

Распространенность аутоиммунных эндокринных заболеваний у больных витилиго

Е.А. Трошина¹, В.А. Волнухин², В.А. Петров², Н.Ф. Нуралиева¹, М.Ю. Юкина¹, Е.М. Орлова¹, Н.В. Фриго²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Витилиго является распространенным полигенным аутоиммунным заболеванием, при котором в результате гибели меланоцитов образуются очаги депигментации на коже и/или слизистых оболочках. Существует несколько гипотез патогенеза заболевания, среди которых ведущая роль отводится аутоиммунной. В настоящем обзоре обобщены имеющиеся литературные данные, посвященные изучению распространенности и структуры коморбидной эндокринной аутоиммунной патологии у больных витилиго. В большинстве исследований, проведенных в странах Европы, Америки и Азии, у больных витилиго установлена более высокая, по сравнению с общей популяцией, распространенность аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (в том числе аутоиммунного тиреоидита и болезни Грейвса), сахарного диабета и аутоиммунной надпочечниковой недостаточности. Результаты отдельных исследований свидетельствуют о частой ассоциации витилиго с аутоиммунными полигландулярными синдромами. В структуре коморбидной патологии наиболее часто встречается ассоциация витилиго с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. В ряде работ установлена более высокая распространенность аутоиммунных эндокринных заболеваний у женщин, а также у больных несегментарным типом витилиго и в случаях наличияотягощенного семейного анамнеза. Кроме того, показано, что частота развития эндокринных заболеваний возрастает по мере увеличения площади депигментации. Полученные данные обосновывают целесообразность проведения своевременного обследования больных витилиго с целью раннего выявления коморбидных эндокринных заболеваний и назначения соответствующего лечения. Необходимо проведение дальнейших исследований по изучению влияния выявленных ассоциаций на течение витилиго и сопутствующих эндокринопатий, а также эффективность терапии и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: витилиго, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса, сахарный диабет, аутоиммунная надпочечниковая недостаточность, аутоиммунные полигландулярные синдромы.

Для цитирования: Трошина Е.А., Волнухин В.А., Петров В.А. и др. Распространенность аутоиммунных эндокринных заболеваний у больных витилиго. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (10): 88–96. DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000736

The prevalence of autoimmune endocrine diseases in vitiligo patients

E.A. Troshina¹, V.A. Volnukhin², V.A. Petrov², N.F. Nuralieva¹, M.Yu. Yukina¹, E.M. Orlova¹, N.V. Frigo²

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Moscow Research and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Vitiligo is a common polygenic autoimmune disease in which the foci of depigmentation are formed on the skin and/or mucous membranes as a result of the death of melanocytes. There are several hypotheses for the pathogenesis of the disease, the leading role among them is played the autoimmune hypothesis. This review summarizes the available literature data on the prevalence and structure of comorbid endocrine autoimmune pathology in vitiligo patients. In most studies conducted in Europe, America and Asia the prevalence of autoimmune thyroid diseases (including autoimmune thyroiditis and Graves disease), diabetes mellitus and autoimmune adrenal insufficiency was higher in vitiligo patients than in the general population. The results of some studies indicate a frequent association of vitiligo with autoimmune polyglandular syndromes. In the structure of comorbid pathology the highest prevalence was in autoimmune thyroid diseases. A number of studies have established a higher prevalence of autoimmune endocrine diseases in women, as well as in nonsegmental vitiligo patients and in cases of family history of vitiligo and/or other autoimmune diseases. In addition, it was shown that the prevalence of endocrine diseases increases with increasing area of depigmentation. The data obtained justify the advisability of conducting a timely examination of vitiligo patients with the aim of early detection of comorbid diseases and the appointment of appropriate treatment. Further studies are needed to investigate the effect of the identified associations on the course of vitiligo and comorbid endocrinopathies, as well as the effectiveness of therapy and the quality of life of patients.

Keywords: vitiligo, autoimmune thyroid disease, autoimmune thyroiditis, Graves disease, diabetes mellitus, autoimmune adrenal insufficiency, autoimmune polyglandular syndromes.

For citation: Troshina E.A., Volnukhin V.A., Petrov V.A., et al. The prevalence of autoimmune endocrine diseases in vitiligo patients. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (10): 88–96. DOI: 10.26442/00403660.2020.10.000736

АЗЩЖ – аутоиммунные заболевания щитовидной железы
АИТ – аутоиммунный тиреоидит
АНН – аутоиммунная надпочечниковая недостаточность
АПС – аутоиммунный полигландулярный синдром

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину
АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе
БГ – болезнь Грейвса
СД – сахарный диабет

Введение

Витилиго является полигенным многофакторным заболеванием, клинически проявляющимся образованием на коже

депигментированных пятен молочно-белого цвета. Появление очагов депигментации обусловлено прогрессирующей гибелью функциональных меланоцитов в коже. В ряде случаев у больных могут наблюдаться обесцвеченные волосы в очагах

поражения, а также участки депигментации – на слизистых оболочках. Субъективные симптомы, как правило, не беспокоят пациентов. Однако из-за косметического недостатка у них нередко возникают психоэмоциональный дискомфорт, депрессивные состояния и проблемы с социальной адаптацией, что негативно отражается на качестве жизни [1].

Распространенность витилиго в разных странах варьирует от 0,5 до 2% [2]; мужчины и женщины болеют в равной степени. Заболевание может манифестировать в любом возрасте, но чаще развивается до 20 лет.

Выделяют 2 основных типа заболевания – несегментарное и сегментарное витилиго. Несегментарное витилиго характеризуется появлением на коже нескольких или множественных депигментированных пятен, склонных к симметричному расположению, а также постепенным прогрессированием кожного процесса в течение ряда лет. Сегментарное витилиго отличается односторонним характером поражения, при этом очаги депигментации располагаются в пределах одного или нескольких сегментов тела. Для этого типа витилиго характерно быстрое прогрессирование в дебюте заболевания с последующей длительной стабилизацией патологического процесса.

Этиология и патогенез витилиго окончательно не выяснены. В настоящее время выделяют несколько гипотез патогенеза заболевания: генетическую, аутоиммунную, окислительного стресса (повреждение меланоцитов активными формами кислорода), меланоциторрагии (повышенная трансэпидермальная миграция меланоцитов в эпидермис), аутоцитотоксическую (повреждающее воздействие на меланоциты промежуточных продуктов синтеза меланина), нейрогенную (разрушение меланоцитов под действием нейрорхимических медиаторов) и конвергентную, основанную на сочетании нескольких патогенетических механизмов (генетической предрасположенности, нарушения иммунной регуляции и дефекта меланоцитов) [3].

В настоящее время ведущая роль отводится аутоиммунной гипотезе. Аутоиммунные механизмы развития витилиго подтверждены генетическими исследованиями. В частности, изучение геномных ассоциаций (genome-wide association study – GWAS) выявило у больных витилиго целый ряд генов, кодирующих белки, регулирующие иммунные механизмы [4]. Многие из них ассоциированы с другими аутоиммунными заболеваниями, что свидетельствует о генетической предрасположенности пациентов к аутоиммунным

реакциям. В частности, локусы HLA I и II классов, *PTPN22*, *CTLA4* и *IL2RA*, идентифицированные у больных витилиго, ассоциируются также с заболеваниями щитовидной железы, сахарным диабетом (СД) 1-го типа, ревматоидным артритом, гнездной алопецией, системной красной волчанкой. Об иммунном генезе витилиго свидетельствуют положительные результаты лечения пациентов методами ультрафиолетовой фототерапии, а также топическими кортикостероидными препаратами и ингибиторами кальциневрина, обладающими иммуносупрессивным и противовоспалительным действием. Кроме того, в ряде исследований установлены ассоциации витилиго с другими аутоиммунными заболеваниями, частота которых может достигать 20–23% [5–7]. Наиболее частой коморбидной патологией являются эндокринные аутоиммунные заболевания. Однако частота и структура ассоциации витилиго с аутоиммунными эндокринопатиями окончательно не установлена и требует дальнейших исследований.

Цель настоящего обзора – оценка распространенности и структуры аутоиммунных эндокринных заболеваний у больных витилиго по имеющимся литературным данным.

Для выполнения поставленной цели нами проанализированы как зарубежные (на английском языке), так и отечественные публикации. Поиск зарубежных работ проводили в электронной базе данных PubMed по ключевым словам «vitiligo and autoimmune thyroid disease», «vitiligo and autoimmune thyroiditis», «vitiligo and Graves-disease», «vitiligo and diabetes mellitus», «vitiligo and autoimmune Addison's disease», «vitiligo and polyglandular autoimmune syndrome». Поиск отечественных публикаций осуществляли в электронной базе данных e.LIBRARY.RU по ключевому слову «витилиго». В анализ не включали работы, в которых отсутствовали указания на аутоиммунный характер выявленной эндокринной патологии.

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы

В большинстве проведенных исследований установлена более высокая распространенность аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (АЗЩЖ) у больных витилиго по сравнению с общей популяцией. По данным разных авторов, распространенность ассоциации витилиго и АЗЩЖ у взрослых варьирует в странах Европы от 9,6 до 37%, в странах Америки – от 11,8 до 25,8%, в странах Азии – от 0,5 до 40% (табл. 1). У детей, больных витилиго, также выявлена более высокая распространенность АЗЩЖ, варьирующая от 6,2 до 10,7% (табл. 2).

В последние годы опубликованы 3 систематических обзора с метаанализом, посвященных изучению распространенности ассоциации витилиго с АЗЩЖ. Так, в систематическом обзоре С. Vrijman и соавт. установлено, что число случаев АЗЩЖ у больных витилиго составляет 14,3%, а риск их развития в 2,5 раза превышает аналогичный показатель у пациентов, не имеющих витилиго [8]. Анализ проведенных исследований показал, что распространенность АЗЩЖ у взрослых пациентов с витилиго почти в 3 раза превышает показатель распространенности у детей – соответ-

Сведения об авторах:

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д.м.н., проф., зав. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-8520-8702

Волнухин Владимир Анатольевич – д.м.н., проф., гл. науч. сотр. отд. научно-прикладных методов исследования ГБУЗ МНПЦДК. ORCID: 0000-0002-8363-5188

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна – науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6876-3336

Юкина Марина Юрьевна – к.м.н., вед. науч. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0002-8771-8300

Орлова Елизавета Михайловна – д.м.н., доц. каф. детской эндокринологии ИВиДПО, вед. науч. сотр. детского отделения опухолей эндокринной системы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: 0000-0001-6196-5322

Фриго Наталья Владиславовна – д.м.н., зам. дир. по науч. работе, рук. отд. научно-прикладных методов исследования ГБУЗ МНПЦДК. ORCID: 0000-0001-6231-971X

Контактная информация:

Петров Виталий Александрович – зав. дерматовенерологическим отделением Центрального отдела специализированной медицинской помощи ГБУЗ МНПЦДК. Тел.: +7(967)007-66-11; e-mail: vipe26@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9706-1920

Таблица 1. Основные публикации, посвященные исследованию распространенности аутоиммунных эндокринных заболеваний у больных витилиго (взрослые больные, %)

Автор	Страна	n	Возраст, лет (М)	АЗЩЖ	АИТ	БГ	СД	АНН
Европа								
B. Akay, 2010 [22]	Турция	80	- (37)	-	31	-	-	-
A. Alkhateeb, 2003 [20]	Великобритания*	2624	1–95 (41)	17	-	-	0,4	0,38
S. Birlea, 2008 [23]	Румыния	51	2–83 (49)	31	16	0	12	-
W. Cunliffe, 1968 [24]	Великобритания	56	- (38)	-	12,5	-	-	-
A. Gey, 2013 [11]	Франция	626	1–74 (31)	20,9	-	-	-	-
L. Hegedüs, 1994 [25]	Дания	35	0–63 (27)	-	-	17,1	-	-
Ingordo V., 2014 [26]	Италия	154	4–84 (39)	37	-	-	0,6	-
L. Lazzeri, 2016 [18]	Италия	191	-	17,8	-	-	1,6	-
K. Schallreuter, 1994 [27]	Германия	321	1–85 (38)	-	0,3	0,6	-	0,6
H. Teulings, 2016 [15]	Нидерланды	1307	55–66 (61)	18,4	-	-	2,4	-
N. van Geel, 2014 [13]	Бельгия	700	2–77 (39)	9,6	-	-	2,1	0,3
G. Zettinig, 2003 [28]	Австрия	106	6–80 (39)	-	21	0	1,8	0,94
Америка								
L. Gill, 2016 [7]	США	1098	4–99 (45)	12,3	1,3	1,1	0,7	-
W. Korkij, 1984 [29]	США	31	8–81 (46,5)	25,8	-	-	12,9	3,2
D. Nunes, 2011 [30]	Бразилия	85	6–78 (37)	22,4	-	-	-	-
J. Sawicki, 2012 [31]	Канада	300	11–82 (41)	-	-	-	5	-
V. Sheth, 2013 [6]	США	2441	- (51)	11,8	2	1	0,8	0
J. Silverberg, 2013 [32]	США	2273	-	-	-	-	1,2	0,2
Азия								
A. Al Houssien, 2017 [33]	Саудовская Аравия	61	- (45)	-	-	-	51	-
J. Bae, 2017 [34]	Южная Корея	73336	-	-	0,75	0,86	-	-
Y. Chen, 2015 [14]	Тайвань	14883	28–58 (44)	1,56	1,26	0,3	0,1	-
K. Gopal, 2014 [35]	Индия	150	10–55 (23)	-	-	-	16	-
S. Handa, 1999 [36]	Индия	1436	- (25)	0,5	-	-	0,6	-
S. Korde, 2018 [37]	Индия	80	12–62 (33)	-	-	-	6,2	-
K. Kumar, 2012 [38]	Индия	50	18–70 (43)	40	-	-	-	-
T. Narita, 2011 [5]	Япония	133	3–89 (46)	12,03	7,52	4,51	0,7	-
B. Nejad, 2013 [39]	Пакистан	86	- (28)	21,1	-	-	1,1	0
S. Poojary, 2011 [40]	Индия	204	- (24)	-	-	0,49	-	-
K. Saleem, 2016 [41]	ОАЭ	100	- (32)	-	-	-	2	0
M. Sedighe, 2008 [42]	Иран	109	- (34)	-	-	0,9	-	-
A. Sivasubramanian, 2019 [43]	Индия	75	5–65 (43)	-	-	-	25	-
M. Tanioka, 2009 [44]	Япония	124	-	5,6	4,03	1,61	-	-
O. Topal, 2016 [45]	Турция	49	3–78 (34)	28	-	-	-	-
V. Vachiramon, 2017 [46]	Таиланд	197	0–74 (37)	12,7	4,1	6,7	-	-
Y. Yang, 2014 [47]	Китай	87	4–49 (33)	16	14,9	1,15	-	-
Z. Zhang, 2009 [48]	Китай	6199	1–82 (24)	-	-	-	0,71	-

Примечание. Здесь и далее в табл. 2: n – число обследованных больных витилиго, М – средний возраст, – – нет данных; *1/3 всех включенных в исследование составляли больные из США и Канады.

ственно 18,6 и 6,9%. Результаты другого недавно проведенного систематического обзора подтвердили высокую распространенность тиреопатий у больных витилиго (до 6%), включая АЗЩЖ [9]. В обоих обзорах ассоциация витилиго с патологией щитовидной железы выявлена главным образом у больных несегментарным типом заболевания. Еще в одном систематическом обзоре также установлено статистически значимое увеличение распространенности АЗЩЖ у больных

витилиго, по сравнению с контрольной группой, однако частота ассоциации составила 1,9% [10]. Как отметили авторы данного обзора, распространенность АЗЩЖ не зависела от пола, расы и длительности течения витилиго. В отдельных работах показано также отсутствие связи возникновения АЗЩЖ с активностью течения витилиго [11, 12].

В ряде исследований установлена более высокая частота ассоциации витилиго и АЗЩЖ у больных женского пола

Таблица 2. Основные публикации, посвященные исследованию распространенности аутоиммунных эндокринных заболеваний у детей, больных витилиго (%)

Автор	Страна	n	Возраст, лет (М)	АЗЩЖ	АИТ	БГ	СД	АНН
Европа								
P. Iacovelli, 2005 [49]	Италия	121	3–13 (9,5)	10,7	5,7	-	0,8	-
T. Kakourou, 2005 [50]	Греция	54	- (11)	-	24,1	-	-	-
M. Kroon, 2013 [51]	Нидерланды	260	7–14 (10)	6,2	-	-	-	-
J. Mazereeuw-Hautier, 2010 [52]	Франция	114	0,25–15 (8,3)	6,9	-	-	-	-
S. Prčić, 2011 [53]	Сербия	75	0,5–17,7 (11)	-	14,6	-	-	-
Америка								
J. Silverberg, 2013 [32]	США	371	-	-	-	-	0,3	-
Азия								
S. Cho, 2011 [54]	Корея	324	2–19,5 (12)	-	1,2	0,62	-	-
S. Handa, 2003 [55]	Индия	625	0–12 (-)	0,16	-	-	0,16	0,16
S. Uncu, 2011 [56]	Турция	50	- (10)	-	8	-	-	-
Y. Yang, 2010 [57]	Китай	363	3–13 (9,5)	-	5,8	-	0,8	-

[7, 11, 13–15]. Однако необходимо отметить, что и в общей популяции АЗЩЖ встречаются чаще у женщин [16, 17].

Согласно результатам исследований А. Geu и соавт. частота ассоциации с АЗЩЖ возрастала с увеличением длительности течения витилиго (удваиваясь каждые 5 лет) и площади депигментации (более 9%), а также у больных с преимущественной локализацией депигментированных пятен в области туловища [11]. В исследовании, проведенном в Бельгии, обнаружена более частая ассоциация витилиго и АЗЩЖ у больных с большей площадью депигментации кожи и преимущественной локализацией очагов поражения на конечностях и в области суставов [13].

L. Lazzeri и соавт. выявили более высокую распространенность АЗЩЖ у больных витилиго с поздним началом заболевания (после 40 лет), по сравнению с пациентами, у которых заболевание началось в детском возрасте (до 12 лет) [18]. Эти данные согласуются с результатами исследований другой группы авторов [19].

Исследования А. Alkhateeb и соавт. показали, что у 5,7% членов семьи больных витилиго 1-й степени родства частота АЗЩЖ в 2 раза превышает таковую в популяции [20]. По данным японских авторов, обследовавших 133 больных генерализованным витилиго, отягощенный семейный анамнез по АЗЩЖ имел место в 9,7% случаев [5]. G. Laberge и соавт. установили повышенную распространенность АЗЩЖ, СД и болезни Аддисона у членов семей, в которых имелось несколько больных генерализованным витилиго [21].

Аутоиммунный тиреоидит

АЗЩЖ включают в себя аутоиммунный тиреоидит (АИТ) и болезнь Грейвса (БГ). В большинстве опубликованных работ выявлена более высокая распространенность АИТ у больных витилиго по сравнению с общей популяцией. По данным разных авторов, среди взрослых пациентов она составляет 0,3–31%, среди детей – 1,2–24,1% (см. табл. 1, 2).

Согласно результатам ретроспективного анализа, проведенного в Тайване в рамках крупного общенационального популяционного исследования, среди 14 883 больных витилиго, обратившихся в медицинские учреждения с 1997 по 2011 г., АИТ выявлен в 1,26% случаев [14]. K. Voelaert и соавт. при обследовании 495 больных АИТ у 2,6% из них выявили наличие витилиго (в общей популяции – у 0,1%) [58]. В пере-

крестном исследовании, проведенном в Италии, при обследовании 1053 больных АИТ установлено, что из всех коморбидных аутоиммунных заболеваний кожи витилиго встречалось наиболее часто, причем его распространенность была одинаковой среди взрослых и детей – соответственно 2,8 и 2,7% [59]. В. Prindaville и соавт. при обследовании 246 детей, больных АИТ, выявили витилиго у 5 (2%) пациентов [60]. Метаанализ исследований, опубликованных в 1968–2018 гг., показал, что АИТ встречается у 2% больных витилиго, причем чаще у детей, чем у взрослых [9].

В патогенетическом аспекте определенный интерес представляют результаты иммуногистохимических исследований группы китайских авторов, показавших, что в биоптатах щитовидной железы больных АИТ, не имеющих сопутствующего витилиго, выявляется экспрессия четырех меланоцитарных антигенов: тирозиназы (TYR), ассоциированного с тирозиназой протеина 2 (TRP2), гликопротеина лизосомальной мембраны LAMP1 и CD69 [61]. Экспрессия тирозиназы выявлялась только у больных АИТ и не обнаруживалась в ткани нормальной щитовидной железы, тогда как экспрессия антигенов TRP2, LAMP1 и CD69 выявлялась как у больных АИТ, не имевших витилиго, так и в нормальной щитовидной железе, однако уровень экспрессии LAMP1 и CD69 статистически значимо выше в группе больных ($p < 0,005$). На основании полученных данных авторы сделали вывод о возможности развития у больных витилиго иммунных механизмов, способных приводить к вторичному повреждению щитовидной железы с последующим формированием АИТ. Вместе с тем в литературе имеются данные о способности различных клеток кожи, в том числе кератиноцитов, фибробластов и меланоцитов, экспрессировать рецептор тиреотропного гормона, а также некоторые другие тиреоидные антигены – тиреоглобулин, тиреопероксидазу и натрий-йодный симпортер [62, 63]. Приведенные сведения свидетельствуют о возможной взаимосвязи патогенетических механизмов витилиго и АИТ.

Болезнь Грейвса

Согласно опубликованным работам распространенность БГ у взрослых больных витилиго варьирует от 0 до 17,1% (см. табл. 1).

По данным общенационального популяционного исследования, проведенного в Южной Корее, в которое включены

73 336 больных витилиго и 146 672 лица контрольной группы, БГ выявлена соответственно у 0,86 и 0,33%. Ассоциация витилиго и БГ наиболее часто встречалась у лиц молодого возраста (20–39 лет) [34].

В крупном проспективном исследовании S. Ferrari и соавт. при обследовании 3209 больных БГ выявили витилиго в 2,6% случаев, причем у 1,5% пациентов диагностировано 3 аутоиммунных заболевания (к наиболее частым сочетаниям относилась ассоциация БГ с витилиго и хроническим аутоиммунным гастритом) [64]. Контрольной группой в этом исследовании служили здоровые лица ($n=1069$), отобранные рандомизированным способом в том же географическом регионе с аналогичным потреблением йода.

В многоцентровом исследовании, проведенном в Великобритании, при обследовании 2791 больного БГ распространенность витилиго составила 1,43% (в общей популяции – 0,1%) [58].

Тем не менее в некоторых работах не найдено различий в распространенности БГ у больных витилиго и в общей популяции [23, 28].

Метаанализ литературных данных, опубликованных в 1968–2018 гг., показал, что распространенность БГ у больных витилиго составляет 1%, при этом в европейских странах установлена более высокая распространенность, по сравнению со странами Азии [9]. Следует отметить, что ассоциация витилиго и БГ выявлена только у больных несегментарным типом заболевания.

Анализ распространенности БГ у детей, больных витилиго, встретился нам лишь в одном исследовании, согласно которому она составляла 0,62% (см. табл. 2) [54]. В то же время В. Prindaville и соавт. при обследовании 87 детей, больных БГ, зафиксировали витилиго в 4,6% случаев [60]. Интересно заметить, что возникновение витилиго у этих пациентов предшествовало поражению щитовидной железы.

Носительство тиреоидных антител

В ряде исследований в крови больных витилиго выявлены повышенные уровни антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину (АТ-ТГ). Так, V. Ingordo и соавт. при обследовании 146 больных витилиго в 41,8% ($n=61$) случаев обнаружили по крайней мере одно циркулирующее антитело [26]. Наиболее часто авторы выявляли АТ-ТПО (25,6%), АТ-ТГ (23,4%) и антинуклеарные антитела (16,8%), при этом аутоиммунные эндокринопатии выявлены у 37% больных. L. Gill и соавт. обнаружили повышенный уровень АТ-ТПО у 27,1% больных витилиго, АТ-ТГ – у 10,4% [7].

Результаты систематического обзора С. Vrijman и соавт. показали, что аутоантитела к тканям щитовидной железы выявляются в среднем у 20,8% больных витилиго с относительным риском 5,2 [8]. В другой работе у больных витилиго установлена более высокая, по сравнению с контрольной группой, частота выявления АТ-ТПО (15,1%) и АТ-ТГ (9,7%), а также антинуклеарных антител (12,5%), антител к париетальным клеткам желудка (11,7%) и антиадреналовых антител (2,5%) [65]¹. В систематическом обзоре К. Fan частота ассоциации витилиго с наличием в крови АТ-ТПО и АТ-ТГ составила соответственно 16,8 и 11,4% [10].

Согласно данным Н. Lim и соавт. АТ-ТПО значительно чаще обнаруживались у больных несегментарным витилиго (в 24,7% случаев), по сравнению с больными сегментарным витилиго (в 15,1% случаев) [66]. При обследовании детей, больных витилиго, наличие АТ-ТПО и АТ-ТГ в крови обнаружено лишь при несегментарном типе витилиго (в 11% случаев), тогда как при сегментарном витилиго они не выявлены ни в одном случае [52]. Более частое выявление тиреоидных антител при несегментарном витилиго установлено также в систематических обзорах С. Vrijman и соавт., а также К. Fan и соавт. [8, 10].

В литературе имеются данные о том, что повышенный уровень тиреоидных антител может фиксироваться за 7 лет до появления клинических проявлений АЗЩЖ, в связи с чем некоторые авторы предлагают проводить рутинный скрининг больных витилиго с целью своевременного выявления эндокринопатий [8].

Сахарный диабет

По данным разных авторов, распространенность СД в странах Европы, Америки и Азии у взрослых больных витилиго варьирует от 0,1 до 51%, у детей – от 0,16 до 0,8% (см. табл. 1, 2). Нам встретилось всего 1 исследование, посвященное изучению ассоциации витилиго и СД у пациентов, проживающих в Африке [67]. В этой работе авторы при обследовании 351 больного витилиго выявили СД в 1,7% случаев.

В большинстве опубликованных работ у больных витилиго установлена более высокая распространенность СД аутоиммунного генеза, по сравнению с общей популяцией, однако в некоторых исследованиях значительных различий не обнаружено [20, 48].

Наиболее высокую частоту СД у пациентов с витилиго выявили А. Al Houssien и соавт. – 51% (в контрольной группе – 33%)² [33]. Согласно данным К. Gopal и соавт. СД встречался значительно чаще у больных генерализованным витилиго, чем у больных локализованным витилиго, – соответственно у 19,8 и 9,8%; при сегментарном витилиго он не выявлен ни у одного из обследованных пациентов [35]. При анализе корреляционных связей какой-либо зависимости между наличием СД и длительностью течения витилиго не обнаружено.

Метаанализ исследований, посвященных изучению ассоциации СД 1-го типа с другими аутоиммунными заболеваниями, показал, что распространенность витилиго у больных СД 1-го типа варьирует от 0,5 до 23,3% и в среднем составляет 2,4% [68]. При активном скрининге пациентов регистрировалась более высокая распространенность витилиго (4,3%).

М. Afkhami-Ardekani и соавт. выявили относительно высокую распространенность витилиго у больных СД 2-го типа: при обследовании 1100 пациентов с СД 2-го типа витилиго обнаружено у 4,9%, в контрольной группе – у 1,8% ($p=0,001$) [69]. Авторы полагают, что в основе развития данной ассоциации могут лежать такие патогенетические механизмы, как окислительный стресс и повышенная продукция свободных радикалов и факторов роста, способных вызвать в меланоцитах цитотоксический эффект. В недавно

¹В этот анализ не включались исследования АТ к 21-гидроксилазе, поскольку данный высокочувствительный тест стал внедряться в клиническую практику только с 1990-х годов.

²Здесь нужно отметить очевидное смещение выборки пациентов. Исследование проведено на базе крупного медучреждения, профилирующегося в том числе на пациентах с ожирением и СД.

проведенном систематическом обзоре с метаанализом установлена статистически значимая ассоциация витилиго как с СД 1-го типа, так и с СД 2-го типа [70].

Важно отметить, что в некоторых исследованиях четко не указано, что авторами рассматривался только аутоиммунный тип СД, поэтому представленные данные необходимо интерпретировать с осторожностью.

Известно, что витилиго и СД 1-го типа являются Т-опосредованными аутоиммунными заболеваниями. В одном из исследований в сыворотке крови больных витилиго и сопутствующим СД 1-го типа выявлено более высокое содержание цитокинов фактора некроза опухоли α , интерлейкина-6 и 1 β по сравнению с больными, страдавшими только витилиго или СД, а также лицами контрольной группы, что подтверждает важную роль иммунных механизмов в развитии данной патологии [71].

Аутоиммунная надпочечниковая недостаточность

В литературе имеются данные о том, что распространенность аутоиммунной надпочечниковой недостаточности (АНН) в европейских странах варьирует от 93 до 144 случаев на 1 млн населения [72]. В проанализированных нами работах распространенность АНН у взрослых больных витилиго варьировала от 0 до 3,2% (см. табл. 1).

В некоторых работах установлена более высокая распространенность АНН у больных витилиго, по сравнению с общей популяцией. Так, по данным А. Alkhateeb и соавт., распространенность АНН у больных витилиго европеоидной расы (0,38%), а также их родственников (0,087%) значительно превышала таковую в популяции (0,005%) [20]. В когортном исследовании, проведенном в Бельгии ($n=700$), распространенность АНН у больных генерализованным витилиго составляла 0,3% [13]. Однако, по данным других авторов, распространенность АНН у больных витилиго не отличалась от показателей в общей популяции [6, 39, 41].

Анализ распространенности АНН у детей, больных витилиго, встретился нам лишь в одном исследовании, по результатам которого ассоциация АНН и витилиго выявлена у 0,16% пациентов [55].

Аутоиммунные полигландулярные синдромы

Витилиго является одним из наиболее частых компонентов аутоиммунных полигландулярных синдромов (АПС). Оно может встречаться при всех типах АПС, но наиболее часто ассоциируется с АПС 3-го типа (сочетание АЗЩЖ с одним или несколькими аутоиммунными заболеваниями, исключая нарушение функции коры надпочечников)³ [73, 74]. При анализе имеющейся литературы нам встретились лишь отдельные публикации, посвященные изучению распространенности АПС у больных витилиго.

Так, индийские коллеги при ретроспективном анализе 625 детей, больных витилиго, выявили АПС лишь у 1 (0,16%) ребенка [55]. Р. Amerio и соавт. при обследовании

113 больных витилиго диагностировали АПС у 31 (27,4%) из них: у 26 пациентов установлен АПС 3-го типа, у 5 пациентов – АПС 4-го типа (сочетание АНН с одним или несколькими аутоиммунными заболеваниями, исключая основные составляющие АПС 1 и 2-го типов: кандидоз, гипопаратиреоз, АЗЩЖ, СД 1-го типа) [75]. По данным авторов, АПС чаще выявлялся у женщин (64%), а также больных генерализованным несегментарным витилиго (58%), причем у 38% из них диагностировано акрофациальное витилиго (поражение кожи лица и дистальных отделов конечностей). Однако различий в течении витилиго в группах больных АПС и без него не найдено.

В исследовании М. Dittmar и G. Kahaly, наблюдавших в эндокринологическом центре Майнцского университета 360 больных АПС 2-го типа в течение 15 лет, витилиго выявлено у 20% пациентов, причем в 12,6% случаев оно манифестировало раньше других проявлений синдрома [76].

Среди АПС единственным синдромом с установленной этиологией считается аутоиммунный полиэндокринный синдром 1-го типа (АПС 1-го типа) – очень редкое моногенное заболевание (1:80 000–90 000 по усредненным данным исследований в Европе) с аутосомно-рецессивным типом наследования, причиной которого являются мутации в гене белка «аутоиммунного регулятора». Основными клиническими проявлениями АПС 1-го типа считаются кандидоз кожи и слизистых оболочек, гипопаратиреоз и первичная надпочечниковая недостаточность. Согласно результатам немногочисленных когортных исследований, проведенных в странах Северной Европы и США, витилиго возникает у 15–30% больных АПС 1-го типа в возрасте от 1 до 45 лет с пиком манифестации в 10–15 лет [77–79].

Перечисленные выше данные свидетельствуют о целесообразности проведения регулярного скрининга больных витилиго для своевременного выявления ранних признаков АПС, нередко манифестирующих тяжелыми жизнеугрожающими состояниями: кетоацидотической комой, аддисоническим и тиреотоксическим кризом.

Исследования в России

В отечественной литературе имеются лишь отдельные публикации, посвященные изучению ассоциации витилиго с аутоиммунными эндокринопатиями.

Так, в одной из работ показано, что при обследовании 231 больного СД 1-го типа и СД 2-го типа витилиго выявлено у 14 (6,1%) пациентов; у женщин оно встречалось в 2 раза чаще, чем у мужчин [80].

В другом российском исследовании проанализирована самая большая в мировой практике когорта больных АПС 1-го типа (112 пациентов), среди которых витилиго наблюдалось в 10% случаев; медиана возраста манифестации соответствовала 10,5 года (2,3–9,8) [81]. Поскольку сроки наблюдения и средний возраст больных в этом исследовании меньше, чем в исследованиях финских и норвежских коллег [77, 79], можно полагать, что данные по частоте выявления витилиго у больных АПС 1-го типа в России и странах Северной Европы совпадают.

³АПС – это аутоиммунное поражение двух и более эндокринных желез (за исключением АПС 1-го типа, диагноз его может быть подтвержден при наличии одного эндокринного аутоиммунного заболевания), которое может сопровождаться неэндокринной аутоиммунной патологией. Выделяют четыре типа АПС, отличающихся набором аутоиммунных эндокринопатий. АПС 3 и 4-го типов по мере появления новых компонентов могут классифицироваться как АПС 2-го типа. Поскольку для АПС 2, 3 и 4-го типов характерны единый патогенез заболевания, полигенный тип наследования, манифестация эндокринопатий в большинстве случаев во взрослом возрасте, некоторые эксперты выделяют единый тип АПС (АПС 2-го типа или АПС взрослых).

Еще в одной работе при обследовании 25 больных витилиго в возрасте от 15 до 44 лет авторы в 36% случаев обнаружили аутоантитела к инсулину и тиреоглобулину [82].

Заключение

В целом результаты опубликованных работ свидетельствуют о более высокой распространенности аутоиммунных заболеваний эндокринной системы у больных витилиго, по сравнению с общей популяцией. Наиболее часто выявляется ассоциация витилиго с АЗЩЖ. Проведенные исследования подтверждают современные взгляды о наличии у витилиго и аутоиммунных эндокринопатий общих патогенетических механизмов. Представленные данные обосновывают целесообразность информирования врачей о возможности ассоциации витилиго с эндокринной аутоиммунной патологией, а также необходимость проведения своевременного обследования больных, особенно групп, имеющих факторы риска (женский пол, несегментарный тип витилиго, отягощенный семейный анамнез, большая площадь депигментации кожи), с целью раннего выявления коморбидных заболеваний и назначения соответствующего лечения.

Следует отметить, что имеющиеся в литературе данные довольно неоднородны, что может быть связано с различиями в дизайне и методологии работ, включением в ряде случаев в исследование недостаточно больших выборок пациентов, особенностями географических регионов и факторов окружающей среды, влияющих на больных (потребление йода, дефицит витамина D и др.). Не во всех исследованиях подбиралась соответствующая контрольная группа, имелись указания на статистическую значимость выявленных различий.

Все сказанное обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований с целью уточнения распространенности и структуры коморбидной аутоиммунной эндокринной патологии у больных витилиго, изучения влияния выявленных ассоциаций на течение заболеваний, эффективность терапии и качество жизни больных.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Грант РФФ №17-75-30035.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Parsad D, Dogra S, Kanwar AJ. Quality of life in patients with vitiligo. *Health Qual Life Outcomes*. 2003 Oct 23;1:58. doi: 10.1186/1477-7525-1-58
- Krüger C, Schallreuter K. A review of the worldwide prevalence of vitiligo in children/adolescents and adults. *Int J Dermatol*. 2012;51(10):1206-12. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.05377.x
- Ezzedine K, Eleftheriadou V, Whitton M, van Geel N. Vitiligo. *Lancet*. 2015;386(9988):74-84. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60763-7
- Spritz R, Andersen G. Genetics of vitiligo. *Dermatol Clin*. 2017;35(2):245-55. doi: 10.1016/j.det.2016.11.013
- Narita T, Oiso N, Fukai K, et al. Generalized vitiligo associated autoimmune diseases in Japanese patients their families. *Allergol Int*. 2011;60(4):505-8. doi: 10.2332/allergolint.11-OA-0303
- Sheth V, Guo Y, Qureshi A. Comorbidities associated with vitiligo: a ten-year retrospective study. *Dermatology*. 2013;227(4):311-5. doi: 10.1159/000354607
- Gill L, Zarbo A, Isedeh P, et al. Comorbid autoimmune diseases in patients with vitiligo: a cross-sectional study. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(2):295-302. doi: 10.1016/j.jaad.2015.08.063
- Vrijman C, Kroon M, Limpens J, et al. The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2012;167(6):1224-35. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11198.x
- Yuan J, Sun C, Jiang S, et al. The prevalence of thyroid disorders in patients with vitiligo: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;9:803. doi: 10.3389/fendo.2018.00803
- Fan KC, Yang TH, Huang YC. Vitiligo and thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Dermatol*. 2018;28(6):750-63. doi: 10.1184/ejd.2018.3449
- Gey A, Diallo A, Seneschal J, et al. Autoimmune thyroid disease in vitiligo: multivariate analysis indicates intricate pathomechanisms. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):756-61. doi: 10.1111/bjd.12166
- Yazdanpanah MJ, Seyedi Noghabi SA, Taghavi M, et al. Comparison of autoimmune thyroid disease in patients with progressive and stable vitiligo. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(2):135-8. doi: 10.1177/1203475415604551
- Van Geel N, Speeckaert M, Brochez L, et al. Clinical profile of generalized vitiligo patients with associated autoimmune/autoinflammatory diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(6):741-6. doi: 10.1111/jdv.12169
- Chen Y, Chen Y, Hwang C, et al. Comorbidity profiles in association with vitiligo: a nationwide population-based study in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(7):1362-9. doi: 10.1111/jdv.12870
- Teulings HE, Ceylan E, Overcamp M, et al. Nonsegmental vitiligo disease duration and female sex are associated with comorbidity and disease extent: a retrospective analysis in 1307 patients aged ≥ 50 years. *Br J Dermatol*. 2016;175(4):821. doi: 10.1111/bjd.14640
- Campi I, Salvi M. Graves' Disease. In: Huhtaniemi I, Martini L, editors. *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. 2nd ed. Elsevier Inc., 2018; p. 698-701.
- Iddah M, Macharia B. Autoimmune thyroid disorders. *ISRN Endocrinol*. 2013;2013:1-9. doi: 10.1155/2013/509764
- Lazzeri L, Colucci R, Cammi A, et al. Adult onset vitiligo: multivariate analysis suggests the need for a thyroid screening. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1-5. doi: 10.1155/2016/8065765
- Nicolaidou E, Antoniou C, Miniati A, et al. Childhood- and later-onset vitiligo have diverse epidemiologic and clinical characteristics. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(6):954-8. doi: 10.1016/j.jaad.2011.07.010
- Alkhateeb A, Fain P, Thody A, et al. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res*. 2003;16(3):208-14. doi:10.1034/j.1600-0749.2003.00032.x
- Laberge G, Mailloux C, Gowan K, et al. Early disease onset and increased risk of other autoimmune diseases in familial generalized vitiligo. *Pigment Cell Res*. 2005;18(4):300-5. doi: 10.1111/j.1600-0749.2005.00242.x
- Akay BN, Bozkir M, Anadolu Y, Gullu S. Epidemiology of vitiligo, associated autoimmune diseases and audiological abnormalities: Ankara study of 80 patients in Turkey. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(10):1144-50. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03605.x
- Birlea SA, Fain PR, Spritz RA. A romanian population isolate with high frequency of vitiligo and associated autoimmune diseases. *Arch Dermatol*. 2008;144(3):310-6. doi: 10.1001/archderm.144.3.310
- Cunliffe WJ, Hall R, Newell DJ, Stevenson CJ. Vitiligo, thyroid disease and autoimmunity. *Br J Dermatol*. 1968;80(3):135-9. doi: 10.1111/j.1365-2133.1968.tb12282.x
- Hegedüs L, Heidenheim M, Gervil M, et al. High frequency of thyroid dysfunction in patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol*. 1994;74(2):120-3. doi: 10.2340/0001555574120123
- Ingordo V, Cazzaniga S, Raone B, et al. Circulating Autoantibodies and autoimmune comorbidities in vitiligo patients: a multicenter Italian study. *Dermatology*. 2014;228(3):240-9. doi: 10.1159/000357807
- Schallreuter K, Lemke R, Brandt O, et al. Vitiligo and other diseases: coexistence or true association? Hamburg study on 321 patients. *Dermatology*. 1994;188(4):269-75. doi: 10.1159/000247164

28. Zettinig G, Tanew A, Fischer G, et al. Autoimmune diseases in vitiligo: do anti-nuclear antibodies decrease thyroid volume?. *Clin Exp Immunol.* 2003;131(2):347-54. doi: 10.1046/j.1365-2249.2003.02089.x
29. Korkij W, Solatani K, Simjee S, et al. Tissue-specific autoantibodies and autoimmune disorders in vitiligo and alopecia areata: a retrospective study. *J Cutan Pathol.* 1984;11(6):522-30. doi: 10.1111/j.1600-0560.1984.tb00413.x
30. Nunes DH, Esser LM. Vitiligo epidemiological profile and the association with thyroid disease. *An Bras Dermatol.* 2011;86(2):241-8. doi: 10.1590/s0365-05962011000200006
31. Sawicki J, Siddha S, Rosen C. Vitiligo and associated autoimmune disease: retrospective review of 300 patients. *J Cutan Med Surg.* 2012;16(4):261-6. doi: 10.1177/120347541201600408
32. Silverberg J, Silverberg N. Clinical features of vitiligo associated with comorbid autoimmune disease: A prospective survey. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):824-6. doi: 10.1016/j.jaad.2013.04.050
33. Al Houssien AO, Al Houssien RO, Al Ajroush W, Al Kahtani HS. Chronic diseases among vitiligo patients. A case control study. *Saudi Med J.* 2017;38(4):400-4. doi: 10.15537/smj.2017.4.17551
34. Bae J, Lee J, Yun J, et al. Vitiligo and overt thyroid diseases: A nationwide population-based study in Korea. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(5):871-8. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.034
35. Gopal KV, Rao G, Kumar Y. Increased prevalence of thyroid dysfunction and diabetes mellitus in Indian vitiligo patients: A case-control study. *Indian Dermatol Online J.* 2014;5(4):456. doi: 10.4103/2229-5178.142493
36. Handa S, Kaur I. Vitiligo: clinical findings in 1436 patients. *J Dermatol.* 1999;26(10):653-57. doi: 10.1111/j.1346-8138.1999.tb02067.x
37. Korde S, Gugle A, Pawar M. A study of association of diabetes mellitus and vitiligo. *MVP J Med Sci.* 2018;5(2):125-33. doi: 10.18311/mvpjms/2018/v5i2/18265
38. Kumar K, Priya S, Sharma R, et al. Autoimmune thyroid disease in patients with vitiligo: prevalence study in india. *Endocr Pract.* 2012;18(2):194-9. doi: 10.4158/EPI11205.OR
39. Nejad S, Goldust M, Qadim H, et al. Frequency of autoimmune diseases in those suffering from vitiligo in comparison with normal population. *Pak J Biol Sci.* 2013;16(12):570-4. doi: 10.3923/pjbs.2013.570.574
40. Poojary S. Vitiligo and associated autoimmune disorders: A retrospective hospital-based study in Mumbai, India. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2011;39(6):356-61. doi: 10.1016/j.aller.2010.12.007
41. Saleem K, Azim W. Association of vitiligo with other autoimmune disorders. *Diabetes Case Rep.* 2016;1(3). doi: 10.4172/2572-5629.1000114
42. Sedighe M, Gholamhossein G. Thyroid dysfunction and thyroid antibodies in Iranian patients with vitiligo. *Indian J Dermatol.* 2008;53(1):9-11. doi: 10.4103/0019-5154.39733
43. Sivasubramanian A, Ganapathi S. The study on association of co-morbidities in female patients with vitiligo. *Int J Res Dermatol.* 2019;5(1):203. doi: 10.18203/issn.2455-4529
44. Tanioka M, Yamamoto Y, Katoh M, et al. Vitiligo vulgaris and autoimmune diseases in Japan: a report from vitiligo clinic in Kyoto University Hospital. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(1):43-5. doi: 10.4161/derm.1.1.7306
45. Topal OI, Duman H, Gungor S, et al. Evaluation of the clinical and sociodemographic features of Turkish patients with vitiligo. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2016;24(2):124-9. https://hrcak.srce.hr/161242
46. Vachiramon V, Harnchoowong S, Onprasert W, Chanprapaph K. Prevalence of thyroid abnormalities in Thai patients with vitiligo. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1-6. doi: 10.1155/2017/7502935
47. Yang Y, Huang G, Yan X, Qing Z. Clinical analysis of thyroglobulin antibody and thyroid peroxidase antibody and their association with vitiligo. *Indian J Dermatol.* 2014;59(4):357. doi: 10.4103/0019-5154.135485
48. Zhang Z, Xu S, Zhang F, et al. The analysis of genetics and associated autoimmune diseases in Chinese vitiligo patients. *Arch Dermatol Res.* 2009;301(2):167-73. doi: 10.1007/s00403-008-0900-z
49. Iacovelli P, Sinagra J, Vidolin A, et al. Relevance of thyroiditis and of other autoimmune diseases in children with vitiligo. *Dermatology.* 2005;210(1):26-30. doi: 10.1159/000081479
50. Kakourou T, Kanaka-Gantenbein C, Papadopoulou A, et al. Increased prevalence of chronic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53(2):220-3. doi: 10.1016/j.jaad.2005.03.032
51. Kroon M, Vrijman C, Chandek C, et al. High prevalence of autoimmune thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *Horm Res Paediatr.* 2013;79(3):137-44. doi: 10.1159/000348388
52. Mazereeuw-Hautier J, Bezio S, Mahe E, et al. Segmental and nonsegmental childhood vitiligo has distinct clinical characteristics: A prospective observational study. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(6):945-9. doi: 10.1016/j.jaad.2009.06.081
53. Prčić S, Djuran V, Katanić D, et al. Vitiligo and thyroid dysfunction in children and adolescents. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2011;19(4):248-54.
54. Cho S, Kim J, Cho S, et al. Vitiligo in children and adolescents: association with thyroid dysfunction. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25(1):64-7. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03694.x
55. Handa S, Dogra S. Epidemiology of childhood vitiligo: a study of 625 patients from North India. *Pediatr Dermatol.* 2003;20(3):207-10. doi: 10.1046/j.1525-1470.2003.20304.x
56. Uncu S, Yaylı S, Bahadır S, et al. Relevance of autoimmune thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *Int J Dermatol.* 2011;50(2):175-9. doi: 10.1111/j.1365-4632.2010.04665.x
57. Yang Y, Lin X, Fu W, et al. An approach to the correlation between vitiligo and autoimmune thyroiditis in Chinese children. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(7):706-10. doi: 10.1111/j.1365-2230.2009.03671.x
58. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med.* 2010 Feb;123(2):183.e1-9. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.06.030
59. Ruggeri R, Trimarchi F, Giuffrida G, et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(2):133-41. doi: 10.1530/EJE-16-0737
60. Prindaville B, Rivkees S. Incidence of vitiligo in children with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2011;2011(1):18. doi: 10.1186/1687-9856-2011-18
61. Gong Q, Li X, Gong Q, et al. Hashimoto's thyroiditis could be secondary to vitiligo: the possibility of antigen crossover and oxidative stress between the two diseases. *Arch Dermatol Res.* 2016;308(4):277-81. doi: 10.1007/s00403-016-1641-z
62. Slominski A, Pisarchik A, Wortsman J, et al. Expression of hypothalamic-pituitary-thyroid axis related genes in the human skin. *J Invest Dermatol.* 2002;119(6):1449-55. doi: 10.1046/j.1523-1747.2002.19617.x
63. Cianfarani F, Baldini E, Cavalli A, et al. TSH receptor and thyroid-specific gene expression in human skin. *J Invest Dermatol.* 2010;130(1):93-101. doi: 10.1038/jid.2009.180
64. Ferrari S, Fallahi P, Ruffilli I, et al. The association of other autoimmune diseases in patients with Graves' disease (with or without ophthalmopathy): Review of the literature and report of a large series. *Autoimmun Rev.* 2019;18(3):287-92. doi: 10.1016/j.autrev.2018.10.001
65. Liu CW, Huang YC. Vitiligo and autoantibodies: a systematic review and meta-analysis. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2018;16(7):845-51. doi: 10.1111/ddg.13574
66. Lim HK, Bae MI, Jeong KH, et al. Positivity rates of antithyroid antibody, antinuclear antibody and thyroid peroxidase antibody in different types of vitiligo. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(3):242-7. doi: 10.1111/ced.12771
67. Onunu A, Kubeyinje E. Vitiligo in the Nigerian African: a study of 351 patients in Benin City, Nigeria. *Int J Dermatol.* 2003;42(10):800-2. doi: 10.1046/j.1365-4362.2003.01908.x
68. Nederstigt C, Uitbeijerse B, Janssen L, et al. Associated autoimmune disease in type 1 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(2):135-44. doi: 10.1530/EJE-18-0515
69. Afkhami-Ardekani M, Ghadiri-Anari A, Ebrahimzadeh-Ardakani M, Zaji N. Prevalence of vitiligo among type 2 diabetic patients in an Iranian population. *Int J Dermatol.* 2014;53(8):956-8. doi: 10.1111/ijd.12148

70. Chang HC, Lin MH, Huang YC, Hou TY. The association between vitiligo and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(6):1442-5. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.022
71. Farhan J, Al-Shobaili H, Zafar U, et al. Interleukin-6: a possible inflammatory link between vitiligo and type 1 diabetes. *Br J Biomed Sci*. 2014;71(4):151-7. doi: 10.1080/09674845.2014.11669980
72. Meyer G, Neumann K, Badenhoop K, Linder R. Increasing prevalence of Addison's disease in German females: health insurance data 2008–2012. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(3):367-73. doi: 10.1530/EJE-13-0756
73. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol*. 2004;137(2):225-33. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02561.x
74. Amerio P, Tracanna M, De Remigis P, et al. Vitiligo associated with other autoimmune diseases: polyglandular autoimmune syndrome types 3B + C and 4. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(5):746-9. doi: 10.1111/j.1365-2230.2006.02171.x
75. Amerio P, Di Rollo D, Carbone A, et al. Polyglandular autoimmune diseases in a dermatological clinical setting: vitiligo-associated autoimmune diseases. *Eur J Dermatol*. 2010;20(3):354-8. doi: 10.1684/ejd.2009.0939
76. Dittmar M, Kahaly G. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(7):2983-92. doi: 10.1210/jc.2002-021845
77. Perheentupa J. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2843-50. doi: 10.1210/jc.2005-2611
78. Ferre E, Rose S, Rosenzweig S, et al. Redefined clinical features and diagnostic criteria in autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *JCI Insight*. 2016;1(13):e88782. doi: 10.1172/jci.insight.88782
79. Bruserud Ø, Oftedal B, Landegren N, et al. A Longitudinal follow-up of Autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):2975-83. doi: 10.1210/jc.2016-1821
80. Туриев Г.С. Аутоиммунные заболевания у больных сахарным диабетом взрослых. *Владикавказский медико-биологич. вестн.* 2013;17(26):74-80 [Turiev GS. Autoimmune diseases in diabetes mellitus in adult patients. *Vladikavkazskij mediko-biologich. vestn.* 2013;17(26):74-80 (In Russ.)].
81. Orlova EM, Sozaeva LS, Kareva MA, et al. Expanding the phenotypic and genotypic landscape of autoimmune polyendocrine syndrome type 1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(9):3546-56. doi: 10.1210/jc.2017-00139
82. Ломоносов К.М., Симонова Н.И., Ломоносов М.К. Сравнительный анализ сывороточного содержания аутоантител у больных витилиго. *Рос. журн. кожных и венерических болезней.* 2013;2:35 [Lomonosov KM, Simonova NI, Lomonosov MK. Comparative analysis of serum autoantibodies in patients with vitiligo. *Ros. zhurn. kozhnyh i venericheskikh boleznej.* 2013;2:35 (In Russ.)].

Поступила 01.05.2020