

**Розширений генетичний маркер целиакії**  
**HLA DQ2 (DQA1\*05, DQB1\*02, DQA1\*02),**  
**HLA DQ8/DR4 (DQB1\*03:02, DQA1\*03, DRB1\*04).**

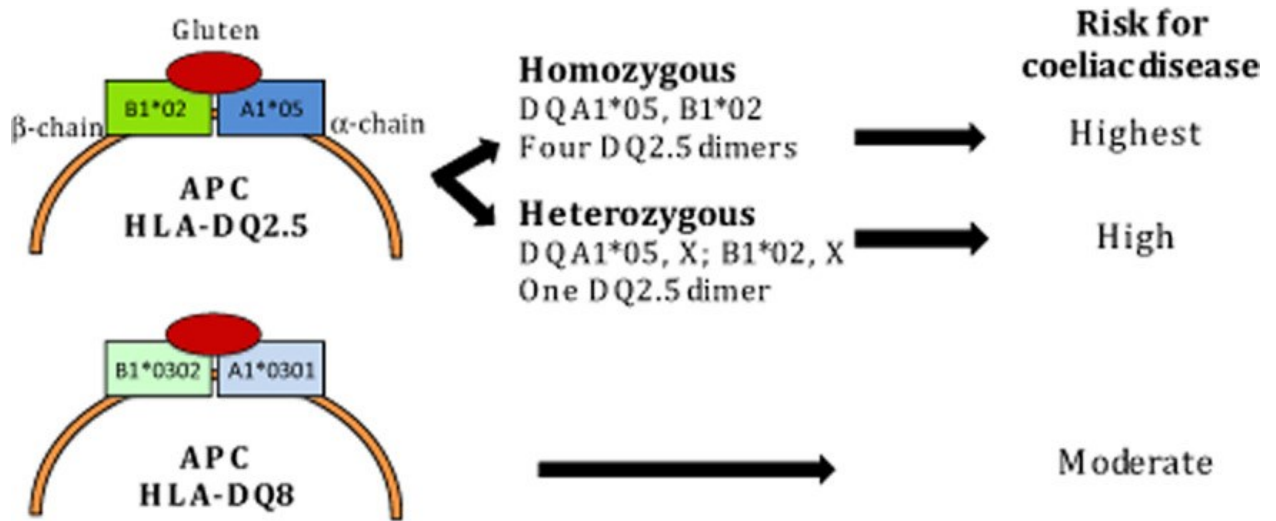
Целиакія (Ц.) посіла чільне місце в клінічній медицині. Після багатьох років, коли вона була фактично сирітською хворобою, і не було зрозуміло, чи слід її вважати аутоімунним захворюванням або харчовою непереносимістю, Андерсон і Маккей нещодавно описали її як "надзвичайно переконливу модель" аутоімунного захворювання з особливо сильним зв'язком зі специфічними лейкоцитарними антигенами людини (HLA).

Целиакія (Ц.) є чудовим прикладом потенційних переваг включення генетичного тестування в процес лікування пацієнтів. Загальна кількість запитів на HLA DR/DQ/DP-типування зросла за останні роки в світі більш ніж у 10 разів. Якщо припустити, що типізація тканин за іншими показаннями (як правило, для трансплантації) залишалася відносно стабільною, то це зростання значною мірою пов'язане з тестуванням на Ц. Незважаючи на часте використання, належне застосування HLA-типування на Ц. в світі офіційно не вивчалось.

Розвиток Ц. залежить від наявності ключових генів, які організують імунологічну відповідь на харчовий глютен. Основними генами схильності до Ц. є специфічні алелі HLA-DQA1 та HLA-DQB1, розташовані в HLA-області хромосоми бр. Ці алелі кодують  $\alpha$ - і  $\beta$ -ланцюги, які утворюють білок DQ  $\alpha\beta$ -гетеродимер (мал. 1). Від кожного з батьків успадковується один набір алелів, і обидва набори алелів експресуються (кодмінантна експресія), тобто потенційно існує два різних алелі DQA1 і два різних алелі DQB1, які можуть утворювати  $\alpha\beta$ -гетеродимери. Гетеродимер DQ знаходиться на поверхні спеціалізованих антигенпрезентуючих клітин (APC) і сприяє взаємодії між пептидами глютену та Т-клітинами. Розуміння цієї взаємодії та репертуару пептидів глютену, що розпізнаються CD4<sup>+</sup> Т-клітинами *in vivo*, створює основу для розробки персоналізованої медицини для пацієнтів з Ц.

Генотип лейкоцитарного антигену людини (HLA) та ризик виникнення целиакії (Ц). HLA-DQ2.5, що кодується алелями DQA1\*05 ( $\alpha$ -ланцюг) та DQB1\*02 ( $\beta$ -ланцюг), асоціюється з найвищим ризиком Ц, особливо коли успадковуються дві копії алеля DQB1\*02 (гомозиготний DQ2.5). HLA-DQ8, що

кодується DQA1\*03 та DQB1\*03:02, має помірний ризик. Варіант HLA-DQ2 з низьким ризиком, HLA-DQ2.2, кодується алелями DQA1\*02 і DQB1\*02 (мал.2)



Генотип лейкоцитарного антигену людини (HLA) та ризик виникнення целиакії (Ц). HLA-DQ2.5, що кодується алелями DQA1\*05 ( $\alpha$ -ланцюг) та DQB1\*02 ( $\beta$ -ланцюг), асоціюється з найвищим ризиком Ц, особливо коли успадковуються дві копії алеля DQB1\*02 (гомозиготний DQ2.5). HLA-DQ8, що кодується DQA1\*03 та DQB1\*03:02, має помірний ризик. Варіант HLA-DQ2 з низьким ризиком, HLA-DQ2.2, кодується алелями DQA1\*02 і DQB1\*02.

### Роль генів HLA та інших генів і навколишнього середовища

Різноманітні гени та вплив навколишнього середовища мають вирішальне значення у розвитку Ц. Хоча гени HLA є важливими для розвитку Ц, і складають приблизно 35% спадкового ризику, дослідження асоціацій на рівні геному виявляють щонайменше 41 інших локусів, більшість з яких відіграють імуномодифікуючу роль, але кожен з них робить незначний внесок у загальний ризик. Роль цих не-HLA генів у розвитку Ц, недостатньо вивчена, і вони не оцінюються за допомогою сучасних тестів.

### Роль HLA-типуння в діагностиці целиакії

Традиційні рекомендації щодо діагностики Ц, ґрунтуються на демонстрації характерного ураження тонкої кишки (атрофії ворсинок) та покращенні симптомів, лабораторних відхилень та зменшення атрофії ворсинок при

виключенні глютену з раціону харчування. Найкращі рекомендації пропонують тестування на специфічні антитіла до Ц. (серологічне

дослідження) як початкове скринінгове дослідження на Ц. у людей із симптомами та середнім ризиком. Демонстрація атрофії ворсинок на тлі вживання глютену в раціоні харчування використовується для остаточного підтвердження діагнозу та залишається "золотим стандартом".

Серологія Ц., що визначає антитіла до трансглутаминази IgA та дезамінованого гліадинового пептиду IgG, має високу чутливість для виявлення Ц. і забезпечує високу позитивну прогностичну цінність тесту ((ППЦ) - *відсоток пацієнтів з позитивним результатом тесту на захворювання, які дійсно мають це захворювання..*) захворювання (>90%) при загальній популяційній поширеності 1%. Це контрастує з низькою ППЦ HLA-типуювання і робить серологію Ц. більш придатною в якості скринінгового тесту першої лінії для виявлення Ц. у не відібраних пацієнтів. Однак у пацієнтів з ризиком Ц. HLA-типуювання може бути більш корисним для відбору тих, хто має генетичну схильність до Ц., для подальшого обстеження. Оновлені європейські педіатричні настанови щодо Ц. тепер рекомендують проводити HLA-типуювання, якщо воно доступне, як дослідження першої лінії у безсимптомних дітей з групи ризику. За наявності генотипу схильності до Ц. HLA рекомендується проводити серологічне обстеження на Ц.

Важливо, що основна клінічна користь HLA-типуювання полягає в його здатності виключити діагноз Ц. за відсутності генів сприйнятливості HLA. Стабільно сильна асоціація HLA, що спостерігається у багатьох популяціях (Європа, Північна Америка, Австралія), означає, що відсутність HLA-DQ2.5, HLA-DQ8, HLA-DQ2.2 та HLA-DQA1\*05 дозволяє впевнено виключити Ц. у більшості людей (>99%). На відміну від серології Ц. та гістології кишечника, генотипування - це одноразовий тест, точність якого не залежить від вживання глютену і який можна проводити на основі крові або менш інвазивного мазка з ясен.

Окремі відгуки пацієнтів, лікарів загальної практики, терапевтів, дієтологів та членів національних груп захисту та підтримки пацієнтів вказують на кілька загальних проблем, пов'язаних із застосуванням HLA-тестування в клінічній практиці.

**До них відносяться:**

- 1) проведення HLA-тестування у невідповідних клінічних ситуаціях;
- 2) надто складна або неоднозначна звітність про результати HLA-тестування;
- 3) неправильні медичні рішення, що базуються на результатах HLA-типуювання.

Наприклад, повідомлення про пацієнтів, які почали дотримуватися безглютенової дієти лише на основі позитивної генетичної схильності до Ц.

Основна користь HLA-типування целиакії полягає в тому, що воно допомагає в діагностичній стратифікації ризику, виключаючи целиакію, якщо тестування на генотипи сприйнятливості до HLA є негативним.

**Клінічні сценарії, коли HLA-типування може бути корисним**, включають:

1. Коли серологія целиакії та/або дослідження тонкого кишечника є непереконливими або неоднозначними.
2. Коли не вдалося досягти покращення на безглютеновій дієті.
3. Коли людина розпочала безглютенову дієту до оцінки за допомогою серології або обстеження тонкого кишечника і не бажає або не може пройти пероральну глютену пробу до початку дослідження.
4. У пацієнтів, які клінічно оцінюються як такі, що мають підвищений ризик розвитку целиакії, з метою виключення тих, у кого подальше тестування на целиакію не потрібне.

Методологія ПЛР на основі кодуєчих послідовностей забезпечує більш точні та надійні результати HLA-типування, ніж підходи на основі SNP, і є кращою методологією для індивідуального ведення пацієнтів.

Звітність про результати повинна бути чіткою і стислою, щоб полегшити клінічну інтерпретацію. Результати повинні включати простий короткий висновок про наявність або відсутність генетичної схильності до целиакії, а також коментар щодо недіагностичного характеру HLA-типування ізольовано.

У звіті повинні бути зазначені всі наявні алелі ризику, в ідеалі - алелі DQA1 та DQB1 для визначення повного генотипу та статусу зиготності. Оцінка відносного ризику целиакії на основі генотипу HLA може покращити клінічну стратифікацію ризику, але в коментарі слід підкреслити обмежену позитивну прогностичну цінність ізольованого HLA-типування.

## **Рекомендації щодо належного клінічного використання HLA-типування.**

Типування HLA на Ц. слід проводити за показаннями медичного працівника з наданням генетичного консультування. Клінічний сценарій, такий як сімейний анамнез, наявність інших факторів ризику Ц. та результати медичних обстежень, допоможуть в інтерпретації результатів HLA-типування.

### **HLA-типування є доцільним у наступних випадках :**

1. Коли серологія Ц. та/або дослідження тонкої кишки є непереконливими або неоднозначними, і діагноз Ц. залишається невизначеним. HLA-типування може сортувати пацієнтів з низькопозитивною серологією на Ц. (де ППЦ. для Ц. відносно низький) або з окремими серологічними відхиленнями. HLA-типування може зменшити кількість непотрібних ендоскопій шляхом виявлення пацієнтів з хибнопозитивною скринінговою серологією на Ц. Приклади, коли гістологія тонкої кишки може бути непереконливою, включають виявлення лімфоцитарного дуоденіту (ступінь 1 за Маршем), неадекватний забір матеріалу для біопсії, а також неадекватне споживання глютену чи вживання ліків-інгібіторів на момент обстеження.
2. У разі відсутності покращення стану на безглютеновій дієті ("Ц., що не реагує"). HLA-типування може допомогти виключити неправильний діагноз Ц., який може пояснити відсутність клінічної відповіді на видалення харчового глютену.
3. Якщо безглютенова дієта була розпочата до проведення серологічного/гістологічного дослідження, а пацієнт не бажає або не може пройти тривалий пероральний глютенівий тест, необхідний для встановлення остаточного діагнозу. HLA-типування може виключити Ц у тих, хто є HLA-негативним, без необхідності проведення перорального глютенівого тесту.
4. Групи ризику, які мають безсимптомний перебіг хвороби, але мають підвищений ризик Ц. HLA-типування дозволить виявити осіб, які не мають ризику Ц., і звести до мінімуму майбутнє тестування, а також відібрати тих, хто може отримати користь від подальшого специфічного тестування на Ц. за допомогою серології та/або гістології тонкого кишечника. "Група ризику" включає наявність іншого імуноопосередкованого захворювання (наприклад, діабету 1 типу, аутоімунного захворювання щитовидної залози або аутоімунного
5. захворювання печінки) або хромосомного захворювання, такого як синдроми Дауна, Тернера або Вільямса. Позитивна чутливість до HLA також може вказувати на необхідність подальшого обстеження на Ц. у людей, які мають клінічні ознаки або симптоми підвищеного ризику (вища дотестова ймовірність Ц.), незалежно від результатів серологічного дослідження на Ц.

6. Члени сім'ї осіб з підтвердженою Ц. НЛА-типсування може виключити осіб, які не мають ризику Ц, з подальших досліджень та спостереження. Ц. вражає приблизно 10% ФДР з найбільшим ризиком для братів і сестер (монозиготні близнюки > НЛА-сумісні брати і сестри > брати і сестри > батьки або діти). Менший ризик стосується родичів другого ступеня спорідненості. НЛА-типсування може допомогти відібрати ФДР, особливо симптоматичних, яким може бути корисною гастроскопія незалежно від серології, оскільки повідомлялося про різний ступінь ентеропатії у половини НЛА-позитивних ФДР, які іноді мають негативну серологію на Ц. У НЛА-позитивних ФДР слід розглянути можливість періодичного скринінгу за допомогою серології на Ц. Оптимальний інтервал для скринінгу не встановлений і може залежати від специфічного НЛА-генотипу та віку особи. Деякі експерти пропонують більш ретельне спостереження (наприклад, кожні 2-3 роки) за ФДР, якщо вони молодші 18 років, коли не діагностована Ц. може мати більший вплив на ріст. Також було запропоновано більш інтенсивний скринінг на Ц. (наприклад, щорічний) немовлят з найвищим ризиком Ц (гомозиготних за НЛА-DQ2.5).

### **Рекомендації щодо методології НЛА-тестування на целиакію**

Історично склалося так, що НЛА-типсування, проведене за допомогою серології, визначало серологічні епітопи DQ2 та DQ8. Сучасна технологія, що використовує полімеразну ланцюгову реакцію для ампліфікації ДНК та виявлення поліморфізму послідовностей у кодуючих ділянках генів DQA1 та DQB1, забезпечує дуже точне НЛА-генотипування. У зв'язку з великою кількістю нових НЛА алелів, про які повідомляється, рекомендується визначати повну послідовність НЛА алелів, щоб уникнути неоднозначних результатів. Хоча переважна більшість алелей НЛА може не потребувати врахування, бажаним є результат генотипування, який вирішує всі поширені та добре задокументовані алелі НЛА. Методи НЛА-типсування, які визначають НЛА-генотипи на основі поліморфізму некодуючої послідовності, наприклад, методи мічення одонуклеотидного поліморфізму, можуть бути корисними в дослідницьких умовах, але не здатні визначити НЛА-типи на рівні, задовільному для індивідуального догляду за пацієнтом, і тому в даний час не рекомендуються.

### **Рекомендації щодо звітування про НЛА-типсування при целиакії**

Результати HLA-типуювання повинні бути чітко і стисло викладені у звіті, але містити достатню інформацію для оптимізації клінічного менеджменту. Рекомендується, щоб звіт містив наступну інформацію:

1. Наявність або відсутність усіх визнаних на сьогодні алелей ризику (DQB1\*02, HLA-DQA1\*05 та DQB1\*03:02) та інтерпретація генотипу HLA як HLA-DQ2.5, HLA-DQ2.2, HLA-DQ8 або HLA-DQA1\*05. Для визначення статусу зиготності за HLA-DQ2.5 бажано мати повний генотип DQA1 і DQB1.
2. Просте двійкове підсумкове твердження, чітко виділене, про те, чи виявлено генетичну схильність, наприклад, "Спостережуваний генотип асоційований з генетичною схильністю до Ц." (HLA-DQ2.5, -DQ2.5/8, -DQ8, -DQ2.2 або -DQA1\*05) або не виявлено, наприклад, "Спостережуваний генотип не асоційований з генетичною схильністю до Ц" (негативний результат за HLA-DQ2 і DQ8).
3. Коментар, який підкреслює, що негативний результат може допомогти у виключенні Ц. Наприклад, "Відсутність HLA-DQ2 і HLA-DQ8 може слугувати для виключення діагнозу Ц. (ймовірність Ц. <1%)".
4. Коментар, щоб підкреслити, що HLA-типуювання не є діагностичним саме по собі. Наприклад, "Наявність генотипу групи ризику не ставить діагноз Ц. і має обмежену ППЦ для Ц. Для постановки діагнозу Ц. необхідні підтверджуючі дані серології на целиацію та гістології тонкої кишки".
5. Коментар щодо відносного ризику (BP) Ц. на основі типу HLA. Наприклад, "Гомозиготність HLA-DQ2.5 асоціюється з найвищим генетичним ризиком Ц".

## Приклади звіту:

### 1. HLA-DQ2.5 гомозиготний позитивний результат

HLA-DQ2.5 гомозиготний позитивний результат  
Результат генотипування HLA  
HLA-DQA1 05, 05  
HLA-DQB1 02, 02  
Генотип присутній: HLA-DQ2.5 (DQA1\*05+, DQB1\*02+) гомозиготний.  
Гомозиготність HLA-DQ2.5 асоціюється з генетичною схильністю до целиакії.  
Наявність генотипу групи ризику не ставить діагноз целиакії та має низьку позитивну прогностичну цінність щодо целиакії.

Для встановлення діагнозу целиакії необхідні підтверджуючі дані серологічних досліджень та гістології тонкої кишки.

Відносний ризик целиакії: HLA-DQ2.5 гомозиготний (найвищий), HLA-DQ2.5 гетерозиготний (високий), HLA-DQ2.5/DQ8 (високий), HLA-DQ8 (помірний), HLA-DQ2.2 (низький), HLA-DQA1\*05 (дуже низький).

Відсутність HLA-DQ2 і HLA-DQ8 може слугувати для виключення діагнозу целиакії (ймовірність целиакії <1%).

## 2. HLA-DQ2 і DQ8 негативний результат

HLA-DQ2 і DQ8 негативний результат

Результат генотипування HLA

HLA-DQA1 X, X

HLA-DQB1 X, X

nb. У фінальному звіті X позначає специфічний алель, і для цього генотипу не може бути DQA1\*05 або DQB1\*02 або DQB1\*03:02.

Генотип присутній: Негативний за HLA-DQ2 та HLA-DQ8.

Відсутність HLA-DQ2 і HLA-DQ8 може слугувати для виключення діагнозу целиакії (ймовірність целиакії <1%).

Наявність генотипу групи ризику не ставить діагноз целиакії і має низьку позитивну прогностичну цінність для діагнозу целиакії.

Для встановлення діагнозу целиакії необхідні підтверджуючі дані серології та гістології тонкої кишки.

Відносний ризик целиакії: HLA-DQ2.5 гомозиготний (найвищий), HLA-DQ2.5 гетерозиготний (високий), HLA-DQ2.5/DQ8 (високий), HLA-DQ8 (помірний), HLA-DQ2.2 (низький), HLA-DQA1\*05 (дуже низький).

## Заключення

HLA-типування для діагностики Ц. зростає, що підкреслює важливість клінічних настанов для забезпечення його належного використання та інтерпретації. Пацієнти з ентузіазмом сприйняли цю технологію, і зростання кількості HLA-тестувань може бути частково зумовлене суспільним попитом. Нинішня популярність безпшеничної або безглютенної дієти означає, що багато людей, які шукають діагноз Ц., але не бажають відновлювати споживання глютену, щоб зробити можливим традиційне тестування, замість цього проходять HLA-тестування. Зростанню цього показника можуть сприяти нові настанови, що рекомендують HLA-типування як тест першої лінії у

безсимптомних осіб з ризиком Ц., щоб відібрати їх для подальшої серологічної діагностики Ц.

Література:

1. Appropriate clinical use of human leukocyte antigen typing for coeliac disease: an Australasian perspective J. A. Tye-Din, et al. Internal Medicine Journal 45(2015)
2. American College of Gastroenterology Guidelines Update: Diagnosis and Management of Celiac Disease Alberto Rubio-Tapia et al. Am J Gastroenterol. 2023 Jan 1;118(1):59-76.