

<https://doi.org/10.25208/vdv16779>



Значение генов гистосовместимости HLA II класса в прогнозировании риска развития ряда пузырных дерматозов

© Дрождина М.Б.^{1*}, Кошкин С.В.¹, Чупраков П.Г.^{1,2}

¹ Кировский государственный медицинский университет, Киров, Россия

² Вятский государственный университет, Киров, Россия

Обоснование. Пузырные дерматозы — группа тяжелых гетерогенных заболеваний, потенциально опасных для жизни и в значительной степени ухудшающих ее качество. Раннее выявление у пациентов с отягощенным по пузырным дерматозам наследственным анамнезом предикторов развития данной патологии посредством использования HLA-диагностики позволит лечащему врачу разработать комплекс профилактических рекомендаций, верифицировать правильный диагноз на ранних стадиях заболевания и минимизировать риски триггерного влияния экспосом-факторов.

Цель исследования. Установить ассоциативную связь генов гистосовместимости HLA II класса с пузырными дерматозами на примере вульгарной пузырчатки, буллезного пемфигоида и доброкачественной семейной пузырчатки.

Методы. В проспективное открытое, простое сравнительное научное исследование был включен 101 пациент (мужчины — 33, женщины — 68) с пузырными дерматозами (вульгарная пузырчатка, буллезный пемфигоид, доброкачественная семейная пузырчатка). Исследование проводилось с 2017 по 2023 г. Осуществляли типирование генов гистосовместимости HLA методом полимеразной цепной реакции с набором специфичных для последовательностей праймеров, типировали гены гистосовместимости HLA II класса (DRB1, DQA1, DQB1).

Результаты. Выявлены статистически значимые различия для ряда показателей HLA II класса. Носителей генов гистосовместимости HLA-DRB1*3, DRB1*4, DRB1*14, DRB1*16, DQB1*0304, DQB1*0502-4, DQB1*0503, DQB1*02 и DQA1*0301 следует отнести в группу риска по развитию вульгарной пузырчатки, буллезного пемфигоида и доброкачественной семейной пузырчатки. Отрицательной ассоциацией с пузырными дерматозами обладают пациенты — носители генов гистосовместимости HLA-DRB1*15, DRB1*17, DQB1*201, DQB1*303, DQB1*602-8.

Заключение. Выявленные ассоциативные связи между генами гистосовместимости HLA II класса, вульгарной пузырчаткой, буллезным пемфигоидом и доброкачественной семейной пузырчаткой можно использовать для прогнозирования развития указанных заболеваний, разработки комплекса профилактических рекомендаций, верификации правильного диагноза на ранних стадиях заболеваний.

Ключевые слова: вульгарная пузырчатка; буллезный пемфигоид; доброкачественная семейная пузырчатка; гены HLA II класса

Конфликт интересов: авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: работа выполнена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Дрождина М.Б., Кошкин С.В., Чупраков П.Г. Значение генов гистосовместимости HLA II класса в прогнозировании риска развития ряда пузырных дерматозов. Вестник дерматологии и венерологии. 2025;101(1):69–84. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16779>



<https://doi.org/10.25208/vdv16779>

The relevance of HLA class II histocompatibility gens in predicting the risk of developing several bullous dermatoses

© Marianna B. Drozhkina^{1*}, Sergey V. Koshkin¹, Pavel G. Chuprakov^{1,2}

¹ Kirov State Medical University, Kirov, Russia

² Vyatka State University, Kirov, Russia

Background. Bullous dermatoses are a group of severe heterogeneous diseases that are potentially life threatening and significantly worsen its quality.

Aims. To establish an associative relationship of HLA class II histocompatibility gens with bullous dermatoses using the example of pemphigus vulgaris, bullous pemphigoid and benign familial pemphigus.

Methods. A prospective open, simple, comparative, scientific study included 101 patients (men — 33, women — 68) with bullous dermatoses. The study was conducted from 2017 to 2023.

Results. Statistically significant differences were revealed for a number of HLA class II indicators. Carriers of HLA-DRB1*3, DRB1*4, DRB1*14, DRB1*16, DQB1*0304, DQB1*0502-4, DQB1*0503, DQB1*02 and DQA1*0301 should be identified as a risk group for the development of pemphigus vulgaris, benign familial pemphigus and bullous pemphigoid. Patients carrying histocompatibility gens HLA-DRB1*15, DRB1*17, DQB1*201, DQB1*303, DQB1*602-8 have increased resistance to the above-mentioned bullous dermatoses.

Conclusions. An association was found between histocompatibility gens HLA class II, pemphigus vulgaris, bullous pemphigoid and benign familial pemphigus. The data obtained can be used to predict the development of the above-mentioned diseases, develop a set of preventive recommendations, verify the correct diagnosis in the early stages of diseases.

Keywords: pemphigus vulgaris; bullous pemphigoid; benign familial pemphigus; HLA class II gens

Conflict of interest: authors confirm that there is no conflict of interest that needs to be reported.

Funding source: the manuscript has been prepared and is planned for publication at the expense of the personal funds of the author's team.

For citation: Drozhkina MB, Koshkin SV, Chuprakov PG. The relevance of HLA class II histocompatibility gens in predicting the risk of developing several bullous dermatoses. Vestnik Dermatologii i Venerologii. 2025;101(1):69–84. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv16779>



Обоснование

Пузырные дерматозы — группа тяжелых генетических заболеваний, потенциально опасных для жизни и в значительной степени ухудшающих ее качество. Пузырные дерматозы различаются по патогенетическим механизмам и подразделяются на аутоиммунные и неаутоиммунные. Наиболее часто встречающимися аутоиммунными пузырьными дерматозами являются вульгарная пузырчатка (ВП) и буллезный пемфигоид (БП), их развитие связано с нарушениями клеточно-опосредованного адаптивного иммунного ответа. К наиболее частым неаутоиммунным пузырьным дерматозам можно причислить и доброкачественную семейную пузырчатку (ДСП).

Клеточно-опосредованный адаптивный иммунный ответ регулируется главным комплексом гистосовместимости или человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA) у людей. Область HLA расположена на хромосоме 6 и присутствует только у людей, кодирует антигены главного комплекса гистосовместимости. Молекулы HLA представляют собой гликопротеины клеточной поверхности, основная функция которых заключается в представлении эндо- и экзогенных антигенов Т-лимфоцитам для распознавания и ответа [1]. Функции молекул HLA I класса заключаются в презентации Т-лимфоцитам расположенных на поверхности клеток антигенов-пептидов, образовавшихся в цитоплазме, II класса — в презентации антигенов-пептидов, которые образуются во внеклеточном пространстве. Антигены HLA I класса экспрессируются на всех ядросодержащих клетках и тромбоцитах (за исключением клеток центральной нервной системы), в то время как антигены HLA II класса — на антиген-презентирующих клетках, таких как В-лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги, моноциты, клетки Лангерганса, эндотелиальные клетки и эпителиальные клетки тимуса. Гены III класса не кодируют классические антигены гистосовместимости, но их продукты выполняют целый ряд важнейших биологических функций, например контролируют активность ферментов цитохрома P450, кодируют компонент 4 комплемента [2]. Гены HLA II класса расположены в области HLA-D, которая содержит три субрегиона — DP, DQ и DR. Каждый субрегион имеет один экспрессированный ген α - и β -цепей, состоит из шести генов: HLA-DPA1, HLA-DPB1, HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRA и HLA-DRB1 [3]. Гены HLA III класса занимают на хромосоме 6 промежуточное положение между генами классов I и II.

Гены гистосовместимости HLA демонстрируют значительную связь с аутоиммунными заболеваниями, представляя наиболее сильные предрасполагающие генетические факторы. Однако в последнее время появляется все больше данных о связи HLA-комплекса с неаутоиммунными заболеваниями (сифилитической инфекцией, COVID-19, туберкулезом, акне, красным плоским лишаем, мигренью, неаллергической бронхиальной астмой и пр.), о влиянии HLA на степень тяжести и прогноз этих патологий [4–9].

Пристальное внимание в последние десятилетия уделяется взаимосвязи главного комплекса гистосовместимости HLA и различных пузырьных дерматозов. В зарубежной литературе имеются данные о подобной ассоциации генов (HLA) с патогенезом ВП. Так, в метаанализе, опубликованном L. Yan и соавт. в Британском журнале дерматологии в 2012 г. и включившем 18 непотворяющихся исследований по всему миру, утвержда-

ется, что HLA-DRB1*04, DRB1*08 и DRB1*14 являются статистически значимыми факторами восприимчивости к ВП, а DRB1*07 и DRB1*15, напротив, могут быть отрицательно связаны с данным дерматозом. В настоящее время накопилось немало данных по всему миру об изучении ассоциации HLA и ВП. HLA-A*10, DRB1*14 и DRB1*0402 — аллели, которые наиболее часто встречаются у пациентов с ВП во Франции, Испании, Словакии, Болгарии, Италии, Израиле, Германии, Бразилии и странах Северной Америки [10–15].

Самое крупное исследование об ассоциативных связях генов главного комплекса гистосовместимости HLA и ВП выполнено в Китае S.Y. Zhang и соавт. в 2019 г. Обследовано 365 пациентов с вульгарной и 104 больных с листовидной пузырчаткой, а также 1105 здоровых из контрольной группы. Авторы идентифицировали специфические аллели для вульгарной (HLA-DRB1*0406 и HLA-DRB1*1401) и листовидной (HLA-DQB1*0302) пузырчатки, тогда как HLA-DQB1*0503 оказался характерным аллелем для этих двух заболеваний [16].

О.Ю. Олисовой и соавт. в 2024 г. были опубликованы новые данные о распределении аллелей HLA-DRB1 и DQB1 у пациентов с ВП в российской популяции на примере 86 пациентов. Полученные данные выявили предрасполагающие к развитию ВП генетические маркеры: HLA-DRB1*4, DRB1*14, DRB1*0402, DRB1*1405, DQB1*0503. Кроме того, были выявлены аллели, обладающие отрицательной ассоциацией с ВП: HLA-DRB1*11, DRB1*16 и DRB1*3, DQB1*0301. В заключении статьи была выражена уверенность в необходимости проведения в России мультицентровых исследований на большой выборке больных (от 1000 человек и более) с целью подтверждения полученных результатов [17].

Опубликованы современные данные о генетической детерминированности БП. В Италии и Израиле была выявлена достоверная ассоциация генов HLA II класса (HLA-DQB1*0301) [18, 19]. В бразильской популяции доказана ассоциация БП с HLA-C*17, DQB1*03:01, DQA1*01:03 и DQA1*05:05 [20].

Опубликованный метаанализ R. Hesari и соавт. в 2023 г. продемонстрировал данные пяти крупномасштабных исследований с участием более 700 пациентов с БП, которых сравнивали с 2500 здоровыми лицами. Полученные данные указывают на выявленную ассоциативную связь аллели HLA-DQA1 с БП. Так, HLA-DQA1*0505 ассоциирован с БП, а HLA-DQA1*0201 играет протективную роль [21].

Поиск новых предикторов развития ВП, БП и ДСП позволит выявить пациентов из группы риска по развитию перечисленных пузырьных дерматозов и в России, а также пациентов, обладающих повышенной устойчивостью к данной группе заболеваний (у ближайших родственников больных, а в перспективе — и в общей популяции населения для составления индивидуальных идентификаторов предрасположенности и устойчивости к тем или иным заболеваниям). Изучение HLA-ассоциаций с различными заболеваниями, включая пузырьные дерматозы, открывает новые перспективы в понимании патогенетических механизмов заболеваний, в том числе возможной ключевой роли в развитии и прогрессировании тех или иных патологических процессов.

Цель исследования — установить ассоциативную связь генов гистосовместимости HLA II класса с пузырьными дерматозами на примере ВП, БП и ДСП.

Методы

Дизайн исследования

В проспективное открытое, простое, сравнительное научное исследование был включен 101 больной с перечисленными выше пузырьными дерматозами. Исследование проводилось с 2017 по 2023 г. Диагноз у каждого больного верифицировался на основании клинических признаков заболевания, анамнестических сведений, а также в соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества дерматовенерологов и косметологов по диагностике и лечению дерматологических заболеваний (2016 г.): проведенным цитологическим исследованием (нахождение клеток Тцанка); данными гистологического исследования; реакцией непрямой иммунофлюоресценции (определение иммуноглобулинов класса G в периферической крови); иммуноферментным анализом (аутоантитела к десмоглеину-1 и десмоглеину-3, антитела к антигену БП BP180 и гликопротеину внутренней пластинки полудесмосомы BP230) [22]. Уровень формирования пузырей определяли путем гистологического исследования. Осуществляли типирование генов гистосовместимости HLA методом полимеразной цепной реакции с набором специфичных для последовательностей праймеров (NPF DNA-Technology, Москва), типировали гены гистосовместимости HLA II класса (DRB1, DQA1, DQB1).

Первоначально определяли ассоциации носительства генов HLA с развитием пузырных дерматозов у всех включенных в исследование больных независимо от нозологической формы болезни. После этого определяли ассоциации носительства генов HLA с развитием пузырных дерматозов у всех включенных в исследование больных в зависимости от пола. Далее определяли эти же ассоциации в зависимости от уровня расположения пузыря. Наконец определяли эти ассоциации в зависимости от нозологической формы отдельно для больных ВП, ДСП и БП.

Частоту встречаемости изучавшихся HLA-генов определяли как соотношение индивидов, несущих ген, к общему числу обследованных в группе [23]. Результаты представлены в относительных величинах. Частоты носительства сравнивались с использованием критерия

хи-квадрат (χ^2). При числе наблюдений в группе ≤ 5 для критерия χ^2 применяли точный критерий Фишера.

Для определения степени ассоциации отдельных групп и нозологий пузырных дерматозов с иммуногенетическими параметрами рассчитывался критерий относительного риска (RR) [24]. Кроме того, учитывались этиологические (EF) и профилактические (PF) фракции.

Критерии соответствия

Критерии включения. Пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 90 лет с верифицированными диагнозами пузырных дерматозов (ВП, ДСП и БП) в стадии обострения и ремиссии.

Критерии не включения. Пациенты, недееспособные, страдающие психическими расстройствами, с наличием тяжелой сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, имеющие инфекционные заболевания (сифилис, ВИЧ, гепатиты В и С, туберкулез), страдающие алкоголизмом, наркоманией; беременные и кормящие женщины, не подписавшие информированное добровольное согласие на участие в исследовании, а также пациенты, не изъявившие желание участвовать в исследовании по каким-либо причинам.

Описание исследования

В исследование включено больных с ВП — 49 человек, с БП — 28 и с ДСП — 24. Средний возраст обследованных больных составил $63 \pm 15,53$ года. Давность заболевания — от 1 до 27 лет. Мужчины — 33 (32,67%); женщины — 68 (67,33%).

Среди пациентов были выделены следующие группы: I группа (общая) — все обследованные ($n = 101$); II группа — больные с интраэпидермальным расположением пузырей ($n = 73$); III группа — больные с субэпидермальным расположением пузырей ($n = 28$); IV группа — больные с ВП ($n = 49$); V группа — больные с ДСП ($n = 24$); VI группа — больные с БП ($n = 28$). Контрольные группы при исследовании генов гистосовместимости HLA II класса составили: HLA-DRB1 — 103 человека без пузырных дерматозов; HLA-DQA1 — 610 человек; HLA-DQB1 — 103 человека. Основные характеристики обследованных групп представлены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристики обследованных лиц
Table 1. Characteristics of the surveyed persons

Группы обследованных	Всего, n	Мужчины, n (%)	Женщины, n (%)	Возраст, лет	Давность заболевания, годы
Вульгарная пузырчатка	49	15 (30,6)	34 (69,4)	36–89	1–27
Доброкачественная семейная пузырчатка	24	8 (33,3)	16 (66,7)	35–68	2–21
Буллезный пемфигOID	28	10 (35,7)	18 (64,3)	57–83	1–3
Интраэпидермальное расположение пузырей (вульгарная пузырчатка, доброкачественная семейная пузырчатка)	73	23 (31,5)	50 (68,5)	35–89	1–27
Субэпидермальное расположение пузырей (буллезный пемфигOID)	28	11 (39,3)	17 (60,7)	57–83	1–3
Контрольная группа (лица без пузырных дерматозов) при исследовании генов HLA-DRB1 и HLA-DQB1	103	35 (33,9)	68 (66,1)	50–85	Неприменимо
Контрольная группа (лица без пузырных дерматозов) при исследовании генов HLA-DQA1	610	250 (40,9)	380 (59,1)	42–80	Неприменимо

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России № 15/2017 от 18.04.2017 и № 04/2023 от 20.02.2023. Все пациенты были подробно проинформированы о целях и задачах работы, каждый подписал информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ

Статистический анализ и расчет выполнены с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и статистического пакета для социальных наук (SPSS) версии 22.0 (IBM Inc., «Армонк», Нью-Йорк).

Результаты

Определение ассоциации генов HLA II класса с развитием пузырных дерматозов

Анализ полиморфизма генов локуса DRB1 в общей группе больных с пузырными дерматозами выявил значительное преобладание частоты встречаемости генов гистосовместимости DRB1*3 (10,89% у больных против 0% в контрольной группе; $\chi^2 = 9,82$; $RR = 26,30$; $p = 0,00033$); DRB1*4 (35,64% против 20,39%; $\chi^2 = 5,16$; $RR = 2,14$; $p < 0,05$); DRB1*14 (11,88% против 1,94%; $\chi^2 = 6,40$; $RR = 5,67$; $p < 0,01$); DRB1*16 (10,89% против 1,94%; $\chi^2 = 5,43$; $RR = 5,16$; $p = 0,01$). Вероятность развития пузырных дерматозов (ВП, ДСП, БП) у носителей генов DRB1*3, DRB1*4, DRB1*14, DRB1*16 повышается соответственно в 26, 2, почти в 6 и 5 раз. Кроме того, было выявлено протективное действие генов DRB1*15

(12,87% против 36,89%; $\chi^2 = 14,44$; $RR = 0,26$; $p < 0,001$) и DRB1*17 (0% против 14,56%; $p < 0,001$), означающее, что указанные аллели обладают отрицательной ассоциацией в отношении возникновения пузырных дерматозов у носителей данных генов гистосовместимости (табл. 2). Необходимо отметить, что HLA-DRB1*13 и HLA-DRB1*14 кодируют серотип DR6; HLA-DRB1*15 и HLA-DRB1*16 — серотип DR2; HLA-DRB1*17 — серотип DR3.

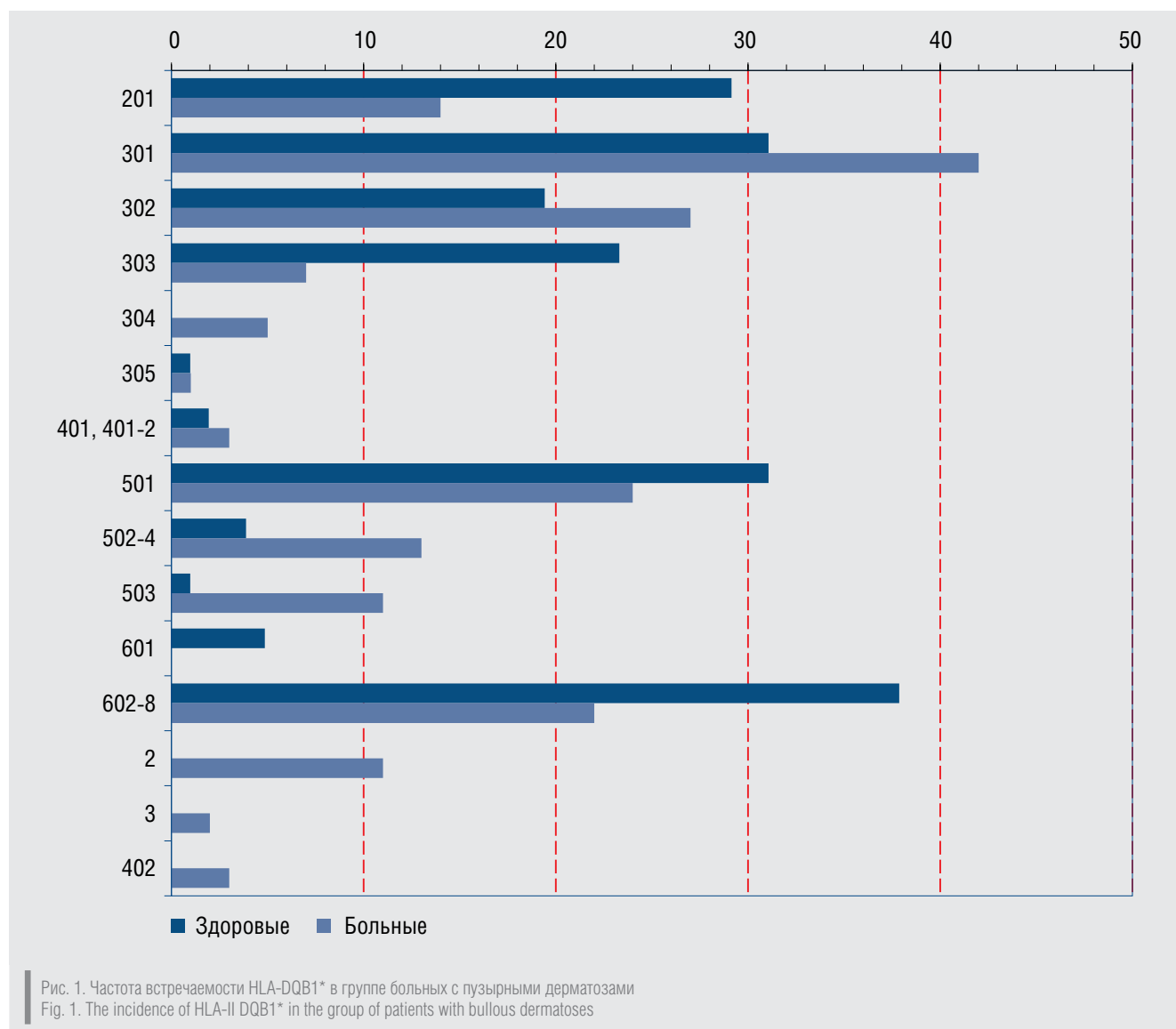
По локусу DQB1 в общей группе больных с пузырными дерматозами выявлено значительное преобладание частоты встречаемости генов гистосовместимости DQB1*502-4 (13,00% против 3,88% в контрольной группе; $\chi^2 = 4,37$; $RR = 3,41$; $p < 0,05$); DQB1*503 (11,00% против 0,97%; $\chi^2 = 7,46$; $RR = 8,78$; $p < 0,05$); DQB1*02 (11,00% против 0%; $\chi^2 = 9,93$; $RR = 26,60$; $p < 0,0003$) и DQB1*304 (5,00% против 0%; $\chi^2 = 3,40$; $RR = 11,92$; $p < 0,05$). Стоит отметить, что у носителей генов гистосовместимости DQB1*304, DQB1*502-4, DQB1*503 и DQB1*02 вероятность дебюта пузырных дерматозов (ВП, ДСП, БП) повышается соответственно в 11,9; 3,4; 8,8 и 26,6 раза. Помимо этого, было выявлено превентивное действие генов DQB1*201 (14,00% против 29,13% в контрольной группе; $\chi^2 = 5,98$; $RR = 0,40$; $p < 0,05$); DQB1*303 (7,00% против 23,30%; $\chi^2 = 9,20$; $p < 0,01$); DQB1*602-8 (22,00% против 37,86%; $\chi^2 = 5,34$; $RR = 0,47$; $p < 0,05$) (рис. 1).

По локусу DQA1 в общей группе больных с пузырными дерматозами выявлено лишь преобладание частоты встречаемости гена DQA1*0301 (40,00% у больных про-

Таблица 2. Частота встречаемости HLA-DRB1* в общей группе больных с пузырными дерматозами
Table 2. Frequency of occurrence of HLA-DRB1* in the group of patients with bullous dermatoses

Гены HLA	Частота встречаемости				χ^2	RR	EF	PF	p
	В контрольной группе (n = 103)		В группе больных (n = 101)						
	абс.	%	абс.	%					
DRB1*									
1	32	31,07	22	21,78	1,81	0,62		0,12	> 0,05
3	0	0,00	11	10,89	9,82	26,30	0,11		< 0,001
4	21	20,39	36	35,64	5,16	2,14	0,19		0,019
7	31	30,10	18	17,82	3,57	0,51		0,15	> 0,05
8	6	5,83	7	6,93	0,01	1,19			> 0,05
9	2	1,94	4	3,96	0,19	1,87			> 0,05
10	2	1,94	1	0,99	0,00	0,61		0,01	> 0,05
11	26	25,24	24	23,76	0,02	0,93		0,02	> 0,05
12	5	4,85	9	8,91	0,76	1,84			> 0,05
13 (DR6)	14	13,59	19	18,81	0,68	1,46			> 0,05
14 (DR6)	2	1,94	12	11,88	6,40	5,67	0,1		< 0,01
15 (DR2)	38	36,89	13	12,87	14,44	0,26		0,27	< 0,001
16 (DR2)	2	1,94	11	10,89	5,43	5,16	0,09		< 0,01
17 (DR3)	15	14,56	0	0,00	13,81	0,03		0	< 0,0001

Примечание. В данной и последующих таблицах достоверные различия выделены полужирным.
Note. This and the following tables have significant differences in bold.



тив 29,02% в контрольной группе; $\chi^2 = 4,38$; $RR = 1,64$; $p < 0,05$) (табл. 3).

Определение ассоциации генов HLA II класса с развитием пузырных дерматозов в соответствии с гендерным распределением больных

При анализе гендерных особенностей распределения генов HLA II класса в контрольной группе мужчины и женщины были объединены в связи с тем, что в группе контроля различий в распределении генов HLA по гендерному признаку выявлено не было.

У мужчин с пузырными дерматозами (ВП, ДСП, БП) ассоциативные связи генов гистосовместимости DRB1*, DQB1*, DQA1* распределились следующим образом (табл. 4).

Ген гистосовместимости DRB1*3 значительно преобладал у больных мужчин по сравнению со здоровыми (9,09% против 0% в контрольной группе; $\chi^2 = 5,82$; $RR = 23,75$; $p = 0,01$). Кроме того, была определена ассоциация с геном гистосовместимости DRB1*14(DR6) (1,94% в контрольной группе против 12,12% среди больных; $\chi^2 = 3,96$; $RR = 6,2$; $p = 0,03$). Согласно показателю относительного риска RR риск раз-

вития пузырных дерматозов у мужчин — обладателей гена DRB1*3 или DRB1*14 повышается соответственно в 23,7 и 6,2 раза по сравнению с лицами, не имеющими данных генов в своем генотипе. А у мужчин — носителей гена DQB1*02 такая вероятность повышается почти в 40 раз ($\chi^2 = 12,21$; $RR = 39,95$; $p = 0,01$). Ассоциативной связи между пузырными дерматозами с генами гистосовместимости DQA1* в группе мужчин не выявлено.

У женщин (табл. 5) возникновение пузырных дерматозов (ВП, ДСП, БП) ассоциировалось с наличием аллелей DRB1*3 (11,76% против 0%; $\chi^2 = 10,21$; $RR = 29,08$; $p < 0,001$); DRB1*4 (35,29% против 20,39%; $\chi^2 = 3,96$; $RR = 2,11$; $p < 0,05$), а также DRB1*14 (11,76% против 1,94%; $\chi^2 = 5,51$; $RR = 5,70$; $p < 0,05$) и DRB1*16 (13,24% против 1,94%; $\chi^2 = 6,90$; $RR = 6,48$; $p < 0,01$). Риск развития пузырных дерматозов у женщин — обладателей генов DRB1*14 или DRB1*16 повышается соответственно в 5,7 и 6,5 раза по сравнению с лицами, не имеющими названных генов в своем генотипе. Напротив, не было зарегистрировано ни одного больного с наличием аллеля DRB1*17 (0% против 14,56% в контрольной группе; $p < 0,01$), а также определялась статистически значимая отрицательная ассоциация между наличием генов гисто-

Таблица 3. Частота встречаемости HLA-DQA1* в группе больных с пузырными дерматозами
Table 3. Frequency of occurrence of HLA-DQA1* in the group of patients with bullous dermatoses

Гены HLA	Частота встречаемости				χ^2	RR	EF	PF	p
	В контрольной группе (n = 610)		В группе больных (n = 101)						
	абс.	%	абс.	%					
DQA1*									
0101	187	30,66	30	30	0,00	0,98		0,41	> 0,05
0102	191	31,31	24	24	1,84	0,70		0,91	> 0,05
0103	101	16,56	10	10	2,33	0,58		0,88	> 0,05
0201	170	27,87	19	19	3,02	0,62		0,92	> 0,05
0301	177	29,02	40	40	4,38	1,64			< 0,05
0401	40	6,56	6	6	0,00	0,97		0,16	> 0,05
0501	239	39,18	48	48	2,42	1,43			> 0,05
0601	4	0,66	1	1	0,07	2,03	0,51		> 0,05

Таблица 4. Частота встречаемости HLA генов II класса у мужчин с пузырными дерматозами
Table 4. Frequency of HLA class II genes in a men with bullous dermatoses

Гены HLA	Частота встречаемости				χ^2	RR	EF	PF	p
	В контрольной группе (n = 103)		В группе больных (n = 33)						
	абс.	%	абс.	%					
DRB1*									
3	0	0,00	3	9,09	5,82	23,75	0,09		0,01
14 (DR6)	2	1,94	4	12,12	3,96	6,19	0,10		< 0,05
DQB1*									
02	0	0,00	5	15,15	12,21	39,95	0,15		0,01

Таблица 5. Особенности распределения HLA генов II класса у женщин с пузырными дерматозами
Table 5. Features of the distribution of HLA class II genes in women with bullous dermatoses

Гены HLA-II	Частота встречаемости				χ^2	RR	EF	PF	p
	В контрольной группе (n = 103)		В группе больных (n = 68)						
DRB1*	абс.	%	абс.	%					
3	0	0	8		10,21	29,08	0,11		< 0,001
4	21	20,39	24	35,29	3,96	2,11	0,19		< 0,05
7	31	30,1	9	13,24	5,59	0,37		0,19	< 0,05
14 (DR6)	2	1,94	8	11,76	5,51	5,70	0,10		< 0,05
15 (DR2)	38	36,89	7	10,29	13,61	0,21		0,28	< 0,001
16 (DR2)	2	1,94	9	13,24	6,9	6,48	0,11		< 0,01
17 (DR3)	15	14,56	0	0,00	9,11	0,042		0	< 0,001
DQB1*									
201	30	29,13	9	13,43	4,80	0,39		0,17	< 0,05
303	24	23,3	5	7,46	6,12	0,29		0,16	< 0,05
502-4	4	3,88	10	14,93	5,17	4,04	0,11		< 0,05
503	1	0,97	7	10,45	6,15	8,47	0,09		< 0,01
602-8	39	37,86	14	20,9	4,69	0,44		0,21	< 0,05
02	0	0	6	8,96	7,11	21,87	0,08		< 0,01

совместимости DRB1*7 (13,24% против 30,10%; $\chi^2 = 5,59$; $RR = 0,37$; $p < 0,05$); DRB1*15 (10,29% против 36,89%; $\chi^2 = 13,61$; $RR = 0,21$; $p < 0,001$) и формированием пузырных дерматозов, т.е. данные аллели снижают риск возникновения ряда пузырных дерматозов (ВП, ДСП, БП).

Необходимо отметить, что не выявлено ассоциации между аллелями HLA-DQA1* и возникновением пузырных дерматозов у обследованных женщин.

Напротив, применительно к аллелям HLA-DQB1* отмечена положительная ассоциация генов гистосовместимости DQB1*502-4 (14,93% против 3,88%; хи квадрат = 5,17; $RR = 4,04$; $p < 0,05$); DQB1*503 (10,45% против 0,97%; $\chi^2 = 6,15$; $RR = 8,47$; $p < 0,01$) и DQB1*02 (8,96% против 0%; $\chi^2 = 7,11$; $RR = 23,35$; $p < 0,01$). Таким образом, у женщин — носителей аллелей DQB1*502-4, DQB1*503 и DQB1*02 риск пузырных дерматозов (ВП, ДСП, БП) повышается соответственно в 4,0; 8,5 и 21,9 раза. Кроме того, была определена протективная ассоциация между наличием генов гистосовместимости DQB1*201 (13,43% против 29,13%; $\chi^2 = 4,80$; $RR = 0,39$; $p < 0,05$); DQB1*303 (7,46% против 23,30%; $\chi^2 = 6,12$; $RR = 0,29$; $p < 0,05$) и DQB1*602-8 (20,90% против 37,86%; $\chi^2 = 4,69$; $RR = 0,44$; $p < 0,05$) (см. табл. 5). Ассоциативной связи между пузырными дерматозами и генами гистосовместимости DQA1* в группе женщин не выявлено.

Для упрощения сравнения результатов исследования между группами пациентов (все больные, мужчины, женщины) полученные данные по генам DRB1* сопоставлены в табл. 6.

Определение ассоциации генов HLA II класса с развитием пузырных дерматозов в зависимости от уровня формирования пузыря и связанных с этим нозологий

Характер распределения генов системы HLA II класса у больных с пузырными дерматозами в зависимости от уровня расположения пузырей представлен в табл. 7, 8.

В соответствии с информацией, отображенной в табл. 7, получены данные о наличии ассоциативной связи между интраэпидермальным расположением пузырей при ВП и ДСП и генами DRB1*3 (9,59% против 0%; $\chi^2 = 7,93$; $RR = 23,35$; $p < 0,01$); DRB1*4 (36,99% против 20,39%; $\chi^2 = 5,13$; $RR = 2,27$; $p < 0,05$); DRB1*14 (15,07% против 1,94%; $\chi^2 = 8,93$; $RR = 7,47$; $p < 0,01$), DRB1*16 (13,70% против 1,94%; $\chi^2 = 7,54$; $RR = 6,71$; $p < 0,01$). Сделан вывод о том, что у носителей генов DRB1*, DRB1*4, DRB1*14 и DRB1*16 вероятность появления интраэпидермальных пузырных дерматозов (ВП, ДСП) повышается соответственно в 23,3; 2,3; 7,5 и 6,7 раза. Также была выявлена отрицательная ассоциация в отношении формирования интраэпидермальных пузырных дерматозов для пациентов — носителей генов DRB1*15 ($\chi^2 = 10,45$; $RR = 0,28$; $p < 0,01$) и DRB1*17 ($\chi^2 = 9,82$; $RR = 0,04$; $p < 0,001$).

Что касается локуса HLA-DQB1*, была выявлена положительная ассоциация интраэпидермальных пузырных дерматозов и генов DQB1*0502-4 (13,70% против 0,97%; $\chi^2 = 9,74$; $RR = 11,30$; $p < 0,001$), DQB1*503 (13,70% против

Таблица 6. Сравнение результатов исследования в группах пациентов (все больные, мужчины, женщины)
Table 6. Comparison of the results of the study in groups of patients (all patients, men, women)

Гены HLA-II	Частота встречаемости							
	Контрольная группа		Все больные (n = 101)		Мужчины (n = 33)		Женщины (n = 68)	
DRB1*	103	%	101	%	33	%	68	%
1	32	31,07	22	21,78	5	15,15	17	25,00
2	0	0	11	11,00 [†]	5	15,15**	6	8,96**
3	0	0,00	11	10,89 [†]	3	9,09**	8	11,76 [†]
4	21	20,39	36	35,64*	12	36,36	24	35,29*
7	31	30,10	18	17,82	9	27,27	9	13,24*
8	6	5,83	7	6,93	1	3,03	6	8,82
9	2	1,94	4	3,96	1	3,03	3	4,41
10	2	1,94	1	0,99	1	3,03	0	0,00
11	26	25,24	24	23,76	6	18,18	18	26,47
12	5	4,85	9	8,91	3	9,09	6	8,82
13 (DR6)	14	13,59	19	18,81	8	24,24	11	16,18
14 (DR6)	2	1,94	12	11,88**	4	12,12*	8	11,76*
15 (DR2)	38	36,89	13	12,87 [†]	6	18,18	7	10,29 [†]
16 (DR2)	2	1,94	11	10,89**	2	6,06	9	13,24**
17 (DR3)	15	14,56	0	0,00 ^{††}	0	0,00*	0	0,00 [†]
DQA1*0301	177	29,02	40	40,00*	14	42,42	26	38,81

Примечание. Статистически значимые различия от контрольной группы: * — при $p < 0,05$; ** — при $p \leq 0,01$; [†] — при $p < 0,001$; ^{††} — при $p < 0,0001$.
Note. Statistically significant differences from the control group: * — at $p < 0,05$; ** — at $p < 0,01$; [†] — at $p < 0,001$; ^{††} — at $p < 0,0001$.

Таблица 7. Характер распределения генов HLA II класса у больных с интраэпидермальным расположением пузырей
Table 7. The nature of the distribution of HLA class II genes in patients with intraepidermal bullas

Гены HLA	Частота встречаемости				χ^2	RR	EF	PF	p
	В контрольной группе (n = 103)		В группе больных (n = 73)						
DRB1*	абс.	%	абс.	%					
3	0	0	7	9,59	7,93	23,35	0,09		< 0,01
4	21	20,39	27	36,99	5,13	2,27	0,21		< 0,05
14 (DR6)	2	1,94	11	15,07	8,93	7,47	0,13		< 0,01
15 (DR2)	38	36,89	10	13,70	10,45	0,28		0,26	< 0,01
16 (DR2)	2	1,94	10	13,70	7,54	6,71	0,12		< 0,01
17 (DR3)	15	14,56	0	0,00	9,83	0,04		0	< 0,001
DQB1*	30	29,13	7	9,59	8,68	0,27		0,20	< 0,01
201	24	23,3	5	6,85	7,25	0,26		0,16	< 0,01
303	4	3,88	11	15,07	5,50	4,07	0,11		< 0,05
0502-4	1	0,97	10	13,70	9,74	11,30	0,13		< 0,001
503	0	0	10	13,70	12,51	34,23	0,13		< 0,001
02	0	0	7	9,59	7,93	23,35	0,09		< 0,01

Таблица 8. Характер распределения генов HLA II класса у больных с субэпидермальным расположением пузырей (буллезный пемфигоид)
Table 8. The nature of the distribution of HLA class II genes in patients with subepidermal bullas (bullous pemphigoid)

Гены HLA	Частота встречаемости				χ^2	RR	EF	PF	p
	В контрольной группе (n = 115)		В группе больных (n = 28)						
DRB1*	абс.	%	абс.	%					
3	0	0,00	4	14,29	10,74	38,02	0,14		<0,01
15 (DR2)	38	36,89	3	10,71	5,85	0,23		0,26	0,01
17 (DR3)	15	14,56	0	0,00	3,28	0,10		0,00	<0,05
DQA1*	610	%	27	%					>0,05
0103	101	16,56	0	0,00	4,14	0,09		0,00	0,01
DQB1*	103	100	27	100,00					>0,05
301	32	31,07	16	59,26	6,14	3,16	0,41		<0,05
304	0	0,00	2	7,41	3,63	20,29	0,07		<0,05
602-8	39	37,86	2	7,41	7,83	0,16		0,28	<0,01
402	0	0,00	2	7,41	3,63	20,29	0,07		<0,05

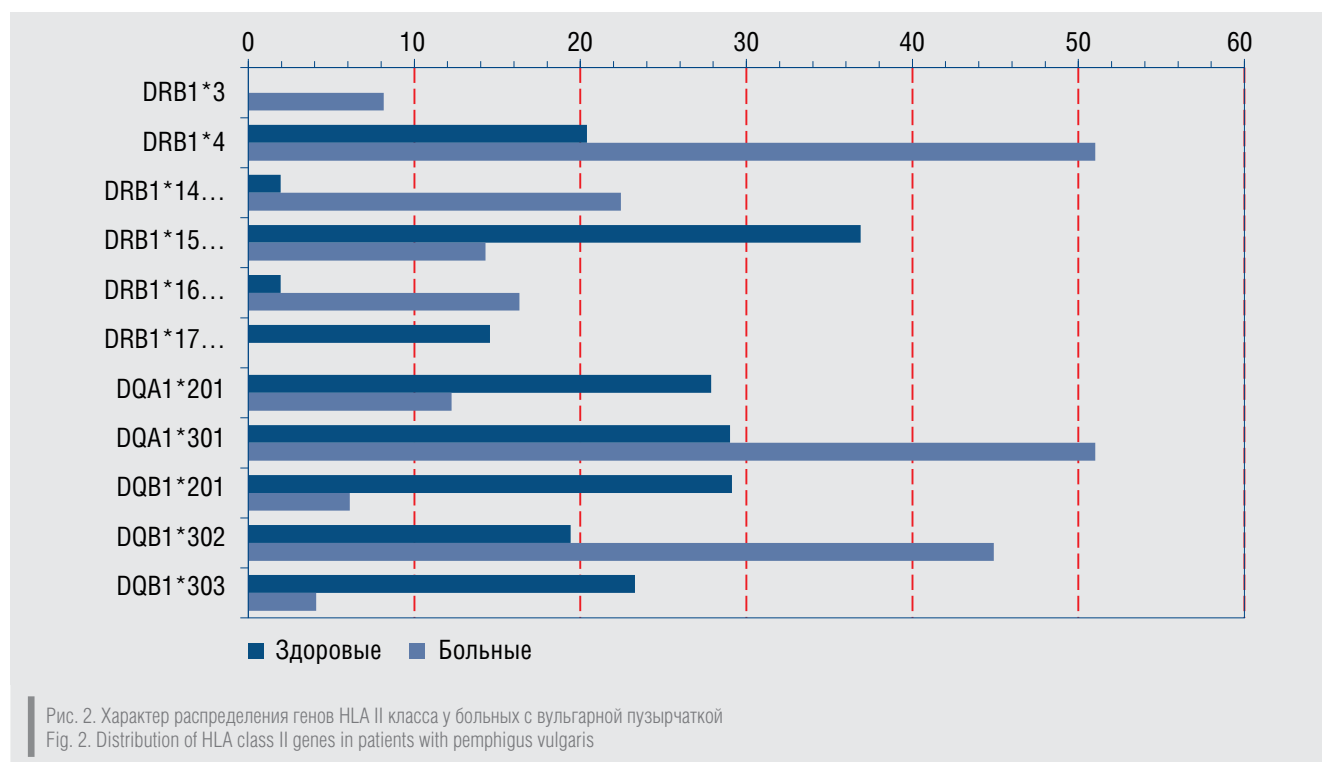
0%; $\chi^2 = 12,51$; $RR = 34,23$; $p < 0,001$) и DQB1*02 (9,59% против 0%; $\chi^2 = 7,93$; $RR = 23,35$; $p < 0,01$) и отрицательная ассоциация у обладателей генов DQB1*201 (6,85% против 23,30%; $\chi^2 = 7,25$; $RR = 0,26$; $p < 0,01$) и DQB1*303 (6,85% против 23,30%; $\chi^2 = 5,50$; $RR = 4,07$; $p < 0,05$).

Не выявлено достоверной ассоциации между интраэпидермальными пузырьными дерматозами и генами гистосовместимости HLA-DQA1*.

При анализе ассоциативных связей генов гистосовместимости HLA II класса с пузырьными дерматозами

с интраэпидермальным расположением пузырей были обнаружены нижеприведенные взаимосвязи (рис. 2).

Выявлена ассоциативная связь ВП и генов гистосовместимости DRB1*3 (8,16% против 0% в группе контроля; $\chi^2 = 5,74$; $RR = 20,47$; $p = 0,01$), DRB1*4 (51,02% против 20,39%; $\chi^2 = 13,35$; $RR = 3,99$; $p < 0,001$), DRB1*14 (22,45% против 1,94%; $\chi^2 = 15,33$; $RR = 12,13$; $p < 0,001$), DRB1*16 (16,33% против 1,94%; $\chi^2 = 8,96$; $RR = 8,32$; $p < 0,01$). Сделан вывод о том, что у носителей генов DRB1*3, DRB1*4, DRB1*14 и DRB1*16 вероятность появ-



ления ВП повышается соответственно в 20,5; 4,0; 12,13 и 8,3 раза. Выявлена протективная роль в формировании ВП у пациентов — носителей генов DRB1*17 (0% против 14,56% у группы контроля; $\chi^2 = 6,37$; $RR = 0,05$; $p < 0,01$) и DRB1*15 ($\chi^2 = 7,09$; $RR = 0,3$; $p < 0,01$).

Ген HLA-DQB1*302 показал положительную ассоциативную связь с ВП (44,90% против 19,42%; $\chi^2 = 9,54$; $RR = 3,33$; $p < 0,01$). Обращает на себя внимание отрицательная ассоциация генов DQB1*201 (6,12% против 29,13%; $\chi^2 = 9,03$; $RR = 0,18$; $p = 0,001$) и DQB1*303 (4,08% против 23,30%; $\chi^2 = 7,35$; $RR = 0,17$; $p < 0,01$).

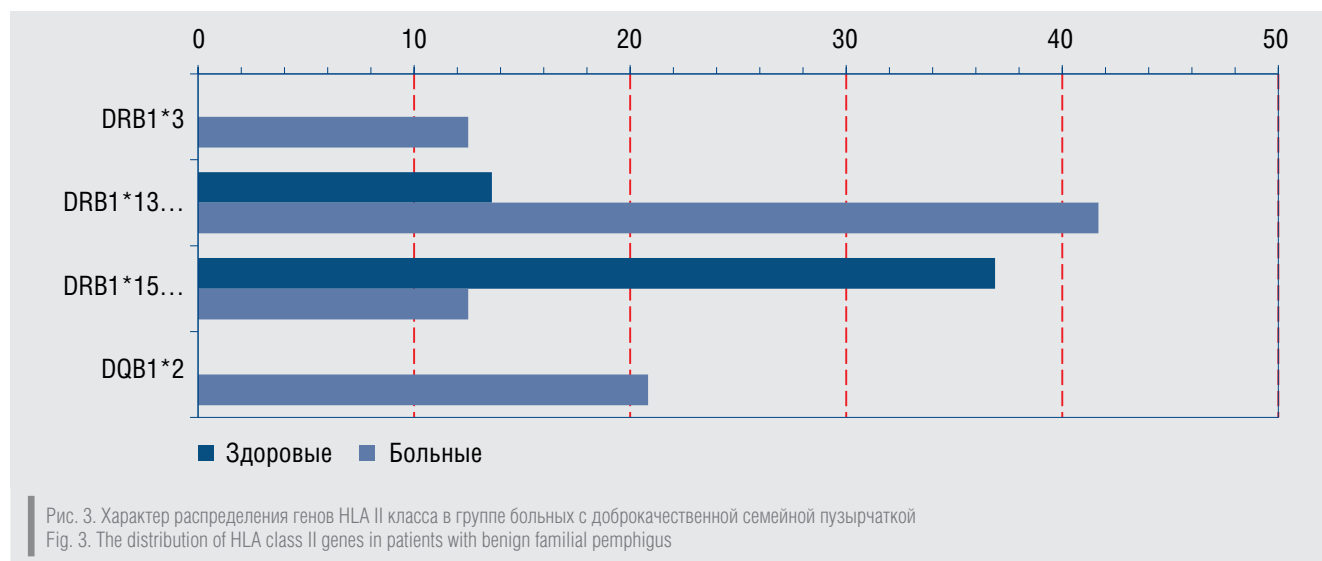
Ген гистосовместимости HLA-DQA1*0201 (12,24% у больных против 27,87%; $\chi^2 = 4,89$; $RR = 0,39$; $p < 0,05$) имеет отрицательную ассоциацию с ВП, а ген HLA-DQA1*0301 — ассоциативную связь (51,02% против 29,02%; $\chi^2 = 9,32$; $RR = 2,54$; $p < 0,01$).

Показатели, представленные на рис. 3, демонстрируют ассоциативную связь ДСП с генами гистосовместимости DRB1*3 (12,50% против 0%; $\chi^2 = 8,32$; $RR = 33,70$; $p < 0,01$) и DRB1*13 (41,67% против 13,59%; $\chi^2 = 8,26$; $RR = 4,47$; $p < 0,01$), тогда как ген DRB1*15 (12,50% против 36,89%; $\chi^2 = 4,24$; $RR = 0,28$; $p < 0,05$) имеет отрицательную ассоциативную связь.

Ген HLA-DQB1*02 имеет ассоциативную связь с ДСП (20,83% против 0% в группе контроля; $\chi^2 = 17,17$; $RR = 58,39$; $p < 0,001$). Вероятность развития ДСП у носителя данного гена повышена более чем в 17 раз.

Ассоциативной связи между ДСП и генами гистосовместимости DQA1* не выявлено.

Определена положительная ассоциация субэпидермального расположения пузырей при БП с геном гистосовместимости DRB1*3 (14,29% против 0%; $\chi^2 = 10,74$;



$RR = 38,02$; $p < 0,01$). У носителей данного гена вероятность развития субэпидермального расположения пузырей повышается в 38 раз. Отмечена отрицательная ассоциация генов DRB1*15 (10,71% против 36,89%; $\chi^2 = 5,85$; $RR = 0,23$; $p = 0,01$) и DRB1*17 (0% против 14,56%; $\chi^2 = 3,28$; $RR = 0,10$; $p < 0,05$).

Применительно к локусу HLA-DQB1* связь субэпидермальных пузырных дерматозов была не столь заметно выражена, но связь с рядом генов обращает на себя внимание: DQB1*301 (59,26% против 31,07%; $\chi^2 = 6,14$; $RR = 3,16$; $p < 0,05$), DQB1*304 (7,41% против 0%; $\chi^2 = 3,63$; $RR = 20,29$; $p < 0,05$) и DQB1*402 (7,41% против 0%; $\chi^2 = 3,63$; $RR = 20,29$; $p < 0,05$). Напротив, протективная роль DQB1*602-8 достаточно значительна (7,41% против 37,86%; $\chi^2 = 7,83$; $RR = 0,16$; $p < 0,01$).

Ген гистосовместимости HLA-DQA1*0103 (0% против 16,56%; $\chi^2 = 4,14$; $RR = 0,09$; $p = 0,01$) продемонстрировал отрицательную ассоциацию с субэпидермальным расположением пузырей при пузырных дерматозах (см. табл. 8).

Для упрощения сравнения результатов исследования в группах с различными нозологиями (БП, ВП, ДСП) полученные данные были сопоставлены в табл. 9.

Статистически значимые данные, полученные в описываемом исследовании, систематизированы в табл. 10.

Обсуждение

В последние десятилетия вопросы взаимосвязи генов главного комплекса гистосовместимости HLA и различных заболеваний являются предметом активных дискуссий. В проведенном нами исследовании

подтверждены данные об ассоциации генов гистосовместимости HLA II класса с пузырными дерматозами. Сопоставляя данные, полученные коллегами из-за рубежа (американской, китайской, бразильской, болгарской, израильской и других популяций пациентов) от носителей больных с пузырными дерматозами, можно выделить сходные ассоциации в популяции пациентов Российской Федерации. Однако имеются и отличия, что вполне объяснимо. Частота встречаемости тех или иных ассоциаций с носительством генов HLA демонстрирует их широкое разнообразие в связи с демографическими факторами, естественным отбором, био-разнообразием HLA на разных континентах. В 2023 г. E. Arrieta-Bolaños и соавт. опубликовали результаты совместной работы немецких и мексиканских генетиков, где сравнили карту HLA мира в зависимости от особенностей HLA в 200 мировых популяциях и выявили различные закономерности присутствия генов HLA I и II классов. Выявлено сильное влияние представительства населения на распределение групп аллелей HLA. В целом отмечено прогрессирующее сокращение разнообразия генов HLA от африканских до океанических и коренных американских популяций [25].

В нашем исследовании у пациентов с ВП в российской популяции статистически достоверно чаще выявлялись те же сходные аллели, что и ассоциированные с ВП в других странах: DRB1*04, DRB1*14 (Италия, Сардиния, Испания, Словакия, Франция, Бразилия, Болгария) [26–31]. По аллелям DRB1*04, DRB1*14, а также по DQB1*0302 и DQB1*0503 у нас совпали данные, полученные ранее в российской популяции и у пациентов из Бразилии, Словакии и Израиля [17, 29, 30, 32]. В исследовании О.Ю. Олисовой и соавт., помимо вы-

Таблица 9. Частота встречаемости аллелей HLA II класса в общей группе больных пузырными дерматозами и у больных с различными нозологиями (буллезным пемфигиомом, вульгарной пузырчаткой, доброкачественной семейной пузырчаткой)
Table 9. The frequency of occurrence of HLA II class alleles in the general group of bullous dermatoses patients and in patients with various nosologies (bullous pemphigoid, pemphigus vulgaris, benign familial pemphigus)

HLA-гены	Лица без пузырных дерматозов		Больные							
			Все		С буллезным пемфигиомом		С вульгарной пузырчаткой		С доброкачественной семейной пузырчаткой	
	103	%	101	%	28	%	49	%	24	%
DRB1*										
1	32	31,07	22	21,78	5	17,86	13	26,53	4	16,67
3	0	0,00	11	10,89	4	14,29	4	8,16	3	12,50
4	21	20,39	36	35,64	9	32,14	25	51,02	2	8,33
7	31	30,10	18	17,82	5	17,86	6	12,24	7	29,17
8	6	5,83	7	6,93	5	17,86	2	4,08	0	0,00
9	2	1,94	4	3,96	1	3,57	1	2,04	2	8,33
10	2	1,94	1	0,99	0	0,00	0	0,00	1	4,17
11	26	25,24	24	23,76	9	32,14	10	20,41	5	20,83
12	5	4,85	9	8,91	3	10,71	2	4,08	4	16,67
13 (DR6)	14	13,59	19	18,81	5	17,86	4	8,16	10	41,67
14 (DR6)	2	1,94	12	11,88	1	3,57	11	22,45	0	0,00
15 (DR2)	38	36,89	13	12,87	3	10,71	7	14,29	3	12,50
16 (DR2)	2	1,94	11	10,89	1	3,57	8	16,33	2	8,33
17 (DR3)	15	14,56	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Таблица 10. Ассоциации HLA II класса, полученные в исследовании пациентов с пузырными дерматозами
Table 10. HLA II class associations obtained in a study of patients with bullous dermatoses

Группы пациентов	Аллели HLA				
	Ассоциированные	RR	p	Протективные	p
Общая (пузырные дерматозы)	DRB1*3	26,30	< 0,001	DRB1*15	< 0,001
	DRB1*14	5,67	< 0,01	DRB1*17	< 0,001
	DRB1*16	5,16	< 0,01		
	DRB1*4	2,14	< 0,05		
	DQB1*02	26,60	< 0,001	DQB1*201	< 0,05
	DQB1*304	11,92	< 0,05	DQB1*303 DQB1*602-8	< 0,01
	DQB1*503	8,78	< 0,01		< 0,05
	DQB1*502-4	3,41	< 0,05		
Мужчины (пузырные дерматозы)	DRB1*3	23,75	< 0,01		
	DRB1*14	6,19	< 0,05		
	DQB1*02	39,95	< 0,01		
Женщины (пузырные дерматозы)	DRB1*3	29,08	< 0,001	DRB1*17	< 0,001
	DRB1*4	2,11	< 0,05	DRB1*7	< 0,05
	DRB1*14	5,70	< 0,05	DRB1*15	< 0,001
	DRB1*16	6,48	< 0,01		
	DQB1*02	23,35	< 0,01	DQB1*201, DQB1*303 DQB1*602-8	< 0,05
	DQB1*502-4	4,04	< 0,05		< 0,05
	DQB1*503	8,47	< 0,01		< 0,05
Интраэпидермальные пузырные дерматозы	DRB1*3	23,35	< 0,01	DRB1*15	< 0,01
	DRB1*4	2,27	< 0,05	DRB1*17	< 0,001
	DRB1*14	7,47	< 0,01		
	DRB1*16	6,71	< 0,01		
	DQB1*0502-4	11,30	< 0,001	DQB1*201	< 0,01
	DQB1*503	34,23	< 0,001	DQB1*303	< 0,05
	DQB1*02	23,35	< 0,01		
Субэпидермальные пузырные дерматозы	DRB1*3	38,02	< 0,01	DRB1*15	0,01
				DRB1*17	< 0,05
	DQB1*301	3,16	< 0,05	DQB1*602-8	< 0,01
	DQB1*304	20,29	< 0,05	DQA1*0103	< 0,01
	DQB1*402	20,29	< 0,05		
Вульгарная пузырчатка	DRB1*3	20,47	< 0,01	DRB1*17	< 0,01
	DRB1*4	3,99	< 0,001	DRB1*15	< 0,01
	DRB1*14	12,13	< 0,001		
	DRB1*16	8,12	< 0,01		
	DQB1*302	3,33	< 0,01	DQB1*201 DQB1*303	< 0,001
	DQA1*0301	2,54	< 0,01	DQA1*0201	< 0,01
				< 0,05	
Буллезный пемфигоид	DRB1*3	38,02	< 0,01	DRB1*15	0,01
				DRB1*17	< 0,05
	DQB1*301	3,16	0,01	DQB1*602-8	< 0,01
	DQB1*304	20,29	< 0,05	DQA1*0103	< 0,01
	DQB1*402	20,29	< 0,05		
Доброкачественная семейная пузырчатка	DRB1*3	33,69	< 0,01	DRB1*15	< 0,05
	DRB1*13	4,47	< 0,01		

шеперечисленных данных, дополнительно были выделены сходные с иностранными коллегами результаты по аллели DRB1*0402 (Италия, Испания, Бразилия, Болгария). В нашем исследовании такую ассоциацию мы не получили. Дополнительно в нашем исследовании была выявлена ассоциация с аллелями HLA-DRB1*3, DRB1*16, которая повышала вероятность развития ВП соответственно в 20,5 и 8,3 раза. Из азиатских исследователей наибольшую информативность показало крупномасштабное исследование в китайской популяции. S.Y. Zhang и соавт. было обследовано 365 пациентов с ВП в сравнении

с 604 здоровыми людьми. Полученные данные выявили ассоциации с HLA-DRB1*1401 и HLA-DRB1*0406, а протективные свойства продемонстрировали аллели DQB1*0303 и DQB1*0302 [16]. В нашем исследовании совпали данные с китайской популяцией по протективным свойствам аллеля DQB1*0303. По данным метанализа R. Hesari (2023), охватившего пять крупномасштабных исследований с общей численностью пациентов более 2500 человек из Бразилии, Китая, Германии, Ирана и Японии, были выявлены следующие ассоциации аллелей HLA с БП. Результаты показали повышенную вероятность для локусов

HLA-DQA1*05:05 (отношение шансов — 2,25; доверительный интервал — (1,80; 2,80)) и сниженную вероятность для локусов HLA-DQA1*02:01 (отношение шансов — 0,50; доверительный интервал — (0,36; 0,70)). Статистическая значимость $p < 0,05$, с низкой гетерогенностью. Это говорит о том, что HLA-DQA1*05:05 связан с повышенной восприимчивостью к БП, тогда как HLA-DQA1*02:01 — с защитой от БП [21]. По данным нашего исследования, БП чаще выявлялся у носителей генов DRB1*3 (риск увеличен более чем в 10 раз), DQB1*301 (риск повышен в 3,2 раза), DQB1*304 (риск увеличивается в 20,3 раза), DQB1*402 (риск повышен в 20,3 раза). Гены DRB1*15, DRB1*17, DQB1*602-8 и DQA1*0103 играют роль протекторов в плане развития данной нозологии.

У носителей аллелей HLA-DRB1*3, DRB1*4, DRB1*14, DRB1*16 вероятность развития пузырных дерматозов (ВП, ДСП, БП) увеличена соответственно в 26,3; 2,1; 5,7 и 5,2 раза. У обладателей генов гистосовместимости DQB1*304, DQB1*502-4, DQB1*503 и DQB1*02 вероятность появления пузырных дерматозов (ВП, ДСП, БП) возрастает соответственно в 11,9; 3,4; 8,8 и 26,6 раза. Превентивными свойствами при формировании пузырных дерматозов обладают гены DRB1*15, DRB1*17, DQB1*201, DQB1*303, DQB1*602-8. По локусу DQA1 в общей группе больных с пузырными дерматозами выявлено преобладание частоты встречаемости гена гистосовместимости DQA1*0301.

Примечательно, что HLA-DRB1*15 и HLA-DRB1*16 кодируют один и тот же серотип DR2, но в данном исследовании один из них (DRB1*16) повышает риск развития пузырных дерматозов, а другой (DRB1*15) обладает протективным эффектом.

В ходе нашего исследования было выявлено, что вероятность развития пузырных дерматозов у мужчин — обладателей аллелей DRB1*3 и DRB1*14 повышается соответственно в 23,7 и 6,2 раза, а у мужчин — носителей гена DQB1*02 — в 40 раз. В группе женщин риск возникновения пузырного дерматоза (ВП, ДСП, БП) ассоциируется с наличием аллелей DRB1*3, DRB1*16, DQB1*502-4, DQB1*503 и DQB1*02. Риск формирования пузырных дерматозов повышен в этих случаях соответственно в 5,7; 6,5; 4,0; 8,5 и 21,9 раза. Протективными свойствами у женщин обладают гены DRB1*7, DRB1*15, DQB1*201, DQB1*303, DQB1*602-8.

У носителей генов DRB1*, DRB1*4, DRB1*14 и DRB1*16 риск появления интраэпидермальных пузырных дерматозов (ВП, ДСП) повышен соответственно в 23,3; 2,3; 7,5 и 6,7 раза. У обладателей генов DQB1*0502-4, DQB1*503 и DQB1*02 вероятность интраэпидермальных пузырных дерматозов повышена соответственно в 4,1; 11,3 и 34,2 раза. Носители генов DRB1*15, DRB1*17, DQB1*201, DQB1*303 резистентны к формированию ВП и ДСП.

Риск развития пузырных дерматозов с субэпидермальным расположением пузырей повышается в 38 раз у пациентов — носителей гена DRB1*3, в 3 раза — у обладателей DQB1*301, в 20 раз — у носителей DQB1*304, в 20 раз — у обладателей DQB1*402. Протективная роль принадлежит генам DRB1*15, DRB1*17, DQB1*602-8 и DQA1*0103 при данном расположении пузырей.

Впервые в нашем исследовании было доказано, что у носителей генов DRB1*3, DRB1*13 и DQB1*02

вероятность формирования ДСП повышена соответственно в 33,7; 4,5 и 58,4 раза. Ген DRB1*15 отвечает за резистентность к возникновению ДСП. Эти данные примечательны тем, что в настоящее время появляется все больше информации о взаимосвязи многих неаутоиммунных заболеваний с HLA. Доказана ассоциация HLA с инфекционными заболеваниями (гепатитами В, С, туберкулезом, лепрой, лейшманиозом, сифилисом, COVID-19), неаллергической бронхиальной астмой, мигренью, акне, красным плоским лишаем и многими другими патологическими процессами. В связи с этим полученные данные позволяют получить новое представление о механизмах формирования патологического процесса при ДСП.

Известно, что ряд аллелей HLA способствует восприимчивости или защитному эффекту от бактериальных и вирусных инфекций [33, 34]. Это может быть связано с иммунологическими механизмами, принимающими участие в развитии ДСП. Известно, что в очагах патологического процесса при ДСП наблюдается скопление бактерий и грибов, в частности *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. Имеются опубликованные данные, где описано, что суперантигены *S. aureus*, токсин-1 синдрома токсического шока (TSST-1) и энтеротоксин В, выделяемые *S. aureus*, способны связываться с молекулой HLA II класса HLA-DR1 [35]. В наблюдательном исследовании общегеномного набора генетических вариантов у разных людей (GWAS), проведенном для выявления специфических генетических вариантов, лежащих в основе восприимчивости к инфекциям, вызванным *S. aureus*, у белых людей, выявил ассоциацию с однонуклеотидными полиморфизмами (SNP), rs4321864, расположенными в гене HLA-DRA, rs115231074 и rs35079132, расположенными в генах HLA-DRB1, которые связаны с инфекцией *S. aureus*. Данное исследование также обнаружило связь между серотипом HLA-DRB1*04 и инфекцией *S. aureus* [36]. Возможный механизм ассоциации HLA с ДСП может быть связан в том числе и с суперантигенами различных микроорганизмов, выявляемых на поверхности патологических очагов и активно участвующих в патогенезе данного заболевания.

Заключение

Установлена ассоциативная связь генов HLA II класса с пузырными дерматозами на примере ВП, БП и ДСП.

У пациентов с наследственным анамнезом, отягощенным по пузырным дерматозам, целесообразно определять предикторы данной патологии. Носителей генов гистосовместимости HLA-DRB1*3, DRB1*4, DRB1*14, DRB1*16, DQB1*304, DQB1*502-4, DQB1*503, DQB1*02 и DQA1*0301 следует относить к группе риска по развитию ВП, ДСП и БП. Наибольшее внимание следует обратить на пациентов — обладателей гена DQB1*02, так как риск возникновения пузырных дерматозов в данном случае повышен в 26 раз. Вероятность развития пузырных дерматозов у мужчин — носителей генов DRB1*14 и DQB1*02 повышается соответственно в 6,2 и 40,0 раза, у женщин — носителей DRB1*3, DQB1*02, DRB1*503, DRB1*16(DR2) — соответственно в 29,1; 21,9; 8,5 и 6,5 раза. Положительной ассоциативной связью с указанными пузырными дерматозами обладают пациенты — носители генов гистосовместимости HLA-DRB1*15, DRB1*17, DQB1*201, DQB1*303 и DQB1*602-8.

Наиболее подвержены риску формирования ВП пациенты — носители HLA-DRB1*3 и DRB1*14, риск у них повышен соответственно в 20,5 и 12,1 раза.

У пациентов с семейным анамнезом ДСП рекомендуется обратить внимание на представительство генов DRB1*3 и DQB1*02. Риск формирования ДСП у них выше соответственно в 33,7 и 58,4 раза.

В рамках прогнозирования БП следует учитывать присутствие генов DQB1*304 и DQB1*402. Риск возникновения БП при выявлении даже одного из двух данных генов повышается более чем в 20 раз.

Настоящее исследование показало роль генов HLA II класса в формировании не только аутоиммунных дерматозов, но и неаутоиммунных процессов дерматологического профиля.

Раннее выявление предикторов развития пузырных дерматозов посредством идентификации специфических генов HLA у пациентов с отягощенным наследственным анамнезом по данной патологии позволит лечащему врачу точнее разработать комплекс профилактических рекомендаций и верифицировать правильный диагноз на ранних стадиях заболевания. ■

Литература/References

1. Medhasi S, Chantratita N. Human Leukocyte Antigen (HLA) System: Genetics and Association with Bacterial and Viral Infections. *J Immunol Res*. 2022;9710376. doi: 10.1155/2022/9710376
2. Li D, Sun K, Zhao Y, Aiqing L, Shi L, Yunlei J, et al. Polymorphism in the major histocompatibility complex (MHC class II B) genes of the rufous-backed bunting (*Emberiza jankowskii*). *Peer J*. 2017;5:e2917. doi: 10.7717/peerj.2917
3. Трошина Е.А., Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Мокрышева Н.Г. Роль генов системы HLA: от аутоиммунных заболеваний до COVID-19. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(4):9–15. [Troshina EA, Yukina MY, Nuralieva NF, Mokrysheva NG. The role of HLA genes: from autoimmune diseases to COVID-19. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(4):9–15. (In Russ.)] doi: 10.14341/probl12470
4. Рябова В.В., Кошкин С.В., Зайцева Г.А., Евсеева А.Л. Характер распределения антигенов HLA I класса у пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами акне. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2017;3:75–78. [Ryabova VV, Koshkin SV, Zaitseva GA, Evseeva AL. Character of distribution of immunological indicators in patients with average and severe forms of acne. *Immunopathology, allergology, infectology*. 2017;3:75–78. (In Russ.)] doi: 10.14427/jipai.2017.3.75
5. Дрождина М.Б., Кошкин С.В., Зайцева Г.А. Значение антигенов гистосовместимости HLA I и II классов в формировании серорезистентности после перенесенного сифилиса. *Клиническая дерматология и венерология*. 2009;7(3):21–24. [Drozhkina MB, Koshkin SV, Zaitseva GA. The role of HLA class I and II antigens in the development of seroresistance in patients who have come through syphilis. *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinichaskaya dermatologiya i venerologiya*. 2009;7(3):21–24. (In Russ.)]
6. Hollenbach JA, Oksenberg JR. The immunogenetics of multiple sclerosis: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:13–25. doi: 10.1016/j.jaut.2015.06.010
7. Takejima P, Agondi RC, Rodrigues H, Aun MV, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Allergic and nonallergic asthma have distinct phenotypic and genotypic features. *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;172(3):150–160. doi: 10.1159/000458151
8. Huang C, Chen SP, Huang YH, Chen HY, Wang YF, Lee MH, et al. HLA class I alleles are associated with clinic-based migraine and increased risks of chronic migraine and medication overuse. *Cephalalgia*. 2020;40(5):493–502. doi: 10.1177/0333102420902228
9. Toyo-Oka L, Mahasirimongkol S, Yanai H, Mushiroda T, Wattanapokayakit S, Wichukhinda N, et al. Strain-based HLA association analysis identified HLA-DRB1*09:01 associated with modern strain tuberculosis. *HLA*. 2017;90(3):149–156. doi: 10.1111/tan.13070
10. Yan L, Wang JM, Zeng K. Association between HLA-DRB1 polymorphisms and pemphigus vulgaris: a meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2012;167(4):768–777. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11040.x
11. Hammers CM, Stanley JR. Mechanisms of disease: Pemphigus and bullous pemphigoid. *Annu Rev Pathol*. 2016;11:175–197. doi: 10.1146/annurev-pathol-012615-044313
12. Kayani M, Aslam A. Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris. *BMJ*. 2017;357:j2169. doi: 10.1136/bmj.j2169
13. Дрождина М.Б., Бобро В.А., Сенникова Ю.А. Актуальные подходы к диагностике аутоиммунных пузырных дерматозов. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021;97(1):16–26. [Drozhkina MB, Bobro VA, Sennikova YuA. Current approaches to the diagnosis of autoimmune bullous dermatoses. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2021;97(1):16–26. (In Russ.)] doi: 10.25208/vdv1185
14. Olbrich M, Künstner A, Witte M, Busch H, Fährnich A. Genetics and Omics Analysis of Autoimmune Skin Blistering Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:2327. doi: 10.3389/fimmu.2019.02327
15. Sernicola A, Mazzetto R, Tartaglia J, Ciolfi C, Miceli P, Alaibac M. Role of Human Leukocyte Antigen Class II in Antibody-Mediated Skin Disorders. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(11):1950. doi: 10.3390/medicina59111950
16. Zhang SY, Zhou XY, Zhou XL, Zhang Y, Deng Y, Liao F, et al. Subtype-specific inherited predisposition to pemphigus in the Chinese population. *Br J Dermatol*. 2019;180(4):828–835. doi: 10.1111/bjd.17191
17. Олисова О.Ю., Лепехова А.А., Духанин А.С., Теплюк Н.П., Шимановский Н.Л., и др. Оценка распространенности HLA DRB1 и DRQ1 аллелей у больных разными формами пузырчатки в российской популяции. *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2024;27(2):143–153. [Olisova OYu, Lepehova AA, Duchanin AS, Teplyuk NP, Shimanovsky NL, et al. Assessment of the prevalence of HLA DQB1 and DRB1 alleles in patients with different forms of pemphigus in the Russian population. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2024;27(2):143–153. (In Russ.)] doi: 10.17816/dv624417
18. Hirsch D, Narinski R, Klein T, Israel S, Israel JS, Singer J. Immunogenetics of HLA class II in Israeli patients with adult-onset Type 1 diabetes mellitus. *Human Immunol*. 2007;68(7):616–622. doi: 10.1016/j.humimm.2007.03.016
19. Moro F, Fania L, Sinagra J, Salemm A, Zenzo G. Bullous Pemphigoid: Trigger and Predisposing Factors. *Biomolecules*. 2020;10(10):1432. doi: 10.3390/biom10101432
20. Chagury AA, Sennes LU, Gil JM, Kalil J, Rodrigues H, Rosales CB, et al. HLA-C*17, DQB1*03:01, DQA1*01:03 and DQA1*05:05 Alleles Associated to Bullous Pemphigoid in Brazilian Population. *Ann Dermatol*. 2018;30(1):8–12. doi: 10.5021/ad.2018.30.1.8

21. Hesari R, Thibaut D, Schur N, Thoutireddy S, Witcher R, Julian E. Bullous Pemphigoid and Human Leukocyte Antigen (HLA)-DQA1: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(6):e39923. doi: 10.7759/cureus.39923

22. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015. Блезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016. 768 с. [Rossijskoe obshchestvo dermatovenerologov i kosmetologov. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Dermatovenerologiya 2015. Bolezni kozhi. Infekcii, peredavaemye polovym putem. 5-e izd., pererab. i dop. Moscow: Delovoj ekspress; 2016. 768 s. (In Russ.)]

23. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. М.: Медицина; 1983. 208 с. [Zaretskaya YuM. Clinical immunogenetics. Moscow: Medicine; 1983. 208 p. (In Russ.)]

24. Wolf B. On estimating the relationship between blood group and disease. *Am J Hum Genet*. 1955;19(4):251–253. doi: 10.1111/j.1469-1809.1955.tb01348.x

25. Arrieta-Bolaños E, Hernández-Zaragoza D, Barquera R. An HLA map of the world: A comparison of HLA frequencies in 200 worldwide populations reveals diverse patterns for class I and class II. *Front Genet*. 2023;14:866407. doi: 10.3389/fgene.2023.866407

26. Carcassi C, Cottoni F, Floris L, Vacca A, Mulargia M, Arras M, et al. HLA haplotypes and class II molecular alleles in sardinian and Italian patients with pemphigus vulgaris. *Tissue Antigens*. 1996;48(6):662–667. doi: 10.1111/j.1399-0039.1996.tb02689.x

27. Loiseau P, Lecleach L, Prost C, Lepage V, Busson M, Bastuji-Garin S, et al. HLA class II polymorphism contributes to specify desmoglein derived peptides in pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Autoimmun*. 2000;15(1):67–73. doi: 10.1006/jaut.2000.0388

28. González-Escribano MF, Jiménez G, Walter K, Montes M, Perez-Bernal AM, Rodríguez MR, et al. Distribution of HLA class II alleles

among Spanish patients with pemphigus vulgaris. *Tissue Antigens*. 1998;52(3):275–278. doi: 10.1111/j.1399-0039.1998.tb03043.x

29. Párnická Z, Švecová D, Javor J, Shawkatová I, Buc M. High susceptibility to pemphigus vulgaris due to HLA-DRB1*14:54 in the Slovak population. *Int J Immunogenet*. 2013;40(6):471–475. doi: 10.1111/iji.12052

30. Brochado MJ, Nascimento DF, Campos W, Deghaide NHS, Donadi EA, Roselino AM. Differential HLA class I and class II associations in pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris patients from a prevalent Southeastern Brazilian region. *J Autoimmun*. 2016;72:19–24. doi: 10.1016/j.jaut.2016.04.007

31. Drenovska K, Ivanova M, Vassileva S, Shahid MA, Naumova E. Association of specific HLA alleles and haplotypes with pemphigus vulgaris in the Bulgarian population. *Front Immunol*. 2022;13:901386. doi: 10.3389/fimmu.2022.901386

32. Slomov E, Loewenthal R, Goldberg I, Korostishevsky M, Brenner S, Gazit E. Pemphigus vulgaris in Jewish patients is associated with HLA-a region genes: mapping by microsatellite markers. *Hum Immunol*. 2003;64(8):771–779. doi: 10.1016/s0198-8859(03)00092-2

33. Crux NB, Elahi S. Human leukocyte antigen (HLA) and immune regulation: how do classical and non-classical HLA alleles modulate immune response to human immunodeficiency virus and hepatitis C virus infections? *Front Immunol*. 2017;8:832. doi: 10.3389/fimmu.2017.00832

34. Mi Z, Liu H, Zhang F. Advances in the immunology and genetics of leprosy. *Front Immunol*. 2020;11:567. doi: 10.3389/fimmu.2020.00567

35. Shukla SK, Rose W, Schrodri SJ. Complex host genetic susceptibility to *Staphylococcus aureus* infections. *Trends Microbiol*. 2015;23(9):529–536. doi: 10.1016/j.tim.2015.05.008

36. DeLorenze GN, Nelson CL, Scott WK, Allen AS, Ray JT, Tsai AL, et al. Polymorphisms in HLA class II genes are associated with susceptibility to *Staphylococcus aureus* infection in a White population. *J Infect Dis*. 2016;213(5):816–823. doi: 10.1093/infdis/jiv483

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Анализ литературы, сбор и обработка материала, формирование групп пациентов с пузырными дерматозами, проведение исследования, отбор биологических образцов, написание текста статьи — М.Б. Дрожжина; концепция и дизайн статьи, редактирование текста, одобрение окончательной версии статьи — С.В. Кошкин; статистическая обработка полученного материала — П.Г. Чупраков.

Authors' participation: all authors are responsible for the content and integrity of the entire article. Literature analysis, collection and processing of material, formation of groups of patients with bullous dermatoses, research, selection of biological samples, text writing — Marianna B. Drozhkina; concept and design of the article, editing, approval of the final version of the article — Sergey V. Koshkin; statistical processing of the obtained material — Pavel G. Chuprakov.

Информация об авторах

***Дрожжина Марианна Борисовна** — к.м.н., доцент; адрес: Россия, 610027, Киров, ул. К. Маркса, д. 112; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>; eLibrary SPIN: 6938-4768; e-mail: drozhkina@yandex.ru

Кошкин Сергей Владимирович — д.м.н., профессор; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-8304>; eLibrary SPIN: 6321-0197; e-mail: koshkin_sergei@mail.ru

Чупраков Павел Григорьевич — к.б.н., доцент; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7831-809X>; eLibrary SPIN: 5048-1152; e-mail: chuprakov@yandex.ru

Information about the authors

***Marianna B. Drozhkina** — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; address: 112 K. Marks street, 610027 Kirov, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7689-8350>; eLibrary SPIN: 6938-4768; e-mail: drozhkina@yandex.ru

Sergey V. Koshkin — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6220-8304>; eLibrary SPIN: 6321-0197; e-mail: koshkin_sergei@mail.ru

Pavel G. Chuprakov — Cand. Sci. (Biology), Assistant Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7831-809X>; eLibrary SPIN: 5048-1152; e-mail: chuprakov@yandex.ru

Статья поступила в редакцию: 07.04.2024

Принята к публикации: 19.01.2025

Опубликована онлайн: 27.01.2025

Submitted: 07.04.2024

Accepted: 19.01.2025

Published online: 27.01.2025