

# Ассоциация развития аутоиммунных полигландулярных синдромов взрослых с полиморфизмом генов *HLA* II класса и предрасположенность к развитию хронической надпочечниковой недостаточности в рамках этих синдромов

А.А. ЛАРИНА, Е.А. ТРОШИНА, О.Н. ИВАНОВА

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

## Резюме

**Цель исследования** – изучение ассоциации предрасполагающих и протективных гаплотипов *HLA* II класса, полиморфизмов генов *CTLA-4* и *PTPN-22* с развитием хронической надпочечниковой недостаточности (ХНН) при аутоиммунных полигландулярных синдромах (АПС) взрослых.

**Материалы и методы.** Проведено исследование методом случай-контроль (78 пациентов с АПС 2, 3, 4-го типов и 109 здоровых лиц). Идентификацию аллелей генов *HLA* II класса, *CTLA-4* и *PTPN-22* проводили методом мультипраймерной аллель-специфической полимеразной цепной реакции. Статистический анализ проводился с использованием точного двустороннего критерия Фишера. Степень ассоциации признака с заболеванием определялась величиной отношения шансов (ОШ), значением 95% доверительного интервала (95% ДИ).

**Результаты и обсуждение.** Подтверждена стойкая ассоциация гаплотипов *DR3-DQ2* (ОШ=4,06), *DR4-DQ8* (ОШ=5,78), генотипа *DR3/DR4* (ОШ=19,7), аллеля *DQA1\*0301* (ОШ=4,27), а также генотипа *DQA1\*0301/DQA1\*0501* (ОШ=13,89) с развитием АПС взрослых в целом по сравнению с группой контроля. При разделении групп пациентов с АПС взрослых по наличию ХНН (АПС 2-го и 4-го типов – в одной группе и АПС 3-го типа – в другой группе) выявлено наибольшее влияние на развитие ХНН в составе АПС гаплотипа *DR3-DQ2* (*DRB1\*17-DQA1\*0501-DQB1\*0201*) (ОШ=2,6), а также генотипа *DR3/DR4* (ОШ=4,28). Выявлены протективные гаплотипы в отношении развития ХНН в рамках АПС взрослых – *DRB1\*01-DQA1\*0101-DQB1\*0501* ( $p<0,01$ ; ОШ=0,07), а также аллеля *DRB1\*01* ( $p<0,01$ ; ОШ=0,08).

**Заключение.** Обследование пациентов с АПС взрослых без ХНН в отношении наличия протективных генов для развития надпочечниковой недостаточности позволит лучше прогнозировать риски развития инвалидизирующего заболевания в рамках синдрома.

**Ключевые слова:** аутоиммунный полигландулярный синдром 2, 3, 4-го типов, хроническая надпочечниковая недостаточность, гены *DRB1*, *DQA1*, *DQB1*, *HLA* II класса, протективные гаплотипы.

## The association between the development of autoimmune polyglandular syndrome in adults and polymorphism of *HLA* class II genes and the predisposition to the development of chronic adrenal insufficiency in the context of these syndromes

A.A. LARINA, E.A. TROSHINA, O.N. IVANOVA

National Medical Research Center of Endocrinology, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

**Aim:** to consider association of chronic adrenal insufficiency in patients with APS of adults with polymorphism of class II *HLA* genes, *CTLA-4* and *PTPN-22*.

**Materials and methods.** The case-control study involved 78 patients with APS 2, 3, 4 types and 109 healthy subjects). Alleles of the *HLA* class II genes, *CTLA-4* and *PTPN-22* were identified by the multiprimer allele-specific PCR method. The statistical analysis was carried out using the exact two-sided Fisher test. The association of the chronic adrenal insufficiency in patients with APS was determined by the value of the odds ratio (OR – odd's ratio), the value of 95% confidence interval (95% CI – confidence interval).

**Results and discussion.** Haplotypes *DR3-DQ2* (OR = 4.06), *DR4-DQ8* (OR = 5.78), genotype *DR3/DR4* (OR = 19.7), *DQA1 \* 0301* allele (OR = 4.27), as well as genotype *DQA1 \* 0301 / DQA1 \* 0501* (OR = 13.89) predispose to the development of APS of adults compared to the control group. APS patients were divided into two groups according to the presence of chronic adrenal insufficiency (APS 2 and 4 types – in one group and type 3 APS in the other group). Haplotype *DR3-DQ2* (*DRB1 \* 17-DQA1 \* 0501 -DQB1 \* 0201*) (OR = 2.6), as well as the genotype *DR3/DR4* (OR = 4.28) found the strongest association with the development of adrenal insufficiency in patients with APS of adults. Protective haplotypes *DRB1 \* 01-DQA1 \* 0101-DQB1 \* 0501* ( $p<0.01$ , OR = 0.07), as well as the *DRB1 \* 01* allele ( $p<0.01$ , OR = 0.08) have been identified with respect to the development of adrenal insufficiency in adult APS patients.

**Conclusion.** Examination of patients with APS of adults without chronic adrenal insufficiency for the presence of protective genes for the development of adrenal insufficiency will allow better predicting the risks of developing of the disease within the syndrome.

**Keywords:** autoimmune polyglandular syndrome 2, 3, 4 types, chronic adrenal insufficiency, genes *DRB1*, *DQA1*, *DQB1* *HLA* class II, protective haplotypes.

АИТ – аутоиммунный тиреоидит  
АПС – аутоиммунные полигландулярные синдромы  
ДИ – доверительный интервал  
ДТЗ – диффузный токсический зоб

ОШ – отношение шансов  
СД – сахарный диабет  
ХНН – хроническая надпочечниковая недостаточность

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС), представленные сочетанием большого спектра аутоиммунных заболеваний, в российской классификации подразделяются на два основных подтипа: более редкий, встречающийся в детском возрасте, АПС 1-го типа и более распространенный среди взрослых АПС 2-го типа [1].

К АПС взрослых на основании классификации, носящей клинический характер, относятся также АПС 3-го и 4-го типов [2].

В настоящее время в отечественной практике отсутствуют алгоритмы обследования и ведения взрослых пациентов с сочетанной аутоиммунной патологией – АПС 2, 3, 4-го типов. Недостаточно внимания уделяется диагностике рисков развития компонентов синдрома у пациентов с АПС 3-го типа – при сочетании аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с эндокринными и неэндокринными аутоиммунными заболеваниями: сахарным диабетом 1-го типа, витилиго, алопецией, целиакией, аутоиммунным атрофическим гастритом, системной красной волчанкой и пр. Систематическое обследование на предмет наличия иммунологических маркеров аутоиммунных заболеваний в сочетании с определением остаточной функции органа-мишени путем проведения нагрузочных тестов, а также генетический анализ локусов гистосовместимости (*HLA-DR3*, *-DR4*) и полиморфизма генов *CTLA-4* и *PTPN-22* у больных с неполными формами АПС позволяет спрогнозировать риск возникновения новых компонентов синдрома, в том числе хронической надпочечниковой недостаточности (ХНН), способствует предотвращению внезапного развития тяжелых осложнений, ассоциированных с присоединением новых компонентов синдрома (адреналовый криз и тяжелые гипогликемии при присоединении ХНН) [3].

Экспрессия определенных аллелей генов *HLA* II класса, расположенных на коротком плече 6-й хромосомы, играет одну из ключевых ролей в развитии АПС взрослых. Также значительное влияние на возникновение синдрома оказывает ряд генов, не связанных с *HLA*-комплексом, а именно – полиморфизм генов *CTLA-4* и *PTPN-22* [4–7].

В ходе исследования в группе пациентов с АПС взрослых, относящихся к европеоидной популяции, выявлены как предрасполагающие к развитию синдрома гаплотипы и генотипы, так и протективные комбинации генов в отношении развития как синдрома в целом, так и отдельных компонентов внутри него.

Цель исследования – проведение молекулярно-генетического обследования пациентов с АПС взрослых, как с ХНН, так и без нее, с целью оценки частоты встречаемости предрасполагающих и протективных гаплотипов *HLA* II класса, полиморфизмов генов *CTLA-4* и *PTPN-22* в отношении развития ХНН при АПС взрослых.

## Материалы и методы

Проведено исследование по типу случай-контроль. В ходе работы обследованы пациенты с АПС взрослых ( $n=78$ ), включавшим в себя АПС 2, 3, 4-го типов. В группу АПС взрослых вошли пациенты-европеоиды, имевшие раз-

личные комбинации эндокринных и неэндокринных заболеваний аутоиммунного генеза, в возрасте 18–78 лет, из них женщин – 74,4%, мужчин – 25,6%.

Группа контроля ( $n=109$ ) представлена случайной выборкой европейской популяции Москвы и Московской области, в возрасте 19–58 лет, из них женщин – 64,2%, мужчин – 35,8%. Группы сравнения статистически не различались по полу ( $p=0,1540$ ).

Всем пациентам проведено молекулярно-генетическое обследование, включавшее типирование аллелей генов *HLA* II класса, полиморфизмов генов *CTLA-4* и *PTPN-22*. Выделение ДНК из цельной крови человека проводили с помощью наборов QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN). Идентификацию аллелей генов *HLA* проводили методом мультитипраймерной аллель-специфической полимеразной цепной реакции, используя наборы фирм ЗАО «НПФ ДНК-Технология» (Россия). Обозначение специфичности генов *HLA* соответствует общепринятой номенклатуре.

Статистический анализ результатов проводился с помощью компьютерных программ Statistica 10.0, SPSS Statistics с использованием точного двустороннего критерия Фишера для оценки достоверности различий ( $p$ ) в распределении частот гаплотипов/генотипов. Достоверными считались различия, для которых  $p<0,05$ . Степень ассоциации признака с заболеванием определялась величиной отношения шансов (ОШ). Дополнительно в каждом случае оценивалась статистическая значимость отношения шансов исходя из значений 95% доверительного интервала (95% ДИ). Прямая ассоциация признака с развитием заболевания устанавливалась при значении ОШ и 95% ДИ  $>1$ , обратная ассоциация признака с заболеванием – при ОШ и 95% ДИ  $<1$ .

## Результаты и обсуждение

В структуре АПС взрослых среди обследуемых пациентов хроническая надпочечниковая недостаточность присутствовала в 46,2% случаев, аутоиммунные заболевания щитовидной железы – в 89,7%, из них хронический аутоиммунный тиреодит представлен у 84,3% пациентов, диффузный токсический зоб имели 15,7% пациентов. Положительный титр антител к ткани щитовидной железы (антител к тиреопероксидазе и к тиреоглобулину) без нарушения функции щитовидной железы выявлен в 5,1% случаев от общего числа пациентов.

Сахарный диабет (СД) 1-го типа установлен в 56,4% случаев, из них LADA – 15,9%. Повышенный титр антител к поджелудочной железе (ICA, IA2, GAD) без нарушения углеводного обмена выявлен в 7,7% случаев среди всех пациентов.

Встречаемость витилиго в составе АПС взрослых составила 11,5%, алопеции – 5,1%, целиакии – 2,56%.

Дополнительно пациенты с АПС взрослых разделены на две группы сравнения – АПС 2-го и 4-го типов с наличием ХНН в составе ( $n=36$ ) и АПС 3-го типа без ХНН в составе ( $n=42$ ). Данные группы достоверно различались по наличию СД 1-го типа в структуре синдрома (СД 1-го типа имели 33% пациентов в группе АПС с ХНН против 90% пациентов в группе пациентов без ХНН;  $p<0,01$ ), а также по наличию аутоиммунных заболеваний щитовидной железы в составе синдрома – в группе пациентов с АПС и наличием ХНН аутоиммунные заболевания щитовидной железы

### Сведения об авторах:

Трошина Екатерина Анатольевна – член-корр. РАН, проф., зам. директора Института клинической эндокринологии, руководитель отд. терапевтической эндокринологии; тел.: +7(499)124-35-02, +7(903)616-86-47

Иванова Ольга Николаевна – к.б.н., в.н.с., зав. лаб. генетики и клинической иммунологии; тел.: +7(915)230-36-87

### Контактная информация:

Ларина Анна Александровна – заочный аспирант отд. терапевтической эндокринологии; тел.: +7(964)595-12-01; e-mail: doc.Larina@gmail.com; ORCID: 0000-0003-0622-2141

Таблица 1. Частота встречаемости гаплотипов/генотипов HLA II класса среди всех пациентов с АПС и в группе контроля

HLA II специфичность (аллель/гаплотип/генотип)	АПС (n=78)		Контроль (n=109)		АПС vs. контроль p ОШ; 95% ДИ
	n	%	n	%	
DR3-DQ2	34	21,8	14	6,4	p<0,0001 ОШ=4,0609 95% ДИ 2,0955–7,8695
DR4-DQ8	49	31,4	16	7,3	p<0,0001 ОШ=5,7815 95% ДИ 3,1380–10,6520
DR3-DQ2/ DR4-DQ8	21	26,9	2	1,8	p<0,0001 ОШ=19,7105 95% ДИ 4,4618–87,0743
DRB1*01	14	8,9	27	12,4	p=0,32
DRB1*07	10	6,4	31	14,2	p<0,02 ОШ=0,4132 95% ДИ 0,1962–0,8703
DRB1*13	7	4,5	29	13,3	p<0,01 ОШ=0,3062 95% ДИ 0,1305–0,7184
DRB1*01-DQA1*0101-DQB1*0501	14	8,9	24	11	p=0,60
DRB1*07-DQB1*0201	8	5,1	25	11,5	p<0,05 ОШ=0,4173 95% ДИ 0,1830–0,9517
DRB1*11-DQA1*0501-DQB1*0301	11	7,1	34	15,6	p<0,02 ОШ=0,4105 95% ДИ 0,2011–0,8383
DRB1*15-DQA1*0102-DQB1*0602/8	7	4,5	6	2,6	p=1,0
DQA1*0301	54	34,6	24	11	p<0,0001 ОШ=4,2794 95% ДИ 2,5006–7,3236
DQA1*0501	52	33,3	54	24,8	p=0,08
DQA1*0301/ DQA1*0501	27	34,6	4	3,7	p<0,0001 ОШ=13,8971 95% ДИ 4,6163–41,8363

(аутоиммунный тиреоидит / диффузный токсический зоб – АИТ/ДТЗ) присутствовали в 89% случаев, в группе АПС 3-го типа 100% пациентов (согласно классификации АПС) имели аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АИТ/ДТЗ;  $p<0,05$ ). Группы пациентов с АПС 2-го и 4-го типов с ХНН в составе и АПС 3-го типа без ХНН в составе достоверно не различались по частоте встречаемости витилиго – 6% против 17% соответственно ( $p=0,17$ ) и алопеции – 6% против 5% соответственно ( $p=1,0$ ).

В табл. 1 представлены частоты предрасполагающих и протективных HLA II специфичностей в группе пациентов с АПС взрослых и группе контроля.

При сравнении групп пациентов с АПС взрослых, включая АПС 2, 3, 4-го типов, и пациентов из группы контроля выявлена ассоциация гаплотипов DR3-DQ2 (DRB1\*0301-DQA1\*0501-DQB1\*0201), DR4-DQ8 (DRB1\*04-DQA1\*0301-DQB1\*0302), а также генотипа DR3-DQ2/DR4-DQ8 с развитием синдрома (Fisher exact, two-tailed;  $p<0,0001$ ); ОШ=4,0609 (95% ДИ 2,0955–7,8695), ОШ=5,7815 (95% ДИ 3,1380–10,6520) и ОШ=19,7105 (95% ДИ 4,4618–87,0743) соответственно.

Результаты исследования соответствуют данным международных работ, проведенных на различных популяциях. Согласно данным норвежских и итальянских исследователей, при оценке генетических предикторов развития хронической надпочечниковой недостаточности в рамках АПС 2-го типа среди пациентов соответствующих популяций

подтверждено значимое увеличение частоты встречаемости гаплотипов DR3-DQ2 и DR4-DQ8 [8–10].

В табл. 2 представлены данные частот для предрасполагающих и протективных гаплотипов HLA II отдельно для группы АПС 2-го и 4-го типов (в составе которых присутствует ХНН) и АПС 3-го типа (без ХНН).

При сравнении групп пациентов с АПС 2-го и 4-го типов, в составе которых присутствует ХНН, и пациентов с АПС 3-го типа, в составе которого ХНН нет, а также с группой контроля, выявлено достоверное увеличение частоты встречаемости гаплотипа DR3-DQ2 (DRB1\*17-DQA1\*0501-DQB1\*0201) у пациентов из обеих групп АПС взрослых по сравнению с группой контроля. Для группы АПС 2-го и 4-го типов с наличием ХНН ( $p<0,01$ ) ОШ=6,4114 (95% ДИ 3,0650–13,4114); для группы АПС 3-го типа без ХНН в составе синдрома ( $p<0,05$ ); ОШ=2,4286 (95% ДИ 1,0733–5,4950) соответственно.

Также отмечается увеличение частоты встречаемости гаплотипа DR3-DQ2 у пациентов с АПС 2-го и 4-го типов (ХНН+) по сравнению с АПС 3-го типа (ХНН-), что говорит об ассоциации данного гаплотипа с развитием ХНН, независимо от других аутоиммунных заболеваний ( $p<0,02$ ); ОШ=2,6400 (95% ДИ 1,1975–5,8201).

В исследовании выявлена ассоциация гаплотипа DR4-DQ8 (DRB1\*04-DQA1\*0301-DQB1\*0302) с развитием как АПС 2-го и 4-го типов ( $p<0,0001$ ); ОШ=5,1985 (95% ДИ 2,5322–10,6724), так и развитием АПС 3-го типа

**Таблица 2. Частота встречаемости гаплотипов/генотипов HLA II класса отдельно среди пациентов с АПС 2 и 4 типов, АПС 3 типа и в группе контроля**

HLA II специфичность	Контроль (n=109)		АПС 2-го, 4-го типа (ХНН+) (n=36)		АПС 3-го типа (ХНН-) (n=42)		АПС 2-го, 4-го типа vs. АПС 3-го типа	АПС 2-го, 4-го типа vs. контроль	АПС 3-го типа vs. контроль
	n	%	n	%	n	%	p ОШ; 95% ДИ	p ОШ; 95% ДИ	p ОШ; 95% ДИ
<i>DR3-DQ2</i>	14	6,4	22	30,5	12	14,2	$p<0,02$ ОШ=2,6400 95% ДИ 1,1975–5,8201	$p<0,01$ ОШ=6,4114 95% ДИ 3,0650–13,4114	$p<0,05$ ОШ=2,4286 95% ДИ 1,0733–5,4950
<i>DR4-DQ8</i>	16	7,3	21	29,2	28	33,3	$p=0,61$	$p<0,0001$ ОШ=5,1985 95% ДИ 2,5322–10,6724	$p<0,0001$ ОШ=6,3125 95% ДИ 3,1921–12,4832
<i>DR3-DQ2/ DR4-DQ8</i>	2	1,8	15	42	6	14	$p<0,01$ ОШ=4,2857 95% ДИ 1,4423–12,7347	$p<0,0001$ ОШ=38,2143 95% ДИ 8,1286–179,6532	$p<0,01$ ОШ=8,9167 95% ДИ 1,7223–46,1644
<i>DRB1*01</i>	27	12,4	1	1,4	13	15,5	$p<0,01$ ОШ=0,0769 95% ДИ 0,0098–0,6038	$p<0,01$ ОШ=0,0996 95% ДИ 0,0133–0,7469	$p=0,46$
<i>DRB1*07</i>	31	14,2	5	6,9	5	5,9	$p=1,0$	$p=0,15$	$p<0,05$ ОШ=0,3818 95% ДИ 0,1432–1,0178
<i>DRB1*13</i>	29	13,3	1	1,4	6	7,1	$p=0,12$	$p<0,01$ ОШ=0,0918 95% ДИ 0,0123–0,6865	$p=0,16$
<i>DRB1*01-DQA1*0101-DQB1*0501</i>	24	11	1	1,4	13	15,5	$p<0,01$ ОШ=0,0769 95% ДИ 0,0098–0,6038	$p<0,01$ ОШ=0,1138 95% ДИ 0,0151–0,8572	$p=0,33$
<i>DRB1*07-DQB1*0201</i>	25	11,5	3	4,1	5	5,9	$p=0,73$	$p=0,11$	$p=0,19$
<i>DRB1*11-DQA1*0501-DQB1*0301</i>	34	15,6	6	8,3	5	5,9	$p=0,76$	$p=0,17$	$p<0,05$ ОШ=0,3425 95% ДИ 0,1292–0,9082
<i>DRB1*15-DQA1*0102-DQB1*0602/8</i>	6	2,6	5	6,9	2	2,4	$p=0,25$	$p=0,66$	$p=1,0$
<i>DQA1*0301</i>	24	11	22	30,6	32	38,1	$p=0,39$	$p<0,01$ ОШ=3,5567 95% ДИ 1,8443–6,8591	$p<0,0001$ ОШ=4,9744 95% ДИ 2,6991–9,1677
<i>DQA1*0501</i>	54	24,8	33	45,8	19	22,6	$p<0,01$ ОШ=2,8947 95% ДИ 1,4518–5,7717	$p<0,01$ ОШ=2,5698 95% ДИ 1,4733–4,4823	$p=0,77$
<i>DQA1*0301/ DQA1*0501</i>	4	3,7	16	44,4	11	26,2	$p=0,10$	$p<0,0001$ ОШ=21,00 95% ДИ 6,3537–69,4079	$p<0,01$ ОШ=9,3145 95% ДИ 2,7706–31,3141

( $p<0,0001$ ); ОШ=6,3125 (95% ДИ 3,1921–12,4832) по отдельности. При этом статистически значимых различий в частоте встречаемости гаплотипа в группе АПС с ХНН и без ХНН не обнаружено.

Так, по данным работы W. Huang и соавт., ассоциация с гаплотипом HLA-DR4- DQB1\*0302 у пациентов с АПС 2-го типа прослеживалась только при наличии СД 1-го типа [11].

Наличие гетерозиготного генотипа *DR3-DQ2/DR4-DQ8* у пациентов с АПС 2-го и 4-го типов значимо увеличивает

риск развития заболевания по сравнению с группой контроля ( $p<0,0001$ ); ОШ=38,2143 (95% ДИ 8,1286–179,6532) и по сравнению с группой пациентов с АПС 3-го типа без ХНН ( $p<0,01$ ); ОШ=4,2857 (95% ДИ 1,4423–12,7347), что свидетельствует нем как о самостоятельном факторе риска развития АПС 2-го и 4-го типов (ХНН+). Частота встречаемости гетерозиготного генотипа *DR3-DQ2/DR4-DQ8* у пациентов с АПС 3-го типа также выше по сравнению с группой контроля ( $p<0,01$ ); ОШ=8,9167 (95% ДИ 1,7223–46,1644).

Эти данные соответствуют результатам А.Г. Мухре и соавт., в исследовании которых среди пациентов с болезнью Аддисона ( $n=94$ ) отмечалась достоверная ассоциация развития заболевания с гаплотипами *DRB1\*0404-DQA1\*0301-DQB1\*0302* и *DRB1\*0301-DQA1\*0501-DQB1\*0201*, в особенности при наличии гетерозиготного генотипа *DR3-DQ2/DR4-DQ8* [8].

По данным, полученным Р. Albergoni и соавт. при изучении пациентов с АПС 2-го типа ( $n=54$ ), а также материалам М. Erichsen и соавт. при исследовании пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью ( $n=425$ ), установлена ассоциация обоих гаплотипов – *DR3-DQ2* и *DR4-DQ8* HLA II комплекса с развитием первичной надпочечниковой недостаточности независимо от присутствия СД 1-го типа и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, в том числе в рамках АПС 2-го типа [9, 10].

Также в зарубежных исследованиях, посвященных изучению влияния отдельных аллелей на развитие АПС, выявлена повышенная встречаемость *DQA1\*0301* при АПС 2-го и 3-го типов по сравнению с изолированными аутоиммунными заболеваниями, что является дополнительным фактором риска развития АПС взрослых [12].

Эти данные подтверждаются результатами настоящего исследования, согласно которым частота встречаемости аллеля *DQA1\*0301* достоверно выше у пациентов с АПС взрослых по сравнению с группой контроля ( $p<0,0001$ ); ОШ=4,2794 (95% ДИ 2,5006–7,3236), а наличие генотипа *DQA1\*0301/DQA1\*0501* также значимо увеличивает риск развития АПС взрослых по сравнению с группой контроля ( $p<0,0001$ ); ОШ=13,8971 (95% ДИ 4,6163–41,8363).

При оценке частоты встречаемости аллеля *DQA1\*0301* отдельно в группах АПС 2-го и 4-го типов и АПС 3-го типа (см. табл. 2) статистически достоверных различий между ними не выявлено. При этом выявлена ассоциация развития АПС 2-го и 4-го типов ( $p<0,01$ ); ОШ=3,5567 (95% ДИ 1,8443–6,8591) и АПС 3-го типа ( $p<0,0001$ ); ОШ=4,9744 (95% ДИ 2,6991–9,1677) с наличием данного аллеля по сравнению с группой контроля.

Аллель *DQA1\*0501* достоверно чаще присутствует у пациентов с АПС с наличием ХНН по сравнению с пациентами с АПС без ХНН ( $p<0,01$ ); ОШ=2,8947 (95% ДИ 1,4518–5,7717), а также у пациентов с ХНН по сравнению с группой контроля ( $p<0,01$ ); ОШ=2,5698 (95% ДИ 1,4733–4,4823). У пациентов с АПС 3-го типа без ХНН подобной ассоциации аллеля *DQA1\*0501* с развитием заболевания по сравнению с группой контроля не выявлено.

Генотип *DQA1\*0301/DQA1\*0501* ассоциирована с развитием АПС 2-го и 4-го типов ( $p<0,0001$ ); ОШ=21,00 (95% ДИ 6,3537–69,4079) и АПС 3-го типа ( $p<0,01$ ); ОШ=9,3145 (95% ДИ 2,7706–31,3141) и встречается чаще по сравнению с группой контроля. Между двумя группами пациентов с различными вариантами синдрома АПС взрослых статистически значимых различий не обнаружено.

Помимо предрасполагающих к развитию ХНН генов, имеются также и протективные. По данным С. Betterle и R. Zanchetta, для АПС 2-го типа такими генами являются *DR1*, *DR7*, *DR13* и *DR14*, частота встречаемости которых достоверно выше в группе контроля по сравнению с пациентами с АПС 2-го типа ( $p<0,05$ ) [2].

Так, в частности, при наличии гаплотипов *DRB1\*0101-DQA1\*0101-DQB1\*0501* ( $p<0,0001$ ) [8, 13], *DRB1\*0701-DQB1\*0202* [14] и *DRB1\*13* ( $p<0,02$ ) [13] отмечается отрицательная корреляция с развитием первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза [8, 13, 14].

В ходе данного исследования среди протективных HLA II специфичностей (см. табл. 1) выявлено достоверное

увеличение частоты встречаемости в группе контроля по сравнению с группой пациентов с АПС взрослых аллелей *DRB1\*07* ( $p<0,02$ ); ОШ=0,4132 (95% ДИ 0,1962–0,8703), *DRB1\*13* ( $p<0,01$ ); ОШ=0,3062 (95% ДИ 0,1305–0,7184), а также гаплотипов *DRB1\*07-DQB1\*0201* ( $p<0,05$ ); ОШ=0,4173 (95% ДИ 0,1830–0,9517) и *DRB1\*11-DQA1\*0501-DQB1\*0301* ( $p<0,02$ ); ОШ=0,4105 (95% ДИ 0,2011–0,8383). Данные факторы имеют обратную связь с вероятностью наступления АПС взрослых, что говорит об их протективном характере в отношении развития заболевания в целом.

Достоверных различий в частоте встречаемости гаплотипов *DRB1\*01-DQA1\*0101-DQB1\*0501* и *DRB1\*15-DQA1\*0102-DQB1\*0602/8*, а также аллеля *DRB1\*01* в группе АПС взрослых и группе контроля не выявлено.

Одновременно с этим при оценке частоты встречаемости протективных гаплотипов отдельно в группе АПС 2-го и 4-го типов против группы АПС 3-го типа и группы контроля (см. табл. 2) установлены протективные свойства аллеля *DRB1\*01* в отношении развития АПС 2-го и 4-го типов (ХНН+). Это связано с достоверным снижением уровня частоты встречаемости данного гаплотипа у пациентов с АПС 2-го и 4-го типов по отношению к группе пациентов с АПС 3-го типа ( $p<0,01$ ); ОШ=0,0769 (95% ДИ 0,0098–0,6038) и группы контроля ( $p<0,01$ ); ОШ=0,0996 (95% ДИ 0,0133–0,7469). Отдельно для пациентов с АПС 3-го типа ассоциации не выявлено.

Отмечается снижение частоты встречаемости аллеля *DRB1\*13* среди пациентов с АПС 2-го и 4-го типов по сравнению с группой контроля ( $p<0,01$ ); ОШ=0,0918 (95% ДИ 0,0123–0,6865), что может свидетельствовать о его протективных свойствах в отношении развития ХНН в составе АПС взрослых. Однако значимых статистических различий в частоте встречаемости аллеля *DRB1\*13* в группе АПС 2-го и 4-го типов и АПС 3-го типа не обнаружено.

При разделении АПС взрослых на две группы наличие гаплотипа *DRB1\*01-DQA1\*0101-DQB1\*0501* ассоциировано с отсутствием ХНН в составе АПС взрослых. Частота встречаемости данного гаплотипа достоверно ниже в группе АПС 2-го и 4-го типов (ХНН+) по сравнению с группой пациентов с АПС 3-го типа ( $p<0,01$ ); ОШ=0,0769 (95% ДИ 0,0098–0,6038), а также по сравнению с группой контроля ( $p<0,01$ ); ОШ=0,1138 (95% ДИ 0,0151–0,8572). Различия в частоте встречаемости данного гаплотипа у пациентов с АПС 3-го типа и в группе контроля недостоверны.

При исследовании частоты встречаемости протективных гаплотипов отдельно у пациентов с АПС 2-го и 4-го типов и АПС 3-го типа, а также по сравнению с контролем, взаимосвязи с аллелем *DRB1\*07* и гаплотипом *DRB1\*07-DQB1\*0201* не выявлено.

В группе пациентов с АПС 2-го и 4-го типов не выявлено статистически достоверных различий в частоте встречаемости гаплотипа *DRB1\*11-DQA1\*0501-DQB1\*0301* по сравнению с группой АПС 3-го типа и по сравнению с группой контроля, однако отмечается уменьшение встречаемости данного гаплотипа у пациентов с АПС 3-го типа по сравнению с группой контроля ( $p<0,05$ ); ОШ=0,3425 (95% ДИ 0,1292–0,9082), что может свидетельствовать о протективных свойствах в отношении АПС 3-го типа (ХНН-).

Протективных свойств в отношении развития АПС 2-го и 4-го типов, а также АПС 3-го типа для гаплотипа *DRB1\*15-DQA1\*0102-DQB1\*0602/8* не обнаружено.

При исследовании ассоциации полиморфизма гена *CTLA-4+49* с развитием АПС взрослых статистически значимых закономерностей не выявлено как при сравнении

группы АПС взрослых с группой контроля, так и при разделении АПС взрослых на группы АПС 2-го и 4-го типов (ХНН+) и АПС 3-го типа (ХНН-). Отсутствие данных в отношении предполагающих аллелей в данной популяции может быть связано с небольшим размером выборки пациентов для группы сравнения.

В то же время в мировой практике подтверждено влияние присутствия полиморфизма *A/G* гена *CTLA-4+49* на развитие АПС 3-го типа, а именно – аутоиммунных заболеваний щитовидной железы в сочетании с СД 1-го типа [6, 15–17].

Установлена ассоциация аллеля *G* гена *CTLA4+49* с высоким риском развития первичной надпочечниковой недостаточности в европейской популяции, как в виде изолированного заболевания, так и в рамках АПС 2-го типа [7].

На основании этих данных необходимо учитывать полученные при обследовании пациентов результаты полиморфизмов гена *CTLA4+49* при оценке риска развития АПС взрослых, и в частности – развития ХНН в рамках синдрома.

При исследовании влияния полиморфизмов гена *PTPN-22* на развитие АПС взрослых статистически значимых закономерностей при сравнении группы АПС взрослых с группой контроля не выявлено.

При разделении АПС взрослых на группы АПС 2-го и 4-го типов (ХНН+) и АПС 3-го типа (ХНН-) обнаружена ассоциация полиморфизма *C/T* с наличием АПС 3-го типа (у пациентов без ХНН). При сравнении групп АПС 2-го и 4-го типов и АПС 3-го типа, а также группы АПС 2-го и 4-го типов с группой контроля достоверных различий по частоте встречаемости *C/T* у данных групп не выявлено.

Такие результаты исследования могут быть следствием различной частоты встречаемости полиморфизма аллелей гена *PTPN-22* в отдельных популяциях. По результатам международных исследований, как европейских, так и азиатских, подтверждена ассоциация полиморфизма *C/T* гена *PTPN-22* с развитием хронического аутоиммунного тиреоидита, изолированного СД 1-го типа и АПС 3-го типа [17].

Данные о взаимосвязи полиморфизма *C/T* гена *PTPN-22* с СД 1-го типа при исследовании немецкой популяции отражены в работах Н. Kahles и соавт., при этом не выявлено влияния полиморфизма *C/T* гена *PTPN-22*

на развитие болезни Аддисона и хронического аутоиммунного тиреоидита [18].

В противоположность этому в исследовании М.Р. Vela-ga и соавт. при изучении полиморфизма *C/T* гена *PTPN-22* подтверждена зависимость развития болезни Аддисона от аллеля *T* [19].

## Заключение

В ходе исследования подтверждена стойкая ассоциация гаплотипов *DR3-DQ2*, *DR4-DQ8*, в особенности генотипа *DR3/DR4*, аллеля *DQA1\*0301*, а также генотипа *DQA1\*0301/DQA1\*0501*, с развитием АПС взрослых в целом.

При разделении групп на АПС с наличием ХНН (АПС 2-го и 4-го типов) и без таковой (АПС 3-го типа) выявлено наибольшее влияние на развитие ХНН в составе АПС гаплотипа *DR3-DQ2* (*DRB1\*17-DQA1\*0501-DQB1\*0201*), а также генотипа *DR3/DR4*, что может служить неблагоприятным прогностическим признаком развития ХНН в рамках АПС взрослых у пациентов с комбинацией аутоиммунных заболеваний эндокринного и неэндокринного генеза и потребовать проведения более тщательного регулярного скрининга у таких пациентов.

При этом наличие протективного гаплотипа *DRB1\*01-DQA1\*0101-DQB1\*0501*, а также аллелей *DRB1\*01* и *DRB1\*13* в отношении развития ХНН в рамках АПС взрослых, наоборот, позволит прогнозировать более благоприятное течение синдрома. Проведение скрининга на предмет развития ХНН возможно в стандартные сроки – 1 раз в 5 лет.

## Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с проведением данного исследования и публикацией настоящей статьи.

Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация». Номер проекта 17-75-30035.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., редакторы. Эндокринология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016. С. 1081-1088 [Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. *Endokrinologiya: natsional'noe rukovodstvo* [Endocrinology: National guideline]. Moscow: GEOTAR-Media; 2016. P. 1081-1088 (In Russ.)]. Available from: <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970436820.html>
2. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Clin Immunol Allergol*. 2003;74:9-33.
3. Erichsen M, Lovas K, Skinningsrud B. Clinical, Immunological, and Genetic Features of Autoimmune Primary Adrenal Insufficiency: Observations from a Norwegian Registry. *J Clin Endocr Metab*. 2009;94(12):4882-4890. doi: 10.1210/jc.2009-1368
4. Klein J, Stato A. The HLA System. First of two Parts. *N Engl J Med*. 2000;343:702-709. doi: 10.1056/nejm200010123431520
5. Klein J, Stato A. The HLA System. Second of two Parts. *N Engl J Med*. 2000;343:782-786. doi: 10.1056/nejm200011163432020
6. Villano MJB, Huber AK, Greenberg DA, Golden BK, Concepcion E, Tomer Y. Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families. *J Clin Endocr Metab*. 2009;94:1458-1466. doi: 10.1210/jc.2008-2193
7. Brozzetti A, Marzotti S, Tortoioli C, Bini V, Giordano R, Dotta R, Betterle C, de Bellis A, Arnaldi G, Toscano V, Arvat E, Bellastella A, Mantero F, Falorni A. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 Ala17 polymorphism is a genetic marker of autoimmune adrenal insufficiency: Italian association study and meta-analysis of European studies. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(2):361-369. doi: 10.1530/eje-09-0618
8. Myhre AG, Undelien DA, Lovas K, et al. Autoimmune adrenocortical failure in Norway autoantibodies and human leukocyte antigen class II association related to clinical features. *J Clin Endocr Metab*. 2002;87:618-623. doi: 10.1210/jc.87.2.618
9. Albergoni P, Gazzola MV, Slanzi E, Carcassi C, Dal Pra C, Moscon A, Betterle C. HLA-DR and DQ associations with autoimmune Addison's disease in Italian patients. *Genes Immunity*. 2003;4(1):S35.
10. Erichsen M, Løvås K, Skinningsrud B, Wolff A, Undlien D, Svartberg J, Fougner K, Berg T, Bollerslev J, Mella B, Carlson J, Erlich H, Husebye E. Clinical, Immunological, and Genetic Features of Autoimmune Primary Adrenal Insufficiency: Observations from a Norwegian Registry. *J Clin Endocr Metab*. 2009;94(12):4882-4890. doi: 10.1210/jc.2009-1368
11. Huang W, Connor E, Dela Rosa T, Muir A, Schatz D, Silverstein J, Crockett S, She J-X, Maclaren N. Although DR3-DQB1\*0201 may

- be associated with multiple component diseases of the Autoimmune Polyglandular Syndrome, the Human Leukocyte Antigen DR4-DQB1\*0302 haplotype is implicated only in beta-cells autoimmunity. *J Clin Endocr Metab.* 1996;81:2259-2263. doi: 10.1210/jcem.81.7.8675578
12. Wallaschofski H, Meyer A, Tuschy U, Lohmann T. HLA-DQA1\*0301-associated susceptibility for autoimmune polyglandular syndrome type II and III. *Horm Metab Res.* 2003;35(2):120-124. doi: 10.1055/s-2003-39059
13. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol.* 2004;137(2):225-233. doi: 10.1111/j.1365-2249.2004.02561.x
14. Baker P, Fain P, Kahles H, Yu L, Hutton J, Wenzlau J, Rewers M, Badenhop K, Eisenbarth G. Genetic determinants of 21-hydroxylase autoantibodies amongst patients of the Type 1 Diabetes Genetics Consortium. *J Clin Endocr Metab.* 2012;97(8):E1573-8. doi: 10.1210/jc.2011-2824
15. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(1):11-20. doi: 10.1530/eje-09-0044
16. Golden B, Levin L, Ban Y, Concepcion E, Greenberg DA, Tomer Y. Genetic analysis of families with autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common and unique genes. *J Clin Endocr Metab.* 2005;90(8):4904-4911. doi: 10.1210/jc.2004-2236
17. 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
18. Kahles H, Ramos-Lopez E, Lange B, Zwermann O, Reincke M, Badenhop K. Sex-specific association of PTPN22 1858T with type 1 diabetes but not with Hashimoto's thyroiditis or Addison's disease in the German population. *Eur J Endocrinol.* 2005;153(6):895-899. doi: 10.1530/eje.1.02035
19. Velaga MR, Wilson V, Jennings CE, Owen CJ, Herington S, Donaldson PT, Ball SG, James RA, Quinton R, Perros P, Pearce SH. The codon 620 tryptophan allele of the lymphoid tyrosine phosphatase (LYP) gene is a major determinant of Graves' disease. *J Clin Endocr Metab.* 2004;89:5862-5865. doi: 10.1210/jc.2004-1108

Поступила 21.12.2017