

Болдырева Ю.В., Лебедев И.А., Кручинин Е.В., Тарасов Д.О.,
Алекберов Р.И., Козлов М.В., Тяпкин А.В., Соловьева Е.Н.,
Юшина К.А., Мокин Е.А.

Клинический случай полигландулярного аутоиммунного синдрома I типа у ребенка. Трудности диагностики

ФГБОУ ВПО Тюменский государственный медицинский университет Минздрава России, г.Тюмень

Boldyreva Y.V., Lebedev I.A., Kruchinin E.V., Tarasov D.O., Alekberov R.I., Kozlov M.V.,
Tyapkin A.V., Solovyova E.N., Yushina K.A., Mokin E.A.

Clinical case of polyglandular autoimmune syndrome of type I of a child. Difficulty diagnostics

Резюме

Представлено клиническое наблюдение полигландулярного аутоиммунного синдрома (ПАС) I типа у ребенка 10 лет. Особенностью данного случая явилось отсутствие адекватной медикаментозной терапии в виду того, что мать ребенка ее отменяла самостоятельно. Это, в свою очередь, затрудняло осуществление адекватной тактики ведения пациента. Ввиду прогрессирования болезни состояние ребенка ухудшалось, значительно снижалось качество жизни. В статью обсуждаются вопросы о сложности диагностики и тактике ведения пациентов с ПАС I типа.

Ключевые слова: полигландулярный аутоиммунный синдром I типа, дети, диагностика, трудности

Summary

Clinical observation of polyglandular autoimmune syndrome (PAS) type I in a 10-year-old child is presented. A feature of this case was the lack of adequate drug therapy in view of the fact that the child's mother canceled it herself. This, in turn, made it difficult to implement adequate patient management tactics. Due to the progression of the disease, the child's condition worsened, the quality of life significantly decreased. The article discusses questions about the complexity of diagnosis and the management of patients with type I PAS.

Keywords: polyglandular autoimmune syndrome type I, children, diagnostics, difficulties

Введение

ПАС I типа – редкое моногенное аутоиммунное заболевание со спорадическим аутосомно-рецессивным менделевским типом наследования. Нарушение иммунитета при нем обусловлено мутацией единственного регулирующего иммунитет гена AIRE-1, расположенного на хромосоме 21q22.3 [1, 11]. Известно, что наибольшая заболеваемость наблюдается в Финляндии, Сардинии и в популяции иранских евреев [7]. Время дебюта ПАС-I варьирует от детского возраста до 44 лет. Пик манифестации приходится на 12-15 лет. Соотношение мужчины/женщины соответствует 0,8-1,5:1. ПАС-I слабо ассоциирован с HLA класса I (A3, A28) и класса II (DR-генами). Сообщается о некоторой ассоциации с гаплотипами DR3 (относительный риск 1,89) и DR5 (относительный риск 2,85). Главными диагностическими критериями ПАС-I, составляющими классическую триаду, являются гипопаратиреоз (ГПТ), хронический кожно-слизистый кандидоз (ХСКК), первичный гипокортицизм [5-8]. Диагноз ПАС-I устанавливается при наличии комбинации любых 2 из 3

указанных аутоиммунных компонентов. В качестве дополнительных компонентов рассматривают первичный гипотиреоз, первичный гипогонадизм, сахарный диабет I типа (СД I), алопеция, синдром мальабсорбции, хронический атрофический гастрит, гипоплазия эмали. Последовательность развития ГПТ, ХСКК, гипокортицизма может быть различной. Распространенность ГПТ составляет 60-89%, ХСКК – 80%, гипокортицизма – 60%, недостаточности гонад – 40-45%, гипотиреоза – 12%, алопеции – 29-32%, СД I – 1-4%. С повышенной частотой среди больных ПАС-I диагностируется желчекаменная болезнь. ГПТ дебютирует в возрасте от 3 мес. до 44 лет, гипокортицизм – от 6 мес. до 41 года, ХСКК – от 1 года до 36 лет [2,5]. Диагноз ГПТ подтверждается характерной клинической симптоматикой (парестезии губ, пальцев, кистей рук, стоп, карпопедальный спазм, ларингоспазм, приступы судорог, возможно развитие катаракты, отека диска зрительного нерва) в сочетании с гипокальциемией, гиперфосфатемией, пониженной концентрацией паратгормона в крови. У 49-56% больных ГПТ обнаружи-

вают антитела к Са-чувствительным рецепторам клеток паразитовидных желез [3, 4]. Диагноз гипокортицизма не вызывает затруднений при наличии классического симптомокомплекса (слабость, быстрая утомляемость, генерализованная гиперпигментация кожи и слизистых, гипотония, гастроинтестинальные синдромы). Диагноз подтверждается при обнаружении снижения концентрации кортизола в крови, свободного кортизола в моче и при повышении уровня АКГГ. При подозрении на ХСКК осуществляется дерматологическое обследование. С момента появления первого компонента заболевания до формирования «классической диады» или «триады» ПАС-I может пройти много лет. Нередко наблюдается «неклассическое», или «стертое», течение заболевания, в связи с чем, генетический анализ в последние годы стал основным методом ранней и доклинической диагностики ПАС-I [9, 10, 12].

Материалы и методы

В данной статье представлен клинический случай ПАС-I у ребенка, который на протяжении многих лет имел «стертое» течение. Это обстоятельство затрудняло своевременную постановку диагноза и определение соответствующей тактики ведения пациента. Мальчик К. родился от 1-ой беременности, протекавшей, со слов, физиологично. От 1-х срочных родов через естественные родовые пути. Вес при рождении 3370 гр., рост 52 см. Период новорожденности протекал физиологически. Физическое и нервно-психическое развитие соответствовало возрасту. Находился на грудном вскармливании до 1 года 8 мес. Прикормы введены в срок. Привит по возрасту, поствакцинальный период протекал без особенностей. Наследственный анамнез: у отца до 3-х лет были судороги. Аллергоанамнез без особенностей. Из перенесенных заболеваний – в возрасте до 1,5 лет аффективно-респираторные пароксизмы; отиты. С возраста 5 лет (2010 г.) мама отмечает редкие периодические боли в животе, вздутие живота, снижение массы тела, неустойчивый стул часто после употребления в пищу хлеба и хлебобулочных изделий. В связи с чем, получал симптоматическую терапию у участкового педиатра по месту жительства. В апреле 2013 г. на фоне полного физического здоровья впервые появились судороги в конечностях. Обследован неврологом, проведено ЭЭГ, выставлен клинический диагноз: Резидуальная энцефалопатия. Синдром гипервозбудимости. Судорожный синдром. Рекомендован прием кальций Д3 никомеда, фенибута, пантокальцина, магне В6. В мае 2013 г. – диарея (на участке панкреатин, лоперамид), затем вновь тетанические судороги в конечностях, состояние с ухудшением с нарушением сознания. В биохимическом анализе крови зафиксирована гипокальциемия, впервые повышение трансаминаз (АСТ 40 Ед/л, АЛТ 43 Ед/л). В динамике: АСТ 69, АЛТ 61, ЛДГ 1308, ЩФ 471, ГГТ 231. С целью обследования и уточнения диагноза госпитализирован в ОБ№8 г. Ишима, назначена противосудорожная терапия, на фоне которой судороги сохраняются, стабилизировать состояние пациента не удавалось, и он был пере-

веден в ОБ№4 г. Ишима. При поступлении состояние было тяжелым, субфебрилитет, кандидозное поражение полости рта, тонические судороги кистей и стоп. В ОАК гиперлейкоцитоз до 24 тыс., глюкоза крови – норма. На 2-е сутки развился генерализованный тонический приступ, введен реланиум, эффекта не было, в/в кальций - приступ купирован. Для дальнейшего лечения переведен в ОКБ№1 г. Тюмени. В детском отделении №2 ОКБ №1 г. Тюмени было установлено наличие кандидоза слизистых, онихомикоза, витилиго, седых волос, аспленизма, повышения трансаминаз, гипокальциемии, что позволило диагностировать у данного пациента полигландулярный аутоиммунный синдром I типа. Находился в стационаре 14 дней и был выписан с рекомендациями приема - препаратов кальция и активных форм витамина Д. В августе 2014 г. отмечается ухудшение состояния: интоксикационный синдром, желтушность кожных покровов, боли в животе, вздутие. В связи с чем, был госпитализация в педиатрическое отделение ОКБ №2. При поступлении в биохимическом анализе крови отмечено повышение активности трансаминаз: АСТ 110 Ед/л, АЛТ 108 Ед/л. На основании чего, был выставлен диагноз: Аутоиммунный гепатит умеренной степени активности. Хроническое расстройство питания. Дефицит веса 2 ст. (недостаточность массы тела 25%). Симптоматические тетании на фоне гипокальциемии. Получал терапию – преднизолон с последующим снижением дозы, урсодезоксихолиевая кислота. На фоне проводимого лечения – уровень трансаминаз нормализовался. Выписан на амбулаторный этап с рекомендациями приема УДХК, преднизолона, при условии нормализации трансаминаз прием преднизолона снизить до полной отмены. С февраля 2015г. отмечают грибковое поражение ногтя 1 пальца левой руки. 06.07.2015 г. вновь ухудшение состояния появление судорог, многократная рвота, в терапии самостоятельно церукал, реланиум, гноетечение из правого уха, редкий влажный кашель. 07.07.2015 г. поступил в ОКБ №4 г. Ишима, диагностирована гипокальциемия (в/в введение глюконата кальция), повышение уровня трансаминаз АСТ 207 Ед/л, АЛТ 256 Ед/л. На фоне терапии препаратами кальция судорожный синдром купирован, для дальнейшей терапии пациент был переведен в ОКБ №1 педиатрическое отделение №2. В отделении проведено обследование: 1) ОАК анемия средней степени тяжести (эр. 3,95×1012/л, Нб 92 г/л), абсолютный лейкоцитоз со сдвигом влево до метамелоцитов, ускоренное СОЭ, тромбоцитоз, 2) ОАМ, копрограмма, кал на яйца гельминтов: патологии не выявлено, 3) При определении кальция в моче: гипокальциурия 0,22 ммоль/л (1,40-7,50), 4) При микробиологическом исследовании фекалий на УПМ 10.07.15 С. Albicans 105 КОЕ., 5) Биохимический анализ крови: повышение активности трансаминаз (АСТ 339,0 ЕД/л, АЛТ 306,8 ЕД/л), гипокальциемия (0,72 ммоль/л (0,90-1,20), снижение церулоплазмينا 0,25 г/л (0,15-0,30). Биохимический анализ крови от 17.07.15 г.: АСТ 29,0 ЕД/л, АЛТ 42,0 ЕД/л, кальций общий 1,61 ммоль/л (2,20-2,70), общий билирубин 6,0, прямой 3,66 мкмоль/л, общий белок 75,6 г/л, Са2+ 0,67 ммоль/л (0,90-

1,20), СРБ 0,244 мг/дл. 6) Иммунохимия: кортизол менее 27,6 нмоль/л (138,0-690,0), прочие гормоны не изменены. 7) Содержание витамина Д – снижено. 8) Пилокарпиновый тест: отрицательный. 9) Пероральный глюкозотолерантный тест с 38 г. глюкозы («сахарная кривая») – не изменена, глюкоза натощак 5,1 ммоль/л, через 60 мин. 7,6 ммоль/л, через 120 мин. 6,6 ммоль/л. В моче через 120 мин. после нагрузки глюкозы отр., ацетон отр. 10) ИФА на антитела класса IgG и IgA, а также антитела к транскламиназе – в пределах нормы. 11) Rg ОГК: без видимой патологии. 12) Rg-придаточных пазух носа: в придаточных пазух носа в прямой проекции определяется гомогенное затемнение правой верхнечелюстной пазухи за счет выраженного утолщения ее слизистой и вероятного наличия в ней жидкостного содержимого. Определяется горизонтальный уровень жидкости левой верхнечелюстной пазухи. Отечна слизистая носовых ходов. Носовая слизистая не искривлена. 13) Rg-кистей рук с захватом лучезапястных суставов в прямой проекции: окостенение соответствует 6-7 годам (отсутствуют точки окостенения дистальных эпифизов локтевых костей, которые должны быть в 8 лет). 14) ЭКГ: патологии не выявлено. 15) ЭхоКГ: Клапаны не изменены. Незначительное повышение скорости, градиента давления на аорте. Трикуспидальная регургитация 1-2 ст. Митральная регургитация 1 ст. Повышение СДЛА 1 ст. Незначительная дилатация ЛЖ. Сократительная способность миокарда ЛЖ в покое удовлетворительная. 16) УЗИ ОБП: Гепатомегалия. Диффузные изменения печени. Признаки холангита. Не визуализируется селезенка. 17) ЭГДС: патологических изменений не найдено. Биопсия ДПК. 18) Осмотрен хирургом: патология не найдена. 19) Оториноларинголог: Обострение хронического ринита. Синусит? Хронический двусторонний мезотимпанит, неполная ремиссия слева. На основании всего выше перечисленного, выставлен основной клинический диагноз: аутоиммунный гепатит, высокой степени активности, печеночно-клеточная недостаточность. Сопутствующий: Вторичный иммунодефицит. Хронический двусторонний мезотимпанит, неполная ремиссия слева. Острый двусторонний гнойный гайморит-моидит. Учитывая задержку физического развития, дефицит массы тела 25%, гипокальциемические судороги, дистрофические изменения кожи и ногтевой пластики, синдром цитолиза в биохимическом анализе крови, гепатомегалию, гипокальциемию, в ОАК: гиперлейкоцитоз, ускорение СОЭ; диарею, эпизоды метеоризма после употребления в пищу пшеничного хлеба, хлебобулочных изделий, увеличения уровня общего и ионизированного кальция в крови на фоне безглютеновой диеты и уменьшение метеоризма и объемов живота, у пациента нельзя было исключить клинический диагноз: Вторичный синдром мальабсорбции. Целиакия? В связи с чем, была проведена ЭГДС, взята биопсия. На фоне лечения самочувствие удовлетворительное, аппетит сохранен, судороги не повторялись, купировалась клиника мезотимпанита, кашля нет, на фоне безглютеновой диеты боли в животе купировались, уменьшились объемы живота, метеоризм не беспокоит, по биохимическому анализу крови увели-

чение уровня общего и ионизированного кальция, стул 3 раза полуоформленный, без примесей. Однако мать ребенка от дальнейшего лечения в стационаре отказалась, был оформлен отказ. При выписке были рекомендованы: безглютеновая диета, прием преднизолона, аспаркама, фосфолюгеля, омепразола, креона, альфа Д3-тева, кальций Д3 Никомед, кортефа, урсофалька; наблюдение эндокринолога. 05.12.2015 г. пациент был вновь госпитализирован, т.к. отмечено ухудшение состояния. Выяснено, что мать ребенка кортеф, азатиоприн ребёнку самостоятельно отменила. Со слов, Азатиоприн вызвал аллергическую реакцию - кожный зуд. Данное ухудшение состояния произошло на фоне погрешности в питании, появился жидкий стул до трех раз в сутки, ахоличный. На этом фоне появились тянущие боли пальцев кистей. Кашель беспокоит в течение последней недели. Обратились самостоятельно в приемное отделение ОКБ №1, г. Тюмени. Госпитализирован для лечения и обследования. Объективно: состояние средней степени тяжести, самочувствие ребенка не страдает. Судорог нет. Симптом Трусо и Хвостека - отрицательные Аппетит избирательный. Физическое развитие: вес - 25 кг. ИМТ 14,1 кг/м² (SDS ИМТ = -1,8). Дефицит веса II ст. (недостаточность питания 25%). Кожные покровы смуглые, витилиго (пятна на правой стопе (2), на животе (2), под лопаткой, на левом колене, вокруг глаз, седые волосы, заеды в углах рта, лаковый язык. Синдром «печеночных ладоней» (пальмарная эритема). Отеков мягких тканей нет. Деформация концевых фаланг по типу барабанных палочек, ногтей по типу часовых стекл. Периферическая полилимфаденопатия, лимфатические узлы: мелкие, безболезненные, мягкоэластичной консистенции. В зеве спокойно. Язык влажный, слизистая щек розовая, чистая. Носовое дыхание не затруднено, из носа отделяемого нет. Щитовидная железа визуально не увеличена, пальпация безболезненная, по консистенции мягкая, однородная. В легких дыхание жесткое, равномерно проводится по всем полям, единичные хрипы проводного характера, перкуторно легочной звук с коробочным оттенком. ЧДД 20 в мин. Перкуторно границы сердца не расширены. Тоны сердца четкие, нарушений ритма нет, систолический шум на верхушке. ЧСС 94 в мин. АД 100/60 мм. рт.ст. Sat O₂ – 98%. Живот увеличен в объеме, мягкий, пальпации доступен во всех отделах, при глубокой пальпации отмечается болезненность в околопупочной области. Пальпаторно печень +1 см. Стул, со слов, белого цвета, до трех раз в день. Дизурических расстройств нет. Половые органы развиты соответственно полу и возрасту пациента. Проведено обследование: 1) Rg-ОГК: легочной рисунок с обеих сторон обогащен, в прикорневых зонах деформирован за счет интерстициальных изменений. Корни легких уплотнены, тжистые структурны, не расширены. Имеет место внебольничная очаговая пневмония, острое течение. Учитывая наличие вторичного иммунодефицита, неоднократно стационарное лечение, назначена антибактериальная терапия цефепим, для профилактики грибковой инфекции - микосист. 2) Консультация гастроэнтеролога: рекомендован прием препаратов урсодезоксихолевой кисло-

ты. 3) ОАК: лейкоцитоз ($17,4 \times 10^9/\text{л}$), повышение тромбоцитов ($500 \times 10^9/\text{л}$), моноцитоз, эозинофилия, СОЭ – 36 мм/час. 4) Копрограмма: признаки стеато- и амолорей. 5) Кал на яйца гельминтов – не обнаружено. 6) Биохимический анализ крови: гипокальциемия, глюкоза – 6,0 ммоль/л, повышение общего белка, АСТ, АЛТ, иммуноглобулина G, снижен уровень железа, кальция ионизированного. 7) Иммунохимический анализ крови: ТТГ – 3,5 мкМЕ/мл, Т4 св. – 12,9 пмоль/л, антитела к тиреопероксидазе – 14,8 МЕ/мл, кортизол – 395 нмоль/л, паратиреоидный гормон < 3 пг/мл (снижен), витамин Д-тотал – 35,09 нмоль/л (ниже нормы). 8) «Сахарная кривая»: глюкоза натощак – 3,7 ммоль/л, через 120 минут после нагрузки – 4,0 ммоль/л. 9) Протеинограмма – снижение альбуминов, b1 глобулины, повышение b2 глобулинов, γ -глобулинов. Альбумино-глобулиновый коэффициент – 0,94 (снижен). Антитела к ядерным ДНК – отрицательны. 10) Кальций в моче, фосфор – снижены. 11) Кортизол в слюне – анализ не проведен (мало слюны). 12) УЗИ щитовидной железы – Эхо структурных изменений не найдено. 13) ЭКГ: без патологии. 14) УЗИ ОБП: Гепатомегалия. Диффузные изменения печени. Не визуализируемая селезенка. Абдоминальная лимфаденопатия 1,7 см и 1,5 см. 15) ЭХО-ЭКГ и магистральных сосудов: клапаны не изменены. Полости сердца не увеличены. Сократительная способность миокарда ЛЖ в покое удовлетворительная. Основной клинический диагноз: Полигландулярный аутоиммунный синдром I типа (хроническая кандидозная инфекция, гипопаратиреоз, витилиго, хронический аутоиммунный гепатит, умеренной активности, печеночно-клеточная недостаточность, аспления, вторичный синдром мальабсорбции). Осложнения: Гипокальциемические судороги. Задержка физического развития. Дефицит массы тела II ст. (SDS ИМТ = -1,8) Сопутствующий диагноз: Вторичный иммунодефицит. Внебольничная очаговая пневмония, острое течение. В терапии пациент получал: преднизолон, аспаркам, омега-3, креон, альфа Д3-тева, кальций Д3 Никомед, кортеф, цефипим, микосист, урсодезоксихолевую кислоту. 16.12.15 г. было решено отменить преднизолон и перейти на прием азатиоприна, т.к. ухудшение состояния ребенка связано с высокой активностью аутоиммунного гепатита.

Результаты и обсуждение

Таким образом, дебют заболевания у пациента совпал с литературными данными, отличительным было лишь то, что проявления заболевания начались с клиники «малых» признаков – синдрома мальабсорбции в рамках аутоиммунного гепатита (2012 г.), затем появился кандидоз (апрель, 2013 г.), судорожный синдром в рамках гипопаратиреоза (май, 2013 г.) и гипокортицизм в рамках хронической надпочечниковой недостаточности (июль, 2015 г.). Провоцирующий фактор установить не удалось, вирусными заболеваниями пациент болел редко, причин появления судорог у отца ребенка – не выявлено. В данном случае имеет место быть 3 «больших критерия»: кандидоз, гипопаратиреоз и гипокортицизм и 4 «малых признака»: (витилиго, хронический аутоиммунный гепа-

тит, аспления, синдром мальабсорбции). Генетическое обследование не было проведено, диагноз выставлен по клиническим и лабораторным данным. Представленное наблюдение демонстрирует проблему своевременного распознавания ПАС I-типа у детей на амбулаторном этапе и отсутствие настороженности участковых педиатров в плане «стертого» течения данного заболевания. Все это затрудняет постановку диагноза, назначение адекватной терапии. Родители пациента, в свою очередь, должны четко и неукоснительно выполнять рекомендации лечащего врача, не принимать самовольно решение об отмене приема лекарственного препарата. Все это ухудшает прогноз по течению заболевания и качеству жизни пациента.

Заключение

Течение ПАС I-типа у данного пациента подтверждает сведения литературы о том, что дебют этого заболевания может носить «стертое» течение. Соответственно запоздалое проведение патогенетической терапии усугубляет тяжесть состояния, способствует формированию осложнений и ухудшает качество жизни больного. В связи с чем, пациенты, у которых при лечении того или иного заболевания отсутствует положительная динамика на фоне проводимой участковым педиатром симптоматической терапии, должны быть госпитализированы в стационар для более тщательного обследования и определения дальнейшей тактики ведения. Своевременная диагностика, адекватная терапия, в частности, ПАС I-типа позволяют улучшить прогноз, как по заболеванию, так и по продолжительности и качеству жизни пациента. ■

Балдырева Юлия Викторовна – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры биологической химии Тюменского ГМУ. Лебедев Илья Аркадьевич – доктор медицинских наук, доцент кафедры неврологии и нейрохирургии Тюменского ГМУ. Кручинин Евгений Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры общей хирургии Тюменского ГМУ. Тарасов Дмитрий Олегович – врач-невролог, Областная Больница №3 г.Тобольск.Алекберов Ровшан Ибнш оглы – студент 5 курса лечебного факультета Тюменского ГМУ. Козлов Максим Владиславович – студент 5 курса лечебного факультета Тюменского ГМУ. Тяпкин Александр Владимирович – студент 5 курса лечебного факультета Тюменского ГМУ. Соловьева Екатерина Николаевна – студент 5 курса педиатрического факультета Тюменского ГМУ. Юшина Ксения Александровна – студентка 5 курса педиатрического факультета Тюменского ГМУ. Мокин Егор Алексеевич – студент 5 курса лечебного факультета Тюменского ГМУ. Автор, ответственный за переписку — Алекберов Ровшан Ибнш оглы, alexberovrovshan2711@mail.ru, +7 912-39-39-485

Литература:

1. *Благосклонная Я.В., Бабенко А.Ю., Шляхто Е.В. Эндокринология. СПб.: «Спецлит». 2017.*
2. *Болезни органов эндокринной системы. Руководство по внутренним болезням. – М.: «Медицина». 2016.*
3. *Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. – М.: «ГЭОТАР-Медиа». 2010.*
4. *Шабалов Н.П. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. Учебное пособие. М.: «Медпресс-информ». 2014.*
5. *Древаль А.В., Камынина Т.С., Нечаева О.А., Тишина Е.М., Орлова Е.М. Полигландулярный аутоиммунный синдром I типа. Проблемы эндокринологии 2006; 5: 35-37.*
6. *Лисс В.Л. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. Учебное пособие. М.: «Медпресс-информ». 2012.*
7. *Созаева Л.С. Новые иммунологические методы диагностики аутоиммунного полиэндокринного синдрома I типа. Проблемы эндокринологии 2015; 3: 45-43.*
8. *Брук Г.Д., Браун С. Руководство по детской эндокринологии. «Геотар-Медиа». 2012.*
9. *Лавин Н.Т. Эндокринология. М.: «Практика», 2014.*
10. *Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. – М.: «Медицина». 2012.*
11. *Kisand K., Link M. Interferon autoantibodies associated with aire deficiency decrease the expression of ifn-stimulated genes. Blood 2008; 112(7): 2657-2666.*
12. *Kyewski B., Klein L.A. A central role for central tolerance. Annu Rev Immunol. 2006; 24(1):571-606.*