

© ГАСЫМЛЫ Э. Д., ИСАЕВА Н. В., ЗОБОВА С. Н., ДМИТРЕНКО Д. В.

УДК 616.74-009.1:575.113(571.51)

DOI: 10.20333/2500136-2019-6-88-95

СВЯЗЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ВАРИАНТА C1858T ГЕНА *PTPN22* С РАЗВИТИЕМ И ТЕЧЕНИЕМ МИАСТЕНИИ

Э. Д. Гасымлы^{1,2}, Н. В. Исаева^{1,2}, С. Н. Зобова^{1,3}, Д. В. Дмитренко¹

¹Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск 660022, Российская Федерация

²Краевая клиническая больница, Красноярск 660022, Российская Федерация

³Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск 660022, Российская Федерация

Цель исследования. Выявить частоту встречаемости полиморфного варианта rs2476601 гена *PTPN22*, оценить связь с особенностями клинического течения миастении у пациентов, проживающих на территории Красноярского края.

Материал и методы. Обследовано 50 пациентов, обою пола от 19 до 80 лет (46,2±1,59 лет). В контрольной группе - 170 чел. (94 муж., 78 жен.), не имеющие другой аутоиммунной, нервно-мышечной патологии, заболеваний щитовидной железы, надпочечников, сахарного диабета, бронхиальной астмы. Определение однонуклеотидного варианта rs2476601 гена *PTPN22* проведено методом ПЦР-РВ.

Результаты. Частота носительства аллеля Т гена *PTPN22* в основной группе - 14 %, в контрольной группе - 9,7 % (p = 0,19, ОШ 1,57 95 %, ДИ 0,8-3,07). Встречаемость гомозиготного генотипа ТТ в основной группе 4 %, в контрольной группе 0 % (ОШ 17,58; 95 % ДИ 0,83-37,2), p < 0,05. Носительство аллеля Т гена *PTPN22* у пациентов в 16,8 раз (ОШ 16,8; 95 % ДИ 2-144; p = 0,03) повышает риск развития заболевания в возрасте до 44 лет. У носителей аллеля Т гена *PTPN22* на 36 % (ОШ 2,9; 95 % ДИ 0,9-7,76; p = 0,02) чаще регистрировалось кризы в анамнезе, в 5 раз чаще пациенты являлись инвалидами I-II группы (ОШ 5,04; 95 % ДИ 1,07-20,8; p = 0,04) по сравнению с пациентами, носителями аллеля С. Титр антител к АхР - 16,2 нмоль/л [12,3; 18,4], что в 1,75 раза выше (p = 0,016), чем у носителей аллеля С. Выявлено значимое преобладание пациентов, нуждающихся в назначении цитостатиков (p = 0,03) и ВВИГ (p = 0,031), что может быть показателем тяжести течения миастении у пациентов, носителей аллеля Т гена *PTPN22*. Тяжелое течение миастении у пациентов, носителей ОНВ rs2476601 гена *PTPN22* подтверждалось высокими значениями декремент-теста по ЭНМГ (выше на 24,8 %). У пациентов, носителей аллеля Т гена *PTPN22*, выявлено преобладание пациентов, нуждающихся в назначении цитостатиков (p = 0,03) и ВВИГ (p = 0,031).

Заключение. ОНВ rs2476601 гена *PTPN22* у пациентов с миастенией повышает риск развития миастении в возрасте до 44 лет (ОШ 16,8; 95 % ДИ 2-144; p = 0,03) с тяжелым генерализованным течением, преобладанием числа кризов в анамнезе (ОШ 2,9; 95 % ДИ 0,9-7,76; p = 0,02), необходимостью более частого назначения цитостатиков и ВВИГ.

Ключевые слова: миастения гравис, ген *PTPN22*, патогенез миастении, однонуклеотидный полиморфный вариант гена C1858T гена *PTPN22*, патогенез миастении, лечение миастении.

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

Для цитирования: Гасымлы ЭД, Исаева НВ, Зобова СН, Дмитренко ДВ. Связь однонуклеотидного варианта C1858T гена *PTPN22* с развитием миастении. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(6):88-95. DOI: 10.20333/2500136-2019-6-88-95

CONNECTION OF SINGLE-NUCLEOTIDE C1858T FORM OF *PTPN22* GENE WITH THE DEVELOPMENT AND COURSE OF MYASTHENIA

E. D. Gasimly^{1,2}, N.V. Isaeva^{1,2}, S.N. Zobova^{1,3}, D.V. Dmitrenko¹

¹Professor V. F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

²Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

³Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, a separate unit of the "Research Institute of Medical Problems of the North", Krasnoyarsk 660022, Russian Federation

The aim of the research is to identify the occurrence frequency of polymorphic variant rs2476601 of *PTPN22* gene, to assess its relationship with peculiarities of clinical myasthenia course in patients living in Krasnoyarsk Territory.

Material and methods. 50 patients of both genders aged 19 to 80 years (46.2 ± 1.59 years) were examined. The check group included 170 people (94 males, 78 females) with no other autoimmune, neuromuscular pathologies, or diseases of thyroid gland, adrenal glands, diabetes, bronchial asthma. The determination of SN rs2476601 form of *PTPN22* gene was carried out by means of PCR-RT.

Results. The carriage frequency of T allele in *PTPN22* gene in the main group was 14%, in the check group it was 9.7% (p = 0.19, OR 1.57 95%, CI 0.8-3.07). The incidence of homozygous TT genotype in the main group is 4%, in the check group it was 0% (OR 17.58; 95% CI 0.83-37.2), p < 0.05. Carriage of T allele in *PTPN22* gene in patients is 16.8 times (OR 16.8; 95% CI 2-144; p = 0.03) increases the risk of disease developing before the age of 44. In carriers of T allele in *PTPN22* gene crises in history were registered 36% (OR 2.9; 95% CI 0.9-7.76; p = 0.02) more often; patients were disabled from group I-II (OR 5.04; 95% 1.07-20.8; p = 0.04) 5 times more often compared with patients carrying C allele. The antibody titer to AChR is 16.2 nmol / L [12.3; 18.4], i.e. 1.75 times higher (p = 0.016) than carriers of the C allele. A significant predominance of patients requiring cytostatics (p = 0.03) and IVIg (p = 0.031) was revealed, that may be an indicator of myasthenia severity course in patients carrying T allele of *PTPN22* gene. Myasthenia severity in patients carrying ONG rs2476601 of *PTPN22* gene was confirmed by high values of decrement test for ENMG (higher by 24.8%). In patients carrying T allele of *PTPN22* gene, a predominance of patients requiring appointment of cytostatics (p = 0.03) and IVIg (p = 0.031) was revealed.

Conclusion. SN rs2476601 form of *PTPN22* gene in patients with myasthenia increases the risk of developing myasthenia up to 44 (OS 16.8; 95% CI 2-144; p = 0.03) with severe generalized course and a predominant number of crises in history (OS 2.9; 95% CI 0.9-7.76; p = 0.02) with the need for more frequent administration of cytostatics and IVIg.

Key words: myasthenia gravis, *PTPN22* gene, myasthenia pathogenesis, single nucleotide polymorphic variant of C1858T gene in *PTPN22* gene, treatment of myasthenia.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Gasimly ED, Isaeva NV, Zobova SN, Dmitrenko DV. Connection of single-nucleotide C1858T form of *PTPN22* gene with the development and course of myasthenia. *Siberian Medical Review*.2019;(6):88-95. DOI: 10.20333/2500136-2019-6-88-95

Введение

Аутоиммунные заболевания представляют собой гетерогенную группу нозологий, охватывающие примерно 5 % населения, имеющие тенденцию к увеличению заболеваемости [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Нарушение двигательных функций вызывает психоэмоциональные нарушения, приводя к снижению качества жизни, усиливая имеющиеся ограничения функции самообслуживания у пациентов [7]

Миастения гравис является аутоиммунным многофакторным заболеванием нервно-мышечного соединения с генетической предрасположенностью [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18]. По данным литературы, за последние десятилетия повсеместно отмечается неуклонный рост числа пациентов миастенией. Показатели распространенности варьируют от 15 до 24 на 100 000 населения [19, 20, 21, 22].

Механизмы нарушения аутоотолерантности при миастении уточняются до настоящего времени. С этих позиций представляет интерес исследование генетических факторов, в том числе гена *PTPN22* и его возможной роль в возникновении миастении [10].

Ген *PTPN22* расположен на хромосоме 1p13. Однонуклеотидный вариант (ОНВ) rs2476601 (R620W) гена *PTPN22* представляет собой трансзицию $C>T$ в позиции 1858 ($1858C>T$) кодона 620, что приводит к замене аминокислоты аргинин на триптофан в молекуле белка (620Arg>Trp) тирозинфосфатазы. В результате однонуклеотидной замены синтезируется тирозинфосфатаза, неспособная предотвращать активацию лимфоцитарной киназы и тем самым ингибировать каскад реакций, направленных на чрезмерную активацию Т-лимфоцитов.

Полиморфный вариант C1858T гена *PTPN22* ассоциирован с развитием различных аутоиммунных заболеваний [1, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. На территории Российской Федерации (РФ) за период 2009-2019 гг. проведено три исследования, изучающих роль *PTPN22* в патогенезе таких аутоиммунных заболеваний, как сахарный диабет 1 типа (О.Н. Иванова, 2013), аутоиммунный тиреоидит (Ю.П. Никитин, 2009), ревматоидный артрит (А.И. Гусева, 2016).

В иностранной литературе встречаются отдельные немногочисленные сообщения о возможном участии полиморфного варианта гена *PTPN22* в развитии миастении, однако, связь с особенностями клинического течения заболевания не оценива-

лась. В РФ исследований по изучению роли полиморфного варианта 1858T гена *PTPN22* в развитии и течении миастении до настоящего времени не проводилось.

Цель исследования: выявить частоту встречаемости полиморфного варианта rs2476601 гена *PTPN22* и оценить его взаимосвязь с особенностями клинического течения миастении у пациентов, проживающих на территории Красноярского края.

Материал и методы

Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Обследовано 50 пациентов с миастенией обоего пола в возрасте от 19 до 80 лет (средний возраст $46,2 \pm 1,59$), наблюдающиеся в кабинете нервно-мышечной патологии ККБ (из них 26 мужчин, 24 женщин). Все пациенты постоянно проживают на территории Красноярского края. Диагноз миастении устанавливался в соответствии с классификацией Б. М. Гехта с соавт. (1965-1982), также международной классификации миастенического фонда Америки (MGFA), верифицировался с учетом жалоб, данных анамнеза, неврологического осмотра с тестами на физическую нагрузку, прозеринового пробы, результатами электронейромиографии (ЭНМГ) с декремент-тестом, в ряде случаев (у 34 пациентов из 50) иммуноферментным анализом исследован уровень антител к ацетилхолиновым рецепторам (лаборатория «Инвитро»). Всем пациентам назначались общеклинические анализы крови и мочи, компьютерная томография (МСКТ) переднего средостения, при необходимости назначались консультации смежных специалистов. При наличии бульбарных и глазодвигательных нарушений выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга (13 пациентам, 26 %). У каждого наблюдаемого было получено письменное добровольное информированное согласие.

Для сравнения полученных результатов сформирована контрольная группа, которая включала 170 человек (92 мужчин, 78 женщин) с отсутствием в анамнезе аутоиммунной, другой нервно-мышечной патологии, заболеваний щитовидной железы, надпочечников, сахарного диабета, бронхиальной астмы, других заболеваний, требующих приема иммуносупрессивной терапии. В приведенной ниже таблице 1 описываются половые и возрастные особенности групп лиц, вошедших в исследование.

Таблица 1

Половая и возрастная характеристика лиц в группах для проведения иммуногенетического анализа

Table 1

Gender and age characteristics of individuals in groups for immunogenetic analysis

Параметры	Основная группа	Контрольная группа	Уровень значимости
Возраст в общей выборке Me ±s [P25; P75]	44±27 [33,5;60,5]	43,5±29 [30;59]	0,720
Возраст женщин Me ±s [P25; P75]	40 [30;49,5]	48 [38;62]	0,041
Возраст мужчин Me [P25; P75]	55 [37,75;62,25]	37 [29;51]	0,025
Количество женщин, (%)	24 (48%)	78 (45,8%)	0,790
Количество мужчин, (%)	26 (52%)	92 (54,2%)	0,790

Молекулярно-генетическое исследование проведено на базе межкафедральной научно-исследовательской лаборатории кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии ИПО ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.

Забор крови в объеме 6 мл из периферической вены (локтевой) в вакуумные пробирки, содержащие 0,5 М раствор этилетдиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТА) производили в условиях процедурного кабинета поликлиники Краевой клинической больницы.

Исследование носительства однонуклеотидного полиморфного варианта (ОНВ) 1858T гена *PTPN22* (rs2476601) проведено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ). Из образцов крови геномную ДНК выделяли сорбционным методом из 0,1 мл лейкоцитарной взвеси с применением набора «ДНК-Сорб-В», (103-20 «АмплиПрайм», Россия), согласно приложенной производителем инструкции.

Определение носительства ОНВ rs2476601 гена *PTPN22*, осуществляли с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на аппарате «Rotor-Gene 6000» (Австралия) с применением технологии аллельной дискриминации TaqMan и флуоресцентных зондов («Синтол», Россия). В состав буфера входила 2,5 кратная реакционная смесь, адаптированная для ПЦР-РВ, 25 мМ MgCl₂ ddH₂O (M-428, «Синтол», Россия). Амплификация была выполнена в объеме 25 мкл, содержащем 100-150 нг ДНК, по схеме 94° С – 3 мин; 94° С – 20 с, 58° С – 20 с, 61° С – 30 с (40 циклов).

В каждый эксперимент включали отрицательный контроль, заменяя ДНК матрицу дистиллированной водой. Оценка наличия изучаемого полиморфного варианта ДНК проводилась с помощью программной поддержки Rotor-Gene 1.8.17.5.

Статистический анализ результатов проведен с помощью пакета IBM SPSS Statistics v.19. Для всех видов данных выполнен частотный анализ. Вид распре-

деления данных оценивался посредством критерия Шапиро – Уилкса (количество лиц в обеих группах менее 60). При определении типа распределения количественных показателей по параметрам возраст пациентов на момент анализа, возраст дебюта миастении, титр антител к ацетилхолиновым рецепторам, выявлено значимые отличия от нормального распределения, в связи, с чем в анализе этих результатов применялись непараметрические методы.

Непараметрические количественные переменные были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me±s [P25; P75]).

Показатели, соответствующие нормальному распределению (показатель ЭНМГ с декремент – тестом) представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±σ).

Статистическую значимость различий между независимыми группами данных – критерия Манна – Уитни. Для оценки связи между качественными параметрами применялся метод анализа произвольных таблиц сопряженности с использованием критерия хи-квадрат.

Для расчета ряда статистических параметров генетического исследования «случай-контроль», использующих SNP, а также оценки соответствия частоты встречаемости аллелей и генотипов в выборках равновесию Харди-Вайнберга использовали online -калькулятор (http://gen-exp.ru/calculator_or.php).

При анализе качественных данных молекулярно-генетического исследования с целью внутригруппового сравнения параметров, в зависимости от носительства полиморфного варианта аллеля 1858T, применялся точный критерий Фишера (ввиду небольшого количества пациентов-носителей изучаемого аллеля – 12 человек).

Для оценки связи между определенным исходом и фактором риска было рассчитано отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал данного показателя (95 % ДИ). Параметры, по которым значение ОШ превышало 1, были приняты в качестве факторов риска миастении.

Уровень статистической значимости был принят в значении $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Медиана возраста пациентов в основной группе составила 44 ± 27 [33,5;60,5] года. Клинические особенности пациентов, вошедших в исследование, приведены в таблице 2.

Распределение частоты встречаемости ОНВ rs2476601 гена *PTPN22* 1858C>T в контрольной группе соответствует равновесию Харди-Вайнберга ($p=0,641$),

что свидетельствует об однородности данной выборки и делает возможным использование ее показателей в качестве группы сравнения.

Частота носительства аллеля 1858T гена *PTPN22* в основной группе составила 14%, что на 4,6% выше, чем в контрольной группе ($p = 0,19$, ОШ 1,57 95% ДИ 0,8-3,07) (табл. 3).

Сравнительный анализ частоты встречаемости носительства генотипов гена *PTPN22* в группах обследуемых показал статистически значимое преоб-

Таблица 2

Анамнестические и клинические особенности у пациентов основной группы (n=50)

Table 2

Anamnestic and clinical features in patients of the main group (n = 50)

Характеристика		Число наблюдений, (%)
Пол	Мужчины	26 (52)
	Женщины	24 (48)
Возраст дебюта (Ме±s [P25;P75])		39,6±30,5 [26,5;57]
Продолжительность заболевания	До 5 лет	19 (38)
	5-10 лет 5-10 years	11 (22)
	Более 10 лет	20 (40)
Форма заболевания	Генерализованная	44 (88)
	Локальная	6 (12)
Характер течения	Прогрессирующее	24 (48)
	Стационарное	26 (52)
Наличие кризов в анамнезе		25 (50)
Наличие патологии вилочковой железы		15 (30%)
Наличие инвалидности		29(58)
Терапия	АХЭП	50 (100)
	ГКС	43(86)
	Плазмаферез /плазмообмен	29 (58)
	Цитостатики	16 (32)
	ВВИГ	10 (20)

Таблица 3

Частота встречаемости аллелей C, T гена *PTPN22* в группах обследуемых

Table 3

Occurrence frequency of C, T alleles of *PTPN22* gene in the studied groups

Аллели	Основная группа	Контрольная группа	p
Аллель C	86 %	90,6 %	0,19
Аллель T	14 %	9,4 %	

ладание носительства гомозиготного генотипа ТТ в основной группе (ОШ 17,58; 95 % ДИ 0,83-37,2), $p=0,03$ (табл. 4). У обследуемых в контрольной группе гомозиготный генотип не выявлен.

В основной группе аллель 1858Т гена *PTPN22* выявлен у 12/50 (24%) пациентов. При сопоставлении половых, возрастных, клинических особенностей, а также объемов получаемой терапии у пациентов, носителей аллеля 1858Т гена *PTPN22* выявлены различия по таким клиничко-анамнестическим показателям, как возраст дебюта заболевания, наличие кризов в анамнезе, необходимости терапии с применением цитостатиков и ВВИГ, в сравнении с носителями аллеля 1858С (табл. 5).

Выявлено, что носительство аллеля 1858Т гена *PTPN22* у пациентов с миастенией в 16,8 раз (ОШ 16,8; 95 %ДИ 2-144; $p=0,03$) повышает риск развития заболевания в молодом возрасте (до 44 лет). В группе пациентов, носителей аллеля 1858Т гена *PTPN22* на 36 % (ОШ 2,9; 95 %ДИ 0,9-7,76; $p = 0,02$) чаще регистрировалось развитие кризов вследствие прогрессирования миастении в анамнезе, в 5 раз чаще пациенты являлись инвалидами I-II группы (ОШ 5,04; 95 % 1,07-20,8; $p=0,04$) по сравнению с пациентами, носителями аллеля 1858С. В клинической картине заболевания у пациентов, носителей аллеля 1858Т гена *PTPN22* на 17,5% чаще вовлекается аксиальная мускулатура ($p = 0,029$); титр антител к ацетилхолиновым рецепторам (АхР) составил $16,2 \pm 6,1$ [12,3;18,4], что в 1,75 раза выше ($p=0,016$), чем у носителей аллеля С.

Более тяжелое течение миастении у пациентов, носителей ОНВ rs2476601 гена *PTPN22* подтверждалось рядом значимых лабораторных и инструментальных параметров: значения декремент-теста по данным ЭНМГ были на 24,8 % выше, выше аналогичного показателя пациентов носителей предкового аллеля С.

При анализе объема получаемой терапии пациенты, носители аллеля 1858Т гена *PTPN22* получали ГКС в 91,7 % случаев, 66,7 % - нуждались

в назначении цитостатиков 50 % - курсов внутривенных высокодозных иммуноглобулинов (ВВИГ). Количество пациентов с миастенией, носителей аллеля С, нуждающихся в назначении цитостатиков в 3 раза меньше ($p = 0,03$) количества пациентов носителей аллеля Т, ВВИГ – в 4 раза меньше ($p = 0,031$).

В норме пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов связана с Т-рецепторными сигнальными путями, которые запускаются при взаимодействии Т-клеточного рецептора (TCR) на поверхности Т-лимфоцитов с антигенами (собственными и чужеродными). Поэтому существуют определенные механизмы, способные ингибировать ряд химических превращений, запускаемых поверхностными рецепторами, для уменьшения реактивности иммунных клеток [10, 12]. В частности, тирозинфосфатаза LYP, кодируемая геном *PTPN22*, в норме предотвращает активацию лимфоцитарной киназы и ингибирует каскад реакций, тем самым предотвращает чрезмерную активацию Т-лимфоцитов [12,13].

В исследовании выявлено, что носительство аллеля 1858Т гена *PTPN22* связано с высокими показателями титра антител к АхР в крови пациентов.

Объяснением этому, наиболее вероятно, служит снижение ингибирующей активности лимфоидной тирозинфосфатазы, приводящее к повышению чувствительности к антигенной стимуляции аутоантигенами Т-клеточного рецептора, запускающий каскад реакций, направленный на увеличение пролиферации Т-лимфоцитов. Тем самым повышая синтез гуморальных провоспалительных факторов, антител, поддерживающих аутоагрессию клеток иммунитета.

Полученные данные дополняют сведения об аутоиммунных заболеваниях, связанных с носительством ОНВ rs2476601 гена *PTPN22*, и подтверждают мнение многих авторов о том, что этот вариант является общим фактором риска для заболеваний с выраженной продукцией аутоантител [2-8].

Таблица 4

Частота встречаемости генотипов гена *PTPN22* в группах обследуемых

Table 4

Genotypes frequency of *PTPN22* gene in the studied groups

Генотипы	Основная группа	Контрольная группа	p
Генотип СС	76 %	81,2 %	0,03
Генотип СТ	20 %	18,8 %	
Генотип ТТ	4 %	0	

Таблица 5

**Сравнение клинических особенностей течения миастении
в зависимости от носительства ОНВ rs2476601 гена PTPN22, n=50**

Table 5

**Comparison of clinical features of myasthenia course depending on carriage
of ONG rs2476601 in PTPN22 gene, n = 50**

Признаки	1858Т	С1858	р	ОШ	ДИ ОШ
Форма миастении					
Локальная	2 (16,7 %)	4 (10,5 %)	0,568	1,7	0,27-10,7
Генерализованная	10 (83,3 %)	34 (89,5 %)			
Характер течения					
Стационарное	3 (25 %)	21 (55,3 %)	0,067	3,7	0,87-15,64
Прогрессирующее	9 (75 %)	17 (44,7 %)			
Возраст дебюта до 44 лет	11 (91,2 %)	15(39,5 %)	0,03	16,8	2-144
Кризисы в анамнезе	10 (83,3 %)	18 (47,3 %)	0,02	2,9	0,9-7,76
Патология тимуса	5 (41,7 %)	10 (26,3 %)	0,148	4,7	1,07-20,8
Наличие инвалидности	10 (83,3 %)	18 (47,3 %)	0,041	5	0,97-25,9
Количественная оценка тяжести симптомов миастении (QMGS)					
QMGS	18 [4,5;22]	12 [4;22]	0,381	-	-
Степень тяжести миастении по MGFA					
I класс	3 (25 %)	4 (10,5 %)	0,3	2,47	0,64-9,3
II класс	0	4 (10,5 %)			
III класс	1 (8,3 %)	9 (23,7 %)			
IV класс	8 (66,7 %)	21(72,4 %)			
Клинические проявления					
Птоз и глазодвигательные нарушения	11 (91,7 %)	30 (79 %)	0,317	2,9	0,33-26,2
Слабость мимических мышц	9 (75 %)	26 (68,4 %)	0,665	1,3	0,29-5,75
Слабость жевательных мышц	10 (83,3 %)	24 (63,2 %)	0,196	2,2	0,5-9,4
Бульбарные нарушения	10 (83,3 %)	24 (63,2 %)	0,196	1,56	0,4-6,8
Нарушение дыхания	10 (83,3 %)	24 (63,2 %)	0,192	1,95	0,46;8,42
Аксиальная мышечная слабость	10 (83,3 %)	25 (65,8 %)	0,029	2,6	0,95;13,67
Результаты диагностических методов					
Титр АТ к АХР	16,2±6,1 [12,3;18,4]	9,2±8,3 [6,2;14,5]	0,014	-	-
ЭНМГ, декремент – тест, (M±σ).	59,7±16,8	40,2±19,1	0,016	-	-
Объем лечения					
АХЭП	12 (100 %)	38 (100 %)	0,241	1,35	1,15;1,7
ГКС	11 (91,7 %)	32 (84,2 %)	0,516	2,06	0,2;19
Плазмаферез /плазмообмен	8 (66,7 %)	8 (21,05 %)	0,220	1,6	0,4;6,3
Цитостатики	9 (75 %)	21 (55,3 %)	0,003	7,5	1,8;31,4
ВВИГ	6 (50 %)	5 (12,2 %)	0,031	4,7	1,07;20,8

Заключение

Носительство аллеля Т гена PTPN22 у пациентов с миастенией повышает риск развития миастении в более молодом возрасте (до 44 лет) (ОШ16,8; 95%ДИ 2-144; $p=0,03$) с тяжелым генерализованным течением, преобладанием числа миастенических кризов в анамнезе (ОШ 2,9; 95 % ДИ 0,9-7,76; $p = 0,02$), необходимостью более частого назначения цитостатиков и ВВИГ. Количество пациентов с наличием инвалидности I-II группы у носителей аллеля Т гена PTPN22 на 32,9 % выше, чем у носителей аллеля С.

Таким образом, ОНВ rs2476601 гена PTPN22 имеет значение в развитии и особенностях клинического течения миастении, что представляет научный интерес и практическую значимость.

Литература/ References

1. Гасымлы ЭД. Иммунопатогенез миастении гравис (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины*. 2018;8(3):176-185. [Gasimly ED. Immunopathogenesis of myasthenia gravis (literature review). *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(3):176-185. (In Russian)] DOI:10.20514/2226-6704-2018-8-3-176-185

2. Никитин ЮП, Рымар ОД, Максимов ВН, Симонова ГИ. Связь полиморфизма C1858T гена PTPN22 с аутоиммунным тиреоидитом с исходом в гипотиреоз в популяции Новосибирска. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. 2009;(1):47-52. [Nikitin UP, Rymar OD, Maximov VN, Simonova GI. The relationship of the C1858T polymorphism of the PTPN22 gene with autoimmune thyroiditis with the outcome in hypothyroidism in the Novosibirsk population. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2009;(1):47-52. (In Russian)]

3. Рымар ОД, Пьянкова АК, Максимов ВН, Шахматов СГ. Анализ ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов аутоиммунных заболеваний у лиц с семейными случаями диффузного токсического зоба и аутоиммунного тиреоидита. *Клиническая и экспериментальная тиреологическая*. 2016;(12):46-54 [Rymar OD, Pyankova AK, Maxim VN, Chess SG. Analysis of associations of polymorphism of candidate genes for autoimmune diseases in individuals with familial cases of diffuse toxic goiter and autoimmune thyroiditis. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2016;(12):46-54. (In Russian)]

4. Алексеева ТМ, Крючкова ВВ, Стучевская ТР, Халмурзина А.Н. Эпидемиологические исследования миастении: обзор литературы. *Нервно-мышечные болезни*. 2018;(3):12-18. [Alekseeva TM, Kryuchkova VV, Stuchevskaya TR, Halmurzina A.N. Epidemiological studies of myasthenia gravis: literature review. *Neuromuscular Disease*. 2018;(3):12-18. (In Russian)]

5. Алексеева ТМ, Шабашова НВ. Новые концепции патогенеза и терапия аутоиммунных нервно-мышечных болезней (по материалам XIII международного конгресса по нервно-мышечным болезням, Ницца, Франция, 5-10 июля 2014 г.). *Вестник Санкт-Петербургского государственного университета*. 2015;11(3):69-80. [Alekseeva TM, Shabashova NV. New concepts of pathogenesis and therapy of autoimmune neuromuscular diseases (based on the materials of the XIII International Congress on Neuromuscular Diseases, Nice, France, July 5-10, 2014). *Vestnik of St. Petersburg State University*. 2015;11(3):69-80. (In Russian)]

6. Abbasi Z, Nezhad K, Pourmahdi-Broojeni M, Rajaei E. Association of PTPN22 rs2476601 Polymorphism with Rheumatoid Arthritis and Celiac Disease in Khuzestan Province, Southwestern Iran. *Iranian Biomedical Journal*. 2017;21(1):61-6. DOI: 18869/acadpub.ijb.21.1.61

7. Alekseeva TM, Gavrilov YV, Kreis OA, Valko PO, Weber KP, Valko Y. Fatigue in patients with myasthenia gravis. *Journal of Neurology*. 2018;265(10):2312-2321. DOI: 10.1007/s00415-018-8995-4

8. Bottini N, Peterson EJ. Tyrosine phosphatase PTPN22: multifunctional regulator of immune signaling, development, and disease. *Annual Review of Immunology*. 2014; (32): 83-119.

9. Brownlie RJ, Zamoyska R, Salmond RJ. Regulation of autoimmune and anti tumour T cell responses by PTPN22. *The Journal of Immunology*. 2018;154(3):377-382.

10. Burn GL, Svensson L, Sanchez C-B, Saini M, Cope AP. Why is PTPN22 a good candidate susceptibility gene for autoimmune disease? *FEBS Letters*. 2011; 585(23): 3689-3698. DOI: 10.1016/j.febslet.2011.04.032

11. Eliopoulos E, Zervou MI, Andreou A, Dimopoulou K, Cosmidis N, Voloudakis G, Mysirlaki H, Vazgiourakis V, Sidiropoulos P, Niewold TB, Boumpas DT, Goulielmos GN. Association of the PTPN22 R620W polymorphism with increased risk for SLE in the genetically homogeneous population of Crete. *Lupus*. 2011;20(5):501-506. DOI:10.1177/0961203310392423

12. Huijbers MG, Lipka AF, Plomp JJ, Niks EH, van der Maarel SM, Verschuuren JJ. Pathogenic immune mechanisms at the neuromuscular synapse: the role of specific antibody-binding epitopes in myasthenia gravis. *The Journal of International Medical Research*. 2014;(275):12-26. DOI: 10.1111/joim.12163

13. Nikolic AV, Andric ZP, Simonovic RB, Rakocevic Stojanovic VM, Basta IZ, Bojic SD, Lavrnic DV. High frequency of DQB1*05 and absolute absence of DRB1*13 in muscle-specific tyrosine kinase positive myasthenia gravis. *European Journal of Neurology*. 2015;22(1):59-63.

14. Xiong X, Xiang M, Cheng X, Huang PTPN22 R620W Polymorphism is Associated with Myasthenia Gravis Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Medical Science Monitor. 2015;(21):2567–2571. DOI: 10.12659/MSM.894307

15. Clarke F, Jordan CK, Gutierrez-Martinez E, Bibby JA, Sanchez-Blanco C, Cornish GH, Dai X, Rawlings DJ, Zamoyska R, Guernonprez P, Cope AP, Purvis HA. Protein tyrosine phosphatase PTPN22 is dispensable for dendritic cell antigen processing and promotion of T-cell activation by dendritic cells. *PLoS ONE.* 2017;12(10):0186625. DOI: 10.1371/journal.pone.0186625

16. Bottini N, Peterson EJ. Tyrosine phosphatase PTPN22: multifunctional regulator of immune signaling, development, and disease. *Annual Review of Immunology.* 2014;(32):83–119, DOI:10.1146/annurev-immunol-032713-120249

17. Yi JS, Guptill JT, Stathopoulos P, Nowak RJ, O'Connor KC. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2018;57(2):172. DOI: 10.1002/mus.25973

18. Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, Barnett C, Brill V, Tu K. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscular Disorders. Neuromuscular disorders.* 2016;26(1):41–46. DOI:10.1016/j.nmd.2015.10.009

19. Gattellari M, Goumas C, Worthington JM. A national epidemiological study of Myasthenia Gravis in Australia. *European Journal of Neurology: the Official Journal of the European Federation of Neurological Societies.* 2012;(19):1413–20.

20. Lai CH, Tseng HF. Nationwide population-based epidemiological study of myasthenia gravis in Taiwan. *Neuroepidemiology.* 2010;(35):66–71. DOI: 10.1159 / 000311012

21. Pakzad Z, Aziz T, Oger J. Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia, Canada. *Neurology.* 2011;(76):1526–152. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318217e735

22. Santos E, Coutinho E, Moreira I, Silva AM, Lopes D, Costa H, Silveira F, Nadais G, Morais H, Martins J, Branco MC, Veiga A, Silva RS, Ferreira A1, Sousa

F, Freijo M, Matos I, André R, Negrão L, Fraga C, Santos M, Sampaio M, Lopes C, Leite MI, Gonçalves G. Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: Frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. *Muscle and Nerve.* 2016;54(3):413–421. DOI:10.1002/mus.25068

Сведения об авторах

Тасмылы Эльтадж Джамил кызы, аспирант, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Красноярская краевая клиническая больница адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «А»; тел.: +7(929)3018757 e-mail: elya_qasimli@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1440-9280>

Исаева Наталья Викторовна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Красноярская краевая клиническая больница адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3 «А»; тел.: +7(902)9904262; e-mail: nv_isaeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8323-7411>

Зобова Светлана Николаевна к.м.н., Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; адрес: Российская Федерация, г. Красноярск, 660036, ул. Академгородок, д. 50; тел.: +7(906)9744637; e-mail: SNZobova@yandex.ru

Дмитренко Диана Викторовна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; адрес: Российская Федерация, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; тел.: +7(908)016031; e-mail: mart2802@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

Author information

Eltadz D. Gasymly, graduate student, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital Address: 3 A, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(929)3018757; e-mail: elya_qasimli@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1440-9280>

Natalya V. Isaeva, Dr.Med.Sci., Professor, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital Address: 3 A, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone.: +7(902)9904262; e-mail: nv_isaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8323-7411>

Svetlana N. Zobova, Cand.Med.Sci., V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, a separate unit of the “Research Institute of Medical Problems of the North”; Address: 50, Akademgorodok Str., Krasnoyarsk, Russian Federation, 660036, Phone: + 7(906)9744637; e-mail: SNZobova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2748-3164>

Diana V. Dimitrenko, Dr.Med.Sci., Professor, Professor V. F. Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University; Address: 1, Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022; Phone: +7(908)0160312\$ e-mail: mart2802@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>

Поступила 14.09.2019 г.
Принята к печати 11.10.2019 г.

Received 14 September 2019
Accepted for publication 11 October 2019



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.