

Клиническая картина анкилозирующего спондилита у позитивных и негативных по HLA-B27 больных

Эрдес Ш.Ф., Сахарова К.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Ассоциация гена HLA-B27 с анкилозирующим спондилитом (АС) хорошо известна уже практически 50 лет. За это время обнаружено, что часть клинических проявлений болезни однотипно ассоциируется с заболеванием практически во всех популяциях, а другая часть зависит от этнической принадлежности пациентов. Также периодически описываются уникальные взаимосвязи, характерные только для отдельных этнических групп.

Цель исследования — проанализировать клинические характеристики стационарного контингента больных АС в зависимости от статуса HLA-B27.

Материал и методы. Проведено одномоментное исследование 200 последовательно поступивших в ревматологическое отделение ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» больных АС. Всем пациентам выполнено стандартное клиническое обследование, рекомендованное для оценки активности и функционального статуса при АС. Изучалось также содержание трансаминаз, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, интерлейкина (ИЛ) 6 и ИЛ17 в сыворотке крови.

Результаты и обсуждение. HLA-B27 обнаружен у 166 (83%) из 200 пациентов с АС (у 89,8% мужчин и 73,2% женщин; $p=0,003$). Среди HLA-B27-позитивных больных АС было 63,9% мужчин, а среди HLA-B27 негативных — 35,3% ($p=0,002$). Средний возраст дебюта АС у HLA-B27-негативных больных был на 5 лет больше, ювенильное начало болезни у них встречалось примерно в 2 раза реже. У 25% больных, позитивных HLA-B27, и 15% больных, не имевших этого антигена, выявлены синдесмофиты ($p>0,05$). Они обнаружены у 31,1% HLA-B27-позитивных и 25% HLA-B27-негативных мужчин. У женщин при наличии HLA-B27 синдесмофиты встречались в 15%, а при его отсутствии — в 9% случаев ($p=0,022$). У HLA-B27 негативных больных чаще отмечались воспалительные заболевания кишечника, реже — увеит и псориаз. Показатели активности, частота артрита и энтезита у позитивных и негативных по HLA-B27 больных были сходными. Концентрация ИЛ17 в сыворотке у HLA-B27-негативных больных была в 6 раз выше, чем у HLA-B27-позитивных ($p=0,012$).

Заключение. В российской популяции больных АС имеются характерные для большинства этносов ассоциации с HLA-B27 (например, более раннее начало болезни) и ассоциации, которые встречаются не во всех этнических группах (например, более тяжелое течение, более высокая частота артрита и энтезита). Кроме того, концентрация ИЛ17 в сыворотке крови у HLA-B27- негативных больных была в 6 раз выше, чем у HLA-B27-позитивных. Это может указывать на неканонические механизмы патогенеза АС, развивающегося при отсутствии гена HLA-B27, что требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: анкилозирующий спондилит; HLA-B27; интерлейкин 17.

Контакты: Ксения Владимировна Сахарова; marsupilami563@gmail.com

Для ссылки: Эрдес ШФ, Сахарова КВ. Клиническая картина анкилозирующего спондилита у позитивных и негативных по HLA-B27 больных. Современная ревматология. 2023;17(5):61–66. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-61-66

Clinical picture of ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive and negative patients

Erdes Sh.F., Sakharova K.V.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe shosse, Moscow 115522, Russia

The link between the HLA-B27 gene and ankylosing spondylitis (AS) has been known for almost 50 years. During this time, it has been discovered that some of the clinical manifestations of the disease are uniformly associated with the disease in almost all populations, while the other part depends on the ethnicity of the patients. Unique associations characteristic only of certain ethnic groups are also periodically described.

Objective: to analyze the clinical features of the inpatient population with AS in relation to their HLA-B27 status.

Material and methods. Cross sectional study of 200 consecutive AS patients admitted to the rheumatology department of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. All patients underwent standard clinical examination recommended for assessment of AS activity and functional status. The levels of transaminases, uric acid, urea, creatinine, interleukin (IL) 6 and IL17 in blood serum were also examined.

Results and discussion. HLA-B27 was detected in 166 (83%) of 200 patients with AS (in 89.8% of men and in 73.2% of women; $p=0.003$). Among HLA-B27 positive patients with AS, 63.9% were men, and among HLA-B27 negative patients, 35.3% were men ($p=0.002$). The mean age of AS onset was 5 years higher in HLA-B27-negative patients, and the disease was about 2 times less likely to occur in childhood in them. Syndesmophytes were detected in 25% of HLA-B27 positive patients and in 15% of patients who did not have this antigen ($p>0.05$). Syndesmophytes were found in 31.1% of HLA-B27 positive and 25% of HLA-B27 negative men. 15% of women with HLA-B27 and 9% of women without this antigen had syndesmophytes ($p=0.022$). Inflammatory bowel disease was more common in HLA-B27-negative patients, whereas uveitis and psoriasis were less common. Activity rates and incidence of arthritis and enthesitis were similar in HLA-B27 positive and negative patients. Serum

concentration of IL17 was six times higher in HLA-B27 negative patients than in HLA-B27 positive patients ($p=0.012$).

Conclusion. In the Russia's AS patient population there are associations with HLA-B27, characteristic for most ethnic groups (e.g., earlier onset of the disease) and associations not found in all ethnic groups (e.g., a more severe course, a higher incidence of arthritis and enthesitis). In addition, the concentration of IL17 in the blood serum of HLA-B27 negative patients was six times higher than that of HLA-B27 positive patients. This may indicate non-canonical mechanisms of pathogenesis of AS that develop in the absence of the HLA-B27 gene, which requires further research.

Keywords: ankylosing spondylitis; HLA-B27; interleukin 17.

Contact: Ksenia Vladimirovna Sakharova; marsupilami563@gmail.com

For reference: Erdes ShF, Sakharova KV. Clinical picture of ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive and negative patients. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):61–66. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-61-66

Анкилозирующий спондилит (АС) является визитной карточкой всей группы спондилоартритов (СпА). Распространенность его в разных популяциях колеблется от практически нулевой в Центральной Африке и на юге Азии до 1,7% среди эскимосов Чукотки [1], причем мужчины болеют несколько чаще, чем женщины. Встречаемость АС в немалой степени зависит от частоты HLA-B27 в конкретной популяции, которая нарастает от экватора (0%) к приарктическим регионам (25–40%). Соответственно, распространенность болезни также увеличивается от практически нулевой в экваториальных странах до 1,5–2,0% в приарктических этносах Скандинавии, Чукотки и Аляски.

Хотя этиология и патогенез АС интенсивно изучаются, они до конца не выяснены. В то же время уже строго доказано, что наследственные факторы играют важную и более значительную роль в развитии АС, чем при таких хорошо известных заболеваниях, как ревматоидный артрит или воспалительные заболевания кишечника [2]. Особая сложность в понимании причин и механизмов возникновения АС состоит в том, что подверженность болезни регулируется большим числом генов, участвующих в ее формировании: к настоящему времени выявлено более 110 независимо ассоциированных однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms) в более чем 90 областях генома человека [2].

Генетически АС в первую очередь тесно связан с хорошо известным антигеном I класса большого комплекса гистосовместимости (Major Histocompatibility Complex) – HLA-B27. Так, его носителями являются 90% пациентов с болезнью Бехтерева и лишь менее 10% популяции в целом. В свою очередь, хорошо известно, что риск развития АС при наличии HLA-B27 достигает 5–7% [3].

О сильной ассоциации HLA-B27 с АС впервые сообщили в марте 1973 г. в журнале *Nature* M.F. Caffrey и D.C. James [4] и практически одновременно с ними – L. Schlosstein и соавт. [5] и D.A. Brewerton и соавт. [6]. Эта ассоциация наблюдается во всех этнических и расовых группах, хотя ее сила значительно варьируется. Например, частота HLA-B27 у афроамериканцев с АС составляет около 50%, у арабов – 64%, у турок и латиноамериканцев – около 70%, а у лиц европеоидной расы – около 90% [7].

К настоящему времени получены многочисленные убедительные доказательства непосредственного участия HLA-B27 в формировании генетической предрасположенности к АС, хотя молекулярную основу этого процесса еще предстоит расшифровать. Вместе с тем наличие HLA-B27 не является единственным и обязательным условием для возникновения болезни, и прямым подтверждением этого служит развитие

АС у лиц, не имеющих соответствующего гена. В таком случае возникает вопрос: если у определенной группы больных отсутствует столь мощный фактор генетической предрасположенности, как ген HLA-B27, который определяет практически 30% генетической вариативности болезни [2], не является ли АС без HLA-B27 другой нозологической формой и имеет ли он особые клинические проявления?

Как показывают последние обзоры, посвященные этой теме [7, 8], единого мнения по данному вопросу нет. На основании анализа этих публикаций можно предположить, что, с одной стороны, у больных АС имеются определенные демографические и клинические характеристики, которые четко ассоциируются с наличием гена HLA-B27 практически во всех популяциях, а с другой – есть и такие признаки, которые меняются от одной популяции к другой. Так, в большинстве популяций больные, позитивные по HLA-B27, раньше заболевают, с большей вероятностью имеют мужской пол, чаще страдают увеитом, но, например, частота периферического артрита или энтезита может сильно различаться в разных этнических группах пациентов в зависимости от наличия B27. Соответственно, имеющиеся к настоящему времени данные показывают, что в разных популяциях клиническая картина у позитивных и негативных по HLA-B27 больных АС может варьироваться, поэтому полезно иметь информацию об особенностях заболевания в российской популяции.

Цель исследования – изучить особенности клинических проявлений АС у позитивных и негативных по HLA-B27 пациентов.

Материал и методы. В исследование включено 200 больных АС, соответствовавших модифицированным Нью-Йоркским критериям (1984), последовательно госпитализированных во 2-е ревматологическое отделение ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в 2020–2021 гг. и имевших результаты ранее проведенного тестирования на HLA-B27. Средний возраст больных составил $23,9 \pm 7,4$ года, среди них было 118 (59%) мужчин и 82 женщины.

Всем пациентам проведено стандартное клиническое обследование, рекомендованное для оценки активности и функционального статуса при АС [9]. В сыворотке крови определяли содержание трансаминаз, мочевой кислоты, мочевины, креатинина, а также дополнительно концентрацию интерлейкина (ИЛ) 6 и ИЛ17 иммунонефелометрическим методом на анализаторе BN ProSpec (Siemens, Германия).

Статистический анализ данных выполнен на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Демографические, клинические и лабораторные особенности позитивных и негативных по HLA-B27 больных АС
Demographic, clinical and laboratory characteristics of HLA-B27 positive and negative AS patients

Показатель	HLA B27- (n=34)	HLA B27+ (n=166)	p
Мужчины, n (%) / женщины, n	12 (34,3) / 22	106 (63,8) / 60	p=0,002
Возраст на момент начала АС, годы, М±σ	28,5±9,1	23,0±9,8	p=0,002
Возраст на момент включения в исследование, годы, М±σ	42,5±9,1	38,6±12,7	p=0,1
Длительность заболевания, годы, М±σ	13,5±7,2	15,08±10,5	p=0,35
Возраст установления диагноза АС, годы, М±σ	36,0±10,4	32,2±12,4	p=0,1
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,05 [1,4; 19,9]	9,6 [2,3; 32]	p=0,16
СОЭ, мм/ч, Ме [25-й; 75-й перцентили]	13,5 [7; 44]	18,0 [7; 51]	p=0,91
BASDAI, Ме [25-й; 75-й перцентили]	6,1 [4,6; 6,8]	5,6 [4,6; 6,4]	p=0,5
ASDAS-СРБ, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,1 [2,3; 3,4]	3,0 [2,4; 3,8]	p=0,9
Активный сакроилиит/спондилит по данным МРТ, %	35,2	42,1	p=0,34
Синдесмофиты, %	14,7	25,3	p=0,17
Дебют АС, %: ювенильное начало РеА аксСпА	11,7 8,9 79,4	22,8 19,2 58	p=0,03
Внескелетные проявления, %: нет ВЗК увеит псориаз	64,7 23,5 8,8 2,9	67,4 3 19,9 6,6	p<0,001
ГИБП, %: не использовали 1 ≥2	38,2 47,0 17,6	34,3 43,9 20,4	p=0,7
Наличие АС или псориаза у родственников, %: нет АС псориаз	79,4 11,7 11,7	76,5 12,6 2,4	p=0,9
Периферический артрит, %	50	63,2	p=0,18
Энтезит, %	70,5	75,9	p=0,5
Коксит (по данным УЗИ), %	58,8	68,6	p=0,25
Эндопротезирование, %	11,7	6,6	p=0,2
АСТ, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	19,95 [14,5; 25,2]	17,1 [14,1; 21,6]	p=0,8
АЛТ, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	21,9 [12,4; 26,1]	16,7 [13,8; 23,3]	p=0,5
Креатинин, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	71,5 [63; 86]	75 [65; 87]	p=0,58
Мочевина, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,7 [4,1; 5,5]	5,5 [4,2; 6,6]	p=0,87
Мочевая кислота, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	281 [248; 336]	314,3 [245; 374]	p=0,12
Общий белок, г/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	73,2 [67,4; 78,3]	74,9 [71,4; 79,4]	p=0,45
ИЛ6, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,012 [0,002; 4,2]	0,14 [0,012; 4,2]	p=0,84
ИЛ17, пг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,96 [0,03; 118,2]	0,15 [0,06; 1,32]	p=0,012

Примечание. BASDAI — Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; ASDAS-СРБ — Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score по уровню СРБ; МРТ — магнитно-резонансная томография; РеА — реактивный артрит; аксСпА — аксиальный спондилоартрит; ВЗК — воспалительное заболевание кишечника; ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; ИЛ — интерлейкин.

Excel и пакета статистического анализа Statistica 10 for Windows (Statistica 12.0, StatSoft Inc., США, 2011). Использовались стандартные методы описательной статистики. Соответствие нормальности распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку распределение многих параметров было отличным от нормального, для описания количественных переменных применяли методы непараметрической статистики с представлением данных в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. У 166 (83%) из 200 пациентов с АС выявлен HLA-B27. Основные демографические, клинические и лабораторные показатели у позитивных и негативных по HLA-B27 больных представлены в таблице.

Частота выявления HLA-B27 у мужчин с АС была значительно выше, чем у женщин ($p=0,003$): соответственно 89,8% (106 из 118) и 73,2% (60 из 82) случаев. Кроме того, обращало на себя внимание выраженное различие соотношения мужчин и женщин в зависимости от наличия HLA-B27: среди позитивных больных мужчин было 63,9%, в то время как среди негативных — 35,3% ($p=0,002$).

Средний возраст дебюта АС был значимо выше (в среднем почти на 5 лет) при отсутствии HLA-B27, и ювенильное начало болезни в этой подгруппе встречалось примерно в 2 раза реже. Кроме того, практически у каждого 5-го HLA-B27-позитивного пациента заболевание начиналось с клинической картины РеА. В то же время, хотя у HLA-B27-позитивных пациентов уровень СОЭ и СРБ был несколько выше, чем при отсутствии этого антигена, индексы активности болезни в обеих группах были сходными. В свою очередь, концентрация ИЛ17 была значительно выше у HLA-B27-негативных лиц.

Синдесмофиты обнаружены у 25% позитивных по HLA-B27 и у 15% негативных по этому параметру больных ($p>0,05$). Их имели 33 (31,1%) позитивных и 3 (25%) негативных по HLA-B27 мужчин и соответственно 9 (15%) и 2 (9%) женщин ($p=0,022$).

Частота внескелетных проявлений АС у негативных и позитивных по HLA-B27 лиц значимо различалась ($p<0,001$): у больных, не имевших HLA-B27, практически в 6 раз чаще встречались ВЗК, в то время как при наличии этого антигена — в 2 раза и более чаще выявлялись увеит и псориаз.

По другим клиническим и лабораторным параметрам (энтезит, артрит и коксит, а также СОЭ, СРБ и прочие рутинные биохимические показатели) сравниваемые группы не различались, как и по частоте АС у родственников.

Особое внимание привлекает значимо большая концентрация ИЛ17 в сыворотке крови у HLA-B27-негативных больных

Обсуждение. Клинические особенности у позитивных и негативных по HLA-B27 лиц обсуждаются практически с момента обнаружения ассоциации данного генетического маркера с АС. Было показано, что в разных популяциях они могут, помимо общих черт, иметь и различающиеся клинические ассоциации.

В первую очередь вызывает удивление обнаруженное в нашем исследовании преобладание женщин среди HLA-B27-негативных больных АС. В ранее проведенных исследованиях в группах позитивных и негативных по HLA-B27 больных АС всегда значительно преобладали па-

циенты мужского пола [10–16]. Только французская когорта раннего аксиального СпА была сопоставима с нашей группой по гендерному соотношению между позитивными и негативными по HLA-B27 пациентами: среди носителей этого антигена был 51% лиц мужского пола, а при его отсутствии — 37% [17]. Однако особенностью данной когорты являлось то, что в нее включали пациентов с длительностью болезни в среднем 1,5 года, удовлетворявших хотя бы одному из известных критериев аксиального СпА: критериям Amor [18], и/или ESSG (European Spondylarthropathy Study Group) [19], и/или ASAS (Assessment of SpondyloArthritis international Society) [20], в то же время на соответствие модифицированным Нью-Йоркским критериям АС пациентов не проверяли. Поэтому можно предположить, что многие больные этой когорты АС не имели и в перспективе иметь не будут.

Следующее значительное отличие HLA-B27-негативных больных от HLA-B27-позитивных, выявленное в нашей группе, — более позднее начало болезни при отсутствии этого маркера. Эта особенность описана и в других популяциях [11–17], т. е., как упоминалось ранее, у HLA-B27-позитивных пациентов практически во всех популяциях АС дебютирует раньше, чем у лиц, негативных по этому антигену. В свою очередь, наблюдавшееся в нашей группе преобладание ювенильного начала АС у HLA-B27-позитивных больных было отмечено только корейскими авторами [21], в то время как в популяциях Бразилии, Германии-Австрии и Испании связи дебюта заболевания с наличием HLA-B27 не выявлено [10, 16, 22], а у HLA-B27-негативных жителей Ирана болезнь чаще начиналась в детском возрасте [12].

Другая удивительная находка нашего исследования — примерно одинаковая задержка с диагностикой АС у позитивных и негативных по HLA-B27 больных, хотя патогенетическая взаимосвязь АС с этим антигеном хорошо известна практикующим врачам: так, у позитивных лиц диагностика запаздывала практически на 9 лет, а у негативных — на 7,5 года. Таким образом, диагноз АС при отсутствии этого генетического маркера устанавливался даже несколько раньше! Причем практически сходные результаты были получены и в других странах, в частности в Финляндии и Испании [13, 16]. В то же время в немецкой когорте у В27-негативных больных диагностика АС затягивалась практически на 12 лет [11].

Распространенное мнение о том, что HLA-B27 связан с тяжестью заболевания до сих пор не получило подтверждения, хотя известно, что тяжесть АС передается по наследству [23, 24]. Гены, отвечающие за рентгенологическое прогрессирование или рентгенологическую тяжесть болезни, изучались в небольшом числе исследований, которые в основном не показали связи между HLA-B27 и тяжестью заболевания [25, 26]. Однако в одномоментном исследовании, проведенном в Турции, было обнаружено, что у HLA-B27-позитивных мужчин наблюдалось более тяжелое поражение позвоночника, чем у HLA-B27-негативных, но только в поясничном отделе [27]. В проспективном 12-летнем наблюдении за когортой больных АС показано, что у HLA-B27-позитивных пациентов мужского пола по сравнению с HLA-B27-негативными прогрессирование было значительно более выраженным [28]. У женщин эта тенденция не прослеживалась. В нашем исследовании у HLA-B27-позитивных больных синдесмофиты встречались в 25%, а у HLA-B27-негативных — в 15% случаев ($p>0,05$). Они имелись у 31,1% HLA-B27-позитивных мужчин и у 15%

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

HLA-B27-позитивных женщин. У HLA-B27-негативных мужчин частота выявления синдесмофитов составила 25%, а у HLA-B27-негативных женщин – 9% ($p=0,022$). С одной стороны, синдесмофиты чаще обнаруживаются у больных мужского пола, а с другой – их частота связана также и с наличием у пациента HLA-B27.

Кроме того, последние исследования [29] в этой области показали, что HLA-B27-негативность соотносилась со значительно более высокой вероятностью снижения функции почек, однако в нашей группе больных это не удалось подтвердить.

В настоящее время не вызывает сомнения, что ИЛ17 активно участвует в патогенезе АС, особенно на фоне эффективной терапии его ингибиторами. Однако связь ИЛ17 с HLA-B27 практически не изучена. Известно, что аберрантные свойства HLA-B27 могут активировать ось ИЛ23/ИЛ17 у трансгенных крыс и людей, носителей HLA-B27 [30, 31]. Исходя из этого, было предположено, что в моделях грызунов без HLA-B27 СпА может быть вызван ИЛ23, запускающим резидентные CD4-/CD8- Т-клетки или CD4+ Th17 Т-клетки энтезисов. Эти результаты указывают на неканонические механизмы, связывающие HLA-B27 с заболеванием, и по-

тенциально могут объяснить развитие HLA-B27-негативного СпА. Кроме того, этот механизм может объяснить и повышение концентрации ИЛ17 у обследованных нами HLA-B27-негативных больных АС. Для прояснения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования.

Заключение. Таким образом, у госпитального контингента больных АС частота HLA-B27 составила 83%, в том числе у мужчин – 90%, а у женщин – 73%. Среди HLA-B27-позитивных больных АС мужчины составили 64%, а среди HLA-B27-негативных – всего 35%. АС у HLA-B27-позитивных больных начинался в среднем на 5 лет раньше, чем у HLA-B27-негативных. Синдесмофиты чаще развивались при позитивности по HLA-B27 и у мужчин, чем при отсутствии этого антигена и у женщин. На активность АС, которая оценивалась по BASDAI, ASDAS, СОЭ и СРБ, а также на частоту артрита и энтезита наличие HLA-B27 в нашей группе практически не влияло. Концентрация ИЛ17 в сыворотке крови у HLA-B27-негативных больных была в 6 раз выше, чем у позитивных по этому маркеру пациентов. Этот результат может указывать на неканонические механизмы развития АС, при которых не задействован ген HLA-B27, что требует дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Эрдеc Ш. Анкилозирующий спондилит. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Erdes Sh. *Ankiloziruyushchii spondilit* [Ankylosing spondylitis]. Moscow: GEOTAR-Media; 2020].
2. Brown MA, Wordsworth BP. Genetics in ankylosing spondylitis – Current state of the art and translation into clinical outcomes. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Dec;31(6):763-776. doi: 10.1016/j.berh.2018.09.005.
3. Braun J, Sieper J. Ankylosing spondylitis. *Lancet*. 2007 Apr 21;369(9570):1379-1390. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60635-7.
4. Caffrey MF, James DC. Human lymphocyte antigen association in ankylosing spondylitis. *Nature*. 1973 Mar 9;242(5393):121. doi: 10.1038/242121a0.
5. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med*. 1973 Apr 5;288(14):704-6. doi: 10.1056/NEJM197304052881403.
6. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, et al. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet*. 1973 Apr 28;1(7809):904-7. doi: 10.1016/s0140-6736(73)91360-3.
7. Akkoc N, Yarkan H, Kenar G, Khan MA. Ankylosing Spondylitis: HLA-B*27-Positive Versus HLA-B*27-Negative Disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 May;19(5):26. doi: 10.1007/s11926-017-0654-8.
8. Lin H, Gong YZ. Association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA-B27-associated ankylosing spondylitis: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2017 Aug;37(8):1267-1280. doi: 10.1007/s00296-017-3741-2. Epub 2017 May 19.
9. Дубинина ТВ, Гайдукова ИЗ, Годзенко АА и др. Рекомендации по оценке активности болезни и функционального состояния больных анкилозирующим спондилитом в клинической практике. Научно-практическая ревматология. 2017; 55(4):344-350. [Dubinina TV, Gaidukova IZ, Godzenko AA, et al. Recommendations for assessing the activity of the disease and the functional state of patients with ankylosing spondylitis in clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55(4):344-350. (In Russ.)].
10. Sampaio-Barros PD, Bertolo MB, et al. Primary ankylosing spondylitis: patterns of disease in a Brazilian population of 147 patients. *J Rheumatol*. 2001 Mar;28(3):560-5.
11. Feldtkeller E, Khan MA, van der Heijde D, et al. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*. 2003 Mar;23(2):61-6. doi: 10.1007/s00296-002-0237-4. Epub 2002 Sep 3.
12. Nazarinia G, Ghaffarpasand F, Heiran HR, Habibagahi Z. Pattern of ankylosing spondylitis in an Iranian population of 98 patients. *Mod Rheumatol*. 2009;19(3):309-15. doi: 10.1007/s10165-009-0153-5. Epub 2009 Mar 6.
13. Jaakkola E, Herzberg I, Laiho K, et al. Finnish HLA studies confirm the increased risk conferred by HLA-B27 homozygosity in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2006 Jun;65(6):775-80. doi: 10.1136/ard.2005.041103. Epub 2005 Oct 25.
14. Kim TJ, Kim TH. Clinical spectrum of ankylosing spondylitis in Korea. *Joint Bone Spine*. 2010 May;77(3):235-40. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.11.015. Epub 2010 Mar 30.
15. Yang M, Xu M, Pan X, et al. Epidemiological comparison of clinical manifestations according to HLA-B*27 carrier status of Chinese ankylosing spondylitis patients. *Tissue Antigens*. 2013 Nov;82(5):338-43. doi: 10.1111/tan.12186.
16. Arevalo M, Gratacos Masmitja J, Moreno M, et al; REGISPONER group. Influence of HLA-B27 on the Ankylosing Spondylitis phenotype: results from the REGISPONER database. *Arthritis Res Ther*. 2018 Oct 3;20(1):221. doi: 10.1186/s13075-018-1724-7.
17. Chung HY, Machado P, van der Heijde D, et al. HLA-B27 positive patients differ from HLA-B27 negative patients in clinical presentation and imaging: results from the DESIR cohort of patients with recent onset axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Nov;70(11):1930-6. doi: 10.1136/ard.2011.152975. Epub 2011 Jul 28.
18. Amor B, Dougados M, Mijiyawa M. Criteria of the classification of spondylarthropathies. *Rev Rhum Mal Osteoartic*. 1990 Feb;57(2):85-9.
19. Rudwaleit M, van der Linden S, Juhlin R, et al. The European Spondylarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*. 1991 Oct;34(10):1218-27. doi: 10.1002/art.1780341003.
20. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewe R, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jun;68(6):777-83. doi: 10.1136/ard.2009.108233. Epub 2009 Mar 17.
21. Kim TJ, Kim TH. Clinical spectrum of ankylosing spondylitis in Korea. *Joint Bone Spine*. 2010 May;77(3):235-40. doi: 10.1016/

- j.jbbspin.2009.11.015. Epub 2010 Mar 30.
22. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997 Oct;40(10):1823-8. doi: 10.1002/art.1780401015.
23. Hamersma J, Cardon LR, Bradbury L, et al. Is disease severity in ankylosing spondylitis genetically determined? *Arthritis Rheum.* 2001 Jun;44(6):1396-400. doi: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1396::AID-ART233>3.0.CO;2-A.
24. Brophy S, Hickey S, Menon A, et al. Concordance of disease severity among family members with ankylosing spondylitis? *J Rheumatol.* 2004 Sep;31(9):1775-8.
25. Boonen A, van der Cruyssen B, de Vlam K, et al. Spinal radiographic changes in ankylosing spondylitis: association with clinical characteristics and functional outcome. *J Rheumatol.* 2009 Jun;36(6):1249-55. doi: 10.3899/jrheum.080831. Epub 2009 May 15.
26. Cortes A, Maksymowych WP, Wordsworth BP, et al. Association study of genes related to bone formation and resorption and the extent of radiographic change in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jul;74(7):1387-93. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204835. Epub 2014 Mar 20.
27. Atagunduz P, Aydin SZ, Bahadir C, et al. Determinants of early radiographic progression in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol.* 2010 Nov;37(11):2356-61. doi: 10.3899/jrheum.100094. Epub 2010 Sep 15.
28. Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A, et al. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan;74(1):52-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204055. Epub 2013 Aug 16.
29. Zhang T, Yang F, Zuo K, et al. HLA-B*27 Negativity Is Associated With Renal Function Decline in Patients With Ankylosing Spondylitis and Secondary IgA Nephropathy. *Front Med (Lausanne).* 2020 Apr 7;7:789. doi: 10.3389/fmed.2020.00089. eCollection 2020.
30. Colbert RA, Navid F, Gill T. The role of HLA-B*27 in spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2017 Dec;31(6):797-815. doi: 10.1016/j.berh.2018.07.012. Epub 2018 Aug 23.
31. Ceribelli A, Motta F, Vecellio M, et al. Clinical Trials Supporting the Role of the IL-17/IL-23 Axis in Axial Spondyloarthritis. *Front Immunol.* 2021 Jun 2;12:622770. doi: 10.3389/fimmu.2021.622770.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.02.2023/27.04.2023/30.04.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках фундаментального научного исследования №AAAA-A19-1021051503111-9.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared as part of basic scientific research topic №AAAA-A19-1021051503111-9.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors

Эрдес Ш.Ф. <https://orcid.org/0000-0003-3195-5187>

Сахарова К.В. <https://orcid.org/0000-0003-2486-8798>