

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv625526>

Оригинальное исследование



Оценка распространённости HLA аллелей II класса (*DRB1* и *DQB1*) у больных буллёзным пемфигоидом, синдромом Стивенса–Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом в российской популяции

А.А. Лепехова¹, А.С. Духанин², Н.П. Теплюк¹, Н.Л. Шимановский², А.А. Юдин^{2, 3}¹ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;³ Городская клиническая больница № 24, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Буллёзный пемфигоид представляет собой тяжёлое аутоиммунное заболевание кожи и характеризуется формированием субэпидермальных пузырей. Известно, что именно при буллёзном пемфигоиде активация В-клеточного иммунитета зависит от взаимодействия Т-клеточных рецепторов с классическими молекулами HLA II класса. Похожая взаимосвязь выявлена в различных исследованиях и при тяжёлых аллергических цитотоксических реакциях, таких как синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Многие авторы продемонстрировали, что синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз могут быть ассоциированы с HLA-аллелями I и II классов.

Цель исследования — оценить частоту распространённости *HLA-DRB1* и *DQB1* аллелей на уровнях низкого и высокого разрешения у больных буллёзным пемфигоидом и синдромом Стивенса–Джонсона / токсическим эпидермальным некролизом.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 29 больных буллёзным пемфигоидом, 14 с синдромом Стивенса–Джонсона / токсическим эпидермальным некролизом и 92 здоровых донора. HLA-типирование для *DRB1* и *DRQ1* проводилось с помощью полимеразной цепной реакции с применением специфических праймеров.

Результаты. На уровне низкого разрешения *HLA-DRB1*4* ($p < 0,02$) и *DRB1*14* ($p < 0,005$) аллели статистически значимо чаще выявлялись у больных буллёзным пемфигоидом по сравнению с группой контроля. На уровне высокого разрешения выявлен предрасполагающий к развитию буллёзного пемфигоида *DRB1*04:02* HLA аллель ($p < 0,01$). На уровне низкого разрешения по *HLA-DQB1* обнаружены также протективные и предрасполагающие к развитию буллёзного пемфигоида аллели *HLA-DQB1*1* ($p < 0,01$) и *HLA-DQB1* ($p < 0,039$) соответственно. На уровне низкого разрешения по *HLA-DQB1*1* шансы у больных буллёзным пемфигоидом получить *DQB1*03:02* аллель были в 3,71 раза выше по сравнению с группой здоровых доноров ($p < 0,01$). У больных синдромом Стивенса–Джонсона / токсическим эпидермальным некролизом обнаружен предрасполагающий к заболеванию аллель *HLA-DRB*4* на уровне низкого разрешения ($p < 0,03$). Для всех остальных видов HLA-типирования по *DRB1* и *DQB1* на уровне высокого разрешения у больных синдромом Стивенса–Джонсона / токсическим эпидермальным некролизом статистически значимых результатов не обнаружено.

Заключение. В нашем исследовании обнаружены предрасполагающие к развитию буллёзного пемфигоида аллели *HLA-DRB1*4*, *DRB1*14*, *DRB1*04:02*, при этом аллель *HLA-DQB1*1* был протективным к развитию буллёзного пемфигоида, *HLA-DRB1*4* — предрасполагающим к развитию тяжёлых лекарственных реакций синдрома Стивенса–Джонсона / токсического эпидермального некролиза. Протективных аллелей не обнаружено.

Ключевые слова: буллёзный пемфигоид; синдром Стивенса–Джонсона; токсический эпидермальный некролиз; *HLA-DRB1* и *DQB1* аллели; HLA-типирование; российская популяция.

Как цитировать:

Лепехова А.А., Духанин А.С., Теплюк Н.П., Шимановский Н.Л., Юдин А.А. Оценка распространённости HLA аллелей II класса (*DRB1* и *DQB1*) у больных буллёзным пемфигоидом, синдромом Стивенса–Джонсона и токсическим эпидермальным некролизом в российской популяции // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2024. Т. 27, № 3. С. 249–261. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv625526>

Рукопись получена: 10.01.2024

Рукопись одобрена: 15.04.2024

Опубликована online: 04.07.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv625526>

Original study article

Human leukocyte antigen class II (*DRB1* and *DQB1*) alleles frequencies in patients with bullous pemphigoid, Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Russian population

Anfisa A. Lepekhova¹, Alexander S. Dukhanin², Natalia P. Teplyuk¹, Nikolai L. Shimanovsky², Alexander A. Yudin^{2, 3}¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;² The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia;³ City Clinical Hospital N 24, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Bullous pemphigoid is known to be an autoimmune, life-threatening blistering skin disorder characterized by subepidermal blister formation. In bullous pemphigoid activation of B-cell immunity depends on the interaction between T-cell receptors and classic HLA II molecules. Similar interrelation has been revealed in a vast variety of studies on severe allergic reactions such as Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. It was also suggested that Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis might be associated both with HLA I and II classes.

AIM: To assess the prevalence of *HLA-DRB1* and *DQB1* alleles at a low and high-resolution levels in patients with bullous pemphigoid and Stevens–Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis.

MATERIALS AND METHODS: 29 Bullous pemphigoid, 14 Stevens–Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis patients and 92 health volunteers were included in the study. *HLA-DRB1* and *DQB1* alleles were assessed by polymerase chain reaction using specific primers.

RESULTS: At a low-resolution level, *HLA-DRB1*4* ($p < 0.02$) and *DRB1*14* ($p < 0.0015$) alleles were statistically significantly revealed in bullous pemphigoid patients compared to health controls. Additionally, at the high-resolution level the predisposing to bullous pemphigoid *HLA-DRB1*04:02* allele was also identified ($p < 0.01$). At the low-resolution level of *HLA-DQB1* typing we displayed protective and predisposing to bullous pemphigoid alleles *HLA-DQB1*1* ($p < 0.01$) and *HLA-DQB1*2* ($p < 0.039$) respectively. At the low-resolution level of *HLA-DQB1* typing, the chances to obtain *DQB1*03:02* allele were 3.71 times higher compared to healthy volunteers ($p < 0.01$). In patients with Stevens–Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis, *HLA-DRB1*4* allele was shown to be predisposing ($p < 0.03$). For all other types of HLA alleles (*DRB1* and *DQB1*) at the high-resolution level no any statistically significant results have been observed in these patients.

CONCLUSION: We identified *HLA-DRB1*4*, *DRB1*14*, *DRB1*04:02* alleles predisposing to the development of bullous pemphigoid, with the *HLA-DQB1*1* allele being protective for the development of bullous pemphigoid and *HLA-DRB1*4* allele predisposing to the development of severe drug reactions of Stevens–Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis. No any protective alleles in Stevens–Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis patients were detected.

Keywords: bullous pemphigoid; Stevens–Johnson syndrome; toxic epidermal necrolysis; *HLA-DRB1* and *DQB1* alleles; HLA typing; Russian population.

To cite this article:

Lepekhova AA, Dukhanin AS, Teplyuk NP, Shimanovsky NL, Yudin AA. Human leukocyte antigen class II (*DRB1* and *DQB1*) alleles frequencies in patients with bullous pemphigoid, Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Russian population. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2024;27(3):249–261. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv625526>

Received: 10.01.2024

Accepted: 15.04.2024

Published online: 04.07.2024

ОБОСНОВАНИЕ

Буллёзный пемфигоид представляет собой аутоиммунное, жизнеугрожающее пузырное заболевание кожи, которое поражает преимущественно пациентов в возрасте от 60 лет и клинически характеризуется появлением субэпидермальных пузырей с плотной покрывкой. При буллёзном пемфигоиде аутоантитела взаимодействуют с главными антигенами буллёзного пемфигоида, расположенными в области базальной мембраны BP180 (неколлагеновый домен 16 [NC16A] и BP230 [протеин из семейства плакинов]) [1]. Известно, что HLA-аллели I (HLA-A, HLA-B, и HLA-C), II (HLA-DR, HLA-DP и HLA-DQ) и III (комплемент и гены цитокинов) классов играют одну из ключевых ролей в развитии множества аутоиммунных заболеваний, таких как рассеянный склероз, пузырчатка, диабет I и II типов и т.д. HLA-аллели II класса непосредственно отвечают за регуляцию клеточного иммунитета. Их основная функция заключается в связывании и презентации пептидных фрагментов на поверхности клеток T- и NK-клеточным рецепторам [1, 2].

Именно HLA аллели II класса, по данным многих источников, ассоциированы с антитело-опосредованными заболеваниями. При буллёзном пемфигоиде, в частности, активация антигенспецифичных В-клеток и секреция IgG-антител зависит от взаимодействия между T-клеточными рецепторами и классическими молекулами HLA II класса [3, 4].

Взаимосвязь между HLA-аллелями II класса и развитием буллёзного пемфигоида выявлялась в британской, немецкой, китайской, японской и иранской популяциях [5–8]. Так, например, в китайской популяции авторы выявили более высокую частоту аллеля *HLA-DQB1*03:01* у больных буллёзным пемфигоидом по сравнению со здоровыми донорами. Кроме того, согласно результатам исследования, данный аллель усиливал T-клеточную тропность к различным эпитопам BP180, в частности BP-NC16A домену, и, следовательно, играл ключевую роль в индукции иммунного ответа к различным антигенным доменам в области базальной мембраны и формировании субэпидермального пузыря [1]. Следует также отметить, что в китайской популяции достоверно чаще встречались *DQB1*05:01* и *DQB1*10:01* аллели [1].

Синдром Стивенса–Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) представляют собой тяжёлые, лекарственно-индуцированные жизнеугрожающие заболевания аллергической природы, характеризующиеся тотальной отслойкой эпидермиса, возникающей в результате активации цитотоксических CD8+ T-лимфоцитов. Последние провоцируют Fas-лиганд, взаимодействующий с Fas-рецепторами на поверхности кератиноцитов, и стимулируют тем самым активацию каскада ферментов-каспаз, ответственных за апоптоз и гибель клетки [9]. Заболевания являются достаточно редкими: частота встречаемости составляет от 1,2 до 6 случаев на 1 млн человек в год [10].

Известно, что противосудорожные препараты, аллопуринол, некоторые противовирусные лекарственные средства (абакавир) продемонстрировали свою взаимосвязь с HLA во многих популяциях [9].

В целом полиморфизм HLA зависит от так называемого антигенсвязывающего углубления, расположенного в нижней части *HLA-B*57:01*. Так, например, неизменённый абакавир, который применяется для лечения ВИЧ-инфекции, связываясь с этим углублением, меняет его форму и химический состав, напрямую изменяя репертуар эндогенных пептидов, способных связывать *HLA-B*57:01* [11, 12].

В 2004 году W.H. Chung и соавт. [13] предположили в своём исследовании, что именно генетический фактор играет одну из основополагающих ролей в развитии ССД и ТЭН, подчёркивая выявленную сильную взаимосвязь между карбамазепининдуцированным ССД/ТЭН и *HLA-B*15:02* аллелем. Такая же ассоциация наблюдалась в корейской, японской и европейской популяциях [14–16]. Например, на Тайване *HLA-B*15:02* скрининг позволил снизить частоту встречаемости карбамазепининдуцированных ССД и ТЭН [9]. Интересно, что в других исследованиях авторы выявили взаимосвязь между *HLA-B*58:01* аллелем и аллопуринолинидуцированным ССД/ТЭН в тайваньской, европейской, японской, корейской и тайской популяциях [9, 14, 15, 17].

Следует отметить, что в российской популяции частота встречаемости различных аллелей HLA II класса у больных буллёзным пемфигоидом, ССД и ТЭН не изучена.

Цель исследования — оценка распространённости *HLA-DRB1* и *DQB1* аллелей в низком и высоком уровнях разрешения у больных буллёзным пемфигоидом, ССД и ТЭН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Исследование случай–контроль. Первичная конечная точка — выявление различий в HLA-аллелях *DRB1* и *DQB1* II класса у больных буллёзным пемфигоидом, ССД/ТЭН и здоровых доноров. Промежуточных конечных точек нет.

Критерии соответствия

Критерии включения: подтверждённые гистологически и иммуногистохимически диагнозы буллёзного пемфигоида, ССД/ТЭН; возраст больных 18 и более лет.

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании.

Условия проведения

Исследование проведено на базах кафедры кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский

университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии имени академика П.В. Сергеева ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Центра крови ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Городской клинической больницы № 24 Департамента здравоохранения города Москвы.

Продолжительность исследования

Исследование выполнено в период с 2016 по 2023 год.

Описание медицинского вмешательства

Все больные буллёзным пемфигоидом получали начальную дозу системных глюкокортикоидов 40–60 мг/сут с последующим медленным снижением, а также топические стероиды; больные ССД и ТЭН принимали системные глюкокортикоиды в дозе 90–150 мг/сут или пульс-терапию метилпреднизолоном в дозе 1000 мг внутривенно совместно с инфузионной терапией (калия хлорид + натрия хлорид + магния хлорид 400,0 мл внутривенно), согласно клиническим рекомендациям. Больным проводился также анализ венозной крови для определения HLA-аллелей методами HLA-типирования и полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Исходы исследования

Основной исход исследования. В нашем исследовании наблюдался летальный исход у больной карбамазепининдуцированным ССД. Однако тяжёлых осложнений у больных буллёзным пемфигоидом не наблюдалось. Основным исходом исследования было выявление

различий по частоте *DRB1* и *DQB1* HLA-аллелей II класса у больных буллёзным пемфигоидом, ССД/ТЭН и здоровых доноров методом HLA-типирования в высоком и низком разрешениях.

Анализ в подгруппах

В группе буллёзного пемфигоида 19 (65,5%) пациентов были женского пола, 10 (34,5%) — мужского. В группе ССД/ТЭН женщин было 10 (71,4%), мужчин — 4 (28,6%) (рис. 1). ССД/ТЭН в 36% случаев были вызваны приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов, в 29% — ламотриджином, по 7% приходилось на такие лекарственные препараты, как нестероидные ингибиторы ароматазы, аллопуринол, биологически активные добавки, карбамазепин, пантопрозол (рис. 2). Контрольная группа здоровых доноров состояла из 40 (43,47%) мужчин и 52 (56,53%) женщин (см. рис. 1). Из полученных результатов видно, что для всех без исключения диагнозов среди пациентов преобладают женщины, что в свою очередь может указывать на большую уязвимость именно женщин в случае заболевания дерматозами данного вида.

Средний возраст больных буллёзным пемфигоидом составлял 60 (медиана 59) лет. Наибольший размах возраста наблюдался у больных ССД/ТЭН. Возраст самого молодого пациента составлял 19 лет, наиболее пожилого — 92 года. В среднем возраст всех пациентов был более 40 лет (табл. 1).

Методы регистрации исходов

У всех больных получен образец крови для HLA-типирования *DRB1* и *DQB1* аллелей в низком и высоком разрешениях. Оценивалась частота аллелей *DRB1* на низком (*HLA DRB1*4*, *DRB1*14*, *DRB1*13*, *DRB1*11*, *DRB1*1*, *DRB1*7*,

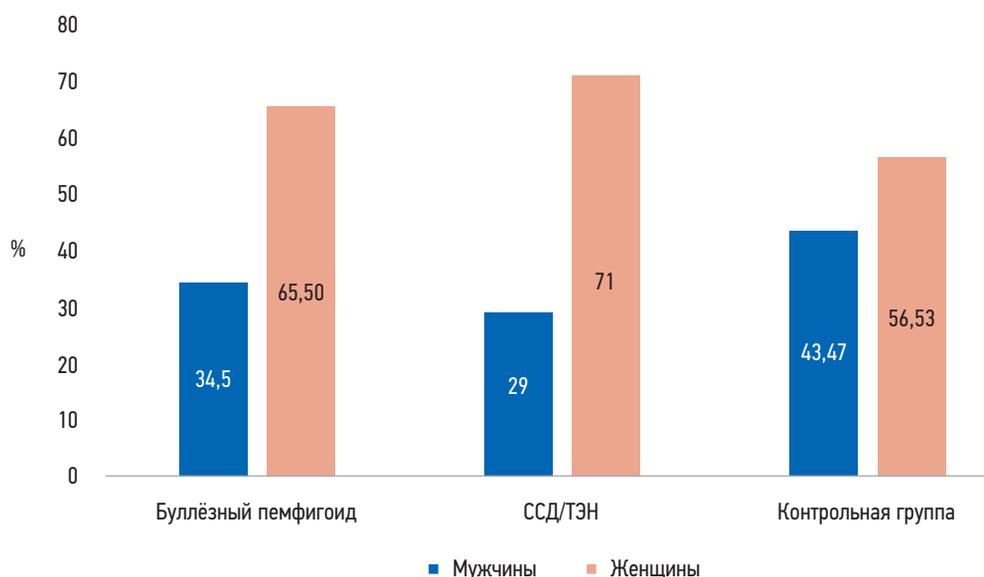


Рис. 1. Распределение групп больных и здоровых доноров по полу. ССД/ТЭН — синдром Стивенса–Джонсона / токсический эпидермальный некролиз.

Fig. 1. Distribution of groups of sick and healthy donors by sex. ССД/ТЭН — Stevens–Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis.

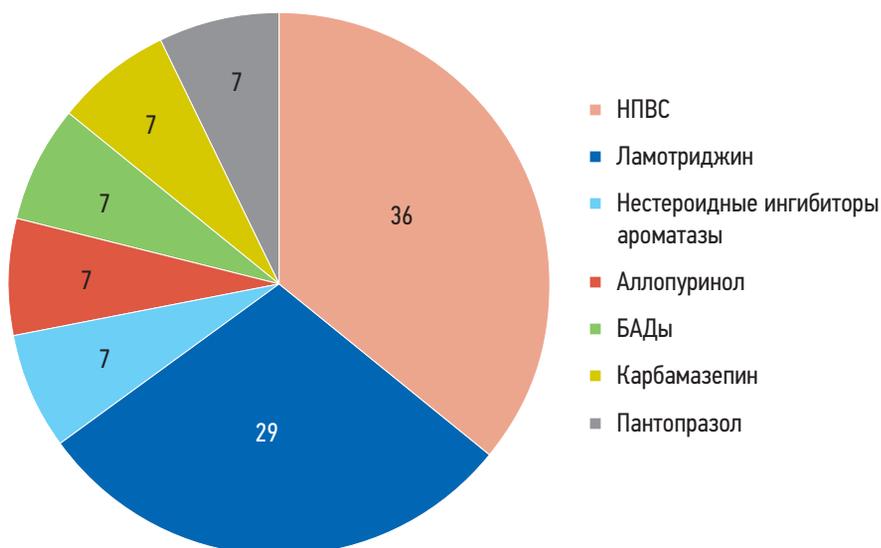


Рис. 2. Распределение лекарственных препаратов (%), индуцировавших синдром Стивенса–Джонсона / токсический эпидермальный некролиз. НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; БАД — биологическая активная добавка.
Fig. 2. Distribution of drugs that induced Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis (%). НПВС — non-steroidal anti-inflammatory drugs; БАД — biologically active supplement.

Таблица 1. Распределение пациентов-участников исследования по возрасту

Table 1. Distribution of patients by age

Диагноз	Всего	Мин	Макс	Среднее	Медиана	Ско
Буллёзный пемфигоид	29	23	86	~60	59	~19
ССД/ТЭН	14	19	92	~45	46,5	~20

Примечание. Ско — среднееквадратичное отклонение. ССД/ТЭН — синдром Стивенса–Джонсона / токсический эпидермальный некролиз.
Note. Ско — mean standard deviation. ССД/ТЭН — Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis.

*DRB1*15, DRB1*3, DRB1*16; HLA DQB1*5, HLA DQB1*3, HLA DQB1*6, HLA DQB1*2) и высоким (DRB1*04:02, DRB1*14:05, DRB1*13:01, DRB1*11:04, DRB1*14:04, DRB1*15:01, DRB1*04:03, DRB1*07:01, DRB1*01:02, DRB1*13:02, DRB1*04:04, DRB1*14:01, DRB1*03:01, DRB1*16:01, DRB1*11:01, DRB1*01:01; DQB1*03:02, DQB1*05:03, DQB1*05:01, DQB1*03:01, DQB1*05:02, DQB1*02:01, DQB1*06:03, DQB1*06:04, DQB1*06:02, DQB1*02:02) уровнях разрешения. Аллели регистрировались с помощью набора Qiagen QIAamp DNAMini Kit (Германия). HLA-типирование для DRB1 и DQB1 аллелей проводилось с помощью экстракции 50 нанограмм ДНК и ПЦП с применением специфичных праймеров (HISTOTYPE SSP Kits, BAG, Германия; AllSet+TM Gold SSP Typing Kits, Invitrogen Corp., Madison, WI, США). Продукты ПЦП разделяли электрофорезом на 2% агарозный гель и окрашивали бромистым этидием. Полученные изображения проанализированы с помощью программного обеспечения HISTO MATCH.*

Этическая экспертиза

Исследование одобрено этическим комитетом Сеченовского Университета (протокол № 03-22 от 03.02.2022).

Статистический анализ

Для сравнения различий по частоте HLA-аллелей у больных и здоровых доноров использовали критерий Фишера. Силу ассоциации между аллелями HLA и диагнозами оценивали с помощью отношений шансов и 95%

доверительных интервалов (тест хи-квадрат, χ^2). Для статистического описания количественных показателей оценивались средние и медианные значения. Значения *p* были скорректированы для множественных сравнений в соответствии с методом Беньямини–Хохберга.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследовании приняли участие 43 пациента с тяжёлым аутоиммунным заболеванием кожи, из них 29 с буллёзным пемфигоидом, 14 с ССД/ТЭН, и 92 здоровых донора.

Основные результаты исследования

*Распределение HLA DRB1 аллелей II класса на уровне низкого разрешения у больных буллёзным пемфигоидом. Статистически значимый результат получен при подсчёте значений DRB1*14. Шансов получить значение DRB1*14 на уровне низкого разрешения у пациентов с диагнозом буллёзного пемфигоида было в 6,45 раза выше, чем для контрольной группы ($p=0,0015$) (табл. 2). В 4 раза выше был также шанс получить значения DRB1*4 в группе больных буллёзным пемфигоидом по сравнению со здоровыми донорами ($p < 0,02$). Учитывая уровень статистической значимости, равный 5%, полученные значения для доверительного интервала *p-value*, рассчитанные*

Таблица 2. Распределение HLA-типирования *DRB1* на уровне низкого разрешения для пациентов с диагнозом буллёзного пемфигоида и контрольной группы

Table 2. Distribution of *DRB1* HLA typing at the low-resolution level for patients diagnosed with bullous pemphigoid and controls

<i>DRB1</i>	Участники исследования, <i>n</i> (%)		Статистическая обработка		
	Пациенты	Контрольная группа	Отношение шансов (ОШ)	Доверительный интервал (ДИ)	<i>p</i>
14	9 (31,03)	6 (6,52)	6,45	2,06–20,21	0,0015
4	8 (27,59)	8 (8,70)	4,00	1,34–11,90	0,02
13	3 (10,34)	11 (11,96)	0,85	0,22–3,28	1
11	3 (10,34)	20 (21,74)	0,42	0,11–1,51	0,27
7	2 (6,90)	6 (6,52)	1,06	0,20–5,57	1
1	1 (3,45)	9 (9,78)	0,33	0,04–2,72	0,49
15	1 (3,45)	8 (8,70)	0,38	0,04–3,13	0,59
3	1 (3,45)	8 (8,70)	0,38	0,04–3,13	0,59
16	1 (3,45)	10 (10,87)	0,29	0,04–2,39	0,40

Примечание. Полу жирным шрифтом отмечен статистически значимый результат.

Note. A statistically significant result is highlighted with a bold font.

с помощью теста χ^2 , в данном случае свидетельствуют о получении статистически значимого результата (см. табл. 2). Для остальных значений *DRB1* на уровне низкого разрешения, учитывая уровень статистической значимости 5%, достоверных результатов не получено.

Распределение HLA DRB1 аллелей II класса на уровне низкого разрешения у больных ССД/ТЭН. Согласно тесту χ^2 , у больных ССД статистически значимо чаще встречался *DRB1*14* аллель на уровне низкого разрешения по сравнению с контрольной группой (табл. 3). Для остальных значений *DRB1* на уровне низкого разрешения у пациентов с диагнозом ССД, учитывая уровень статистической значимости, равный 5%, полученные значения для доверительного интервала и *p*, рассчитанные с помощью

теста χ^2 , нельзя расценивать как статистически значимый результат (см. табл. 3).

Распределение HLA DRB1 аллелей II класса на уровне высокого разрешения у больных буллёзным пемфигоидом. На уровне высокого разрешения у больных буллёзным пемфигоидом статистически значимо чаще встречался *DRB*04:02* аллель по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$) (табл. 4). Для остальных видов HLA-типирования *DRB1* на уровне высокого разрешения статистически значимых результатов не выявлено (см. табл. 4).

Распределение HLA DRB1 аллелей II класса на уровне высокого разрешения у больных ССД/ТЭН. Для всех видов HLA-типирования *DRB1* на уровне высокого разрешения у больных ССД/ТЭН, учитывая уровень статистической

Таблица 3. Распределение HLA-типирования *DRB1* на уровне низкого разрешения для пациентов с диагнозами синдрома Стивенса–Джонсона / токсического эпидермального некролиза и контрольной группы

Table 3. Distribution of *DRB1* HLA typing at the low-resolution level for patients diagnosed with Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and controls

<i>DRB1</i>	Участники исследования, <i>n</i> (%)		Статистическая обработка		
	Пациенты	Контрольная группа	Отношение шансов (ОШ)	Доверительный интервал (ДИ)	<i>p</i>
14	4 (28,57)	6 (6,52)	5,73	1,38–23,83	0,03
15	3 (21,43)	8 (8,70)	2,86	0,66–12,43	0,32
1	2 (14,29)	9 (9,78)	1,54	0,30–7,98	0,96
4	2 (14,29)	8 (8,70)	1,75	0,33–9,24	0,86
12	1 (7,14)	6 (6,52)	1,10	0,12–9,91	1
11	1 (7,14)	20 (21,74)	0,28	0,03–2,25	0,36
7	1 (7,14)	6 (6,52)	1,10	0,12–9,91	1

Примечание. Полу жирным шрифтом отмечен статистически значимый результат.

Note. A statistically significant result is highlighted with a bold font.

Таблица 4. Распределение HLA-типирования *DRB1* на уровне высокого разрешения для пациентов с диагнозом буллёзного пемфигоида и контрольной группы

Table 4. Distribution of *DRB1* HLA typing at the high-resolution level for patients diagnosed with bullous pemphigoid and controls

<i>DRB1</i>	Участники исследования, <i>n</i> (%)		Статистическая обработка		
	Пациенты	Контрольная группа	Отношение шансов (ОШ)	Доверительный интервал (ДИ)	<i>p</i>
<i>DRB1*04:02</i>	7 (8,14)	5 (5,43)	5,54	1,6–19,11	0,01
<i>DRB1*14:04</i>	6 (6,98)	0 (0)	-	-	-
<i>DRB1*14:05</i>	3 (3,49)	3 (3,26)	3,42	0,65–17,98	0,3
<i>DRB1*13:01</i>	3 (3,49)	11 (11,96)	0,85	0,22–3,28	1
<i>DRB1*07:01</i>	2 (2,32)	6 (6,52)	1,06	0,2–5,57	1
<i>DRB1*11:01</i>	2 (2,32)	5 (5,43)	1,29	0,24–7,02	1
<i>DRB1*01:01</i>	1 (1,16)	6 (6,52)	0,51	0,06–4,44	0,87
<i>DRB1*15:01</i>	1 (1,16)	8 (8,7)	0,38	0,04–3,13	0,59
<i>DRB1*04:03</i>	1 (1,16)	0 (0)	-	-	-
<i>DRB1*11:03</i>	1 (1,16)	0 (0)	-	-	-

Примечание. Полу жирным шрифтом отмечен статистически значимый результат.

Note. A statistically significant result is highlighted with a bold font.

значимости, равный 5%, полученные значения для доверительного интервала и *p*-value, рассчитанные с помощью теста χ^2 , нельзя говорить о получении статистически значимого результата (табл. 5).

Распределение HLA *DQB1* аллелей II класса на уровне низкого разрешения у больных буллёзным пемфигоидом. У больных буллёзным пемфигоидом на уровне низкого разрешения статистически значимо чаще встречался *DQB1*2* аллель по сравнению с группой контроля (*p* < 0,039), тогда как *DQB1*1* — достоверно чаще в группе контроля (33,7%) по сравнению с больными буллёзным пемфигоидом (6,9%) (*p* < 0,01) (табл. 6). Для всех остальных значений HLA-типирования статистически значимых результатов не получено (см. табл. 6).

Распределение HLA *DQB1* аллелей II класса на уровне низкого разрешения у больных ССД/ТЭН. Для всех значений HLA-типирования *DQB1* на уровне низкого разрешения у больных ССД/ТЭН, учитывая уровень статистической значимости, равный 5%, полученные значения для доверительного интервала и *p*-value, рассчитанные с помощью теста χ^2 , нельзя говорить о получении статистически значимого результата (табл. 7).

Распределение HLA *DQB1* аллелей II класса на уровне высокого разрешения у больных буллёзным пемфигоидом. На уровне высокого разрешения у больных буллёзным пемфигоидом статистически значимо чаще встречался HLA *DQB1*03:02* аллель II класса по сравнению с группой контроля (*p* < 0,01). Для остальных видов

Таблица 5. Распределение HLA-типирования *DRB1* на уровне высокого разрешения для пациентов с диагнозами синдрома Стивенса–Джонсона / токсического эпидермального некролиза и контрольной группы

Table 5. Distribution of *DRB1* HLA typing at the high-resolution level for patients diagnosed with Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and controls

<i>DRB1</i>	Участники исследования, <i>n</i> (%)		Статистическая обработка		
	Пациенты	Контрольная группа	Отношение шансов (ОШ)	Доверительный интервал (ДИ)	<i>p</i>
<i>DRB1*14:04</i>	3 (21,43)	0 (0)	-	-	-
<i>DRB1*15:01</i>	3 (21,43)	8 (8,70)	2,86	0,66–12,43	0,32
<i>DRB1*04:02</i>	2 (14,29)	5 (5,43)	2,9	0,51–16,65	0,51
<i>DRB1*14:05</i>	1 (7,14)	3 (3,26)	2,28	0,22–23,62	1
<i>DRB1*07:01</i>	1 (7,14)	6 (6,52)	1,1	0,12–9,91	1
<i>DRB1*01:02</i>	1 (7,14)	4 (4,35)	1,69	0,18–16,34	1
<i>DRB1*11:01</i>	1 (7,14)	5 (5,43)	1,34	0,14–12,38	1
<i>DRB1*01:01</i>	1 (7,14)	6 (6,52)	1,1	0,12–9,91	1

Таблица 6. Распределение HLA-типирования *DQB1* на уровне низкого разрешения для пациентов с диагнозом буллёзного пемфигоида и контрольной группы

Table 6. Distribution of *DQB1* HLA typing at the low-resolution level for patients diagnosed with bullous pemphigoid and controls

<i>DQB1</i>	Участники исследования, <i>n</i> (%)		Статистическая обработка		
	Пациенты	Контрольная группа	Отношение шансов (ОШ)	Доверительный интервал (ДИ)	<i>p</i>
2	17 (58,62)	32 (34,78)	2,65	1,13–6,24	0,039
3	9 (31,03)	22 (23,91)	1,43	0,57–3,60	0,6
1	2 (6,90)	31 (33,70)	0,15	0,03–0,65	0,01
4	1 (3,45)	7 (7,60%)	0,43	0,05–3,68	0,72

Примечание. Полу жирным шрифтом отмечен статистически значимый результат.

Note. A statistically significant result is highlighted with a bold font.

Таблица 7. Распределение HLA-типирования *DQB1* на уровне низкого разрешения для пациентов с диагнозами синдрома Стивенса–Джонсона / токсического эпидермального некролиза и контрольной группы

Table 7. Distribution of *DQB1* HLA typing at the low-resolution level for patients diagnosed with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and controls

<i>DQB1</i>	Участники исследования, <i>n</i> (%)		Статистическая обработка		
	Пациенты	Контрольная группа	Отношение шансов (ОШ)	Доверительный интервал (ДИ)	<i>p</i>
2	7 (50,00)	32 (34,78)	1,875	0,6–5,82	0,42
3	4 (28,57)	22 (23,91)	1,27	0,36–4,46	0,96
1	2 (14,29)	31 (33,70)	0,33	0,07–1,56	0,25
4	1 (7,14)	7 (7,60)	0,93	0,1–8,22	1

HLA *DQB1* статистически значимых различий не выявлено (табл. 8).

Распределение HLA *DQB1* аллелей II класса на уровне высокого разрешения у больных ССД/ТЭН. Для всех видов HLA-типирования *DQB1* на уровне высокого разрешения у больных ССД/ТЭН статистически значимых результатов не выявлено (табл. 9).

Ограничения исследования

В связи с чрезвычайной редкостью представляемых дерматозов в наше исследование удалось рекрутировать относительно небольшое количество больных, что могло послужить причиной возникновения систематической ошибки отбора (selection bias). Таким образом, в перспективе для устранения потенциальных ошибок необходимо проведение мультицентровых исследований на большой выборке больных (от 1000 человек и более) с целью подтверждения полученных нами результатов. Разновидность исследования случай-контроль тоже может явиться ограничением.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что генетическая предрасположенность, а также различные факторы окружающей среды играют важную роль в дебюте множества аутоиммунных заболеваний. Главный комплекс гистосовместимости (major

histocompatibility complex, МНС) является высокополиморфным локусом, локализующимся в части короткого плеча хромосомы 6 (6р21). МНС является чрезвычайно важным компонентом иммунного ответа [1]. Так, яркий пример представляет собой буллёзный пемфигоид, при котором происходит потеря толерантности иммунного ответа к собственным антигенам. Имеются предположения, что определённый набор так называемых аллелей риска индуцирует дисрегуляцию аутоиммунитета при одновременном взаимодействии с пока ещё неизвестными факторами окружающей среды, приводя к формированию аутоантител и инициации аутоиммунных заболеваний [18].

Таким образом, можно сделать вывод, что именно HLA аллели II класса являются достаточно весомым фактором риска, ассоциированным с антитело-опосредованными заболеваниями. При буллёзном пемфигоиде активация антигенспецифических В-клеток и секреция антител зависят от взаимодействия Т-клеточных рецепторов с классическими рецепторами МНС II класса [3]. Многие предыдущие исследования показали, что именно HLA *DQB1**03:01 аллель являлся предрасполагающим к развитию буллёзного пемфигоида в различных популяциях, включая иранскую, немецкую, китайскую и американскую [6, 19–21]. Вдобавок ко всему прочему, у пациентов, у которых выявлялся HLA-*DQB1**03:01 аллель, наблюдалась повышенная Т-клеточная тропность к различным эпитопам антигенов БП-ВР180, в частности домену ВР180-NC16А. Именно

Таблица 8. Распределение HLA-типирования *DQB1* на уровне высокого разрешения для пациентов с диагнозом буллёзного пемфигоида и контрольной группы

Table 8. Distribution of *DQB1* HLA typing at the high-resolution level for patients diagnosed with bullous pemphigoid and controls

<i>DQB1</i>	Участники исследования, <i>n</i> (%)		Статистическая обработка		
	Пациенты	Контрольная группа	Отношение шансов (ОШ)	Доверительный интервал (ДИ)	<i>p</i>
<i>DQB1*03:02</i>	11 (37,93)	13 (14,13)	3,71	1,43–9,62	0,01
<i>DQB1*05:03</i>	7 (24,14)	10 (10,87)	2,6	0,89–7,64	0,14
<i>DQB1*05:02</i>	3 (10,34)	12 (13,04)	0,77	0,20–2,94	0,95
<i>DQB1*06:03</i>	2 (6,90)	7 (7,60)	0,90	0,18–4,59	1
<i>DQB1*05:01</i>	1 (3,45)	9 (9,78)	0,33	0,04–2,72	0,49
<i>DQB1*04:02</i>	1 (3,45)	2 (2,17)	1,61	0,14–18,39	1
<i>DQB1*02:01</i>	1 (3,45)	4 (4,35)	0,79	0,08–7,32	1
<i>DQB1*06:04</i>	1 (3,45)	7 (7,60)	0,43	0,05–3,68	0,72
<i>DQB1*06:02</i>	1 (3,45)	0 (0)	-	-	-
<i>DQB1*02:02</i>	1 (3,45)	0 (0)	-	-	-

Примечание. Полу жирным шрифтом отмечен статистически значимый результат.

Note. A statistically significant result is highlighted with a bold font.

Таблица 9. Распределение HLA-типирования *DQB1* на уровне высокого разрешения для пациентов с диагнозами синдрома Стивенса–Джонсона / токсического эпидермального некролиза и контрольной группы

Table 9. Distribution of *DQB1* HLA typing at the high-resolution level for patients diagnosed with Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and controls

<i>DQB1</i>	Участники исследования, <i>n</i> (%)		Статистическая обработка		
	Пациенты	Контрольная группа	Отношение шансов (ОШ)	Доверительный интервал (ДИ)	<i>p</i>
<i>DQB1*03:02</i>	5 (35,71)	13 (14,13)	3,38	0,98–11,67	0,1
<i>DQB1*05:03</i>	3 (21,43)	10 (10,87)	2,24	0,53–9,40	0,49
<i>DQB1*05:02</i>	1 (7,14)	12 (13,04)	0,51	0,06–4,28	0,85
<i>DQB1*06:03</i>	1 (7,14)	7 (7,60)	0,93	0,11–8,22	1
<i>DQB1*03:01</i>	1 (7,14)	18 (19,57)	0,32	0,04–2,58	0,45
<i>DQB1*02:01</i>	1 (7,14)	4 (4,35)	1,69	0,18–16,34	1
<i>DQB1*06:04</i>	1 (7,14)	7 (7,60)	0,93	0,11–8,22	1
<i>DQB1*02:02</i>	1 (7,14)	0 (0)	-	-	-

этот аллель, по-видимому, играет одну из ключевых ролей в презентировании антигенов Т-клеткам и активации иммунного ответа [19].

Интересно, что *HLA-DQB1*03:02* и *HLA-DQB*04:01* аллели ассоциировались с буллёзным пемфигоидом в различных азиатских популяциях, в частности японской и иранской [7, 20]. В нашем исследовании у больных буллёзным пемфигоидом на низком и высоком уровнях разрешения статистически значимо чаще встречались *HLA-DRB1*14*, *DRB1*4* и *HLA-DRB1*04:02* аллели соответственно (см. табл. 2 и 4). На уровне низкого разрешения по *HLA-DQB1* аллелям у этих же больных значительно чаще встречался *DQB1*2* аллель, тогда как *DQB1*1* можно рассматривать в качестве защитного для российской

популяции (см. табл. 6). Следует отметить, что на уровне высокого разрешения в нашей работе наиболее часто встречался *HLA-DQB1*03:02* аллель у больных буллёзным пемфигоидом по сравнению со здоровыми донорами, что соответствовало данным исследований в азиатских популяциях (см. табл. 8) [7, 20].

В китайской популяции *HLA-DRB1*10:01* аллель ассоциировался с буллёзным пемфигоидом, тогда как *DRB1*07:01* играл протективную роль [8].

H. Fang и соавт. [1] в китайской популяции выявили взаимосвязь между HLA аллелями I класса (*HLA-A*11:01* и *HLA-B*37:01*) и дебютом буллёзного пемфигоида.

Известно, что в развитии тяжёлых лекарственно-индуцированных аллергических реакций HLA аллели

I и II классов также играют важную роль. Большинство лекарственных препаратов и их метаболитов являются прогаптенами, поэтому им необходима определённая иммуногенность посредством ковалентного связывания с белками-носителями (гаптеновым антигеном). Гаптеновые антигены формируют определённый комплекс с HLA в антигенпрезентирующих клетках и затем могут быть распознаны T-клеточными рецепторами [14, 22–25].

Интересно, что при ССД/ТЭН разные гаптены лекарственных средств были связаны с различными вариантами HLA-аллелей. Так, например, на Тайване *HLA-B*15:02* аллель у больных ТЭН ассоциировался с приёмом противосудорожных средств, в частности карбамазепина [26]. Кроме того, во многих азиатских популяциях была продемонстрирована определённая взаимосвязь между *HLA-B*58:01* аллелем и аллопуринолом индуцированным ССД/ТЭН [14–16, 22, 25, 27]. При абакавир индуцированным ССД, наоборот, выявлялся *HLA-B*57:01* аллель [28, 29]. *HLA-A*11:01* и *HLA-B*13:01* аллели были идентифицированы как факторы, повышающие риск сульфаниламидассоциированных ССД и ТЭН в различных азиатских популяциях [30, 31]. Однако иногда ССД/ТЭН могут быть ассоциированы с несколькими HLA-аллелями. Так, например, согласно другим результатам, фенитоин индуцированные ССД/ТЭН в малайзийской популяции ассоциировались не только с *HLA-B*15:02*, но и *HLA-B*15:13* аллелями. Авторы пришли к выводу, что *HLA-B*15:13* может прости мулировать развитие фенитоин индуцированного DRESS-синдрома [32].

В нашем исследовании на уровне низкого разрешения у больных ССД/ТЭН отмечалось статистически значимое увеличение частоты встречаемости *HLA-DRB1*14* аллеля II класса (см. табл. 3). Протективных аллелей выявлено не было, что может быть связано с недостаточно большой выборкой пациентов.

Таким образом, полученные нами данные по *HLA-DRB1* и *DQB1* аллелям II класса в перспективе могут быть рассмотрены в качестве важных дифференциально-диагностических генетических биомаркеров для тяжёлых буллёзных дерматозов в российской популяции. Одновременно с уже существующими исследованиями по влиянию HLA на развитие тяжёлых буллёзных дерматозов в других популяциях по всему миру можно сделать вывод, что представленные в нашем исследовании разновидности и частота встречаемости аллелей могли бы внести определённый вклад в понимание развития аутоиммунного ответа при этих жизнеугрожающих заболеваниях, а также выявить возможные схожие патогенетические точки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, впервые в российской популяции нам удалось выявить характерные для буллёзного пемфигоида и ССД/ТЭН *DRB1* и *DQB1* аллели на уровнях высокого

и низкого разрешений, а также обнаружить защитные от буллёзного пемфигоида HLA. Однако для оценки частоты других разновидностей HLA-аллелей, в частности HLA аллелей I класса, необходимы перспективные крупные исследования на более широкой выборке пациентов. Кроме того, данные научной литературы показывают, что генетические различия в предрасположенности к тяжёлым буллёзным дерматозам сохраняются в различных этнических группах у больных, живущих не в странах своего этнического происхождения, подчёркивая важность генетических факторов в иницировании этих заболеваний. Более того, учёным ещё только предстоит детально исследовать взаимоотношения между HLA, аутоиммунным и/или цитотоксическим ответом иммунной системы на различные антигены при этих непростых заболеваниях.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке рукописи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.А. Лепехова — написание статьи, обзор литературы, статистическая обработка, анализ групп исследования; Н.Л. Шимановский — проведение методик исследования HLA в лаборатории (секвенирование, полимеразная цепная реакция), критический анализ исследования; А.С. Духанин — проведение методик исследования HLA в лаборатории (секвенирование, полимеразная цепная реакция), критический анализ исследования, интерпретация и оценка полученных результатов; Н.П. Теплюк — критический анализ исследования, наблюдение за больными буллёзным пемфигоидом, синдромом Стивенса–Джонсона / токсическим эпидермальным некролизом, оценка полученных результатов; А.А. Юдин — наблюдение и лечение больных синдромом Стивенса–Джонсона / токсическим эпидермальным некролизом, критический анализ исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to

be accountable for all aspects of the work. A.A. Lepekhova — writing an article, literature review, statistical processing, analysis of study groups; N.L. Shimanovsky — conducting HLA research methods in the laboratory (sequencing, polymerase chain reaction), critical analysis of the study; A.S. Dukhanin — conducting HLA research methods in the laboratory (sequencing, polymerase chain reaction),

critical analysis of the study, interpretation and evaluation of the results; N.P. Teplyuk — critical analysis of the study, observation of patients with bullous pemphigoid, Stevens–Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis, evaluation of the results obtained; A.A. Yudin — critical analysis of the study, management of bullous pemphigoid and Stevens–Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis patients.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fang H., Shen S., Zheng X., et al. Association of HLA class I and class II alleles with bullous pemphigoid in Chinese Hans // *J Dermatol Sci*. 2018. Vol. 89, N 3. P. 258–262. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.11.014
2. Brochado M.J., Nascimento D.F., Campos W., et al. Differential HLA class I and class II associations in pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris patients from a prevalent Southeastern Brazilian region // *J Autoimmun*. 2016. N 72. P. 19–24. doi: 10.1016/j.jaut.2016.04.007
3. Zakka L.R., Reche P., Ahmed A.R., et al. Class II genes in the pathogenesis of pemphigoid // *Autoimmun. Rev*. 2011. Vol. 11, N 1. P. 40–47. doi: 10.1016/j.autrev.2011.07.002
4. Hertl M., Eming R., Veldman C. T cell control in autoimmune bullous skin disorders // *J Clin Invest*. 2006. Vol. 116, N 5. P. 1159–1166. doi: 10.1172/JCI28547
5. Banfield C.C., Wojnarowska F., Allen J., et al. The association of HLA-DQ7 with bullous pemphigoid is restricted to men // *Br J Dermatol*. 1998. Vol. 138, N 6. P. 1085–1090. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02350.x
6. Budinger L., Borradori C., Yee R., et al. Identification and characterization of autoreactive T cell responses to bullous pemphigoid antigen 2 in patients and healthy controls // *J Clin Invest*. 1998. Vol. 102, N 12. P. 2082–2089. doi: 10.1172/JCI3335
7. Okazaki S., Miyagawa Y., Yamashina W., et al. Polymorphisms of HLA-DR and DQ genes in Japanese patients with bullous pemphigoid // *J Dermatol*. 2000. Vol. 27, N 3. P. 149–156. doi: 10.1111/j.1346-8138.2000.tb02141.x
8. Gao X.H., Winsey S., Li G., et al. HLA-DR and DQ polymorphisms in bullous pemphigoid from northern China // *Clin Exp Dermatol*. 2002. Vol. 27, N 4. P. 319–321. doi: 10.1046/j.1365-2230.2002.01037.x
9. Hasegawa A., Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis // *F1000Res*. 2020. N 9. P. F1000 Faculty Rev–612. doi: 10.12688/f1000research.24748.1
10. Hsu D.Y., Brieva J., Silverberg N.B., et al. Morbidity and mortality of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in United States adults // *J Invest Dermatol*. 2016. Vol. 136, N 7. P. 1387–1397. doi: 10.1016/j.jid.2016.03.023
11. Illing P.T., Vivian J.P., Dudek N.L., et al. Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire // *Nature*. 2012. Vol. 486, N 7404. P. 554–558. EDN: RIXWQD doi: 10.1038/nature11147
12. Ostrov D.A., Grant B.J., Pompeu Y.A., et al. Drug hypersensitivity caused by alteration of the MHC-presented self-peptide repertoire // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012. Vol. 109, N 25. P. 9959–9964. EDN: PHTRTH doi: 10.1073/pnas.1207934109
13. Chung W.H., Hung S.I., Hong H.S., et al. Medical genetics: A marker for Stevens–Johnson syndrome // *Nature*. 2004. Vol. 428, N 6982. P. 486. doi: 10.1038/428486a
14. Kaniwa N., Saito Y., Aihara M., et al. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis // *Pharmacogenomics*. 2008. Vol. 9, N 11. P. 1617–1622. EDN: NAXNWX doi: 10.2217/14622416.9.11.1617
15. Park H.J., Kim Y.J., Kim D.H., et al. HLA allele frequencies in 5802 Koreans: Varied allele types associated with SJS/TEN according to culprit drugs // *Yonsei Med J*. 2016. Vol. 57, N 1. P. 118–126. doi: 10.3349/ymj.2016.57.1.118
16. Lonjou C., Borot N., Sekula P., et al. A European study of HLA-B in Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs // *Pharmacogenet Genomics*. 2008. Vol. 18, N 2. P. 99–107. doi: 10.1097/FPC.0b013e3282f3ef9c
17. Alfirevic A., Jorgensen A.L., Williamson P.R., et al. HLA-B locus in caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity // *Pharmacogenomics*. 2006. Vol. 7, N 6. P. 813–818. doi: 10.2217/14622416.7.6.813
18. Raj P., Rai E., Song R., et al. Regulatory polymorphisms modulate the expression of HLA class II molecules and promote autoimmunity // *Elife*. 2016. N 5. P. e12089. EDN: WUSMNT doi: 10.7554/eLife.12089
19. Budinger L., Borradori C., Yee R., et al. Identification and characterization of autoreactive T cell responses to bullous pemphigoid antigen 2 in patients and healthy controls // *J Clin Invest*. 1998. Vol. 102, N 12. P. 2082–2089. doi: 10.1172/JCI3335
20. Esmaili N., Mortazavi H., Chams-Davatchi C., et al. Association between HLA-DQB1*03:01 and bullous pemphigoid in Iranian patients // *Iran J Immunol*. 2013. Vol. 10, N 1. P. 1–9.
21. Delgado J.C., Turbay D., Yunis E.J., et al. A common major histocompatibility complex class II allele HLA-DQB1*0301 is present in clinical variants of pemphigoid // *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996. Vol. 93, N 16. P. 8569–8571. doi: 10.1073/pnas.93.16.8569
22. Hung S.I., Chung W.H., Liou L.B., et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005. Vol. 102, N 11. P. 4134–4139. doi: 10.1073/pnas.0409500102
23. Niihara H., Kaneko S., Ito T., et al. HLA-B*58:01 strongly associates with allopurinol-induced adverse drug reactions in a Japanese sample population // *J Dermatol Sci*. 2013. Vol. 71, N 2. P. 150–152. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.04.013
24. Yu K.H., Yu C.Y., Fang Y.F. Diagnostic utility of HLA-B*5801 screening in severe allopurinol hypersensitivity syndrome: An updated systematic review and meta-analysis // *Int J Rheum Dis*. 2017. Vol. 20, N 9. P. 1057–1071. doi: 10.1111/1756-185X.13143
25. Wu R., Cheng Y.J., Zhu L.L., et al. Impact of HLA-B*58:01 allele and allopurinol-induced cutaneous adverse drug reactions: Evidence

from 21 pharmacogenetic studies // *Oncotarget*. 2016 Vol. 7, N 49. P. 81870–81879. doi: 10.18632/oncotarget.13250

26. Chen P., Lin J.J., Lu C.S., et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan // *N Engl J Med*. 2011. Vol. 364, N 12. P. 1126–1133. doi: 10.1056/NEJMoa1009717

27. Jutkowitz E., Dubreuil M., Lu N., et al. The cost-effectiveness of HLA-B*5801 screening to guide initial urate-lowering therapy for gout in the United States // *Semin Arthritis Rheum*. 2017. Vol. 46, N 5. P. 594–600. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.009

28. Mallal S., Nolan D., Witt C., et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir // *Lancet*. 2002. Vol. 359, N 9308. P. 727–732. doi: 10.1016/s0140-6736(02)07873-x

29. Saag M., Balu R., Phillips E., et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically

confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients // *Clin Infect Dis*. 2008. Vol. 46, N 7. P. 1111–1118. doi: 10.1086/529382

30. Nakamura R., Ozeki T., Hirayama N., et al. Association of HLA-A*11:01 with sulfonamide-related severe cutaneous adverse reactions in Japanese patients // *J Invest Dermatol*. 2020. Vol. 140, N 8. P. 1659–1662.e6. doi: 10.1016/j.jid.2019.12.025

31. Wang C.W., Tassaneeyakul W., Chen C.B., et al. Whole genome sequencing identifies genetic variants associated with co-trimoxazole hypersensitivity in Asians // *J Allergy Clin Immunol*. 2021. Vol. 147, N 4. P. 1402–1412. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.003

32. Chang C.C., Ng C.C., Too C.L., et al. Association of HLA-B*15:13 and HLA-B*15:02 with phenytoin-induced severe cutaneous adverse reactions in a Malay population // *Pharmacogenomics J*. 2017. Vol. 17, N 2. P. 170–173. doi: 10.1038/tpj.2016.10

REFERENCES

- Fang H, Shen S, Zheng X, et al. Association of HLA class I and class II alleles with bullous pemphigoid in Chinese Hans. *J Dermatol Sci*. 2018;89(3):258–262. doi: 10.1016/j.jdermsci.2017.11.014
- Brochado MJ, Nascimento DF, Campos W, et al. 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
- Zakka LR, Reche P, Ahmed AR, et al. Class II genes in the pathogenesis of pemphigoid. *Autoimmun Rev*. 2011;11(1):40–47. doi: 10.1016/j.autrev.2011.07.002
- Hertl M, Eming R, Veldman C. T cell control in autoimmune bullous skin disorders. *J Clin Invest*. 2006;116(5):1159–1166. doi: 10.1172/JCI28547
- Banfield CC, Wojnarowska F, Allen J, et al. The association of HLA-DQ7 with bullous pemphigoid is restricted to men. *Br J Dermatol*. 1998;138(6):1085–1090. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02350.x
- Budinger L, Borradori C, Yee R, et al. Identification and characterization of autoreactive T cell responses to bullous pemphigoid antigen 2 in patients and healthy controls. *J Clin Invest*. 1998;102(12):2082–2089. doi: 10.1172/JCI3335
- Okazaki S, Miyagawa Y, Yamashina W, et al. Polymorphisms of HLA-DR and DQ genes in Japanese patients with bullous pemphigoid. *J Dermatol*. 2000;27(3):149–156. doi: 10.1111/j.1346-8138.2000.tb02141.x
- Gao XH, Winsey S, Li G, et al. HLA-DR and DQ polymorphisms in bullous pemphigoid from northern China. *Clin Exp Dermatol*. 2002;27(4):319–321. doi: 10.1046/j.1365-2230.2002.01037.x
- Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Res*. 2020;(9):F1000 Faculty Rev-612. doi: 10.12688/f1000research.24748.1
- Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, et al. Morbidity and mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in United States adults. *J Invest Dermatol*. 2016;136(7):1387–1397. doi: 10.1016/j.jid.2016.03.023
- Illing PT, Vivian JP, Dudek NL, et al. Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. *Nature*. 2012;486(7404):554–558. EDN: RIXWQD doi: 10.1038/nature11147
- Ostrov DA, Grant BJ, Pompeu YA, et al. Drug hypersensitivity caused by alteration of the MHC-presented self-peptide repertoire. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109(25):9959–9964. EDN: PHTRTH doi: 10.1073/pnas.1207934109
- Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: A marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004;428(6982):486. doi: 10.1038/428486a
- Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, et al. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics*. 2008;9(11):1617–1622. EDN: NAXNWX doi: 10.2217/14622416.9.11.1617
- Park HJ, Kim YJ, Kim DH, et al. HLA allele frequencies in 5802 Koreans: Varied allele types associated with SJS/TEN according to culprit drugs. *Yonsei Med J*. 2016;57(1):118–126. doi: 10.3349/ymj.2016.57.1.118
- Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(2):99–107. doi: 10.1097/FPC.0b013e3282f3ef9c
- Alfirevic A, Jorgensen AL, Williamson PR, et al. HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics*. 2006;7(6):813–818. doi: 10.2217/14622416.7.6.813
- Raj P, Rai E, Song R, et al. Regulatory polymorphisms modulate the expression of HLA class II molecules and promote autoimmunity. *Elife*. 2016;(5):e12089. EDN: WUSMNT doi: 10.7554/eLife.12089
- Budinger L, Borradori C, Yee R, et al. Identification and characterization of autoreactive T cell responses to bullous pemphigoid antigen 2 in patients and healthy controls. *J Clin Invest*. 1998;102(12):2082–2089. doi: 10.1172/JCI3335
- Esmaili N, Mortazavi H, Chams-Davatchi C, et al. Association between HLA-DQB1*03:01 and bullous pemphigoid in Iranian patients. *Iran J Immunol*. 2013;10(1):1–9.
- Delgado JC, Turbay D, Yunis EJ, et al. A common major histocompatibility complex class II allele HLA-DQB1*0301 is present in clinical variants of pemphigoid. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(16):8569–8571. doi: 10.1073/pnas.93.16.8569
- Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused

by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(11):4134–4139. doi: 10.1073/pnas.0409500102

23. Niihara H, Kaneko S, Ito T, et al. HLA-B*58:01 strongly associates with allopurinol-induced adverse drug reactions in a Japanese sample population. *J Dermatol Sci*. 2013;71(2):150–152. doi: 10.1016/j.jdermsci.2013.04.013

24. Yu KH, Yu CY, Fang YF. Diagnostic utility of HLA-B*5801 screening in severe allopurinol hypersensitivity syndrome: An updated systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(9):1057–1071. doi: 10.1111/1756-185X.13143

25. Wu R, Cheng YJ, Zhu LL, et al. Impact of HLA-B*58:01 allele and allopurinol-induced cutaneous adverse drug reactions: Evidence from 21 pharmacogenetic studies. *Oncotarget*. 2016;7(49):81870–81879. doi: 10.18632/oncotarget.13250

26. Chen P, Lin JJ, Lu CS, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1126–1133. doi: 10.1056/NEJMoa1009717

27. Jutkowitz E, Dubreuil M, Lu N, et al. The cost-effectiveness of HLA-B*5801 screening to guide initial urate-lowering therapy for gout in the United States. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(5):594–600. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.10.009

28. Mallal S, Nolan D, Witt C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*. 2002;359(9308):727–732. doi: 10.1016/s0140-6736(02)07873-x

29. Saag M, Balu R, Phillips E, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis*. 2008;46(7):1111–1118. doi: 10.1086/529382

30. Nakamura R, Ozeki T, Hirayama N, et al. Association of HLA-A*11:01 with sulfonamide-related severe cutaneous adverse reactions in Japanese patients. *J Invest Dermatol*. 2020;140(8):1659–1662.e6. doi: 10.1016/j.jid.2019.12.025

31. Wang CW, Tassaneeyakul W, Chen CB, et al. Whole genome sequencing identifies genetic variants associated with co-trimoxazole hypersensitivity in Asians. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(4):1402–1412. doi: 10.1016/j.jaci.2020.08.003

32. Chang CC, Ng CC, Too CL, et al. Association of HLA-B*15:13 and HLA-B*15:02 with phenytoin-induced severe cutaneous adverse reactions in a Malay population. *Pharmacogenomics J*. 2017;17(2):170–173. doi: 10.1038/tpj.2016.10

ОБ АВТОРАХ

* **Лепехова Анфиса Александровна**, канд. мед. наук, доцент; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубетцкая, д. 8, стр. 2; ORCID: 0000-0002-4365-3090; eLibrary SPIN: 3261-3520; e-mail: anfisa.lepehova@yandex.ru

Духанин Александр Сергеевич, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0003-2433-7727; eLibrary SPIN: 5028-6000; e-mail: das03@rambler.ru

Теплюк Наталия Павловна, д-р мед. наук, профессор; ORCID: 0000-0002-5800-4800; eLibrary SPIN: 8013-3256; e-mail: teplyukn@gmail.com

Шимановский Николай Львович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН; ORCID: 0000-0001-8887-4420; eLibrary SPIN: 5232-8230; e-mail: shiman@rsmu.ru

Юдин Александр Александрович, канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0003-3419-8521; eLibrary SPIN: 8955-0169; e-mail: youdine@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

* **Anfisa A. Lepekhova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; address: 8/2 Trubetskaya street, 119048 Moscow, Russia; ORCID: 0000-0002-4365-3090; eLibrary SPIN: 3261-3520; e-mail: anfisa.lepehova@yandex.ru

Alexander S. Dukhanin, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: 0000-0003-2433-7727; eLibrary SPIN: 5028-6000; e-mail: das03@rambler.ru

Natalia P. Teplyuk, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; ORCID: 0000-0002-5800-4800; eLibrary SPIN: 8013-3256; e-mail: teplyukn@gmail.com

Nikolai L. Shimanovsky, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding member of the Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0001-8887-4420; eLibrary SPIN: 5232-8230; e-mail: shiman@rsmu.ru

Alexander A. Yudin, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; ORCID: 0000-0003-3419-8521; eLibrary SPIN: 8955-0169; e-mail: youdine@gmail.com