

# Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых: молекулярно-генетические и клинические характеристики (лекция)

Е.А.Трошина<sup>✉1</sup>, А.А.Ларина<sup>1</sup>, М.А.Терехова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>✉</sup>troshina@inbox.ru

## Аннотация

Заболевания эндокринной системы (сахарный диабет, тиреопатии, аутоиммунные полигландулярные синдромы, надпочечниковая недостаточность, аутоиммунная офтальмопатия и т.д.), в развитии которых важную роль играют нарушения иммунного ответа, относятся к числу наиболее тяжелых хронических болезней человека, профилактика и ранняя диагностика которых нередко затруднены из-за наличия латентных фаз течения болезни. Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) представляют собой поражение двух и более эндокринных желез, характеризующееся полиорганной недостаточностью. В российской классификации синдром подразделяется на 2 основных подтипа: АПС 1-го типа (распространенность варьирует от 1:9 тыс. до 1 на 200 тыс. населения) и АПС 2-го типа (распространенность составляет 1,4–4,5 случая на 100 тыс. населения). Другие классификации предусматривают выделение скрытых (латентных и потенциальных форм заболевания). Пациенты, страдающие АПС, – особая когорта лиц, требующая тщательного наблюдения и проведения регулярного скрининга на предмет прогнозирования или выявления вновь возникших компонентов в составе АПС. Широкая распространенность и высокая заболеваемость, инвалидизирующие осложнения, репродуктивные потери – все это характерно для аутоиммунных эндокринопатий и является важнейшим вызовом сегодняшнего дня. В лекции суммированы ключевые клинико-диагностические характеристики АПС, предложены практические подходы к терапии данных синдромов, обозначены ключевые лабораторные маркеры для динамического мониторинга заболевания.

**Ключевые слова:** аутоиммунный полигландулярный синдром, хроническая надпочечниковая недостаточность, аутоиммунный тиреодит, сахарный диабет 1-го типа, гипопаратиреоз, гипотиреоз, главный комплекс гистосовместимости человека.

**Для цитирования:** Трошина Е.А., Ларина А.А., Терехова М.А. Аутоиммунный полигландулярный синдром взрослых: молекулярно-генетические и клинические характеристики (лекция). Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 91–96. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190361

## Lecture

# Polyglandular autoimmune syndrome in adults: molecular genetic and clinical characteristics (lecture)

Ekaterina A. Troshina<sup>✉1</sup>, Anna A. Larina<sup>1</sup>, Maria A. Terekhova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>✉</sup>troshina@inbox.ru

## Abstract

Endocrine system disorders (diabetes mellitus, thyroid gland pathologies, polyglandular autoimmune syndromes, adrenal insufficiency, autoimmune ophthalmopathy and others) in development of which immune response disorders play an important role are among the most severe chronic human diseases prevention and early diagnostics of which are often hampered by disease clinical course latent phases. Polyglandular autoimmune syndromes (PAS) comprise damage of two or more endocrine glands characterized with multiple organ failure. In Russian classification the syndrome is divided into 2 main subtypes: PAS type 1 (the prevalence varies from 1:9 thousands to 1 per 200 thousands population) and PAS type 2 (the prevalence is 1.4–4.5 cases per 100 thousands population). Other classifications comprise hidden (latent and potential) forms of the disorder. Patients with PAS are a special cohort that requires careful monitoring and regular screening for prognosis and detection of new components of PAS. High prevalence and incidence rates, disabling complications, and reproductive losses – all of these are common in autoimmune endocrinopathies and are an important challenge at present. The lecture summarizes key clinical and diagnostic characteristics of PAS, proposes practical approach to these syndromes treatment, and specifies key laboratory markers for the disorder dynamics monitoring.

**Key words:** polyglandular autoimmune syndrome, chronic adrenal insufficiency, autoimmune thyroiditis, diabetes mellitus type 1, hypoparathyroidism, hypothyroidism, human leukocyte antigens.

**For citation:** Troshina E.A., Larina A.A., Terekhova M.A. Polyglandular autoimmune syndrome in adults: molecular genetic and clinical characteristics (lecture). Consilium Medicum. 2019; 21 (4): 91–96. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190361

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) представляют собой гетерогенную группу клинических состояний, характеризующихся функциональным нарушением множества эндокринных желез вследствие потери иммунной толерантности. Эти синдромы также часто сопровождаются аутоиммунным поражением неэндокринных органов, включая такие состояния, как алопеция, витилиго, целиакия, аутоиммунный гастрит с дефицитом витамина В<sub>12</sub> и др.

Впервые классификация АПС, указывавшая на существование четырех основных типов, была представлена в 1980 г. M.Neufeld и R.Blizzard [1]; табл. 1. Принимая во внимание широкий спектр компонентов и вариантов заболевания, АПС обычно подразделяется на редкий ювенильный тип (1-й тип) и более распространенный взрослый тип (2–4-й). АПС 1-го типа вызывается моногенной

мутацией, тогда как АПС 2–4-го типа имеет полигенный тип наследования. Для АПС взрослых классификация носит клинический характер. Они манифестируют в одном и том же возрасте, имеют идентичное гендерное распределение и общие генетические и иммунологические маркеры. Манифестация заболевания может происходить с раннего детства до старости, и новые компоненты синдрома могут появляться на протяжении всей жизни. Наблюдаются значительные различия в частоте и характере аутоиммунных заболеваний у пациентов и членов их семей, и риск развития тех или иных аутоиммунных заболеваний, вероятно, обусловлен сочетанием генетической восприимчивости и факторов окружающей среды. При присоединении новых компонентов синдрома один тип АПС взрослых может быть переклассифицирован в другой.

Таблица 1. Классификация АПС согласно данным M.Neufeld, R.Blizzard (1980 г.) [1] Table 1. Polyglandular autoimmune syndromes (PAS) classification according to M.Neufeld, R.Blizzard data (1980 г.) [1]	
АПС 1	Хронический кандидоз, хронический гипопаратиреоз, первичная ХНН (необходимо присутствие двух компонентов)
АПС 2	Первичная ХНН (присутствует всегда) + аутоиммунные заболевания щитовидной железы и/или СД 1
АПС 3	Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, ассоциированные с другими аутоиммунными заболеваниями (исключая первичную ХНН и/или гипопаратиреоз) + СД 1 – 3А + атрофический гастрит, пернициозная анемия – 3В + алопеция, витилиго, миастения – 3С
АПС 4	Комбинации заболеваний, не включенные в предыдущие группы

АПС характеризуются циркулирующими аутоантителами (аутоАТ) к органам-мишеням и лимфоцитарной инфильтрацией пораженных тканей, что в конечном итоге приводит к недостаточности органов.

Патогномоничным для развития первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза является наличие антител (АТ) к 21-гидроксилазе, для развития аутоиммунных заболеваний щитовидной железы – АТ к тиреопероксидазе (ТПО), к тиреоглобулину и к рецептору тиреотропного гормона. При сахарном диабете 1-го типа (СД 1) диагностируются АТ к  $\beta$ -клеткам поджелудочной железы (ICA), глутаматдекарбоксилазе-65 (GADA), инсулину (IAA), тирозинфосфатазе (IA-2) и транспортеру цинка 8" (ZnT8); при аутоиммунном гастрите и/или пернициозной анемии – АТ к париетальным клеткам желудка (PCA) и АТ к внутреннему фактору (IF), для целиакии характерно наличие АТ к эндомизину (EmA-IgA), глиадину (AGA-IgA и IgG) и тканевой транслугтаминазе (tTGA).

В клинической практике у пациентов с одним аутоиммунным заболеванием манифестация других компонентов АПС чаще диагностируется лишь после разного по продолжительности латентного периода. Развитию клинической картины заболевания обычно предшествует длительная фаза скрытых аутоиммунных изменений на клеточном уровне, что требует проведения скрининга на предмет наличия циркулирующих АТ, релевантных для других компонентов АПС.

### АПС 2-го типа

Распространенность АПС 2-го типа в популяции составляет около 1,4–4,5 на 100 тыс. населения. При этом статистические данные о распространенности АПС 3 и 4-го типа отсутствуют. Манифестация заболевания происходит в возрасте 20–60 лет и наиболее часто приходится на III–IV декаду жизни, преобладает главным образом среди женского пола в соотношении 3–4:1, крайне редко встречается у детей.

АПС 2-го типа представляет собой обязательное сочетание хронической надпочечниковой недостаточности (ХНН) и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и/или СД 1, которое может сопровождаться широким спектром аутоиммунных заболеваний неэндокринного генеза.

Среди пациентов с АПС 2-го типа наиболее часто в сочетании с ХНН встречаются аутоиммунные заболевания щитовидной железы – в 69–82% случаев, СД 1 представлен несколько реже – в 30–52% случаев.

Клинические аспекты и лабораторные показатели при наличии эндокринного заболевания аутоиммунной природы идентичны как при изолированной форме, так и в составе АПС. Другие заболевания аутоиммунного генеза, не являющиеся основными компонентами при АПС 2-го типа, также встречаются у этих пациентов, однако в меньшей степени по сравнению с пациентами с ювенильным типом АПС – 1-го типа. Гипергонадотропный гипогонадизм представлен у пациентов с АПС 2-го типа в 4–9% случаев, витилиго встречается у 4,5–11% пациентов, алопеция – 1–4%, хронический гепатит – 4%, хронический атрофический га-

стрит с пернициозной анемией или без нее – в 4,5–11% случаев.

У пациентов с одним аутоиммунным заболеванием развитие второго в течение жизни происходит в 25% случаев, а при наличии болезни Аддисона – в 50% случаев, при этом манифестацию одного аутоиммунного заболевания от возникновения других компонентов синдрома может отделять много лет.

Одновременное развитие 2 и более аутоиммунных заболеваний происходит редко. Чаще АПС взрослых вначале представляет собой изолированное эндокринное аутоиммунное заболевание: болезнь Аддисона, хронический аутоиммунный тиреоидит Хашимото, болезнь Грейвса или СД 1, иногда в виде второстепенных признаков (витилиго, пернициозная анемия, овариальная дисфункция, алопеция, хронический атрофический гастрит), к которым в последующем присоединяются другие компоненты синдрома. Клинические признаки компонентов АПС 2-го типа имеют тенденцию развиваться в определенной последовательности: СД 1 развивается в целом до аутоиммунного заболевания надпочечников, тогда как аутоиммунные заболевания щитовидной железы развиваются до, одновременно или после манифестации ХНН. Болезнь Грейвса часто диагностируется прежде болезни Аддисона, тогда как хронический аутоиммунный тиреоидит выявляется одновременно или после манифестации ХНН.

### Неполные формы АПС

Дополнительно выделяются неполные (латентные) формы АПС. Пациенты с СД 1 и/или аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы с положительными АТ к коре надпочечников в сыворотке крови или пациенты с болезнью Аддисона и аутоАТ к ткани щитовидной железы и/или островковым клеткам поджелудочной железы должны быть классифицированы как пациенты с неполным АПС 2-го типа, независимо от истории заболеваемости их семьи. Хотя эти пациенты не могут быть классифицированы в полной мере как пациенты с АПС 2-го типа, они являются «пограничными» и могут манифестировать в АПС 2-го типа в будущем. Неполная (латентная) форма АПС подразделяется на субклиническую и потенциальную. Субклиническая форма представляет собой наличие одного аутоиммунного заболевания в сочетании с одним и более серологическими маркерами других основных составляющих АПС, а также субклиническое нарушение функции второго органа-мишени. Потенциальная форма АПС характеризуется наличием одного эндокринного аутоиммунного заболевания в сочетании с АТ к другим органам, но без нарушения их функции.

При этом латентные формы встречаются в популяции гораздо чаще, чем клинически манифестировавший синдром. У пациентов с СД 1 без клинических проявлений надпочечниковой недостаточности АТ к ткани коры надпочечников выявляются в 0,4–1,6% случаев. У пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы такие АТ обнаружены в 1% случаев. Риск развития клинической надпочечниковой недостаточности в обоих случаях составляет около 30%. При этом у пациентов с изолиро-

**Таблица 2. Классификация АПС 3-го типа (С. Betterle и соавт., 2001)**  
 Table 2. PAS type 3 classification (C. Betterle et al, 2001)

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хронический аутоиммунный тиреоидит</li> <li>• Болезнь Грейвса</li> <li>• Идиопатическая микседема</li> <li>• Эндокринная офтальмопатия</li> <li>• Асимптоматический аутоиммунный тиреоидит</li> </ul>			
Тип 3А	Тип 3В	Тип 3С	Тип 3D
<ul style="list-style-type: none"> <li>• СД 1</li> <li>• Лимфоцитарный гипопаратирит</li> <li>• Аутоиммунный инсулиновый синдром (болезнь Хирата)</li> <li>• Преждевременное угасание яичников (гипергонадотропный гипогонадизм)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Хронический атрофический гастрит</li> <li>• Пернициозная анемия</li> <li>• Целиакия</li> <li>• Аутоиммунный гепатит</li> <li>• Первичный билиарный цирроз</li> <li>• Хронические воспалительные заболевания кишечника</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Витилиго</li> <li>• Алопеция</li> <li>• Миастения</li> <li>• Синдром мышечной скованности (Stiff-man синдром)</li> <li>• Рассеянный склероз</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Системная красная волчанка</li> <li>• Дискоидная красная волчанка</li> <li>• Смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа)</li> <li>• Серонегативный ревматоидный артрит</li> <li>• Системный склероз</li> <li>• Синдром Шегрена</li> <li>• Болезнь Верльгофа</li> <li>• Антифосфолипидный синдром</li> <li>• Васкулиты</li> </ul>

ванной болезнью Аддисона АТ, патогномоничные для развития аутоиммунного тиреоидита или болезни Грейвса, встречаются в 40–58%, а к ткани поджелудочной железы – в 6–20% случаев.

### АПС 3-го типа

АПС 3-го типа представляет собой комбинацию аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит/диффузный токсический зоб/эндокринная офтальмопатия/идиопатическая микседема) с одним или несколькими другими аутоиммунными – как эндокринными, так и неэндокринными – заболеваниями, манифестирующих у взрослых, характеризующуюся отсутствием нарушения функции коры надпочечников и гипопаратиреоза.

В 2001 г. представлена расширенная классификация АПС 3-го типа, в которой синдром подразделяется на подтипы: к подтипу 3А АПС относятся СД 1, болезнь Хирата (аутоиммунный инсулиновый синдром), лимфоцитарный гипопаратирит, преждевременное угасание функции яичников (гипергонадотропный гипогонадизм), к подтипу 3В – хронический атрофический гастрит, пернициозная анемия, целиакия, хронические воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз. Подтип 3С составляют заболевания витилиго, алопеция, миастения, синдром мышечной скованности (Stiff-man синдром), рассеянный склероз, подтип 3D – системная красная волчанка, дискоидная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа), серонегативный ревматоидный артрит, системный склероз, синдром Шегрена, болезнь Верльгофа, антифосфолипидный синдром, васкулиты (табл. 2).

Наиболее часто встречается сочетание аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и СД 1. У взрослых пациентов с СД 1 в 1/3 случаев присутствуют АТ к ткани щитовидной железы. Так, АТ к ТПО встречаются в 15–30% случаев, что значительно выше показателей в группе контроля у пациентов без СД 1 – 2–10% соответственно. Распространенность субклинического гипотиреоза среди пациентов с СД 1 варьирует от 13 до 20%, тогда как в недиабетической популяции этот показатель составляет 3–6%, преобладая среди женщин старшей возрастной группы. Субклинический тиреотоксикоз у таких пациентов диагностируется в среднем в 6–10% случаев, что также значительно выше, чем в общей популяции – 0,5%.

Относительные риски почти всех других аутоиммунных заболеваний при болезни Грейвса или тиреоидите Хашимото также значительно повышены (больше 10 для пернициозной анемии, ревматоидного артрита, системной красной волчанки, болезни Аддисона, целиакии и витилиго). При аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы целиакия диагностируется в 5–7% случаев, при этом у паци-

ентов с целиакией положительные титры АТ, характерных для аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и/или СД 1, выявляются в 10–30% случаев.

Повышенный уровень АТ к ткани щитовидной железы у пациентов с витилиго определяется в 20,8% случаев. По данным метаанализа у пациентов с витилиго распространенность аутоиммунных заболеваний щитовидной железы (отношение шансов – ОШ 3,932), в частности хронического аутоиммунного тиреоидита (ОШ 5,879), значительно выше по сравнению с группой контроля.

### АПС 4-го типа

АПС 4-го типа включает в себя комбинации аутоиммунных заболеваний, не представленных в вышеуказанных группах: первичная ХНН в сочетании с одной или несколькими второстепенными аутоиммунными патологиями (аутоиммунный гипопитуитаризм, гипергонадотропный гипогонадизм, атрофический гастрит, целиакия, пернициозная анемия, миастения, алопеция, витилиго), включая основные составляющие АПС 1 и 2-го типов (канديدоз, гипопаратиреоз, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, СД 1). АПС 4-го типа представляет собой разнородный по аутоиммунным патологиям синдром и, будучи менее четко определенным, он часто неправильно трактуется как сочетанная патология, а не как полигландулярный синдром, потенциальный для развития других аутоиммунных заболеваний.

### Молекулярно-генетические характеристики АПС взрослых

АПС взрослых (АПС 2, 3 и 4-го типов) являются многофакторными заболеваниями с полигенным типом наследования и могут быть представлены в нескольких поколениях одной семьи, при этом болезнь проявляется не у всех лиц соответствующего генотипа. Одну из ключевых ролей в развитии АПС взрослых играет экспрессия соответствующих аллелей генов HLA II класса, расположенных на коротком плече хромосомы 6.

### Главный комплекс гистосовместимости: роль в развитии АПС

Главный комплекс гистосовместимости человека (HLA) – представлен в клетках в двух видах: в виде группы генов (примерно 50 генов), расположенных у человека в хромосоме 6, или в виде полипептидных молекул, размером от 9–11 до 13–30 аминокислотных остатков, кодируемых этими генами, встраиваемыми в мембрану клеток и становящимися рецепторами. Гены HLA делят на 4 класса: I класс включает гены локусов A, B, C; II класс – D-область (D-, DR-, DQ-, DP-сублокусы); III класс – полиморфные гены, контролируемые синтез компонентов комплемента (C2, C4A, C4B),

Заболевание	Частота, %			
	HLA	пациенты	контроль	относительный риск
Идиопатическая болезнь Аддисона	D/DR3	69	26,3	6,3
Болезнь Грейвса	D/DR3	56	26,3	3,7
Инсулинозависимый диабет	D/DR3	56	28,2	3,3
	D/DR4	75	32,2	6,4
	D/DR2	10	30,5	0,2
Миастения Гравис	D/DR3	50	28,2	2,5
Синдром Шегрена	D/DR3	78	26,3	9,7
Атрофический тиреоидит	DR3	64	23,8	5,7
Тиреоидит Хашимото	DR5	53	26,3	3,1
Злокачественная анемия	Dw5	25	5,8	5,4

пропердинового фактора (Bf) и другие; IV класс – гены, связь которых с HLA только предполагается. HLA принимает участие в реализации важных биологических феноменов: регулирует уровень и синтез стероидных гормонов, антигены гистосовместимости осуществляют генетический контроль иммунного ответа, HLA-антигены участвуют в межклеточном взаимодействии, контролируют активность комплемента, обуславливают устойчивость и восприимчивость организма к ряду заболеваний. В настоящее время считают, что любое заболевание возникает в результате взаимодействия средовых и генетических факторов.

Как уже отмечено, белки системы HLA играют весьма важную роль в осуществлении иммунологического процесса. Во-первых, молекулы HLA I класса, встроенные в мембрану всех ядерных клеток человека, соединяются с процессированными собственными цитозольными белками и служат сигналом, благодаря которому иммунная система отличает «свои» клетки от «чужих», или превратившихся в «чужие» в результате мутаций. Кроме того, молекулы HLA I класса способны «выставлять» на мембране клеток процессированные чужеродные внутриклеточные антигены, например вирусные антигены. В этом случае, равно как и при представлении процессированных измененных в результате мутации собственных цитозольных белков, они распознаются Т-киллерами, и клетка уничтожается. Во-вторых, молекулы HLA II класса представляют (презентируют) чужеродные внеклеточные антигены, проникшие в организм, поглощенные и процессированные антигенпредставляющей клеткой (например, моноцитом-макрофагом) соответствующим клеткам иммунной системы для распознавания и запуска процесса формирования иммунного ответа. Таким образом, основными условиями, способствующими возникновению аутоиммунитета, служат генетическая предрасположенность и воздействие факторов внешней среды.

Взаимосвязи между HLA и аутоиммунными эндокринопатиями и другими аутоиммунными заболеваниями представлены в табл. 3.

Система HLA играет ключевую роль в процессировании и презентации антигенов. Презентация антигена генами HLA I и II классов является принципиально важным фактором развития аутоиммунных заболеваний, в том числе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. При этом запускается сложное взаимодействие между антигеном (-ами), присутствующим (-и) на клетках-мишенях и вырабатываемым (-и) этими клетками, антигенпрезентирующими клетками, хелперно-индукторными Т-лимфоцитами CD4, эффекторными Т-лимфоцитами и супрессорными (регуляторными)/цитотоксическими Т-лимфоцитами CD8, и выработка активированными таким образом Т-лимфоцитами интерферона  $\gamma$ , а

также определенных цитокиновых профилей (т.е. клеток TH1 и TH2) и связующих молекул (например, молекул межклеточной адгезии, белков теплового шока и т.д.). Все они играют важную роль в координации иммунного ответа.

Чувствительность более чем к 40 заболеваниям, имеющим в своем патогенезе аутоиммунный компонент, ассоциирована с *HLA-A1, B8, DR3*. Эти заболевания разделены на несколько групп. К группе органоспецифических заболеваний можно отнести хронический аутоиммунный тиреоидит. Установлено, что антигены гистосовместимости ответственны не только за предрасположенность к развитию заболеваний, но и за сроки возникновения, характер течения и исход патологического процесса. HLA-гены кодируют особенности иммунного статуса и могут определять предрасположенность к возникновению аутоиммунных нарушений, которым также отводят существенное место в возникновении патологии эндокринной системы.

Имуногенетические факторы имеют важное значение в развитии патологии щитовидной железы. Отмечены ассоциации аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с *HLA-B8, DR3, DR4*. В основе хронического аутоиммунного тиреоидита лежит образование аутоАТ к различным компонентам щитовидной железы, нарушающих синтез тиреоидных гормонов и разрушающих клетки щитовидной железы. Недавние исследования обнаружили, что имеется общий наследственный фактор, который ведет к аутоиммунным заболеваниям щитовидной железы у больных инсулинозависимым СД. Так, гаплотип *HLA DQA1\*0301-DQB1\*0302* более часто встречается у пациентов с СД 1 с положительными АТ к ТПО, по сравнению с пациентами с СД 1 с отрицательными АТ к ТПО. Другой гаплотип *DQA1\*0501-DQB1\*0201* менее часто обнаруживается у пациентов с СД 1 с положительными АТ к ТПО. При этом частота *DQB1\*0301* – протективного гена СД 1 – более низкая у пациентов с СД, чем у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и СД. И наоборот, частота *DRB1\*04-DQB1\*0302*, предрасполагающего к СД гена, выше у пациентов с СД 1, чем у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и СД. Пациенты с СД 1 с *HLA DRB1\*0405/DQA1\*0301/DQB1\*0302* гаплотипом находятся вне риска аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.

**Критерии, которые позволяют утверждать, что аутоиммунный ответ связан с аутоиммунными болезнями:**

1. Наличие аутоАТ или аутореактивных Т-клеток со специфичностью, направленной по отношению к органу.
2. аутоАТ и/или Т-клетки, которые выявляют в участке тканевого повреждения.
3. Уровень аутоАТ или отвечающих на антиген Т-клеток отражает активность болезни.

4. Подавление аутоиммунного ответа приводит к улучшению состояния больного.
5. Перенос АТ или Т-клеток во вторичного хозяина приводит к развитию болезни у реципиента.
6. Иммунизация аутоантигеном индуцирует аутоиммунный ответ, вызывающий болезнь.

В работах отдельных авторов у пациентов с АПС 2-го типа определена ассоциация со специфичностью *HLA-DR3*, и в частности с гаплотипом *DRB1\*0301-DQA1\*0501-DQB1\*0201*, тогда как ассоциация со специфичностью *HLA-DR4* представляется сомнительной и встречается лишь при сочетании болезни Аддисона с СД 1 или АТ к ткани поджелудочной железы. В крупных зарубежных исследованиях подтверждено значимое увеличение частоты встречаемости гаплотипов *DRB1\*0301-DQA1\*0501-DQB1\*0201* и *DRB1\*0404-DQA1\*0301-DQB1\*0302* у пациентов с ХНН, в том числе в составе АПС 2-го типа, независимо от присутствия СД 1 и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Ассоциация с данными гаплотипами, в особенности наличие гетерозиготного генотипа *DR3/DR4*, является независимым фактором риска развития ХНН.

С болезнью Аддисона, как изолированной, так и в составе АПС, также ассоциированы полиморфные маркеры генов *HLA I* класса: *HLA-B8*, *MICA5.1*. Особое значение имеет выявление гомозиготности по аллелю 5.1 гена *MICA* [2]. Однако, по данным Z. Gombos и соавт., независимого от специфичности *HLA-DR3* влияния гена *MICA* на развитие первичной надпочечниковой недостаточности в российской и финской популяциях не обнаружено. К протективным для развития ХНН и АПС 2-го типа генам относятся специфичности гена *DRB1: DR1, DR7, DR13 и DR14*, в особенности гаплотипы *DRB1\*0101-DQA1\*0101-DQB1\*0501, DRB1\*0701-DQB1\*0202*, при наличии которых отмечается отрицательная корреляция с развитием первичной надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза.

Генетическую предрасположенность к развитию АПС 3-го типа (аутоиммунных заболеваний щитовидной железы в сочетании с СД 1) определяет прежде всего наличие гаплотипа *DR3-DQB1\*0201*. Взаимосвязь подтверждена как при наличии изолированного СД 1 или аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, так и при их сочетании. В отношении гаплотипа *DR4-DQB1\*0302* установлена стойкая взаимосвязь с СД 1, но не с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы.

Большое значение в развитии АПС взрослых имеет ряд генов, не относящихся к комплексу *HLA*. К таким генам-кандидатам относят ген *CTLA-4* (citotoxic T lymphocyte antigen gene), кодирующий поверхностные антигены цитотоксических Т-лимфоцитов и замедляющий активацию эффекторных Т-клеток. Снижение экспрессии или активности этого гена, вызванное его полиморфизмом, предрасполагает к развитию аутоиммунных заболеваний.

По данным метаанализа европейских исследований подтверждена значимая роль аллеля G однонуклеотидного полиморфизмов (SNP) *rs231775 (AG49)* и *rs3087243 (CT60)* гена *CTLA-4* для развития надпочечниковой недостаточности аутоиммунного генеза, в том числе в составе АПС 2-го типа.

Присутствие аллеля G полиморфизма *CT60* гена *CTLA-4* предрасполагает к развитию АПС взрослых. Наличие генотипа *G/G* полиморфизма *CT60* гена *CTLA-4* является предиктором развития АПС взрослых и чаще встречается при данном заболевании по сравнению со здоровыми людьми.

Помимо упомянутых геном-кандидатов для развития АПС взрослых является ген *PTPN22* (the protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 22), кодирующий фермент тирозинфосфатазу 22, который ингибирует активацию эффекторных Т-клеток. Наличие аллеля Т полиморфизма *rs2476601 (+1858)* гена *PTPN22* ассоциировано с развитием АПС взрослых.

Ген *FOXP3* (forkhead box P3) – фактор транскрипции, непосредственно и косвенно регулирующий более 300 генов, интенсивность экспрессии которых определяет супрессивную активность регуляторных Т-лимфоцитов (Трег-клеток) в отношении эффекторных Т-лимфоцитов. Достоверное снижение интенсивности экспрессии гена *FOXP3* определяется при СД 1 и LADA. В ряде исследований установлена взаимосвязь гаплотипа 10-Т полиморфизма *FOXP3(TC)n* с развитием СД 1 и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы при АПС 3-го типа. При этом данных о взаимосвязи полиморфизмов гена *FOXP3* с первичной надпочечниковой недостаточностью не выявлено.

Полиморфизм *VNTR* (number tandem repeat gene) гена инсулина (*INS*) ассоциирован с развитием СД 1, однако не подтвердил своего влияния в отношении возникновения болезни Аддисона, целиакии, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы и АПС 2-го типа в целом.

Ген *CYP27B1* гидроксилазы кодирует фермент, посредством действия которого происходит синтез кальцитриола –  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  – активной формы витамина  $\text{D}_3$ , участвующего в регуляции иммунного ответа и пролиферации клеток. Полиморфизм *C/A* промотера (-1260) гена *CYP27B1* вносит вклад в развитие всех компонентов АПС 2-го типа – болезни Аддисона, аутоиммунного тиреоидита, болезни Грейвса и СД 1, при этом полиморфизм *C/T* интрона 6 (+2838) *CYP27B1* оказывает влияние только на развитие хронического аутоиммунного тиреоидита.

#### Дополнительная информация

Статья подготовлена 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.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

1. Neufeld M, Blizzard RM. Polyglandular autoimmune diseases. In: Pinchera A, Doniach D, Fenzi GF, Baschieri L, ed. Symposium on Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders. New York: Academic Press, 1980; p. 357–65.
2. Gombos Z, Hermann R, Kiviniemi M et al. Analysis of extended human leukocyte antigen haplotype association with Addison's disease in three populations. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 757–61.
3. Hansen MP, Kahaly GJ. Autoimmune polyglandular syndromes *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138 (7): 319–26; quiz 327–8. DOI: 10.1055/s-0032-1327355
4. Kahaly GJ. Polyglandular autoimmune syndromes. *Eur J Endocrinol* 2009; 161 (1): 11–20.
5. Betterle C, Lazzarotto F, Presotto F. Autoimmune polyglandular syndrome Type 2: the tip of an iceberg? *Clin Exp Immunol* 2004; 137 (2): 225–33.
6. Diagnostic criteria in autoimmune diseases. Y Shoenfeld, R Cervera, ME Gershwin, eds. Humana Press, Totowa, NJ. 2008.
7. Betterle C, Dal Pra C, Mantero F, Zanchetta R. Autoimmune Adrenal Insufficiency and Autoimmune Polyendocrine Syndromes: Autoantibodies, Autoantigens, and Their Applicability in Diagnosis and Disease Prediction. *Endocr Rev* 2002; 23 (3): 327–64. <https://doi.org/10.1210/edrv.23.3.0466>
8. Betterle C, Volpato M, Greggio AN, Presotto F. Type 2 polyglandular autoimmune disease (Schmidt's syndrome). *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996; 9 (1): 113–23.
9. Albergoni P, Gazzola MV, Slanzi E et al. HLA-DR and DQ associations with autoimmune Addison's disease in Italian patients. *Genes Immunity* 2003; 4 (1): S35.
10. Betterle C, Zanchetta R. Update on autoimmune polyendocrine syndromes (APS). *Clinical Immunology and Allergy*. *Acta Bio Medica* 2003; 74: 9–33.
11. Golden B, Levin L, Ban Y et al. Genetic analysis of families with autoimmune diabetes and thyroiditis: evidence for common and unique genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (8): 4904–11.
12. Kahaly GJ, Frommer L, Schuppan D. Celiac Disease and Glandular Autoimmunity. *Nutrients* 2018; 10 (7): 814. DOI: 10.3390/nu10070814
13. Fan KC, Yang TH, Huang YC. Vitiligo and thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Dermatol* 2018; 28 (6): 750–63. DOI: 10.1684/ejd.2018.3449.

14. Vrijman C, Kroon MW, Limpens J et al. The prevalence of thyroid disease in patients with vitiligo: a systematic review. *Br J Dermatol* 2012; 167 (6): 1224–35. DOI: 10.1111/j.1365-2133
15. Klein J, Stato A. The HLA System. First of two Parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 702–9.
16. Klein J, Stato A. The HLA System. Second of two Parts. *N Engl J Med* 2000; 343: 782–6.
17. Huang W, Connor E, Dela Rosa T et al. 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 Endocrinol Metab* 1996; 81: 2259–63.
18. Erichsen M, Lovås K, Skinningsrud B et al. Clinical, Immunological, and Genetic Features of Autoimmune Primary Adrenal Insufficiency: Observations from a Norwegian Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (12): 4882–90.
19. Flesch BK, Matheis N, Alt T et al. HLA class II haplotypes differentiate between the adult autoimmune polyglandular syndrome types II and III. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99 (1): E177–82. DOI: 10.1210/jc.2013-2852
20. Triolo TM, Baschal EE, Armstrong TK et al. Homozygosity of the Polymorphism MICA5.1 Identifies Extreme Risk of Progression to Overt Adrenal Insufficiency among 21-Hydroxylase Antibody-Positive Patients with Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (11): 4517–23.
21. Huber A, Menconi F, Corathers S et al. Joint genetic susceptibility to type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: from epidemiology to mechanisms. *Endocr Rev* 2008; 29: 697–725.
22. Villano MJB, Huber AK, Greenberg DA et al. Autoimmune thyroiditis and diabetes: dissecting the joint genetic susceptibility in a large cohort of multiplex families. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1458–66.
23. Houcken J, Degenhart C, Bender K et al. PTPN22 and CTLA-4 Polymorphisms Are Associated With Polyglandular Autoimmunity. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103 (5): 1977–84. DOI: 10.1210/jc.2017-02577
24. Dultz G, Matheis N, Dittmar M et al. CTLA-4 CT60 polymorphism in thyroid and polyglandular autoimmunity. *Horm Metab Res* 2009; 41 (6): 426–9.
25. Skinningsrud B, Husebye ES, Gervin K et al. Mutation screening of PTPN22: association of the 1858T-allele with Addison's disease. *Eur J Human Genetics* 2008; 16: 977–82.
26. Никонова Т.В. Сахарный диабет 1 типа и латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA): клинические, иммуно-генетические и гормонально-метаболические аспекты. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. [Nikonova T.V. Sakharnyy diabet 1 tipa i latentny autoimmunnyy diabet vzroslykh (LADA): klinicheskie, immuno-geneticheskie i gormonal'no-metabolicheskie aspekty. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2011 (in Russian).]
27. Owen CJ, Eden JA, Jennings CE et al. Genetic association studies of the FOXP3 gene in Graves' disease and autoimmune Addison's disease in the United Kingdom population. *J Mol Endocrinol* 2006; 37 (1): 97–104.
28. Lopez ER, Lange B, Kahles H et al. Insulin gene polymorphisms in type 1 diabetes, Addison's disease and the polyglandular autoimmune syndrome type II. *BMC Med Genet* 2008; 9: 65.
29. Lopez ER, Zwermann O, Segni M et al. A promoter polymorphism of the CYP27B1 gene is associated with Addison's disease, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease and type 1 diabetes mellitus in Germans. *Eur J Endocrinol* 2004; 151 (2): 193–7.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Трошина Екатерина Анатольевна** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. терапевтической эндокринологии, зам. дир. по координации эндокринологической службы ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

**Ларина Анна Александровна** – врач-эндокринолог, внештат. сотр. отд. терапевтической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0622-2141>

**Терехова Мария Александровна** – студентка ФГАОВ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». E-mail: terexova@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6420-8674>; eLibrary SPIN: 1619-0505

**Ekaterina A. Troshina** – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Full Prof., Endocrinology Research Centre. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8520-8702>

**Anna A. Larina** – Endocrinologist, Endocrinology Research Centre. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0622-2141>

**Maria A. Terexhova** – student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: terexova@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6420-8674>; eLibrary SPIN: 1619-0505

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.03.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2019