

Антигены гистосовместимости HLA класса I у больных передними увеитами со спондилоартритами и без этой патологии

Гусева И.А.¹, Годзенко А.А.², Разумова И.Ю.³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия; ³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1; ³119021, ул. Россолимо, 11А

Передний увеит (ПУ) и анкилозирующий спондилит (АС) ассоциированы с антигеном гистосовместимости HLA-B27. Предшествующие генетические исследования, выполненные в различных популяциях, продемонстрировали и другие генетические ассоциации, в том числе HLA, как общие, так и различные для ПУ и АС.

Цель исследования — изучение взаимосвязи антигенов HLA класса I с ПУ в зависимости от наличия или отсутствия спондилоартрита (SpA).

Пациенты и методы. Использованы данные типирования антигенов HLA класса I у пациентов, направленных офтальмологами для обследования в Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, а также предыдущие базы данных больных АС. Ретроспективно в исследование включено две группы больных ПУ: 1-я группа — 52 пациента с подтвержденным диагнозом SpA (ПУ + SpA), 2-я группа — 96 пациентов, у которых имелись другие формы ПУ (у 52 — идиопатический ПУ, у 29 — вирусные увеиты, у 2 — рассеянный склероз, у 2 — токсоплазмоз, у 1 — саркоидоз, у 1 — туберкулез, у 3 — хламидиоз, у 2 — болезнь Бехчета, у 3 — ювенильный хронический артрит, у 1 — гетерохромный циклит Фукса). Контрольную группу составили 150 здоровых тест-доноров. Анализ распределения HLA-антигенов класса I (локусы A, B, Cw) проведен при сравнении двух групп пациентов с ПУ, а также каждой группы пациентов с контролем.

Результаты. Антиген HLA-B27 в группе больных ПУ + SpA выявлен в 96,1% случаев, в группе пациентов с ПУ — в 40,6%, в контроле — в 7,3%. При наличии в генотипе больного B27 риск (отношение шансов, ОШ) развития совместной патологии (ПУ + SpA) составил 315,9 (95% доверительный интервал, ДИ 61,9–2176,7), $p < 0,000001$; риск развития ПУ — 8,7 (95% ДИ 3,9–19,4), $p < 0,000001$. Среди антигенов локуса C выявлена высокая частота антигена Cw2 у больных ПУ + SpA и ПУ в сравнении с контролем (64,0; 36,3 и 10,0% соответственно): ПУ + SpA в сравнении с контролем — $p < 0,000001$, ПУ в сравнении с контролем — $p < 0,00001$. Такое значительное повышение частоты носительства антигена Cw2 в двух группах больных с высокой встречаемостью антигена B27 закономерно вследствие явления неравновесного сцепления, в том числе для антигенов B27 и Cw2. Частота антигена Cw7 была достоверно ниже в группе ПУ + SpA при сопоставлении с контролем: 12,8 и 38,7% ($p = 0,002$). В группе ПУ без SpA встречаемость этого антигена достоверно не отличалась от таковой в контрольной группе и группе ПУ + SpA.

Выводы. Анализ распределения HLA-антигенов класса I подтвердил связь антигена B27 с ПУ в российской популяции. Ассоциации с другими антигенами, кроме Cw2, не выявлены. Антиген Cw7 может играть протективную роль в отношении SpA, так как у больных ПУ частота этого гена не снижена в сравнении с контролем.

Ключевые слова: передний увеит; спондилоартрит; HLA класса I.

Контакты: Алла Александровна Годзенко; alla1106@mail.ru

Для ссылки: Гусева ИА, Годзенко АА, Разумова ИЮ. Антигены гистосовместимости HLA класса I у больных передними увеитами со спондилоартритами и без этой патологии. Современная ревматология. 2018;12(1):20–25.

Histocompatibility HLA class I in anterior uveitis patients with and without spondyloarthritis

Guseva I.A.¹, Godzenko A.A.², Razumova I.Yu.³

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ³Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2/1, Barrikadnaya St., Moscow 125993; ³11A, Rossolimo St., Moscow 119021

Anterior uveitis (AU) and ankylosing spondylitis (AS) are associated with histocompatibility human leukocyte antigen (HLA)-B27. Previous genetic studies conducted in different populations have also demonstrated other genetic associations, including HLA, both general and individual ones for AU and AS.

Objective: to investigate the association of HLA class I with AU depending on the presence or absence of spondyloarthritis (SpA).

Patients and methods. The investigators used the data of HLA class I typing in the patients referred by ophthalmologists for examination

to the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, as well as the previous databases of patients with AS. The investigation included respectively two groups of patients with AU: 1) 52 patients with a confirmed diagnosis of SpA (AU + SpA); 2) 96 patients who had other types of AU (idiopathic AU (n=52), viral uveitis (n=29), multiple sclerosis (n=2) toxoplasmosis (n=2), sarcoidosis (n=1), tuberculosis (n=1), chlamydia (n=3), Behcet's disease (n=2), juvenile chronic arthritis (n=3), and Fuchs' heterochromic cyclitis (n=1). A control group consisted of 150 healthy test donors. The distribution of HLA class I (A, B, and Cw) was analyzed when comparing the two groups of patients with AU and each control patient group.

Results. HLA-B27 was detected in 96.1% of cases in the AU + SpA group, in 40.6% in the AU group, and in 7.3% in the controls. In HLA-27-positive patients, the risk (odds ratio (OR) for joint disease (AU + SpA) was 315.9 (95% confidence interval (CI), 61.9–2176.7); $p < 0.0000001$; the risk for AU was 8.7 (95% CI, 3.9–19.4); $p < 0.000001$. The HLA-C-locus antigens showed a high incidence of Cw2 antigen in patients with AU + SpA and in those with AU compared to the controls (64.0, 36.3, and 10.0%, respectively): AU + SpA versus the controls ($p < 0.000001$), AU versus the controls ($p < 0.00001$). In the two groups of patients with a high HLA-B27 frequency, this substantially higher rate of Cw2 antigen carriage was natural due to the non-equilibrium coupling phenomenon, including that for B27 and Cw2 antigens. The rate of Cw7 antigen was significantly lower in the AU + SpA group versus the controls: 12.8 and 38.7% ($p = 0.002$). In the group of AU patients without SpA, the rate of this antigen did not differ significantly from that in the control and AU + SpA groups.

Conclusion. The analysis of the distribution of HLA class I confirmed the association of B27 antigen with AU in the Russian population. There were no associations with other antigens other than Cw2. Cw7 antigen can play a protective role against SpA, since the frequency of this gene was not lower in AU patients compared to the controls.

Keywords: anterior uveitis; spondylarthritis; HLA class I.

Contact: Alla Aleksandrovna Godzenko; alla1106@mail.ru

For reference: Guseva IA, Godzenko AA, Razumova IYu. Histocompatibility HLA class I in anterior uveitis patients with and without spondylarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):20–25.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-20-25>

Хорошо известно, что передний увеит (ПУ) и анкилозирующий спондилит (АС) ассоциированы с антигеном гистосовместимости HLA-B27. Связь увеита, АС и HLA-B27 широко обсуждается в литературе с 70-х годов XX в. [1].

Пациенты с АС, имевшие в течение болезни хотя бы одну атаку увеита, почти всегда B27-позитивны. Более того, имеются данные о гомозиготности больных АС с увеитом по HLA-B27-антигену [2]. В исследовании P.C. Robinson и соавт. [2], включавшем большие группы пациентов с увеитом в сочетании с АС и без такового, продемонстрирован вклад гомозиготности по B27-антигену в развитие увеита: у гетерозигот относительный риск (ОР) развития ПУ составил 66,8% (95% доверительный интервал, ДИ 66,7–67,0), у гомозигот – 130,6 (95% ДИ 130,1–131,1). Таким образом, наличие двух аллелей B27 увеличивает риск ПУ почти в 2 раза по сравнению с носительством одного такого аллеля. При этом частота увеита у больных с клинически манифестным АС выше, чем у их B27-позитивных родственников с субклиническим сакроилиитом или без него, что свидетельствует о более тесной ассоциации ПУ с АС, чем с HLA-B27 [3–5].

Почему именно HLA-B27 связан с увеитом? Отвечая на этот вопрос, J.T. Rosenbaum [6] попытался объяснить механизм, посредством которого этот антиген включается в патогенез болезни. Опираясь на предшествующие генетические, бактериологические, иммунологические исследования, автор приходит к выводу, что HLA-B27 модифицирует кишечную флору: имея в своей структуре последовательности аминокислот, идентичные некоторым грамотрицательным бактериям, в том числе клебсиеллам, HLA-B27 способен влиять на микробиом кишечника человека, что может изменять иммунный ответ организма с развитием как спондилита, так и увеита.

Однако примерно в половине случаев риск возникновения АС связан с наличием HLA-B27. В то же время, несмотря на важность этого гена для манифестации и АС, и увеита,

та, другие гены также могут определять, в каких случаях при наличии B27 разовьется заболевание или его отдельные проявления. В связи с этим в ряде работ, выполненных в разных популяциях, предприняты попытки идентификации генов, в том числе HLA-комплекса, ассоциированных с увеитом при АС. Так, для B27-позитивных пациентов с ПУ и АС была продемонстрирована связь с HLA-A2, которая предположительно объяснялась неравновесным сцеплением этих генов [7, 8].

По данным Е.А. Дроздовой и соавт. [9], HLA-B35 ассоциирован с двусторонним поражением глаз, А2 и В8 – с поражением задних отделов глаза, А10, В5, В10 и В13, напротив, имеют протективное значение в отношении развития увеита при ревматических заболеваниях.

Е.М. Пожарицкая и соавт. [10] продемонстрировали связь увеита с HLA-B35, причем наличие этого антигена было связано с агрессивным течением увеита. В разных исследованиях выявлены также ассоциации ПУ с HLA-A29, А30, В8, В60, DR8, DQB1:05, DRB1:0103 [2, 11–15].

В ряде работ показано, что в патологический процесс, приводящий к развитию увеита, может быть вовлечен *MICA* – ген главного комплекса гистосовместимости, расположенный на коротком плече 6 хромосомы рядом с локусом В и отличающийся высоким полиморфизмом. Этот ген в большом числе случаев присутствует у пациентов с ПУ, как позитивных, так и негативных по B27, а также у пациентов с язвенным колитом и псориазом [16, 17].

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о многообразии важных генетических локусов, помимо B27, одни из которых в сцеплении с B27 инициируют развитие увеита, а другие, напротив, играют протективную роль в отношении этого заболевания.

У больных ПУ, обследованных в Научно-исследовательском институте ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой), мы проанализировали ассоциации ПУ с антигенами HLA класса I.

Цель исследования – оценка взаимосвязи антигенов HLA класса I с ПУ в зависимости от наличия или отсутствия у пациентов спондилоартрита (СпА).

Пациенты и методы. В исследование включено 148 пациентов с ПУ. 15 из этих пациентов с достоверным АС, соответствующим Нью-Йоркским диагностическим критериям, и увеитом в анамнезе ранее наблюдались в НИИР им. В.А. Насоновой [18]. Остальные 133 пациента были направлены в НИИР им. В.А. Насоновой офтальмологами для обследования и уточнения этиологии увеита. У всех пациентов имелся передний увеит (иридоциклит), клинически проявлявшийся болью в глазу, фотофобией, слезотечением, затуманиванием зрения, конъюнктивальной инъекцией. Пациентов с задним увеитом (хориоретинит, нейроретинит), промежуточным увеитом (парспланит) в исследовании не включали.

Для выяснения природы увеита тщательно изучали данные медицинской документации и анамнеза. Особое внимание уделяли проявлениям, характерным для АС и других СпА. Учитывали семейный анамнез по псориазу, воспалительным заболеваниям глаз, кишечника (ВЗК), хроническим воспалительным заболеваниям позвоночника и суставов. При расспросе и обследовании пациентов целенаправленно выявляли следующие признаки: воспалительную боль в спине, энтезит (особенно пяточных костей), дактилит («сосискообразная» деформация пальца), псориатическое поражение кожи и ногтей, артрит (преимущественно асимметричное поражение суставов нижних конечностей). Воспалительная боль в спине определялась на основании следующих признаков: боль в спине продолжительностью не менее 3 мес, начало боли в возрасте до 40 лет, постепенное начало боли, уменьшение боли после физических упражнений, усиление боли во время отдыха, ночная боль, уменьшающаяся после пробуждения [19]. С целью выявления ВЗК и воспалительных заболеваний урогенитального тракта пациентов консультировали уролог, гинеколог, проктолог; выполняли колоноскопию, исследование соскоба из

уретры или цервикального канала на хламидии, копрокультуры для определения носительства бактерий кишечной группы (йерсинии, шигеллы, сальмонеллы, клебсиеллы). Микробиологические исследования проводили в Федеральном научно-исследовательском центре эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи. Кроме того, пациентам выполняли серологические и кожные тесты на наличие инфекций, которые могут быть этиологическими факторами увеита (токсоплазмоз, туберкулез, вирус герпеса, цитомегаловирус). При необходимости больных направляли в специализированные учреждения (Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза, Городской центр по токсоплазмозу).

Всем больным выполняли рентгенографию таза, грудной клетки. Если отсутствовали рентгенологические признаки сакроилиита, но имелись клинические симптомы СпА, проводили магнитно-резонансную томографию крестцово-подвздошных суставов.

Всем 148 больным ПУ (133 пациента, направленных офтальмологами, и 15 пациентов из предыдущих баз данных) осуществляли типирование антигенов HLA класса I в лаборатории генетики НИИР им. В.А. Насоновой стандартным микролимфоцитотоксическим методом с использованием антисывороток ЗАО «Гисанс».

Ретроспективно пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 52 пациента, у которых по результатам обследования диагностирован СпА (ПУ + СпА), у 38 из них был АС, у 14 – нерентгенологический спондилоартрит (нСпА). Медиана возраста больных этой группы составила 31 (27–38) [19; 70] год. Во 2-ю группу включено 96 пациентов с другими формами ПУ (ПУ без СпА), у 52 из которых был идиопатический ПУ, у 29 – вирусные увеиты, у 2 – рассеянный склероз, у 2 – токсоплазмоз, у 1 – саркоидоз, у 1 – туберкулез, у 3 – хламидиоз, у 2 – болезнь Бехчета, у 3 – ювенильный хронический артрит, у 1 – гетерохромный циклит Фукса. Медиана возраста больных 2-й группы составила 37 (27–47) [19; 65] лет. В контрольную группу вошли

Таблица 1. *Общая характеристика пациентов с ПУ (n=148)*

Показатель	1-я группа (ПУ + СпА; n=52)	2-я группа (ПУ; n=96)
Мужчины/женщины, n	34/18	30/66
Возраст на момент обращения, годы (Me [25%; 75%])	31 [27; 38]	37 [27; 47]
Идиопатический передний увеит		52 (54,2)
Вирусные увеиты		29 (30,2)
Рассеянный склероз		2 (2,1)
Токсоплазмоз		2 (2,1)
Хламидиоз		3 (3,1)
Саркоидоз		1 (1,1)
Туберкулез		1 (1,1)
Болезнь Бехчета		2 (2,1)
Ювенильный хронический артрит		3 (3,1)
Гетерохромный циклит Фукса		1 (1,1)

Примечание. Там, где не указано иначе, данные представлены как n (%).

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Распределение HLA-антигенов у больных ПУ с СпА (АС и нАксСпА) и ПУ без СпА

HLA-антигены	антиген, n (%)		Частота		антиген, n (%)	ген	ОШ (95% ДИ)	р
	ПУ + СпА (n=52)	ген	антиген, n (%) ПУ (n=96)	ген				
A1	11 (21,2)	0,12	17 (17,7)	0,10	35 (23,4)	0,1248	1,25 (0,5–2,9)	>0,05
A2	34 (65,4)	0,41	40 (41,6)	0,23	74 (49,3)	0,2880	2,6 (1,3–5,3)	>0,05
A3	8 (15,3)	0,05	21 (21,9)	0,12	36 (24,0)	0,1282	0,6 (0,3–1,5)	>0,05
A9	12 (25,0)	0,12	26 (27,0)	0,15	33 (22,0)	0,1168	0,8 (0,4–1,8)	>0,05
A23	5 (9,6)	0,05	12 (12,5)	0,067	6 (4,0)	0,0202		
A24	7 (13,5)	0,07	14 (14,5)	0,076	27 (18,0)	0,0945		
A10	5 (9,6)	0,05	19 (19,7)	0,11	27 (18,0)	0,0945	0,4 (0,2–1,2)	>0,05
A11	3 (5,7)	0,04	6 (6,2)	0,03	17 (11,3)	0,0582	0,9 (0,2–3,8)	>0,05
A19	5 (9,6)	0,05	21 (21,8)	0,12	34 (22,7)	0,1208	0,4 (0,1–1,0)	>0,05
A25	0	0	2 (2,1)	0,011	11 (7,3)	0,0372	0,27 (0,04–1,33)	>0,05
A28	3 (5,7)	0,04	5 (5,2)	0,03	12 (8,0)	0,0408	1,1 (0,2–4,8)	>0,05
B5	5 (9,6)	0,05	11 (11,5)	0,06	23 (15,3)	0,0797	0,8 (0,3–2,5)	>0,05
B7	9 (17,3)	0,09	11 (11,5)	0,06	32 (21,3)	0,1127	1,6 (0,6–4,1)	0,1
B8	5 (9,6)	0,05	11 (11,5)	0,06	20 (13,3)	0,0689	0,8 (0,3–2,5)	0,05
B12	3 (5,7)	0,04	10 (10,4)	0,05	24 (16,0)	0,0835	0,5 (0,1–2,0)	0,1
B13	4 (7,7)	0,04	14 (14,6)	0,08	15 (10,0)	0,0513	0,5 (0,2–1,9)	>0,05
B14	2 (3,8)	0,02	4 (4,2)	0,02	10 (6,7)	0,0341	0,9 (0,2–5,2)	>0,05
B15	1 (1,9)	0,02	7 (7,3)	0,04	18 (12,0)	0,0619	0,2 (0,01–1,0)	0,03* $p_{\text{cont}} > 0,05$
B16	5 (9,6)	0,05	3 (3,1)	0,02	13 (8,7)	0,0445	3,3 (0,7–14,3)	>0,05
B17	5 (9,6)	0,05	8 (8,3)	0,04	12 (8,0)	0,0408	1,4 (0,4–3,8)	>0,05
B18	3 (5,7)	0,04	7 (7,3)	0,04	15 (10,0)	0,0513	0,8 (0,2–3,1)	>0,05
B21	2 (3,8)	0,02	1 (1,04)	0,01	8 (5,3)	0,0258	3,8 (0,3–42,9)	>0,05
B22	0	0	2 (2,08)	0,01	7 (4,7)	0,0238		>0,05
B27	50 (96,1)	0,8	39 (40,6)	0,22	11 (7,3)	0,0372	315,9 (61,9–76,7)*, 8,7 (3,9–19,4)**	<0,00001* <0,00001** <0,01***
B35	5 (9,6)	0,05	16 (16,7)	0,09	30 (20,0)	0,1056	0,5 (0,2–1,3)	>0,05

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

HLA-антигены	антген, n (%)		Частота антген, n (%)		антген, n (%) контроль (n=150)	ген	ОШ (95% ДИ)	p
	ПУ + СпА (n=52)	ген	антген, n (%) ПУ (n=96)	ген				
B37	0	0	2 (2,08)	0,01	4 (2,7)	0,0136		>0,05
B40	2 (3,8)	0,02	14 (14,6)	0,08	18 (12,0)	0,0619	0,3 (0,04–0,4)	>0,05
B41	0	0	5 (5,2)	0,03	3 (2,0)	0,0101		>0,05
B47	0	0	0	0	1 (0,7)	0,0035		>0,05
	ПУ + СпА (n=39)		ПУ (n=77)		контроль (n=150)			
Cw1	8 (20,5)	0,11	4 (5,2)	0,03	12 (8,0)	0,0408	2,96 (1,0–8,7)*	0,037* 0,02*** p _{corr} >0,05
Cw2	25 (64,1)	0,4	28 (36,3)	0,2	15 (10,0)	0,0513	16,07 (6,4–41,1)* 5,14 (2,4–11,1)**	0,0005* 0,0005**
Cw3	2 (5,1)	0,03	12 (15,6)	0,08	32 (21,3)	0,1129	0,19 (0,03–0,91)*	0,018* p _{corr} >0,05
Cw4	8 (20,5)	0,11	13 (16,9)	0,09	34 (22,7)	0,1208	0,88 (0,34–2,24)	>0,05
Cw5	1 (2,6)	0,01	3 (3,9)	0,02	18 (12,0)	0,0619	0,19 (0,0–1,44)	>0,05
Cw6	6 (15,3)	0,08	20 (25,9)	0,14	26 (17,3)	0,0906	0,86 (0,29–2,45)	>0,05
Cw7	5 (12,8)	0,07	21 (27,2)	0,15	58 (38,7)	0,2171	0,23 (0,08–0,67)*	0,002*

Примечание. * – различия между группой ПУ + СпА и контрольной группой; ** – различия между группой ПУ и контрольной группой; *** – различия между группой ПУ + СпА и группой ПУ.

150 здоровых тест-доноров [20]. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, однако в группе ПУ + СпА преобладали мужчины, а в группе без СпА – женщины.

Для анализа распределения HLA-антигенов класса I (локусы A, B, Cw) проводили сравнение двух групп пациентов с ПУ, а также каждой группы пациентов с контролем. Статистическая обработка данных (определение достоверности различий с использованием двустороннего точного критерия Фишера, отношения шансов, ОШ, 95% доверительного интервала, ДИ) проведена с помощью статистической программы Statistica 6. Вычисляли скорректированный коэффициент корреляции (p_{corr}) путем умножения величины точного критерия Фишера (p^{Fisher}) на количество исследованных аллелей.

Результаты. Распределение HLA-антигенов класса I у больных СпА (АС и нАксСпА) с ПУ и ПУ без СпА представлено в табл. 2. В группе ПУ + СпА HLA-B27 выявлен у 96,1% (у 50 из 52) пациентов, в группе ПУ без СпА – у 40,6% (у 39 из 96), в контрольной группе – у 7,3% (у 11 из 150). При наличии в генотипе больного B27 риск (ОШ) развития совместной патологии (ПУ + СпА) составил 315,9 (95% ДИ 61,9–2176,7), p<0,0000001; риск развития ПУ – 8,7 (95% ДИ 3,9–19,4), p<0,000001. Среди антигенов локуса C выявлена высокая частота антигена Cw2 в группе ПУ + СпА и группе ПУ в сравнении с контролем (64,0; 36,3 и 10,0% соответственно): ПУ + СпА при сопоставлении с контролем – p<0,000001, ПУ при сопоставлении с контролем – p<0,00001. Отмечена тенденция к повышению частоты антигена Cw1 в группе ПУ + СпА в сравнении с группой ПУ без СпА и контролем (20,5; 5,2 и 8,0% соответственно): ПУ + СпА в сравнении с контролем – p=0,037, ПУ + СпА в сравнении с ПУ – p=0,02, а также к снижению частоты антигенов B15 и Cw3 в группе ПУ + СпА в сравнении с контролем: 1,9 и 12,0% (pFisher=0,03) и 5,1 и 21,3% (p=0,018) соответственно. Однако при расчете p_{corr} достоверных различий между группами не получено. Выявление антигена Cw7 было достоверно более редким в группе ПУ + СпА в сравнении с контролем: 12,8 и 38,7% (p=0,002). В группе ПУ без СпА частота этого антигена достоверно не отличалась от таковой в контрольной группе и группе ПУ + СпА.

Статистически значимых различий в частоте других антигенов класса I в группе СпА + ПУ в сравнении с группой СпА без ПУ и контролем не установлено.

Обсуждение. В данной работе обследована российская популяция пациентов с ПУ + СпА и ПУ без СпА с целью выявления генетических ассоциаций, специфичных для ПУ и общих для ПУ и СпА. В исследование не включали больных СпА без ПУ, что не позволило отдельно оценить риск для ПУ и СпА. В то же время увеит у боль-

ных SpA может дебютировать в поздние сроки болезни, поэтому выделение группы SpA без увеита представляется некорректным.

Анализ распределения антигенов HLA класса I у пациентов с ПУ показал тесную ассоциацию ПУ с HLA-B27 как в группе SpA, так и в группе без SpA, что согласуется с опубликованными данными [1–5]. При этом частота этого антигена у больных ПУ была выше по сравнению с таковой в контроле более чем в 5 раз, а при ПУ + SpA она оказалась вдвое выше, чем при ПУ без SpA. Полученные данные подтверждают связь этого антигена и с увеитом, и со спондилитом.

Кроме HLA-B27, в обеих группах ПУ выявлена статистически более высокая частота антигена Cw2. Полученные ранее данные также подтверждают связь Cw2 с увеитом, в том числе B27-ассоциированным, и со SpA [21–25].

Такое значительное повышение частоты Cw2 в двух группах больных с высокой распространенностью антигена B27 — закономерный результат явления неравновесного сцепления, в том числе для антигенов B27 и Cw2. Вместе с тем в исследовании F. Kozin и соавт. [26] частота SpA была

достоверно выше у HLA-B27-негативных, но Cw1/2-позитивных пациентов в сравнении с B27- и Cw1/2-негативными пациентами, что может свидетельствовать о самостоятельном значении этих генов в развитии SpA [26]

В группе ПУ + SpA частота Cw7 оказалась достоверно ниже в сравнении с контролем, что может свидетельствовать о протективной роли этого гена в отношении SpA, так как его встречаемость в группе ПУ без SpA была статистически значимо не ниже, чем в контроле.

Что касается других генов, в частности HLA-A2, B35, связь которых с увеитом нередко обсуждается в литературе, то мы не выявили ни позитивных, ни негативных ассоциаций их с ПУ или SpA.

Выводы. Анализ распределения HLA-антигенов класса I подтвердил связь антигена B27 с ПУ у пациентов в российской популяции. Другие ассоциации, кроме Cw2, сцепленного с B27, не установлены. Антиген Cw7 может играть протективную роль в отношении SpA, так как у пациентов с ПУ частота этого гена не снижена по сравнению с таковой в контроле.

ЛИТЕРАТУРА

- Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A, et al. Letter: Acute anterior uveitis and HL-A27. *Lancet*. 1974 Mar 16;1(7855):464.
- Robinson PC, Clausenius TA, Cortes A, et al; Spondyloarthritis Research Consortium of Canada, Australio-Anglo-American Spondylitis Consortium, International Genetics of Ankylosing Spondylitis Consortium, Wellcome Trust Case Control Study 2. Genetic dissection of acute anterior uveitis reveals similarities and differences in associations observed with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Jan;67(1):140-51. doi: 10.1002/art.38873.
- Spencer D, Hick H, Dick W. Ankylosing spondylitis - the role of HLA-B27 homozygosity. *Tissue Antigens*. 1979 Nov;14(5):379-84.
- Moller P, Vinje O, Berg K. HLA antigens, psoriasis and acute anterior uveitis in Bechterew's syndrome (ankylosing spondylitis). *Clin Genet*. 1982 Mar;21(3):215-21.
- Van der Linden S, Valkenburg HA, Cats A. Is uveitis associated with ankylosing spondylitis or with HLA-B27? *Br J Rheumatol*. 1983 Nov;22(4 Suppl 2):146-7.
- Rosenbaum JT. Why HLA-B27? My thirty-year quest: the Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Sep 29;52(10):7712-5, 7711. doi: 10.1167/iov.11-8247.
- Khan MA, Kushner I, Braun WE. Association of HLA-A2 with uveitis in HLA-B27 positive patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 1981 Mar-Apr;8(2):295-8.
- Robinson PC, Leo PJ, Pointon JJ, et al; Wellcome Trust Case Control Consortium; Australasian Osteoporosis Genetics Consortium (AOGC); Australasian Osteoporosis Genetics Consortium AOGC. The genetic associations of acute anterior uveitis and their overlap with the genetics of ankylosing spondylitis. *Genes Immun*. 2016 Jan-Feb;17(1):46-51. doi: 10.1038/gene.2015.49. Epub 2015 Nov 26.
- Дроздова ЕА. Увеит при ревматических заболеваниях: особенности клиники, диагностика, иммунопатогенез и лечение. Дисс. докт. мед. наук. Екатеринбург; 2006. [Drozdova EA. Uveitis in rheumatic diseases: features of the clinic, diagnosis, immunopathogenesis and treatment. Diss. doct. med. sci. Ekaterinburg; 2006.]
- Пожаричкая ЕМ, Трубилин АВ, Трубилин ВН. Оценка роли гена HLA B35 в детерминизме и эволюции аутоиммунных увеитов. В кн.: Тахчиди ХП, редактор. Актуальные проблемы офтальмологии. VI Всероссийская научная конференция молодых учёных. Сборник научных работ. Москва: Офтальмология; 2011. 286 с. [Pozharitskaya EM, Trubilin AV, Trubilin VN. Evaluation of the role of HLA B35 gene in the determinism and evolution of autoimmune uveitis. In: Takhchidi KhP, editor. *Aktual'nye problemy oftalmologii. VI Vserossiiskaya nauchnaya konferentsiya molodykh uchenykh. Sbornik nauchnykh rabot* [Actual problems of ophthalmology. VI all-Russian scientific conference of young scientists. Collection of scientific papers]. Moscow: Oftalmologiya; 2011. 286 p.]
- Feltkamp TE. HLA and uveitis. *Int Ophthalmol*. 1990 Oct;14(5-6):327-33.
- Ricarova R, Tesinsky P, Salficky P. HLA tying in endogenous uveitis. *Cesk Oftalmol*. 1993 Aug;49(4):240-5.
- Monowar Islam SM, Numaga J, et al. HLA-DR8 and acute anterior uveitis in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*. 1995 Apr;38(4):547-50.
- Feltkamp TE. Non-HLA-B27 genetic factors in HLA-B27 associated diseases. *Clin Rheumatol*. 1996 Jan;15 Suppl 1:40-3.
- Numaga J, Islam MS, Mitsui H, Maeda H. Anterior uveitis with ankylosing spondylitis and HLA. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 1996 Apr;100(4):292-5.
- Goto K, Ota M, Maksymowich WP. Association between MIC A gene A4 allele and acute anterior uveitis in white patients with and without HLA-B27. *Am J Ophthalmol*. 1998 Sep;126(3):436-41.
- Martin TM, Kurz DE, Rosenbaum JT. Genetics of uveitis. *Ophthalmol Clin North Am*. 2003 Dec;16(4):555-65.
- Van der Linden S, Valkenburg H, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*. 1984 Apr;27(4):361-8.
- Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76(6):978-991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770. Epub 2017 Jan 13.
- Яздовский ВВ, Воронин АВ, Алексеев ПП. HLA-генетический профиль русской популяции. Иммунология. 1998;19(2):30-2. [Yazdovskii VV, Voronin AV, Alekseev PP. HLA-genetic profile of the Russian population. *Immunologiya*. 1998; 19(2):30-2. (In Russ.)].
- Derhaag PJ, van der Horst AR, de Waal LP, Feltkamp TE. HLA-B27+ acute anterior uveitis and other antigens of the major histocompatibility complex. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989 Oct;30(10):2160-4.
- Arnett FC, Hochberg MC, Bias WB. HLA-C locus antigens in HLA-B27-associated arthritis. *Arthritis Rheum*. 1978 Nov-Dec;21(8):885-8.
- Duquesnoy RJ, Kozin F, Rodey GE. High prevalence of HLA-B27, Cw1 and Cw2 in patients with seronegative spondyloarthritis. *Tissue Antigens*. 1978 Jul;12(1):58-62.
- Гусева ИА, Годзенко АА, Гусейнов НИ и др. Клинико-генетические особенности сочетанных форм серонегативных спондилоартритов. Терапевтический архив. 1997;69(5):43-6. [Guseva IA, Godzenko AA, Guseinov NI, et al. Clinical and genetic features of combined forms of seronegative spondyloarthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 1997; 69(5):43-6. (In Russ.)].
- Breban M. Genetic studies of spondylarthropathies. French Spondylarthropathy Genetic Study Group. *Ann Med Interne (Paris)*. 1998 Apr;149(3):142-4.
- Kozin F, Duquesnoy R, Rodey GE, et al. High prevalence of HLA-Cw1 and Cw2 antigens in spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 1978 Nov-Dec; 21(8):889-95.

Поступила 15.01.2018

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.