-опосредованной 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 сенсибилизированных экспериментальных животных, аналогичных таковым у человека. Также были описаны комбинации различных аутоиммунных заболеваний (АИЗ). Сочетание болезни Аддисона и хронического лимфоцитарного тиреоидита у 2-х пациентов было впервые зафиксировано M. Schmidt [47] в 1926 г. и с тех пор известно как синдром Шмидта. Сочетание болезни Аддисона и сахарного диабета (СД) 1 типа было описано учеными D. Beaven и соавт. [11] в 1959 г. (66 случаев), а спустя несколько лет – N. Solomon и соавт. [50] на примере 113 случаев. C. Carpenter [20] наблюдал 142 пациентов с синдромом Шмидта, у которых, кроме того, имел место СД 1. Полная триада (болезнь Аддисона, АИЗ щитовидной железы (ЩЖ) и СД 1 типа) получила название синдрома Карпентера [4].

В основе большинства эндокринных АИЗ 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, представляющие собой внутриклеточные ферменты [4,55].

В 1980 г. M. Neufeld и соавт. впервые представили классификацию АПС, включавшую четыре основных типа. В 2001 г. эта классификация была модифицирована C. Betterle и соавт., которые расширили классификацию АПС 3-го типа. В течение жизни пациента при присоединении новых компонентов синдрома один тип АПС взрослых может быть переклассифицирован в другой [4, 12, 32, 41].

В настоящее время на основании данных зарубежных исследований наряду с манифестной формой заболевания выделяют неполную (латентную) форму АПС, которая подразделяется на субклиническую и потенциальную. Субклиническая форма представляет собой наличие одного АИЗ 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 АИЗ в сочетании с антителами к другим тканям, но без нарушения их функции. Латентные формы данного заболевания встречаются в популяции гораздо чаще, чем клинически проявляющиеся [3, 4, 12,13].

В клинической практике у пациентов с одним АИЗ другие компоненты АПС чаще проявляются лишь после разного по продолжительности латентного периода. 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 [4, 13, 48].

В 1946 г. Уитакер и соавт. описали классическую триаду: гипопаратиреоз, кожно-слизистый кандидоз и первичная надпочечниковая недостаточность, которая является классическим портретом АПС 1 типа. В литературе можно встретить следующие названия этого синдрома: APECED – autoimmune polyendocrinopathy, candidosis, ectodermal dystrophy, MEDAC – multiple endocrine deficiency autoimmune candidiasis, синдром Уитакера, кандидополиэндокринный синдром [1]. АПС 1-го типа 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 женщин по отношению к мужчинам составляет 0,8-2,4.

АПС 1-го типа – моногенное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, вызван мутацией в гене AIRE, который расположен на длинном плече 21-й хромосомы (21q22.3). Известно более 50 мутаций гена AIRE. Большинство из них наследуются рецессивно, но есть доказательства доминантного наследования некоторых мутаций (G228W). Генотип AIRE – это не единственная детерминанта фенотипа пациентов с АПС 1-го типа, одной из них может выступать также HLA класса II. Манифестация АПС 1-го типа происходит в детском возрасте в отличие от АПС 2 и 3 типов и поэтому носит название ювенильной аутоиммунной полиэндокринопатии [1, 4].

Признаки АПС 1-го типа появляются постепенно, иногда между развитием отдельных компонентов проходят годы и десятки лет. Строгой последовательности возникновения компонентов синдрома не существует. Диагноз АПС 1-го типа обычно устанавливается при наличии двух компонентов из числа следующих: гипопаратиреоз, недостаточность надпочечниковых желез, кандидоз кожи и слизистых [1]. 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 [4]. Предполагают, что кандидоз кожи и слизистых связан с дисфункцией Т-клеток. Выраженность кандидоза варьирует от легкого течения с поражением одного или нескольких ногтей до массивного процесса с поражением слизистых оболочек рта, пищевода, желудка, кишечника [1]. Хронический кандидоз может долгое время оставаться недиагностированным [4, 12]. Гипопаратиреоз является самым частым компонентом АПС 1-го типа и встречается у большинства пациентов. Хронический гипопаратиреоз выявляется после хронического кандидоза и манифестирует в возрасте от 3 месяцев до 40 лет, однако чаще дебют заболевания происходит до 15 лет. Хроническая надпочечниковая недостаточность (ХНН) обычно манифестирует как третий компонент синдрома, после кандидоза и гипопаратиреоза [1]. 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 (АИТ), пернициозной анемии, СД 1 типа, первичного гипогонадизма, витилиго, аутоиммунного гепатита, васкулитов. 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 [1, 4].

Наиболее часто встречается АПС 2-го типа. Распространенность синдрома в популяции составляет около 1,4-4,5 на 100000 населения. АПС 2-го типа преобладает в 3 раза чаще у женщин, чем у мужчин, и крайне редко встречается у детей. Манифестация заболевания происходит в возрасте 20-60 лет и наиболее часто приходится на 30-40 лет. АПС 2-го типа может возникать как спорадически, так и носить семейный характер, наблюдаясь у разных членов семьи в нескольких поколениях [4, 6, 12, 21].

АПС 2-го типа представляет собой сочетание ХНН и АИЗ ЩЖ и/или СД 1 типа. По данным M. Neufeld, среди пациентов с АПС 2-го типа наиболее часто в сочетании с ХНН встречаются аутоиммунные заболевания ЩЖ (69%). СД 1 представлен несколько реже. Клиническая картина и лабораторные показатели эндокринного заболевания аутоиммунной 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 [4, 41]. По данным C. Betterle [13], являющегося в настоящее время одним из крупнейших исследователей АПС взрослых, у таких пациентов АИЗ ЩЖ в сочетании с ХНН встречаются значительно чаще, а СД 1 – реже. Клинические комбинации в составе АПС 2-го типа могут варьировать в зависимости от принадлежности к популяции. Другие АИЗ у пациентов АПС 2-го типа диагностируются с частотой от 1 до 12% случаев [15]. У пациентов с одним АИЗ развитие второго в течение жизни происходит в 25% случаев, а при наличии болезни Аддисона – в 50% случаев. При этом манифестацию одного АИЗ от возникновения других компонентов синдрома может отделять много лет [14,25,26]. Одновременное развитие двух АИЗ и более происходит редко. Чаще АПС взрослых вначале проявляется изолированным эндокринным АИЗ: болезнью Аддисона, хроническим АИТ, болезнью Грейвса (ДТЗ) или СД 1, а иногда второстепенными признаками (витилиго, пернициозная анемия, овариальная дисфункция, алопеция, хронический атрофический гастрит), к которым в последующем присоединяются другие компоненты синдрома. По данным D. Beaven [11] и N. Solomon [50], СД 1 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 АИТ выявляется одновременно или после манифестации ХНН. При этом по данным B. Majeroni [40], у пациентов с манифестным АИТ только в 1% случаев происходит развитие в дальнейшем АПС 2-го типа [14, 18, 45]

АПС 2-го типа является полигенным заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования с неполной пенетрантностью. О генетической предрасположенности свидетельствует семейная кластеризация [23, 24, 32]. Одну из ключевых ролей в развитии АПС взрослых играет экспрессия соответствующих аллелей генов HLA II класса, расположенных на коротком плече 6-й хромосомы [37, 38]. В работах отдельных авторов у пациентов с АПС 2-го типа определена ассоциация со специфичностью HLA-DR3, 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 СД 1 или антителами к ткани поджелудочной железы [14, 17, 30, 34, 39, 46, 59].

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 [10,27,53]. Однако Z. Gombos и соавт. [29] не обнаружили независимого от специфичности HLA-DR3 влияния гена MICA на развитие первичной надпочечниковой недостаточности в российской и финской популяциях [4]. Большое значение в развитии АПС взрослых имеет ряд генов, не относящихся к комплексу HLA. К таким генам-кандидатам относят ген CTLA-4 (cytotoxicT-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 АИЗ [31, 52]. Мета-анализ 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 [16, 19, 54]. Геном-кандидатом для развития АПС взрослых является ген PTPN 22 (the protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22), кодирующий тирозинфосфатазу 22, которая ингибирует активацию эффекторных Т-клеток. Наличие аллеля Т полиморфизма 1858С/Т гена PTPN22 ассоциировано с развитием как изолированных АИЗ (СД 1), так и с АПС 2-го типа [33, 49, 56, 57]. Ген CYP27B1 кодирует фермент синтеза кальцитриола, участвующего в регуляции иммунного ответа и пролиферации клеток. Полиморфизм C/A промотера (-1260) гена CYP27B1 вносит вклад в развитие всех компонентов АПС 2-го типа [35]. Кроме того, определенную роль в реализации генетических факторов, видимо, играет воздействие внешней среды, приводящее к нарушению толерантности иммунной системы [6, 22].

АПС 3-го типа характеризуется ассоциацией АИЗ ЩЖ (АИТ, ДТЗ, эндокринная офтальмопатия, идиопатическая микседема) с другими аутоиммунными как эндокринными, так и неэндокринными заболеваниями, за исключением ХНН и гипопаратиреоза [4, 5]. Манифестирует данный синдром во взрослом состоянии. От АПС 2-го типа АПС 3 отличается только клинической картиной. Согласно оригинальной классификации M. Neufeldи R. Blizzard [41], дополненной C. Betterle и соавт. в 2002 г. [12], выделяют подтипы АПС 3-го типа в зависимости от наличия компонентов, сопровождающих АИЗ ЩЖ [3]. Подтип 3А включает СД 1, болезнь Хирата (аутоиммунный инсулиновый синдром), лимфоцитарный гипофизит, преждевременное угасание функции яичников (гипергонадотропный гипогонадизм). Подтип 3В состоит из хронического атрофического гастрита, пернициозной анемии, целиакии, хронических воспалительных заболеваний кишечника, аутоиммунного гепатита, первичного билиарного цирроза. Подтип 3С составляют витилиго, алопеция, миастения, синдром мышечной скованности, рассеянный склероз. В подтип 3D включены системная красная волчанка, дискоидная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа), серонегативный ревматоидный артрит, системный склероз, синдром Шегрена, болезнь Верльгофа, антифосфолипидный синдром, васкулиты [24, 36, 42, 43]. Генетическую предрасположенность к АПС 3-го типа (АИЗ ЩЖ в сочетании с СД 1 типа) определяет прежде всего наличие гаплотипа DR3-DQB1*0201. Взаимосвязь подтверждена как при наличии изолированного СД 1 или АИЗ ЩЖ, так и при их сочетании [28]. Предрасположенность к развитию целиакии, аутоиммунного гастрита и пернициозной анемии в рамках АПС 3-го типа определяется в первую очередь наличием аллеля DQA1*0501 [7,28,57]. При исследовании влияния отдельных аллелей на развитие АПС 3-го типа выявлена повышенная встречаемость аллеля DQA1*0301 по сравнению с изолированными АИЗ [51,58]. Ген FOXP3 (forkhead box P3) кодирует фактор транскрипции, непосредственно и косвенно регулирующий более 300 генов, интенсивность экспрессии которых определяет супрессивную активность регуляторных Т-лимфоцитов (Treg-клеток) в отношении эффекторных Т-лимфоцитов. Достоверное снижение интенсивности экспрессии гена FOXP3 определяется при СД 1 и LADA. В ряде исследований установлена взаимосвязь гаплотипа 10-Т полиморфизма FOXP3(TC)n с развитием СД 1 и АИЗ ЩЖ при АПС 3-го типа [28, 44, 57]. Наличие аллеля Т полиморфизма 1858С/Т гена PTPN22 ассоциировано с развитием АПС 3-го типа.

АПС 4-го типа – синдром, включающий комбинации АИЗ, не вошедших в указанные выше группы: первичная ХНН в сочетании с одной или несколькими второстепенными аутоиммунными патологиями (гипогонадизм, атрофический гастрит, целиакия, пернициозная анемия, myasthenia gravis, алопеция, витилиго), исключая основные составляющие АПС 1-го и 2-го типов (кандидоз, гипопаратиреоз, АИЗ ЩЖ, СД 1) [12].

Литература

1. Большова, Е. В. Аутоиммунный полигландулярный синдром 1 типа / Е. В. Большова, А. А. Деревянко, Д. И. Деревянко // Здоров’я України. Педіатрія. Власний досвід. – 2011. – С.52–53.
2. Ларина, А. А. Диагностика и лечение аутоиммунного полигландулярного синдрома у взрослых / А. А. Ларина, О. С. Шаповальянц, Н. В. Мазурина, Е. А. Трошина // Клиническая медицина. – 2012. – №8. – С. 64–66.
3. Ларина, А. А. Латентные формы аутоиммунного полигландулярного синдрома взрослых: особенности диагностики и ведения пациентов / А. А. Ларина, Е. А. Трошина // Терапевтический архив. – 2014. – № 10. – С. 73–76.
4. Ларина, А. А. Аутоиммунные полигландулярные синдромы взрослых: генетические и иммунологические критерии диагностики / А. А. Ларина, Е. А. Трошина, О. Н. Иванова // Проблемы эндокринологии. – 2014. – № 3. – С. 43–52.
5. Нерсесян, С. А. Особенности клинического течения аутоиммунного полигландулярного синдрома типа 3 / С. А. Нерсесян, Н. В. Гогян, Р. Н. Кнатян // Медицинская наука Армении НАН РА. – 2010. - № 2. – С. 87–92.
6. Петунина, Н. А. Клинический случай аутоиммунного полигландулярного синдрома второго типа / Н. А. Петунина, Л. В. Трухина, Н. С. Мартиросян // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2013.

Literatura

1. Bol'shova, E. V. Autoimmunnyj poliglandulyarnyj sindrom 1 tipa / E. V. Bol'shova, A. A. Derevyanko, D. I. Derevyanko // Zdorov’ya Ukraïni. Pediatriya. Vlasnij dosvid. – 2011. – S.52–53.
2. Larina, A. A. Diagnostika i lechenie autoimmunnogo poliglandulyarnogo sindroma u vzroslyh / A. A. Larina, O. S. SHapoval'yanc, N. V. Mazurina, E. A. Troshina // Klinicheskaya medicina. – 2012. – №8. – S. 64–66.
3. Larina, A. A. Latentnye formy autoimmunnogo poliglandulyarnogo sindroma vzroslyh: osobennosti diagnostiki i vedeniya pacientov / A. A. Larina, E. A. Troshina // Terapevticheskij arhiv. – 2014. – № 10. – S. 73–76.
4. Larina, A. A. Autoimmunnye poliglandulyarnye sindromy vzroslyh: geneticheskie i immunologicheskie kriterii diagnostiki / A. A. Larina, E. A. Troshina, O. N. Ivanova // Problemy ehndokrinologii. – 2014. – № 3. – S. 43–52.
5. Nersesyan, S. A. Osobennosti klinicheskogo techeniya autoimmunnogo poliglandulyarnogo sindroma tipa 3 / S. A. Nersesyan, N. V. Gogyan, R. N. Krnatyan // Medicinskaya nauka Armenii NAN RA. – 2010. - № 2. – S. 87–92.
6. Petunina, N. A. Klinicheskij sluchaj autoimmunnogo poliglandulyarnogo sindroma vtorogo tipa / N. A. Petunina, L. V. Truhina, N. S. Martirosyan // Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya. – 2013. – T. 9, № 1. – S. 47–50.

– Т. 9, № 1. – С. 47–50.

7. Репина, Е. А. Общие генетические маркеры сахарного диабета 1 типа и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / Е. А. Репина // Сахарный диабет. – 2011. – № 2. – С. 23–31.

8. Табеева, К. И. Аутоиммунный полигландулярный синдром III типа (ДТЗ, сахарный диабет 1 типа, аутоиммунный гломерулонефрит) / К. И. Табеева, Т. В. Никонова, О. М. Смирнова // Сахарный диабет. – 2004. – № 4. – С. 30–32.

9. 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 / T. Addison // Reprinted in Medical Classics. – 1937. – Vol. 2. – P. 244–293.

10. Baker, P. R. Haplotype Analysis Discriminates Genetic Risk for DR3-Associated Endocrine Autoimmunity and Helps Define Extreme Risk for Addison's Disease / P. R. Baker, E. E. Baschal, P. R. Fain, T. M. Triolo, P. Nanduri, J. C. Siebert // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2010. – Vol. 95, № 10. – P. 263–270.

11. Beaven, D. W. Diabetes Mellitus and Addison's Disease / D. W. Beaven, D. H. Nelson, A. E. Renold, G. W. Thorn // New England Journal of Medicine. – 1959. – Vol. 261, № 9. – P. 443–454.

12. Betterle, C. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS) / C. Betterle, R. Zanchetta // Clinical Immunology and Allergology. Acta Bio Medica. – 2003. – Vol. 74, № 1. – P. 9–33.

13. Betterle, C. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? C. Betterle, F. Lazzarotto, F. Presotto / Clinical and Experimental Immunology. – 2004. – Vol. 135, № 2. – P. 225–233.

14. Betterle, C. Type 2 polyglandular autoimmune disease (Schmidt's syndrome) / C. Betterle, M. Volpato, A. N. Greggio, F. Presotto // J Pediatr Endocrinol Metab. – 1996. – Vol. 9, № 1. – P. 113–123.

15. Betterle, C. Autoimmune Adrenal Insufficiency and Autoimmune Polyendocrine Syndromes: Autoantibodies, Autoantigens, and Their Applicability in Diagnosis and Disease Prediction / C. Betterle, C. Dal Pra, F. Mantero, R. Zanchetta // Endocrine Reviews. – 2002. – Vol. 23, № 3. – P. 327–364.

16. Blomhoff, A. Polymorphisms in the Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 Gene Region Confer Susceptibility to Addison's Disease / A. Blomhoff, B. A. Lie, A. G. Myhre, E. H. Kemp, A. P. Weetman, H. E. Akselsen // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2004. – Vol. 89, № 7. – P. 3474–3476.

17. Boehm, B. O. The HLA-DQß non-Asp-57 allele: a predictor of future insulin-dependent diabetes mellitus in patients with autoimmune Addison's disease / B. O. Boehm, B. Manfras, S. Seidi, G. Holzberger, P. Kuhnl, C. Rosak // Tissue Antigens. – 1991. – Vol. 37, № 3. – P. 130–132.

18. Brent, G. A. Graves' Disease / G. A. Brent // New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 358, № 24. – P. 2594–2605.

19. Brozzetti, A. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 Ala 17 polymorphism is a genetic marker of autoimmune adrenal insufficiency: Italian association study and meta-analysis of European studies / A. Brozzetti, S. Marzotti, C. Tortoioli, V. Bini, R. Giordano, F. Dotta // European Journal of Endocrinology. – 2009. – Vol. 162, № 2. – P. 361–369.

20. Carpenter, C. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency): a review of the literature and a report of fifteen new cases including ten instances of coexistent diabetes mellitus

7. Repina, E. A. Obshchie geneticheskie markery saharnogo diabeta 1 tipa i autoimmunnyh zabolevanij shchitovidnoj zhelezy / E. A. Repina // Saharnyj diabet. – 2011. – № 2. – S. 23–31.

8. Tabeeva, K. I. Autoimmunnyj poliglandulyarnyj sindrom III tipa (DTZ, saharnyj diabet 1 tipa, autoimmunnyj glomerulonefrit) / K. I. Tabeeva, T. V. Nikonova, O. M. Smirnova // Saharnyj diabet. – 2004. – № 4. – S. 30–32.

9. 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 / T. Addison // Reprinted in Medical Classics. – 1937. – Vol. 2. – P. 244–293.

10. Baker, P. R. Haplotype Analysis Discriminates Genetic Risk for DR3-Associated Endocrine Autoimmunity and Helps Define Extreme Risk for Addison's Disease / P. R. Baker, E. E. Baschal, P. R. Fain, T. M. Triolo, P. Nanduri, J. C. Siebert // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2010. – Vol. 95, № 10. – P. 263–270.

11. Beaven, D. W. Diabetes Mellitus and Addison's Disease / D. W. Beaven, D. H. Nelson, A. E. Renold, G. W. Thorn // New England Journal of Medicine. – 1959. – Vol. 261, № 9. – P. 443–454.

12. Betterle, C. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS) / C. Betterle, R. Zanchetta // Clinical Immunology and Allergology. Acta Bio Medica. – 2003. – Vol. 74, № 1. – P. 9–33.

13. Betterle, C. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? C. Betterle, F. Lazzarotto, F. Presotto / Clinical and Experimental Immunology. – 2004. – Vol. 135, № 2. – P. 225–233.

14. Betterle, C. Type 2 polyglandular autoimmune disease (Schmidt's syndrome) / C. Betterle, M. Volpato, A. N. Greggio, F. Presotto // J Pediatr Endocrinol Metab. – 1996. – Vol. 9, № 1. – P. 113–123.

15. Betterle, C. Autoimmune Adrenal Insufficiency and Autoimmune Polyendocrine Syndromes: Autoantibodies, Autoantigens, and Their Applicability in Diagnosis and Disease Prediction / C. Betterle, C. Dal Pra, F. Mantero, R. Zanchetta // Endocrine Reviews. – 2002. – Vol. 23, № 3. – P. 327–364.

16. Blomhoff, A. Polymorphisms in the Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 Gene Reion Confer Susceptibility to Addison's Disease / A. Blomhoff, B. A. Lie, A. G. Myhre, E. H. Kemp, A. P. Weetman, H. E. Akselsen // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2004. – Vol. 89, № 7. – P. 3474–3476.

17. Boehm, B. O. The HLA-DQß non-Asp-57 allele: a predictor of future insulin-dependent diabetes mellitus in patients with autoimmune Addison's disease / B. O. Boehm, B. Manfras, S. Seidi, G. Holzberger, P. Kuhnl, C. Rosak // Tissue Antigens. – 1991. – Vol. 37, № 3. – P. 130–132.

18. Brent, G. A. Graves' Disease / G. A. Brent // New England Journal of Medicine. – 2008. – Vol. 358, № 24. – P. 2594–2605.

19. Brozzetti, A. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 Ala 17 polymorphism is a genetic marker of autoimmune adrenal insufficiency: Italian association study and meta-analysis of European studies / A. Brozzetti, S. Marzotti, C. Tortoioli, V. Bini, R. Giordano, F. Dotta // European Journal of Endocrinology. – 2009. – Vol. 162, № 2. – P. 361–369.

20. Carpenter, C. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency): a review of the literature and a report of fifteen new cases including ten instances of coexistent diabetes mellitus / C. J. Carpenter, N. Solomon, S. G. Silverberg, T. Bledsoe, R. C. Northcutt, J. R. Klinenberg // Medicine. –1964. – № 43. –

/ C. J. Carpenter, N. Solomon, S. G. Silverberg, T. Bledsoe, R. C. Northcutt, J. R. Klinenberg // Medicine. –1964. – № 43. – P. 153–180.

21. Chen, Q. Y. The autoimmune polyglandular syndromes. In: Endocrinology 4th Edition / Y. Q. Chen, A. Kukreya, N. K. Maclaren // Chapter. – 2001. – Vol. 42. – P. 587–599.

22. Ch'ng, C. L. Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease / C. L. Ch'ng, M. K. Jones, J. C. Kingham // Clinical Medicine & Research. – 2007. – Vol. 5, № 3. – P. 184–192.

23. Dittmar, M. Polyglandular autoimmune syndromes: Immunogenetics and long-term follow-up / M. Dittmar, G. J. Kahaly // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88, № 7. – P. 2983– 2992.

24. Eisenbarth, G. S. Autoimmune Polyendocrine Syndromes / G. S. Eisenbarth, P. A. Gottlieb // New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 350, № 20. – P. 2068–2079.

25. Falorni, A. Autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type II / A. Falorni, S. Laureti, F. Santeusanio // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. – 2002. – Vol. 31, № 2. – P. 369–389.

26. Forster, G. Das polyglanduläre Autoimmunsyndrom Typ II: Epidemiologie und Manifestationsformen / G. Forster, F. Krummenauer, I. Kuhn, J. Beyer, G. Kahaly // DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift. – 2008. – Vol. 124, № 49. – P. 1476–1481.

27. Gambelunghe, G. 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. – Vol. 84, № 10. – P. 3701–3707.

28. Golden, B. Genetic Analysis of Families with Autoimmune Diabetes and Thyroiditis: Evidence for Common and Unique Genes / B. Golden, L. Levin, Y. Ban, E. Concepcion, D. A. Greenberg, Y. Tomer // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. – Vol. 90, № 8. – P. 4904–4911.

29. Gombos, Z. Analysis of extended human leukocyte antigen haplotype association with Addison's disease in three populations / Z. Gombos, R. Hermann, M. Kiviniemi, S. Nejentsev, K. Reimand, V. Fadeyev // European Journal of Endocrinology. – 2007. – Vol. 157, № 6. – P. 757–761.

30. Huang, W. Although DR3-DQB1*0201 may be associated with multiple component disease of the Autoimmune Polyglandular Syndrome, the Human Leukocyte Antigen DR4-DQB1*0302 haplotype is implicated only in beta-cells autoimmunity / W. Huang, E. Connor, T. Dela Rosa, A. Muir, D. Schatz, J. Silverstein // J Clin Endocrinol Metab. – 1996. – Vol. 81, № 7. – P. 2259–2263.

31. Huber, A. Joint Genetic Susceptibility to Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroiditis: from Epidemiology to Mechanisms / A. Huber, F. Menconi, S. Corathers, E. M. Jacobson, Y. Tomer // Endocrine Reviews. – 2008. – Vol. 29, № 6. – P. 697–725.

32. Kahaly, G. J. Polyglandular autoimmune syndromes / G. J. Kahaly // European Journal of Endocrinology. – 2009. – Vol. 161, № 1. – P. 11–20.

33. 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 / H. Kahles // European Journal of Endocrinology. – 2005. – Vol. 153, № 6. – P. 895–899.

34. Latinne, D. Addison's disease: immunological aspects / D. Latinne, Y. Vandeput, M. D. Bruyere, F. Bottazzo, G. Sokal, J. Crabbe // Tissue Antigens. – 2008. – Vol. 30, № 1. – P. 23–24.

35. Lopez, E. A promoter polymorphism of the CYP27B1 gene is associated with Addison's Disease, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease and type 1 diabetes mellitus in

P. 153–180.

21. Chen, Q. Y. The autoimmune polyglandular syndromes. In: Endocrinology 4th Edition / Y. Q. Chen, A. Kukreya, N. K. Maclaren // Capter. – 2001. – Vol. 42. – P. 587–599.

22. Ch'ng, C. L. Celiac Disease and Autoimmune Thyroid Disease / C. L. Ch'ng, M. K. Jones, J. C. Kingham // Clinical Medicine & Research. – 2007. – Vol. 5, № 3. – P. 184–192.

23. Dittmar, M. Polyglandular autoimmune syndromes: Immunogenetics and long-term follow-up / M. Dittmar, G. J. Kahaly // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88, № 7. – P. 2983– 2992.

24. Eisenbarth, G. S. Autoimmune Polyendocrine Syndromes / G. S. Eisenbarth, P. A. Gottlieb // New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 350, № 20. – P. 2068–2079.

25. Falorni, A. Autoantibodies in autoimmune polyendocrine syndrome type II / A. Falorni, S. Laureti, F. Santeusanio // Endocrinology and Metabolism Clinics of North America. – 2002. – Vol. 31, № 2. – P. 369–389.

26. Forster, G. Das polyglanduläre Autoimmunsyndrom Typ II: Epidemiologie und Manifestationsformen / G. Forster, F. Krummenauer, I. Kuhn, J. Beyer, G. Kahaly // DMW – Deutsche Medizinische Wochenschrift. – 2008. – Vol. 124, № 49. – P. 1476–1481.

27. Gambelunghe, G. 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. – Vol. 84, № 10. – P. 3701–3707.

28. Golden, B. Genetic Analysis of Families with Autoimmune Diabetes and Thyroiditis: Evidence for Common and Unique Genes / B. Golden, L. Levin, Y. Ban, E. Concepcion, D. A. Greenberg, Y. Tomer // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. – Vol. 90, № 8. – P. 4904–4911.

29. Gombos, Z. Analysis of extended human leukocyte antigen haplotype association with Addison's disease in three populations / Z. Gombos, R. Hermann, M. Kiviniemi, S. Nejentsev, K. Reimand, V. Fadeyev // European Journal of Endocrinology. – 2007. – Vol. 157, № 6. – P. 757–761.

30. Huang, W. Although DR3-DQB1*0201 may be associated with multiple component disease of the Autoimmune Polyglandular Syndrome, the Human Leukocyte Antigen DR4-DQB1*0302 haplotype is implicated only in beta-cells autoimmunity / W. Huang, E. Connor, T. Dela Rosa, A. Muir, D. Schatz, J. Silverstein // J Clin Endocrinol Metab. – 1996. – Vol. 81, № 7. – P. 2259–2263.

31. Huber, A. Joint Genetic Susceptibility to Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroiditis: from Epidemiology to Mechanisms / A. Huber, F. Menconi, S. Corathers, E. M. Jacobson, Y. Tomer // Endocrine Reviews. – 2008. – Vol. 29, № 6. – P. 697–725.

32. Kahaly, G. J. Polyglandular autoimmune syndromes / G. J. Kahaly // European Journal of Endocrinology. – 2009. – Vol. 161, № 1. – P. 11–20.

33. 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 / H. Kahles // European Journal of Endocrinology. – 2005. – Vol. 153, № 6. – P. 895–899.

34. Latinne, D. Addison's disease: immunological aspects / D. Latinne, Y. Vandeput, M. D. Bruyere, F. Bottazzo, G. Sokal, J. Crabbe // Tissue Antigens. – 2008. – Vol. 30, № 1. – P. 23–24.

35. Lopez, E. 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 / E. Lopez, O. Zwermann, M. Segni, G. Meyer, M. Reincke, J. Seissler // // European Journal of Endocrinology.

Germans / E. Lopez, O. Zwermann, M. Segni, G. Meyer, M. Reincke, J. Seissler // European Journal of Endocrinology. – 2004. – Vol. 151, № 2. – P. 193–197.

36. Lubinska, M. Acquired von Willebrands syndrome in a patient with severe primary hypothyroidism associated with myasthenia gravis in the course of autoimmune polyglandular syndrome type 3 / M. Lubinska, R. Swiatkowska-Stodulska, E. Kazimierska, K. Sworczak // Haemophilia. – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 675–676.

37. Mackay, I. R. The HLA System / I. R. Mackay, F. S. Rosen, J. Klein, A. Sato // New England Journal of Medicine. – 2000. – Vol. 343, № 10. – P. 702–709.

38. Mackay, I. R. The HLA System / I. R. Mackay, F. S. Rosen, J. Klein, A. Sato // New England Journal of Medicine. – 2000. – Vol. 343, № 11. – P. 782–786.

39. Maclaren, N. K. Inherited Susceptibility to Autoimmune Addison's Disease Is Linked to Juman Leukocyte Antigens-DR3 and or DR4, except when Associated with Type 1 Autoimmune Polyglandular Syndrome / N. K. Maclaren, W. J. Riley // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1986. – Vol. 62, № 3. – P. 455–459.

40. Majeroni, B. Autoimmune Polyglandular Syndrome, Type II / B. Majeroni, P. Patel // Am Fam Physician. – 2007. – Vol. 75, № 5. – P.667–670.

41. Neufeld, M. Polyglandular autoimmune diseases. In: Pinchera A., Doniach D., Fenzi G. F., Baschieri L. Symposium on Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders / M. Neufeld, R. M. Blizzard // New York: Academic Press. – 1980. – P.357–365.

42. Noriko, O. Autoimmune polyglandular syndrome type III associated with slowly progressive type 1 diabetes mellitus, chronic thyroiditis, pernicious anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura. A case report / O. Noriko, T. Junko, Y. Yuko // J Jap Diab Soc. – 2006. – Vol. 49. – P. 723–729.

43. Oki, K. A Case of Polyglandular Autoimmune Syndrome Type III Complicated with Autoimmune Hepatitis / K. A. Oki, K. Yamane, J. Koide, K. Mandai, S. Nakanishi, R. Fujikawa // Endocrine Journal. – 2006. – Vol. 53, № 5. – P. 705–709.

44. Owen, C. J. Genetic association studies of the FOXP3 gene in Graves' disease and autoimmune Addison's disease in the United Kingdom population / C. J. Owen // Journal of Molecular endocrinology. – 2006. – Vol. 37, № 1. – P. 97–104.

45. Papadopoulos, K. I. Polyglandular autoimmune syndrome type II in patients with idiopathic Addison's disease / K. I. Papadopoulos, B. Hallengren // Acta Endocrinol. (Copenhagen). – 1990. – Vol. 122, № 4. – P.472–478.

46. Partanen, J. 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 / J. Partanen, P. Peterson, P. Westman, S. Aranko, K. Krohn // Human Immunology. 1994. – Vol. 41, № 2. – P. 135–140.

47. Schmidt, M. B. Eine biglandulare Erkrankung (Nebennieren und Schilddruse) bei Morbus Addisonii / M. B. Schmidt // Verh Dtsch Ges Pathol. – 1926. - № 21. – P. 212–221.

48. Shoenfeld, Y. Diagnostic criteria in autoimmune diseases / Y. Shoenfeld, R. Cervera, M. E. Gershwin // Humana Press, Totowa, NJ. – 2008. – 593 p.

49. Smyth, D. 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 / D. Smyth, J. D. Cooper, J. E. Collins, J. M. Heward, J. A. Franhklyn, J. M. Howson // Diabetes. – 2004. – Vol. 53, № 11. – P. 3020–3023.

50. Solomon, N. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal

– 2004. – Vol. 151, № 2. – P. 193–197.

36. Lubinska, M. Acquired von Willebrands syndrome in a patient with severe primary hypothyroidism associated with myasthenia gravis in the course of autoimmune polyglandular syndrome type 3 / M. Lubinska, R. Swiatkowska-Stodulska, E. Kazimierska, K. Sworczak // Haemophilia. – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 675–676.

37. Mackay, I. R. The HLA System / I. R. Mackay, F. S. Rosen, J. Klein, A. Sato // New England Journal of Medicine. – 2000. – Vol. 343, № 10. – P. 702–709.

38. Mackay, I. R. The HLA System / I. R. Mackay, F. S. Rosen, J. Klein, A. Sato // New England Journal of Medicine. – 2000. – Vol. 343, № 11. – P. 782–786.

39. Maclaren, N. K. Inherited Susceptibility to Autoimmune Addison's Disease Is Linked to Juman Leukocyte Antigens-DR3 and or DR4, except when Associated with Type 1 Autoimmune Polyglandular Syndrome / N. K. Maclaren, W. J. Riley // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1986. – Vol. 62, № 3. – P. 455–459.

40. Majeroni, B. Autoimmune Polyglandular Syndrome, Type II / B. Majeroni, P. Patel // Am Fam Physician. – 2007. – Vol. 75, № 5. – P.667–670.

41. Neufeld, M. Polyglandular autoimmune diseases. In: Pinchera A., Doniach D., Fenzi G. F., Baschieri L. Symposium on Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders / M. Neufeld, R. M. Blizzard // New York: Academic Press. – 1980. – P.357–365.

42. Noriko, O. Autoimmune polyglandular syndrome type III associated with slowly progressive type 1 diabetes mellitus, chronic thyroiditis, pernicious anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura. A case report / O. Noriko, T. Junko, Y. Yuko // J Jap Diab Soc. – 2006. – Vol. 49. – P. 723–729.

43. Oki, K. A Case of Polyglandular Autoimmune Syndrome Type III Complicated with Autoimmune Hepatitis / K. A. Oki, K. Yamane, J. Koide, K. Mandai, S. Nakanishi, R. Fujikawa // Endocrine Journal. – 2006. – Vol. 53, № 5. – P. 705–709.

44. Owen, C. J. Genetic association studies of the FOXP3 gene in Graves' disease and autoimmune Addison's disease in the United Kingdom population / C. J. Owen // Journal of Molecular endocrinology. – 2006. – Vol. 37, № 1. – P. 97–104.

45. Papadopoulos, K. I. Polyglandular autoimmune syndrome type II in patients with idiopathic Addison's disease / K. I. Papadopoulos, B. Hallengren // Acta Endocrinol (Copenhagen). – 1990. – Vol. 122, № 4. – P.472–478.

46. Partanen, J. Major histocompability 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 / J. Partanen, P. Peterson, P. Westman, S. Aranko, K. Krohn // Human Immunology. 1994. – Vol. 41, № 2. – P. 135–140.

47. Schmidt, M. B. Eine biglandulare Erkrankung (Nebennieren und Schilddruse) bei Morbus Addisonii / M. B. Schmidt // Verh Dtsch Ges Pathol. – 1926. - № 21. – P. 212–221.

48. Shoenfeld, Y. Diagnostic criteria in autoimmune diseases / Y. Shoenfeld, R. Cervera, M. E. Gershwin // Humana Press, Totowa, NJ. – 2008. – 593 p.

49. Smyth, D. 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 / D. Smyth, J. D. Cooper, J. E. Collins, J. M. Heward, J. A. Franhklyn, J. M. Howson // Diabetes. – 2004. – Vol. 53, № 11. – P. 3020–3023.

50. Solomon, N. Schmidt's syndrome (thyroid and adrenal insufficiency) and coexistent diabetes mellitus / N. Solomon, C. J. Carpenter, I. L. Bennet, Jr. McGehee, A. Harvey // Diabetes.

insufficiency) and coexistent diabetes mellitus / N. Solomon, C. J. Carpenter, I. L. Bennet, Jr. McGehee, A. Harvey // Diabetes. – 1965. – № 14. – P.300–304.

51. Spadaccino, A. C. Celiac disease in North Italian patients with autoimmune thyroid diseases / A. C. Spadaccino, D. Basso, S. Chiarelli, M. P. Albergoni, A. D'Odorico, M. Plebani // Autoimmunity. – 2008. – Vol. 41, № 1. – P. 116–121.

52. Tomkins, G. M. The Effect of Thyroid Hormones on Adrenal Steroid Metabolism / G. M. Tomkins, J. S. McGuire // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2006. – Vol. 86, № 2. – P. 600–604.

53. Triolo, T. M. Homozygosity of the Polymorphism MICA5.1 Identifies Extreme Risk of Progression to Overt Adrenal Insufficiency among 21-Hydroxylase Antibody-Positive Patients with Type 1 Diabetes / T. M. Triolo, E. E. Baschal, T. K. Armstrong, C. S. Toews, P. R. Fain, M. J. Rewers // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2009. – Vol. 94, № 11. – P. 4517–4523.

54. Vaidya, B. Association Analysis of the Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 (CTLA-4) and Autoimmune Regulator-1 (AIRE-1) Genes in Sporadic Autoimmune Addison's Disease 1 / B. Vaidya, H. Imrie, D. R. Geatch, P. Perros, S. G. Ball, P. H. Baylis // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2000. – Vol. 85, № 2. – P. 688–691.

55. Van den Driessche, A. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review / A. Van den Driessche, V. Eenkhoorn, L. Gaal, C. Block // The Netherlands Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 67, № 11. – P.376–387.

56. Velaga, M. R. The Codon 620 Tryptophan Allele of Lymphoid Tyrosine Phosphatase (LYP) Gene Is a major Determinant of Grave's Disease / M. R. Velaga, V. Wilson, C. E. Jennings, C. J. Owen, S. Herington, P. T. Donaldson // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2004. – Vol. 89, № 11. – P. 5862–5865.

57. Villano, M. J. Autoimmune Thyroiditis and Diabetes: Dissecting the Joint Genetic Susceptibility in a Large Cohort of Multiplex Families / M. A. Villano, A. K. Huber, D. A. Greenberg, B. K. Golden, E. Concepcion, Y.Tomer // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2009. – Vol. 94, № 4. – P. 1458–1466.

58. Wallaschofski, H. HLA-DQA*0301-Associated Susceptibility for Autoimmune Polyglandular Syndrome Type II and III / H. Wallaschofski, A. Meyer, U. Tuschy, T. Lohmann // Hormone and Metabolic Research. – 2003. – Vol. 35, № 2. – P. 120–124.

59. Weetman, A. P. HLA associations with autoimmune Addison's disease / A. P. Weetman, L. Zhang, N. Tandon, O. M. Edwards // Tissue Antigens. – 1991. – Vol. 38, № 2. – P. 31–33.

60. Witebsky, E. Chronic Thyroiditis and Autoimmunization / E. Witebsky // Journal of the American Medical Association. – 1957. – Vol. 164, № 13. – 1439 p.

– 1965. – № 14. – P.300–304.

51. Spadaccino, A. C. Celiac disease in North Italian patients with autoimmune thyroid diseases / A. C. Spadaccino, D. Basso, S. Chiarelli, M. P. Albergoni, A. D'Odorico,

M. Plebani // Autoimmunity. – 2008. – Vol. 41, № 1. – P. 116–121.

52. Tomkins, G. M. The Effect of Thyroid Hormones on Adrenal Steroid Metabolism / G. M. Tomkins, J. S. McGuire // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2006. – Vol. 86, № 2. – P. 600–604.

53. Triolo, T. M. Homozygosity of the Polymorphism MICA5.1 Identifies Extreme Risk of Progression to Overt Adrenal Insufficiency among 21-Hydroxylase Antibody-Positive Patients with Type 1 Diabetes / T. M. Triolo, E. E. Baschal, T. K. Armstrong, C. S. Toews, P. R. Fain, M. J. Rewers // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2009. – Vol. 94, № 11. – P. 4517–4523.

54. Vaidya, B. Association Analysis of the Cytotoxic T Lymphocyte Antigen-4 (CTLA-4) and Autoimmune Regulator-1 (AIRE-1) Genes in Sporadic Autoimmune Addison's Disease 1 / B. Vaidya, H. Imrie, D. R. Geatch, P. Perros, S. G. Ball, P. H. Baylis // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2000. – Vol. 85, № 2. – P. 688–691.

55. Van den Driessche, A. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review / A. Van den Driessche, V. Eenkhoorn, L. Gaal, C. Block // The Netherlands Journal of Medicine. – 2009. – Vol. 67, № 11. – P.376–387.

56. Velaga, M. R. The Codon 620 Tryptophan Allele of Lymphoid Tyrosine Phosphatase (LYP) Gene Is a major Determinant of Grave's Disease / M. R. Velaga, V. Wilson, C. E. Jennings, C. J. Owen, S. Herington, P. T. Donaldson // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2004. – Vol. 89, № 11. – P. 5862–5865.

57. Villano, M. J. Autoimmune Thyroiditis and Diabetes: Dissecting the Joint Genetic Susceptibility n a Large Cohort of Multiplex Families / M. A. Villano, A. K. Huber, D. A. Greenberg, B. K. Golden, E. Concepcion, Y.Tomer // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2009. – Vol. 94, № 4. – P. 1458–1466.

58. Wallaschofski, H. HLA-DQA*0301-Associated Susceptibility for Autoimmune Polyglandular Syndrome Type II and III / H. Wallaschofski, A. Meyer, U. Tuschy, T. Lohmann // Hormone and Metabolic Research. – 2003. – Vol. 35, № 2. – P. 120–124.

59. Weetman, A. P. HLA associations with autoimmune Addison's disease / A. P. Weetman, L. Zhang, N. Tandon, O. M. Edwards // Tissue Antigens. – 1991. – Vol. 38, № 2. – P. 31–33.

60. Witebsky, E. Chronic Thyroiditis and Autoimmunization / E. Witebsky // Journal of the American Medical Association. – 1957. – Vol. 164, № 13. – 1439 p.

ENDOCRINE ASPECTS OF POLYGLANDULAR AUTOIMMUNE SYNDROMES

Davydchyk E. V., Snezhitskiy V. A., Nikonova L. V., Tishkovskiy S. V.

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

In clinical practice there are endocrine diseases with symptoms of dysfunction of multiple endocrine glands. The most common cause of multiple pathology is an autoimmune disorder of two or more endocrine glands.

This paper focuses on basic genetic, immunological and clinical manifestations of polyglandular autoimmune syndromes, based on the experience of native and foreign authors with the aim of improving the diagnosis of this pathology.

Keywords: *polyglandular autoimmune syndromes, diabetes mellitus type 1, autoimmune thyroiditis, autoimmune disease, candidiasis, hypoparathyroidism, chronic adrenal insufficiency.*

Поступила: 14.04.2016 *Отрецензирована:27.04.2016*