

ЧАСТАЯ АССОЦИАЦИЯ ВИТИЛИГО С ЭНДОКРИННЫМИ АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ: ПЕРВИЧНЫЕ ДАННЫЕ В РОССИЙСКОЙ КОГОРТЕ ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Н. Ф. Нуралиева¹✉, М. Ю. Юкина¹, Е. А. Трошина¹, О. В. Жукова^{2,3}, В. А. Петров², В. А. Волнухин²

¹ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

² Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии, Москва, Россия

³ Российский университет дружбы народов, Москва, Россия

В литературе имеются данные о более частой, чем в популяции, ассоциации витилиго с эндокринными аутоиммунными заболеваниями (ЭАИЗ). В российской когорте полноценных исследований, направленных на оценку частоты встречаемости ЭАИЗ у взрослых пациентов с витилиго, не проводилось. Целью исследования было проанализировать частоту встречаемости ЭАИЗ в когорте российских взрослых пациентов с витилиго. В него вошли пациенты с витилиго, наблюдавшиеся в двух лечебных учреждениях: «НМИЦ эндокринологии» (центр 1; $n = 39$) и в «МНПЦДК ДЭМ» (центр 2; $n = 26$). Всем пациентам наряду с клиническим обследованием проводили скрининговое лабораторное обследование с целью выявления ЭАИЗ. У большинства пациентов (более 95% случаев) установлен несегментарный тип витилиго. Среди пациентов, наблюдавшихся в центре 1, ЭАИЗ диагностированы в 85% случаев: у 39% выявлено одно ЭАИЗ, у 46% — множественные ЭАИЗ. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы встречались в 69% случаев. У 28% пациентов выявлена аутоиммунная надпочечниковая недостаточность, у 21% — сахарный диабет 1-го типа, у 13% — гипопаратиреоз, у 10% — гипергонадотропный гипогонадизм, у 10% — эндокринная офтальмопатия. Среди пациентов, наблюдавшихся в центре 2, ЭАИЗ диагностированы у четырех больных (15% случаев): у троих — выявлен первичный гипотиреоз в исходе в аутоиммунного тиреоидита, у одного — болезнь Грейвса. Таким образом, частота встречаемости ЭАИЗ у пациентов с витилиго может варьировать от 15 до 85%. Наиболее часто (15–69%) витилиго ассоциируется с аутоиммунными тиреопатиями. Пациентам с витилиго показано ежегодное скрининговое обследование с целью выявления аутоиммунной эндокринной патологии, особенно заболеваний щитовидной железы.

Ключевые слова: витилиго, аутоиммунный тиреоидит, сахарный диабет 1-го типа, болезнь Грейвса, аутоиммунная надпочечниковая недостаточность, аутоиммунный полигландулярный синдром, распространенность

Финансирование: работа поддержана Фондом научно-технологического развития Югры, Соглашение № 2022-05-01/2022.

Вклад авторов: Н. Ф. Нуралиева — эндокринологическое обследование, сбор материала, статистический анализ данных, анализ литературы, написание статьи; М. Ю. Юкина — концепция исследования, эндокринологическое обследование, редактирование статьи; Е. А. Трошина — утверждение концепции исследования, редактирование статьи; О. В. Жукова — редактирование статьи; В. А. Петров — дерматологическое обследование, сбор материала, анализ литературы; В. А. Волнухин — утверждение концепции исследования, дерматологическое обследование, редактирование статьи.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (протокол № 17 от 27 сентября 2017 г.); все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

✉ **Для корреспонденции:** Нурана Фейзуллаевна Нуралиева
ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, г. Москва, 117292, Россия; nnurana@yandex.ru

Статья получена: 29.09.2022 **Статья принята к печати:** 13.10.2022 **Опубликована онлайн:** 29.10.2022

DOI: 10.24075/vrgmu.2022.055

FREQUENT ASSOCIATION OF VITILIGO WITH AUTOIMMUNE ENDOCRINE DISEASES: PRIMARY DATA OF THE RUSSIAN COHORT OF ADULT PATIENTS

Nuralieva NF¹✉, Yukina MYu¹, Troshina EA¹, Zhukova OV^{2,3}, Petrov VA², Volnukhin VA²

¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

² Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

There is evidence in the literature about more frequent association of vitiligo with autoimmune endocrine diseases (AEDs) compared to general population. No full-fledged studies aimed at assessing the prevalence of AEDs in the Russian cohort of adult vitiligo patients have been conducted. The study was aimed to assess the prevalence of AEDs in the cohort of Russian adult vitiligo patients. Patients with vitiligo monitored in two clinics, the Endocrinology Research Centre (Clinic 1; $n = 39$) and the Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology and Cosmetology (Clinic 2; $n = 26$), were enrolled. Along with clinical examination, screening laboratory tests were performed in all patients in order to reveal AEDs. The majority of patients (more than 95% of cases) had nonsegmental vitiligo. Among patients monitored in Clinic 1, AEDs were diagnosed in 85% of cases: isolated AEDs accounted for 39%, while multiple AEDs were found in 46% of cases. Autoimmune thyroid diseases were diagnosed in 69% of cases. Autoimmune adrenal insufficiency was found in 28% of patients, type 1 diabetes mellitus in 21%, hypoparathyroidism in 13%, hypergonadotropic hypogonadism in 10%, endocrine ophthalmopathy in 10% of patients. Among patients monitored in Clinic 2, AEDs were diagnosed in four patients (15% of cases): three patients had primary hypothyroidism in the outcome of autoimmune thyroiditis, one patient had Graves' disease. Thus, the prevalence of AEDs in patients with vitiligo may vary between 15–85%. Vitiligo is most often associated with autoimmune thyroid diseases (15–69%). Vitiligo patients should undergo annual screening aimed at detection of autoimmune endocrine disorders, especially thyroid diseases.

Keywords: vitiligo, autoimmune thyroiditis, type 1 diabetes mellitus, Graves' disease, autoimmune adrenal insufficiency, autoimmune polyglandular syndrome, prevalence

Funding: this work was supported by Foundation for Scientific and Technological Development of Yugra (agreement No 2022-05-01/2022).

Author contribution: Nuralieva NF — endocrinology examination, data acquisition, statistical analysis, literature analysis, manuscript writing, preparation of the article for publication; Yukina MYu — study concept development, endocrinology examination, manuscript editing; Troshina EA — approval of the study concept and the final text of the manuscript; Zhukova OV — approval of the final text of the manuscript; Petrov VA — dermatology examination, data acquisition, literature analysis; Volnukhin VA — approval of the study concept, dermatology examination, manuscript editing and approval of the final text.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Endocrinology Research Centre (protocol № 17 of 27 September 2017); the informed consent was submitted by all patients.

✉ **Correspondence should be addressed:** Nurana F. Nuralieva
Dmitriya Ulyanova, 11, Moscow, 117292, Russia; nnurana@yandex.ru

Received: 29.09.2022 **Accepted:** 13.10.2022 **Published online:** 29.10.2022

DOI: 10.24075/brsmu.2022.055

Витилиго — распространенное полигенное аутоиммунное заболевание, для которого характерно появление на различных участках тела очагов депигментации кожи, образующихся в результате гибели или снижения функциональной активности меланоцитов. Различают сегментарное и несегментарное витилиго. Сегментарное витилиго отличается односторонним характером поражения в пределах одного или нескольких сегментов тела. При несегментарном витилиго возникает несколько или множество очагов депигментации, нередко симметрично расположенных [1]. В зарубежной литературе имеются данные о более частом, по сравнению с общей популяцией, развитии у пациентов с витилиго эндокринных аутоиммунных заболеваний (эАИЗ) [1–3]. Наиболее часто (в 0,3–40% случаев) у пациентов с витилиго встречаются аутоиммунные тиреопатии [4–12]: аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — в 0,3–31% случаев [9, 13, 14], болезнь Грейвса (БГ) — в 0,3–17,1% случаев [9, 14–16]; носительство антител (АТ) к ткани щитовидной железы (ЩЖ) выявляется в 41,8% случаев [11]. Сахарный диабет 1-го типа (СД1) у пациентов с витилиго встречается в 0,1–25% случаев [4, 5, 8–11, 17], аутоиммунная надпочечниковая недостаточность (АНН) в 0,2–3,2% случаев [4, 5], а АТ к ткани надпочечников обнаружены в 2,5% случаев [18, 19].

Витилиго может не только сочетаться с изолированными эАИЗ, но и быть компонентом аутоиммунного полигландулярного синдрома (АПС) — первичного аутоиммунного поражения двух и более периферических эндокринных желез, приводящего, как правило, к их функциональной недостаточности. Различают АПС 1-го типа (АПС-1) и 2-го типа (АПС-2). Основные компоненты АПС-1 — кандидоз с поражением кожи и слизистых оболочек, гипопаратиреоз и АНН. При АПС-2 развиваются такие основные эАИЗ, как АНН, СД1, аутоиммунные тиреопатии (БГ или АИТ), — в сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями [2]. Витилиго нередко является первым компонентом АПС (в 12,6% случаев [2]). У больных витилиго АПС может встречаться в 27,4% случаев [1].

В то же время установлена высокая частота развития витилиго у пациентов с аутоиммунными эндокринопатиями: у 2,6–2,8% пациентов с АИТ [20, 21], у 1,4–2,6% пациентов с БГ [20, 22], у 23,3% пациентов с СД1 [23], у 37% пациентов с АПС-1 [24] и у 20% пациентов с АПС-2 [2].

Результаты опубликованных исследований свидетельствуют о том, что аутоиммунные эндокринопатии развиваются преимущественно у пациентов с несегментарным типом витилиго [1, 6, 7]. Прочие факторы, определяющие риск развития эАИЗ у пациентов с витилиго, в настоящее время не идентифицированы. Согласно некоторым данным [1, 7, 8], пол и раса больных, а также длительность и активность витилиго не определяют частоту манифестации эАИЗ. В то же время в других исследованиях выявлена более частая ассоциация витилиго и эАИЗ у женщин [1, 4, 8, 9], а также при большей площади поражения кожных покровов [4, 8]. Кроме того, сообщалось о более частой встречаемости аутоиммунных тиреопатий при длительном течении витилиго и преимущественном поражении кожи туловища [8]. Эти данные не нашли своего подтверждения в работах, в которых сообщалось о более частом развитии аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (АЗЩЖ) у пациентов с преимущественной локализацией витилиго на коже конечностей и в области суставов [4], а также о преимущественном развитии АПС при акрофациальном витилиго [1]. Результаты некоторых исследований

свидетельствуют о том, что риск манифестации АЗЩЖ увеличивается при позднем дебюте витилиго [10, 25]. Вместе с тем, ассоциация витилиго и БГ наиболее часто встречалась у молодых больных [14].

Полноценных исследований, направленных на оценку частоты встречаемости эАИЗ у взрослых пациентов с витилиго, а также распространенности витилиго при эАИЗ, в российской когорте не проводилось. В единичных работах, посвященных данной проблеме, оценивали частоту развития витилиго у пациентов с СД [26] или носительство антител-маркеров АЗЩЖ и аутоиммунного поражения островкового аппарата поджелудочной железы (ПЖ) у пациентов с витилиго [27].

Целью настоящего исследования было провести анализ частоты встречаемости эАИЗ в когорте российских пациентов с витилиго.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Пациенты, включенные в исследование

В первую часть исследования включены пациенты с витилиго, наблюдавшиеся в период с 2019 по 2021 г. в Национальном медицинском исследовательском центре эндокринологии («НМИЦ эндокринологии»). Во вторую часть исследования включены пациенты с витилиго, наблюдавшиеся в период с 2019 по 2021 г. в Московском научно-практическом центре дерматовенерологии и косметологии («МНПЦДК ДЗМ»).

Набор пациентов в группы проводили на основании соответствия критериям включения и при отсутствии критериев исключения.

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; наличие витилиго; наличие добровольного информированного согласия пациента.

Критерии исключения: беременность, период лактации; острые инфекции; обострение хронических заболеваний; тяжелые, угрожающие жизни состояния; врожденные и приобретенные иммунодефицитные состояния; прием препаратов, влияющих на функцию иммунной системы (глюкокортикоиды не по жизненным показаниям, интерлейкины, интерфероны, иммуноглобулины, иммунодепрессанты, цитостатики), и/или проведение вакцинации/ревакцинации в течение месяца перед включением в исследование.

Дизайн исследования: одномоментное наблюдательное описательное исследование, включавшее 39 участников в первой части исследования и 26 участников во второй части исследования. В работе был использован сплошной способ формирования выборок.

Клиническое обследование

Всех участников осматривали врачи-исследователи с целью уточнения соответствия критериям включения или возможного попадания под критерии исключения. Первичное обследование включало сбор жалоб, всех видов анамнеза, измерение антропометрических параметров, АД и частоты пульса. В рамках сбора анамнеза и осмотра уточняли наследственный анамнез, наличие острых и хронических заболеваний, прием лекарственных препаратов и биодобавок, вредные привычки, у женщин — гинекологический анамнез.

Врач-дерматовенеролог осуществлял детальный визуальный осмотр пациентов с оценкой состояния кожи

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Группа	Пациенты				
	n	Возраст (лет)	Пол (Ж/М)		
			n	%	соотношение
Пациенты, исходно наблюдавшиеся в центре 1	39	19–73	26/13	67/33	2,0 : 1
Пациенты, исходно наблюдавшиеся в центре 2	26	19–71	17/9	65/35	1,9 : 1

Примечание: М — мужской пол, Ж — женский пол.

и придатков кожи, а также фотодокументирование очагов поражения при помощи цифровой камеры при видимом свете и в лучах лампы Вуда.

Лабораторные методы обследования

Всем пациентам проводили лабораторное обследование для скрининга основных эАИЗ. Биохимические, иммунологические и гормональные исследования осуществляли в клиничко-диагностической лаборатории НМИЦ эндокринологии. Забор крови производили в вакуумные пробирки с инертным гелем и этилендиаминтетрауксусной кислотой из кубитальной вены утром в период с 08:00 до 10:00 в состоянии натощак (голодание в течение 8–14 ч до забора). Полученные пробы центрифугировали не позднее чем через 15 мин после забора и затем они поступали в работу. Общеклинический, биохимический, гормональный и иммунологический (АТ-ТПО, АТ-ТГ) анализы проводили в день забора образцов крови. Образцы сыворотки для последующего определения уровней АТ к 21-гидроксилазе и маркеров аутоиммунного поражения островкового аппарата ПЖ подлежали временной заморозке в микропробирках при температуре -80°C .

Статистический анализ результатов исследования

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью стандартных методов статистического анализа с использованием программного обеспечения STATISTICA 13 (StatSoft; США). С целью

сравнения качественных признаков применяли χ^2 -критерий. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика участников исследования представлена в табл. 1.

Распространенность эндокринной аутоиммунной патологии в когорте взрослых пациентов с витилиго, исходно наблюдавшихся в НМИЦ эндокринологии

В обследованной когорте манифестные эАИЗ диагностированы в 85% случаев ($n = 33$). В 38,5% случаев ($n = 15$) диагностировано одно эАИЗ, в 46,1% случаев ($n = 18$) — множественная аутоиммунная эндокринная патология. У остальных 6 пациентов (15,4%) без манифестных эАИЗ выявлено носительство АТ-маркеров аутоиммунного поражения ЩЖ без нарушения функции органа-мишени и/или носительство АТ-маркеров аутоиммунного поражения островкового аппарата ПЖ без нарушений углеводного обмена.

АЗЩЖ встречались в 69% случаев ($n = 27$), из них у 19 (70%) пациентов диагностирован первичный гипотиреоз в исходе АИТ, у 8 (30%) пациентов — БГ. АНН выявлена в 28% случаев ($n = 11$), СД1/LADA (латентный аутоиммунный диабет взрослых) — в 21% случаев ($n = 8$), гипопаратиреоз — в 13% случаев ($n = 5$), гипергонадотропный гипогонадизм (ГГ) — в 10% случаев ($n = 4$), эндокринная офтальмопатия (ЭОП) — в 10% случаев ($n = 4$).

Таблица 2. Частота встречаемости эАИЗ и носительства АТ-маркеров аутоиммунного поражения ЩЖ и островкового аппарата ПЖ у пациентов с витилиго женского и мужского пола, исходно наблюдавшихся в НМИЦ эндокринологии

эАИЗ	Ж $n = 26$	М $n = 13$	p
эАИЗ, n (%)	23 (88)	10 (77)	0,347
АЗЩЖ, n (%)	19 (73)	8 (62)	0,462
Первичный гипотиреоз в исходе АИТ, n (%)	14 (54)	5 (39)	0,365
БГ, n (%)	5 (19)	3 (23)	0,779
АНН, n (%)	11 (42)	0	0,006
СД1/LADA, n (%)	3 (12)	5 (39)	0,0497
Гипопаратиреоз, n (%)	4 (15)	1 (8)	0,498
ГГ, n (%)	4 (15)	0	0,136
ЭОП, n (%)	2 (8)	2 (15)	0,455
АПС-1, n (%)	4 (15)	0	0,136
АПС-2, n (%)	8 (31)	3 (23)	0,615
БГ + ЭОП, n (%)	2 (8)	1 (8)	1
Носительство АТ-маркеров аутоиммунного поражения ЩЖ без нарушения функции органа-мишени, n (%)	5 (19)	1 (8)	0,347
Носительство АТ-маркеров аутоиммунного поражения островкового аппарата ПЖ без нарушения функции органа-мишени, n (%)	5 (19)	4 (31)	0,42

Примечание: М — мужской пол, Ж — женский пол.

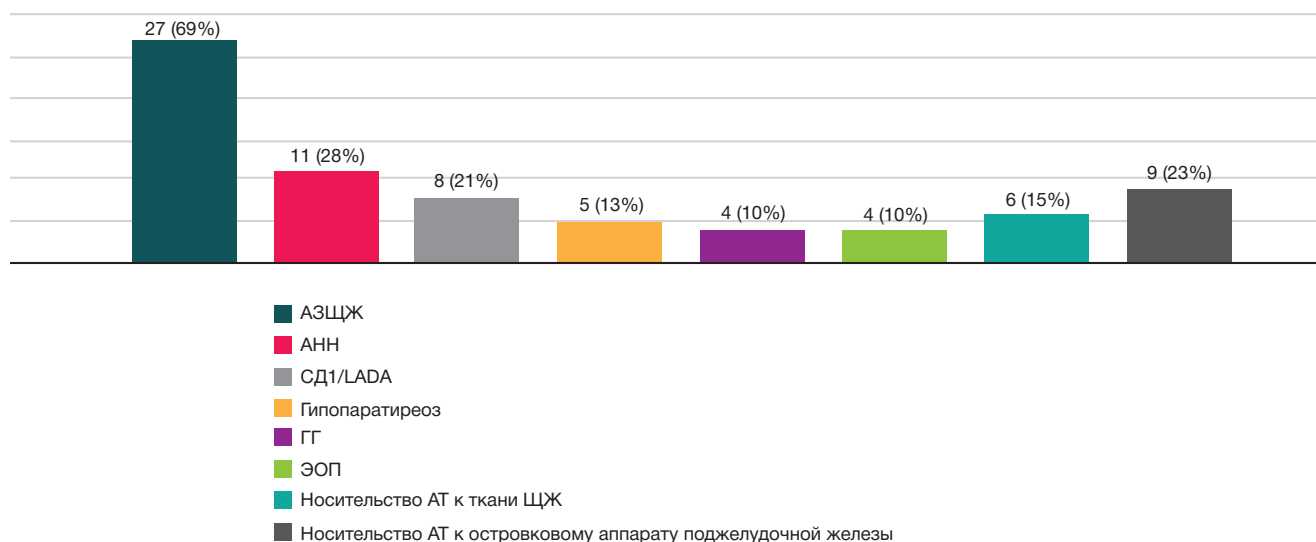


Рис. Распространенность эндокринной аутоиммунной патологии в когорте взрослых пациентов с витилиго, исходно наблюдавшихся в НИИЦ эндокринологии

Множественная аутоиммунная эндокринная патология в 61% случаев ($n = 11$) была представлена АПС-2, в 22% случаев ($n = 4$) — АПС-1; в 17% случаев ($n = 3$) имело место сочетание БГ с ЭОП. Витилиго предшествовало манифестации эАИЗ у 30% пациентов ($n = 10$), развилось одновременно с эАИЗ в 12% случаев ($n = 4$).

Носительство АТ-маркеров аутоиммунного поражения ЩЖ без нарушения функции органа-мишени установлено в 15% случаев ($n = 6$), носительство АТ-маркеров аутоиммунного поражения островкового аппарата ПЖ без нарушений углеводного обмена — в 23% случаев ($n = 9$) (см. рисунок), носительство АТ к 21-гидроксилазе без нарушения функции коры надпочечников не обнаружено.

В 100% случаев у пациентов диагностирован несегментарный тип витилиго. При этом у одного пациента с АПС-2 (АНН, первичный гипотиреоз в исходе АИТ, аутоиммунный гастрит) диагностирован универсальный тип витилиго.

Сравнение частоты встречаемости эАИЗ у пациентов женского и мужского пола представлено в табл. 2.

Распространенность эндокринной аутоиммунной патологии в когорте взрослых пациентов с витилиго, исходно наблюдавшихся в МНПЦДК ДЗМ

эАИЗ диагностированы у четырех (15%) больных. Все выявленные эАИЗ относились к АЗЩЖ, из них у троих выявлен первичный гипотиреоз в исходе АИТ, у одного — болезнь Грейвса.

Носительство АТ-маркеров аутоиммунного поражения ЩЖ без нарушения ее функции установлено в 15% случаев ($n = 4$).

У 25 пациентов (96%) диагностирован несегментарный тип витилиго. У одного пациента без манифестных эАИЗ или носительства АТ диагностирован сегментарный тип витилиго.

Сравнение частоты встречаемости эАИЗ у пациентов женского и мужского пола представлено в табл. 3.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные нами данные о частоте встречаемости эАИЗ у пациентов с витилиго соответствуют результатам других исследований [4, 10, 28]. В то же время есть сообщение всего об одном пациенте с эАИЗ (БГ) из 204 больных витилиго [16]. Наиболее вероятно, столь низкая распространенность эАИЗ в данной работе обусловлена методами исследования, основанными на анализе историй болезни, тогда как мы проводили активный лабораторный скрининг эАИЗ.

Согласно результатам как первой, так и второй части исследования, витилиго наиболее часто ассоциируется с АЗЩЖ, что сопоставимо с данными других исследователей [4, 5, 10, 11]. Вместе с тем, в работе, включавшей 50 пациентов с витилиго [12], манифестное АЗЩЖ не выявлено ни в одном случае, однако ее авторы сообщили о высокой частоте носительства АТ к ТПО (в 50% случаев; в нашем исследовании частота носительства АТ к ТПО и ГГ без нарушения функции ЩЖ была гораздо ниже — 15%).

В отличие от других авторов [1, 4, 8–10, 26], мы не выявили статистически значимого преобладания женщин среди больных с эАИЗ, ассоциированными с витилиго, в том числе множественными, за исключением АНН. В то

Таблица 3. Частота встречаемости эАИЗ и носительства АТ у пациентов с витилиго женского и мужского пола, исходно наблюдавшихся в МНПЦДК ДЗМ

эАИЗ	Ж $n = 17$	М $n = 9$	p
эАИЗ, n (%)	4 (24)	0	0,114
АЗЩЖ, n (%)	4 (24)	0	0,114
Первичный гипотиреоз в исходе АИТ, n (%)	3 (18)	0	0,18
БГ, n (%)	1 (6)	0	0,458
Носительство АТ-маркеров аутоиммунного поражения ЩЖ без нарушения функции органа-мишени, n (%)	1 (6)	3 (33)	0,065

Примечание: М — мужской пол, Ж — женский пол.

же время в обследованной когорте мужчин нами выявлено более частое сочетание витилиго с СД1 по сравнению с женщинами. Однако при интерпретации этих данных необходимо учитывать такие же гендерные различия в общей популяции (более высокую частоту СД1 у мужчин [29] и АНН у женщин [30]).

Кроме того, результаты нашей работы подтверждают некоторые данные [5] о том, что витилиго зачастую предшествует манифестации эАИЗ. Полученные результаты обосновывают необходимость регулярного скрининга эАИЗ у больных с витилиго.

У всех пациентов, наблюдавшихся в НМИЦ эндокринологии, и у 96% пациентов, наблюдавшихся в МНПЦДК ДЗМ, диагностирован несегментарный тип витилиго. Однако необходимо отметить, что несегментарный тип витилиго был установлен как у больных с манифестными эАИЗ или носительством АТ к органам-мишеням, так и у больных без манифестных эАИЗ или носительства АТ к органам-мишеням. Поскольку результаты нашего исследования не позволяют сделать однозначных выводов о риске развития эАИЗ при разных типах витилиго (в связи с небольшим числом пациентов

с сегментарным витилиго), необходимо дальнейшее накопление данных.

ВЫВОДЫ

Частота встречаемости эАИЗ у пациентов с витилиго, по нашим данным, может варьировать от 15 до 85%. Наиболее часто витилиго ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. В 30% случаев развитие витилиго предшествует манифестации эАИЗ. Среди пациентов с витилиго и манифестной эндокринной патологией у женщин чаще встречается АНН, у мужчин — СД1. Пациентам с витилиго показано ежегодное скрининговое обследование с целью выявления аутоиммунной эндокринной патологии, особенно заболеваний щитовидной железы. Необходимо информирование врачей (в первую очередь, дерматологов и эндокринологов, а также терапевтов) о возможности ассоциации витилиго с эндокринной аутоиммунной патологией. Пациентам должна быть разъяснена необходимость проведения ежегодного скрининга и обращения к эндокринологу при развитии клинических проявлений эАИЗ.

Литература

- Amerio P, Di Rollo D, Carbone A, Auriemma M, Marra ME, De Remigis P, 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.
- Hansen MP, Matheis N, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: A review. *World J Diabetes.* 2015; 6 (1): 67–79. DOI: 10.4239/wjd.v6.i1.67.
- Perheentupa J. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (8): 2843–50. DOI: 10.1210/jc.2005-2611.
- Van Geel N, Speeckaert M, Brochez L, Lambert J, Speeckaert R. 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.
- Korkij W, Solatani K, Simjee S, Marcincin PG, Chuang TY. 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.
- Yuan J, Sun C, Jiang S, Lu Y, Zhang Y, Gao X-H, 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: 10.1684/ejd.2018.3449.
- Gey A, Diallo A, Seneschal J, Léauté-Labrèze C, Boralevi F, Jouary T, 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.
- Chen Y, Chen Y, Hwang C, Lin MW, Chen TJ, Chen CC, 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.
- Lazzeri L, Colucci R, Cammi A, Dragoni F, Moretti S. Adult onset vitiligo: multivariate analysis suggests the need for a thyroid screening. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 1–5. DOI: 10.1155/2016/8065765.
- Ingordo V, Cazzaniga S, Raone B, Digiuseppe MD, Musumeci ML, Fai D, et al. Circulating Aautoantibodies and autoimmune comorbidities in vitiligo patients: a multicenter Italian study. *Dermatology.* 2014; 228 (3): 240–9. DOI: 10.1159/000357807.
- Kumar K, Priya S, Sharma R, Kapoor U, Saini M, Bisht YS. Autoimmune thyroid disease in patients with vitiligo: prevalence study in India. *Endocr Pract.* 2012; 18 (2): 194–9. DOI: 10.4158/EP11205.OR.
- 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.
- Bae J, Lee J, Yun J, Han B, Han TY. 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.
- Hegeudus L, Heidenheim M, Gervil M, Hjalgrim H, Høier-Madsen M. High frequency of thyroid dysfunction in patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol.* 1994; 74 (2): 120–3. DOI: 10.2340/0001555574120123.
- 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.
- 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.
- 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.
- Laberge G, Mailloux C, Gowan K, Holland P, Bennett DC, Fain PR, 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.
- Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med.* 2010; 123 (2): 183.e1–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.06.030.
- Ruggeri R, Trimarchi F, Giuffrida G, Certo R, Cama E, Campenni A, 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.
- Ferrari S, Fallahi P, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, Benvenia S, 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.
23. Nederstigt C, Uitbeijerse B, Janssen L, Corssmit EPM, de Koning EJP, Dekkers OM. 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.
 24. Ferre E, Rose S, Rosenzweig S, Burbelo PD, Romito KR, Niemela JE, 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.
 25. Nicolaidou E, Antoniou C, Miniati A, Lagogianni E, Matekovits A, Stratigos 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.
 26. Туриев Г. С. Аутоиммунные заболевания у больных сахарным диабетом взрослых. *Владикавказский медико-биологич. вестн.* 2013; 17 (26): 74–80.
 27. 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.
 28. Agarwala S, Malkud S. A study on the clinico-epidemiological profile of vitiligo patients and its association with endocrine, audiological and ocular abnormalities. *Iran J Dermatol.* 2020; 23: 155–162. DOI: 10.22034/ijd.2020.120835.
 29. Carstensen B, Rønn PF, Jørgensen ME. Prevalence, incidence and mortality of type 1 and type 2 diabetes in Denmark 1996–2016. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020; 8 (1): e001071. DOI: 10.1136/bmjdr-2019-001071.
 30. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: Autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev.* 2002; 23 (3): 327–364. DOI: 10.1210/er.23.3.327.

References

1. Amerio P, Di Rollo D, Carbone A, Auriemma M, Marra ME, De Remigis P, 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.
2. Hansen MP, Matheis N, Kahaly GJ. Type 1 diabetes and polyglandular autoimmune syndrome: A review. *World J Diabetes.* 2015; 6 (1): 67–79. DOI: 10.4239/wjd.v6.i1.67.
3. Perheentupa J. Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91 (8): 2843–50. DOI: 10.1210/jc.2005-2611.
4. Van Geel N, Speeckaert M, Brochez L, Lambert J, Speeckaert R. 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.
5. Korkij W, Solatani K, Simjee S, Marcincin PG, Chuang TY. 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.
6. Yuan J, Sun C, Jiang S, Lu Y, Zhang Y, Gao X-H, 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.
7. 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: 10.1684/ejd.2018.3449.
8. Gey A, Diallo A, Seneschal J, Léauté-Labrèze C, Boralevi F, Jouary T, 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.
9. Chen Y, Chen Y, Hwang C, Lin MW, Chen TJ, Chen CC, 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.
10. Lazzeri L, Colucci R, Cammi A, Dragoni F, Moretti S. Adult onset vitiligo: multivariate analysis suggests the need for a thyroid screening. *Biomed Res Int.* 2016; 2016: 1–5. DOI: 10.1155/2016/8065765.
11. Ingordo V, Cazzaniga S, Raone B, Digioseppe MD, Musumeci ML, Fai D, et al. Circulating Autoantibodies and autoimmune comorbidities in vitiligo patients: a multicenter Italian study. *Dermatology.* 2014; 228 (3): 240–9. DOI: 10.1159/000357807.
12. Kumar K, Priya S, Sharma R, Kapoor U, Saini M, Bisht YS. Autoimmune thyroid disease in patients with vitiligo: prevalence study in India. *Endocr Pract.* 2012; 18 (2): 194–9. DOI: 10.4158/EP11205.OR.
13. 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.
14. Bae J, Lee J, Yun J, Han B, Han TY. 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.
15. Hegedus L, Heidenheim M, Gervil M, Hjalgrim H, Høier-Madsen M. High frequency of thyroid dysfunction in patients with vitiligo. *Acta Derm Venereol.* 1994; 74 (2): 120–3. DOI: 10.2340/0001555574120123.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Laberge G, Mailloux C, Gowan K, Holland P, Bennett DC, Fain PR, 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.
20. Boelaert K, Newby PR, Simmonds MJ, Holder RL, Carr-Smith JD, Heward JM, et al. Prevalence and relative risk of other autoimmune diseases in subjects with autoimmune thyroid disease. *Am J Med.* 2010; 123 (2): 183.e1–9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.06.030.
21. Ruggeri R, Trimarchi F, Giuffrida G, Certo R, Cama E, Campenni A, 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.
22. Ferrari S, Fallahi P, Ruffilli I, Elia G, Ragusa F, Benvenega S, 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.
23. Nederstigt C, Uitbeijerse B, Janssen L, Corssmit EPM, de Koning EJP, Dekkers OM. 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.
24. Ferre E, Rose S, Rosenzweig S, Burbelo PD, Romito KR, Niemela JE, 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.
25. Nicolaidou E, Antoniou C, Miniati A, Lagogianni E, Matekovits A, Stratigos 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.
26. Туриев Г. С. Аутоиммунные заболевания у больных сахарным диабетом взрослых. *Владикавказский медико-биологич. вестн.* 2013; 17 (26): 74–80. Russian.
27. Lomonosov KM, Simonova NI, Lomonosov MK. Sravnitel'nyy

- analiz syvorotochnogo sodержaniya autoantitel u bol'nyx vitiligo. Ros. zhurn. kozhnyx i venericheskix boleznej. 2013; 2: 35. Russian.
28. Agarwala S, Malkud S. A study on the clinico-epidemiological profile of vitiligo patients and its association with endocrine, audiological and ocular abnormalities. *Iran J Dermatol.* 2020; 23: 155–162. DOI: 10.22034/ijd.2020.120835.
29. Carstensen B, Rønn PF, Jørgensen ME. Prevalence, incidence and mortality of type 1 and type 2 diabetes in Denmark 1996–2016. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020; 8 (1): e001071. DOI: 10.1136/bmjdc-2019-001071.
30. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: Autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. *Endocr Rev.* 2002; 23 (3): 327–364. DOI: 10.1210/er.23.3.327.