

УДК: 617.723–002:612.017.1:612.6.05(048.8)

### ПЕРЕДНИЕ ЭНДОГЕННЫЕ УВЕИТЫ И HLA-B27 АНТИГЕН

**Г. Д. Жабоедов**, д-р мед. наук, проф.<sup>2</sup>, **Н. В. Иванова**, д-р мед. наук, проф.<sup>1</sup>,

**А. И. Копаенко**, канд. мед. наук<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Крымский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет

*У статті приведені результати сучасних досліджень етіології, патогенезу, клінічного перебігу, лікування HLA-B27-асоційованих передніх увеїтів (ПУ). Особлива увага надана зв'язку HLA-B27-позитивних ПУ і системних захворювань, асоційованих з HLA антигеном.*

**Ключові слова:** передні ендogenous увеїти, HLA-B27 антиген, патогенез, лікування

**Ключевые слова:** передние эндогенные увеиты, HLA-B27 антиген, патогенез, лечение.

Передние эндогенные увеиты (ПУ, иридоциклиты) — наиболее распространенная форма увеитов (в европейской популяции они составляют 50–92 % от всех случаев увеитов), а также важная причина снижения зрения и слепоты. ПУ наиболее часто поражают лиц трудоспособного возраста (между 20 и 50 годами). Это заболевание очень редко встречается у детей младше 10 и у пожилых людей старше 70 лет [38, 12].

По данным европейских ученых, у 50% больных ПУ выявляется человеческий лейкоцитарный антиген (human leukocyte antigen) HLA-B27 главного комплекса гистосовместимости. Ассоциация между HLA-B27 антигеном и ПУ была установлена в 1973 году и является одной из наиболее сильных среди HLA-ассоциированных заболеваний [12, 20]. Несмотря на большое количество клинических и фундаментальных научных исследований, точные молекулярные и патогенетические механизмы связи между HLA-B27 и ассоциированными с ним воспалительными заболеваниями остаются недостаточно ясными. Однако в последние годы научные исследования, связанные с HLA-B27 антигеном, способствовали продвижению к пониманию иммунопатогенеза этих заболеваний.

**Эпидемиология HLA-B27-положительных ПУ.** HLA-B27-ассоциированные ПУ определяют как воспаление переднего сегмента глаза, связанное с HLA-B27 антигеном. Они включают в себя HLA-B27-положительные ПУ как с вовлечением только глаза, так и сочетанные с системными заболеваниями. Носительство HLA-B27 антигена значительно варьирует в различных популяциях населения планеты: от 1–6% в азиатской популяции, до 50 % среди индейцев Северной Америки [19]. В европейской популяции распространенность этого

антигена составляет 8–10%, в то время как среди пациентов с ПУ частота встречаемости HLA-B27 составляет 50 % [15]. По результатам исследований европейских ученых, вероятность возникновения ПУ в общей популяции составляет 0,2%, тогда как в HLA-B27-положительной — 1 % [26]. HLA-B27 антиген — наиболее частая причина ПУ в европейских странах (18–32 %) [29, 31, 44]. В азиатских странах этот процент ниже (6–13 %) [21]. Относительно низкая частота HLA-B27-положительных увеитов в Азии обусловлена низким носительством этого антигена среди общей популяции. Выявлена значительная связь между развитием ПУ и носительством HLA-B27 антигена. Эта связь наиболее слабая в негроидной популяции, средняя — в азиатской и наиболее сильная — в европейской [49].

HLA-B27-положительные ПУ чаще встречаются у мужчин (в 1,5–2,5 раза чаще, чем у женщин). HLA-B27-отрицательные иридоциклиты с одинаковой частотой возникают как у женщин, так и мужчин [16, 25]. Первая атака HLA-B27-положительного ПУ наиболее часто возникает в возрасте от 20 до 40 лет, в то время как HLA-B27-отрицательные увеиты в среднем поражают людей на 10 лет старше [16, 25].

**Современные взгляды на патогенез HLA-B27-положительных ПУ.** Для изучения патогенеза ПУ было создано несколько экспериментальных моделей, позволивших установить иммунопатогенетический клеточный механизм развития ПУ, включая роль различных цитокинов, хемокинов и молекул межклеточной адгезии. Липополисахарид (ЛПС, эндотоксин), который является основным компонентом клеточной стенки всех грамотрицательных

© Г. Д. Жабоедов, Н. В. Иванова, А. И. Копаенко, 2010

бактерий, индуцирует ПУ у крыс и мышей [12, 24, 32]. Эндотоксин опытным животным назначался подкожно, внутривенно или интраперитонеально. Через два часа после инъекции ЛПС преодолевал барьер между кровью и внутриглазной жидкостью, через 8 часов проявлялась протеино-серозная экссудация и воспалительная клеточная инфильтрация переднего сегмента глаза, своего пика воспалительная реакция достигала спустя 24 часа после инъекции ЛПС, разрешался процесс через 96 часов. Радужка и цилиарное тело были инфильтрированы в основном нейтрофилами, а также моноцитами и Т-клетками [12, 24]. Эндотоксин-индуцированный увеит — полезная модель для изучения HLA-B27-положительного ПУ, которая указывает на возможную ассоциацию HLA-B27-положительных ПУ с грамотрицательной бактериальной микрофлорой. Это подтверждается и нашими исследованиями, установившими у больных с неспецифическими спондилоартритами выраженные нарушения в системе антиэндотоксинового иммунитета [1, 2, 3].

Как известно, важную роль в патогенезе ПУ играют как провоспалительные, такие как TNF- $\alpha$ , IL-1 и IFN- $\gamma$ , так и иммунорегуляторные цитокины (IL-10 и TGF- $\beta$ ) [12, 13]. У пациентов с различными формами увеитов, включая HLA-B27-положительные ПУ, идиопатические ПУ, увеиты Фукса, был обнаружен повышенный уровень TNF- $\alpha$  во влаге передней камеры и сыворотке крови, по сравнению с контрольной группой. Кроме того, выявлена зависимость между повышенным уровнем сывороточного TNF- $\alpha$  и рецидивированием ПУ [41]. Было определено, что уровень IL-10 в передней камере у больных ПУ значительно ниже, чем у здоровых лиц [10]. Высокий уровень провоспалительных (IL-2, IFN- $\gamma$  и IL-12) и низкий уровень противовоспалительных цитокинов (IL-4) был обнаружен во внутриглазной жидкости и сыворотке крови больных увеитами, включая HLA-B27-положительные ПУ и идиопатические ПУ [12, 23].

Результаты эпидемиологических и экспериментальных исследований, включая HLA-B27 трансгенных животных, доказывают, что оба фактора — как генетический, так и фактор среды — играют очень важную роль в патогенезе HLA-B27-ассоциированных заболеваний. Несмотря на то что доказана значительная ассоциация ПУ с HLA-B27 антигеном, подавляющее большинство людей, являющихся носителями HLA-B27 антигена, здоровы (только у 1% носителей HLA-B27 антигена развивается ПУ). Это доказывает важность дополнительных факторов в развитии HLA-B27-ассоциированного увеита помимо HLA-B27 антигена. Такой внешний триггер, вызывающий развитие болезни у генетически предрасположенных пациентов, до сих пор считается недостаточно изученным. Однако суще-

ствуют эпидемиологические, клинические и экспериментальные доказательства патогенетической роли бактериальных агентов, таких как *Chlamidia trachomatis* и грамотрицательных бактерий, включая микробактерии родов *Klebsiella*, *Salmonella*, *Yersinia*, *Shigella* и *Campylobacter jejuni* в развитии ПУ [37, 49]. Описано развитие HLA-B27-положительного ПУ после перенесенных острых кишечных инфекций, возбудителями которых являлись представители родов *Salmonella* [40] или *Yersinia* [12]. Однако значительное большинство случаев ПУ не имеют таких прямых клинических или лабораторных доказательств инфекционного триггера заболевания. Тем не менее, в некоторых работах описано наличие непрямых доказательств участия грамотрицательной микрофлоры в патогенезе ПУ. Эти исследования направлены на изучение клеточного и гуморального иммунитета в отношении к грамотрицательным бактериям [11, 37, 49]. По данным некоторых исследований, у пациентов с HLA-B27-положительным ПУ отмечалось повышение уровня сывороточного антиэндотоксинового IgA [1, 2, 3, 12].

**Клинические признаки HLA-B27-положительных ПУ.** Типичным фенотипом HLA-B27-положительного ПУ является негрануломатозный острый ПУ с поражением одного глаза. При сравнении HLA-B27-положительных и HLA-B27-отрицательных ПУ следует отметить, что HLA-B27-положительные ПУ чаще характеризуются выраженной экссудацией во внутриглазную жидкость, образованием фибрина и гипопиона в передней камере и выраженной связью с HLA-B27-ассоциированными системными заболеваниями. При HLA-B27-положительных иридоциклитах фибрин в передней камере определялся в 25–56% случаев, гипопион — в 12–15%, связь с системными заболеваниями — в 48–84%. У пациентов с HLA-B27-отрицательными ПУ фибрин в передней камере был в 25–56% случаев, гипопион — в 12–15%, связь с системными заболеваниями — в 48–84% [12, 25, 33, 36].

Многие исследования показывают, что у лиц с HLA-B27-положительными ПУ высока частота рецидивов. Так, в среднем в течение года наблюдается 0,6–3,3 обострения на одного пациента при длительности каждого эпизода воспаления в 4–6 недель. Интервал между обострениями колебался в пределах 14–25 месяцев [12, 25, 33, 36].

**Ассоциированные системные заболевания.** Среди пациентов с HLA-B27-положительным ПУ у 49–84% имеется связь с системными заболеваниями, из которых ассоциированы с ПУ преимущественно серонегативные спондилоартропатии (СА): анкилозирующий спондилоартрит (АС), реактивный артрит (РеА), в том числе и при синдроме Рейтера, псориазный артрит, артрит при хронических воспалительных заболеваниях кишечника [4, 5, 12].

У больных с АС ПУ возникает наиболее часто — в 20–30% случаев, он начинается обычно остро и длится меньше трех месяцев, имеет склонность к рецидивированию, в процесс поочередно вовлекаются оба глаза. При РеА иридоциклит возникает несколько реже, чем при АС (в 7–16% случаев), но отличается более тяжелым течением. Характерна выраженная воспалительная реакция в передней камере и стекловидном теле, вплоть до гипопиона или гифемы [4, 5]. Предполагается, что развитие воспаления при РеА обусловлено как инфицированием микробными агентами, так и иммунологическими реакциями. В половине случаев ПУ при РеА для купирования увеита требовалась системная иммуносупрессивная терапия [12]. Частота развития ПУ при воспалительных заболеваниях кишечника (болезнь Крона, язвенный колит, илеоколит, колит) составляет, по данным разных исследований, 2–9% [9]. По данным R. Mintz, несмотря на то что поражение глаз при воспалительных заболеваниях кишечника возникает нечасто, оно характеризуется тяжелым течением и может приводить к необратимому снижению зрения и слепоте. В некоторых работах [12] отмечается, что частота возникновения ПУ у больных псориазным артритом составляет 7–16% и сочетается с другими экстраартикулярными проявлениями — поражением сердца, почек и других органов [4, 5].

Наличие взаимосвязи между ПУ и системными заболеваниями важно как для офтальмологов, так и для ревматологов: это помогает заподозрить и диагностировать системное заболевание при наличии ПУ и диагностировать увеит у пациентов с HLA-B27-ассоциированным системным заболеванием. Однако большинство исследований обнаружили, что наиболее часто ранее недиагностированное системное заболевание выявляется в результате дополнительного обследования больного увеитом [25, 33, 35]. Как правило, у пациентов с ПУ нередко наблюдаются лишь отдельные, неярко выраженные симптомы системного заболевания — периодическая боль в спине, рентгенологически выявленный сакроилеит, энтеропатия или периферический артрит [4, 5]. Более того, определено, что в течение 9 лет у 12% пациентов с HLA-B27-положительным ПУ развивается СА [25], что иллюстрирует важность тщательного наблюдения за этими пациентами как со стороны офтальмолога, так и ревматолога.

**Осложнения.** HLA-B27-положительные ПУ в 65% случаев приводят к офтальмологическим осложнениям [25, 36]. Наиболее часто наблюдались: задние синехии — от 13 до 91% случаев и катаракта, которая чаще возникала у молодых пациентов, а в общей возрастной группе она встречалась у 7–28% больных [12, 33, 36]. Другие важные осложнения — внутриглазная гипертензия (в 5–15% случаев), вторичная глаукома (у 3–12% больных) и

развитие хронического ПУ (у 13–20% пациентов) [25, 33, 36].

У 17–25% больных с HLA-B27-положительными увеитами в воспалительный процесс вовлекался задний отдел глаза [12, 33]. Наиболее частыми осложнениями со стороны заднего отрезка были диффузный витреит и макулярный отек, явившийся основной причиной снижения зрения и наблюдавшийся у 6–13% больных [12, 33, 38]. Осложнения со стороны заднего отрезка опасны в плане необратимого снижения зрения, поэтому часто требовали системной иммуносупрессивной терапии, интравитреальных инъекций кортикостероидов или блокаторов VEGF, а в 17% случаев — витректомии для контроля воспаления и сохранения зрительных функций [12].

У пациентов с HLA-B27-отрицательными, по сравнению с HLA-B27-положительными ПУ, реже определялись задние синехии (у 15–40% больных), макулярный отек (у 3–8% пациентов), но чаще — у 10–30% больных возникала внутриглазная гипертензия и глаукома.

**Прогноз.** ПУ обычно имеют лучший прогноз по сравнению с другими формами увеитов, такими как панuveиты или задние увеиты, но ПУ встречаются чаще и поэтому в большинстве регионов мира они являются наиболее распространенной причиной низкого зрения и слепоты среди увеитов в абсолютных цифрах [12]. Что касается сравнительной оценки исходов HLA-B27-положительных и HLA-B27-отрицательных увеитов, результаты различных исследований расходятся. Так, результаты длительных наблюдений A. Linssen и C. Meenken [25] показали, что нет достоверных различий в частоте осложнений и потере зрительных функций между HLA-B27-положительными и HLA-B27-отрицательными ПУ. Однако это исследование включало гетерогенную группу HLA-B27-отрицательных увеитов, в которую наряду с HLA-B27-отрицательными идиопатическими ПУ были включены больные с саркоидозом и болезнью Бехчета, сопровождавшимися в большинстве случаев серьезными глазными осложнениями независимо от HLA-B27-антигена. Для минимизации указанных факторов W. Power [36] сравнил пациентов с HLA-B27-положительными ПУ и более гомогенной группой больных с HLA-B27-отрицательными идиопатическими ПУ. Было выявлено, что HLA-B27-положительные пациенты (с или без системных заболеваний) чаще страдают от осложнений и имеют худший прогноз в отношении зрительных функций. Например, макулярный отек возникает в 5 раз чаще у HLA-B27-положительных пациентов. По данным A. Rothova, среди причин значительного снижения зрения и слепоты при воспалительных заболеваниях, 10% составляют HLA-B27-положительные увеиты [38]. В дополнение к офтальмологическому про-

гнозу для пациентов с HLA-B27-положительными ПУ большое значение имеет прогноз по системному заболеванию.

**Лечение.** Капельные кортикостероиды и циклоплегические препараты — основная терапия для подавляющего большинства HLA-B27-положительных ПУ, они в большинстве случаев обеспечивают хороший исход. Осложнения, например макулярный отек, могут потребовать применения более агрессивной терапии в форме парабульбарных инъекций, системных кортикостероидов и (или) системной иммуносупрессивной терапии. В последнее время ингибиторы TNF- $\alpha$  были признаны эффективными и относительно безопасными в лечении различных воспалительных заболеваний, в том числе тех, которые ассоциированы с HLA-B27 антигеном и ПУ: АС, болезнь Крона, псориазный артрит и ревматоидный ювенильный артрит [8, 12, 30, 42]. Как указывалось выше, TNF- $\alpha$  является основным провоспалительным медиатором в патогенезе различных форм увеитов, включая ПУ как у людей, так и на экспериментальных моделях, в связи с чем он был обозначен как потенциальная цель для медикаментозного воздействия. Несколько исследований посвящено эффективности и безопасности применения анти-TNF- $\alpha$  терапии (инфликсимаб и этанерцепт) при различных формах увеитов, причем получены положительные результаты. Инфликсимаб представляет собой мышино-человеческие моноклональные антитела, которые с высокой афинностью связывают как растворимые, так и трансмембранные формы TNF- $\alpha$ , он является быстродействующим, эффективным и относительно безопасным средством при лечении внутриглазного воспаления при болезни Бехчета и задних рефрактерных увеитах [6, 17, 18, 34, 43, 45]. Другой препарат этанерцепт, генетически полученный протеин, который инактивирует TNF- $\alpha$  и TNF- $\beta$ . Описан положительный эффект его применения (подкожно дважды в неделю в дозе 0,4 мг/кг в течение трех месяцев) при резистентных к лечению хронических увеитов, включая хронические ПУ, у детей с ювенильным ревматоидным артритом или идиопатическим увеитом [12, 47]. Однако немного работ посвящено применению ингибиторов TNF- $\alpha$  у больных с HLA-B27-положительными ПУ. Y. El-Shabrawi и J. Nerman опубликовали результаты лечения пациентов с HLA-B27 ПУ, которым было проведено 4 инфузии инфликсимаба в дозе 10 мг/кг совместно с местным применением циклоплегических препаратов [14]. У всех пациентов наблюдалось быстрое купирование клинических симптомов внутриглазного воспаления без побочных эффектов. Однако у 4 из 7 пролеченных пациентов, в среднем через 5 месяцев после лечения инфликсимабом, развился рецидив увеита. Хотя результаты этого исследования показали эф-

фективность и безопасность инфликсимаба при HLA-B27-положительных ПУ, клиническое значение такой терапии для неосложненных, не угрожающих потерей зрения случаев ПУ остается спорным. Тем не менее, ингибиторы TNF- $\alpha$  могут стать важным средством в лечении осложненных и резистентных форм HLA-B27-положительных ПУ. Кроме того, такая терапия может быть полезной у больных HLA-B27-положительным ПУ и сопутствующим активным воспалительным процессом в суставах или кишечнике, так как ингибиторы TNF- $\alpha$  эффективны для купирования как внутриглазного, так и внеглазного воспаления при HLA-B27-ассоциированных заболеваниях.

Использование пероральных пептидов — известный метод стимулирования специфической периферической иммунной толерантности [50, 12]. Хотя точный механизм воздействия пептидов полностью не выяснен, на экспериментальных моделях рассеянного склероза, артритов, диабета и увеитов, выявлен их иммуносупрессивный эффект [12]. Эти обнадеживающие результаты дали возможность начать клинические исследования по применению пероральных пептидов у пациентов, используя миелиновый антиген при рассеянном склерозе, коллаген при ревматоидном артрите и увеогенетические пептиды при интермедиальных и задних увеитах [12, 46]. Эти исследования продемонстрировали положительные результаты без упоминания о наличии зависящих от лечения побочных эффектов. S. Thurgau с коллегами описал положительный терапевтический эффект от применения HLA-B27-derived пептида (B27PD) как на экспериментальных моделях увеитов, так и у больных с увеитами [46]. В исследование были включены 9 пациентов с устойчивыми к терапии ПУ, которым назначался перорально HLA-пептид, B27PD. Через 6 недель проводимого лечения у всех пациентов отмечено снижение активности внутриглазного воспаления и уменьшение дозы системных стероидов у 7 пациентов. В противоположность традиционной иммуносупрессивной терапии, пероральные пептиды не вызывали неспецифического угнетения иммунной системы и не обладали выраженными побочными эффектами.

Применение антибактериальной терапии для предотвращения рецидивов ПУ было изучено в связи с теорией, что грамотрицательная микрофлора является триггерным фактором развития HLA-B27-положительных ПУ. Есть работы, указывающие, что лечение сульфазалазином уменьшает число рецидивов у больных ПУ [7]. Однако проведенное рандомизированное исследование с применением ципрофлоксацина не выявило положительного эффекта в профилактике рецидивов при ПУ [48].

Более детальное понимание иммунологических механизмов, вовлеченных в развитие увеитов, а так-

же возможность селективно влиять на отдельные звенья цепи иммунного ответа позволяют предлагать новые медикаментозные средства для лечения увеитов. Такими потенциальными целями должны стать цитокины, хемокины, молекулы межклеточной адгезии, Т-клетки. Также перспективным направлением в лечении увеитов является разработка новых путей доставки известных лекарств, таких как интравитреальные импланты кортикостероидов [22].

Таким образом, HLA-B27-положительные ПУ являются распространенной формой внутриглазного воспаления, имеют большое клиническое значение в связи с развитием осложнений, склонностью к рецидивированию, выраженным снижением зрительных функций, значительной зависимостью от системных заболеваний и в связи с этим трудностью подбора адекватной терапии. Несмотря на значительные достижения исследований последних лет в изучении генетических, этиопатогенетических, иммунологических факторов развития болезни, точные патогенетические механизмы развития HLA-B27-положительных ПУ до сих пор остаются недостаточно ясными.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **Жабоедов Г. Д., Копаненко А. И.** Состояние сывороточного антиэндоксинного иммунитета у больных увеитами // «Рецепт» Научно-практический журнал для фармацевтов и врачей. «VII съезд офтальмологов Республики Беларусь» — 2007. — С. 224–228.
2. **Жабоедов Г. Д., Иванова Н. В., Копаненко А. И.** Липополисахарид грамотрицательных бактерий как фактор риска развития передних эндогенных увеитов // Матеріали науково-практичної конференції офтальмологів з міжнародною участю «Філатовські читання». — 2009. — С. 109–110.
3. **Копаненко А. И.** Роль дисбаланса антиэндоксинного иммунитета в патогенезе передних эндогенных увеитов // Проблеми сучасної медичної науки та освіти. — 2009. — № 2. — С. 77–79.
4. **Разумова И. Ю., Воробьева О. К., Годзенко А. А.** Диагностика и лечение HLA-B27-ассоциированных увеитов // Вестник офтальмологии. — 2009. — № 3. — С. 15–18.
5. **Разумова И. Ю., Годзенко А. А.** HLA-B27-ассоциированные увеиты // Вестник офтальмологии. — 2009. — № 4. — С. 46–50.
6. **Accorinti M., Pirraglia M. P., Paroli M. P., et al.** Infliximab treatment for ocular and extraocular manifestations of Behcet's disease // Jpn J Ophthalmol. — 2007. — Vol. 51. — P. 191–196.
7. **Benitez-Del-Castillo J. M., Garcia-Sanchez J., Iradier T., Banares A.** Sulfasalazine in the prevention of anterior uveitis associated with ankylosing spondylitis // Eye — 2000. — Vol 14. — P. 340–343.
8. **Breban M., Vignon E., Claudepierre P. et al:** Efficacy of infliximab in refractory ankylosing spondylitis: results of a six-month open-label study // Rheumatology — 2002. — Vol. 41. — P. 1280–1285.
9. **Brophy S., Pavy S., Lewis P.** Inflammatory eye, skin and bowel disease in spondyloarthritis: genetic, phenotypic and environmental factors // J Rheumatol. — 2001. — Vol. 28 (12). — P. 2667–2673.
10. **Calder V. L., Shaer B., Muhaya M. et al:** Increased CD4 expression and decreased IL-10 in the anterior chamber in idiopathic uveitis // Invest Ophthalmol Vis Sci — 1999. — Vol. 40. — P. 2019–2024.
11. **Chang J. H., McCluskey P., Wakefield D.** Expression of toll-like receptor 4 and its associated lipopolysaccharide receptor complex by resident antigen-presenting cells in the human uvea // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 2004 — Vol. 45. — P. 1871–1878.
12. **Chang J. H., McCluskey P., Wakefield D.** Acute anterior uveitis and HLA-B27 // Survey of ophthalmology. — 2005. — Vol. 50 (4). — P. 364–388.
13. **De Vos A. F., Klaren V. N., Kijlstra A.** Expression of multiple cytokines and IL-1RA in the uvea and retina during endotoxin-induced uveitis in the rat // Invest Ophthalmol Vis Sci — 1994. — Vol. 35. — P. 3873–3883
14. **El-Shabrawi Y., Hermann J.** Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy with infliximab as an alternative to corticosteroids in the treatment of human leukocyte antigen B27-associated acute anterior uveitis // Ophthalmology. — 2002. — Vol. 109. — P. 2342–2346.
15. **Feltkamp TE:** Ophthalmological significance of HLA associated uveitis // Eye. — 1990. — Vol. 4. — P. 839–844.
16. **Huhtinen M., Karma A.** HLA-B27 typing in the categorization of uveitis in a HLA-B27 rich population // Br J Ophthalmol. — 2000. — Vol. 84. — P. 413–416.
17. **Jap A, Chee SP.** Immunosuppressive therapy for ocular diseases // Curr Opin Ophthalmol. — 2008. — Vol. 19 (6). — P. 535–540.
18. **Joseph A., Raj D., Dua H. S., et al:** Infliximab in the treatment of refractory posterior uveitis // Ophthalmology. — 2003. — Vol. 110. — P. 1449–1453.
19. **Khan M. A.** HLA-B27 and its subtypes in world populations // Curr Opin Rheumatol. — 1995. — Vol. 7. — P. 263–269.
20. **Du L., Kijlstra A., Yang P.** Immune response genes in uveitis // Ocul Immunol Inflamm. — 2009. — Vol. 17(4). — P. 249–256.
21. **Kotake S., Furudate N., Sasamoto Y., et al:** Characteristics of endogenous uveitis in Hokkaido, Japan // Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. — 1997. — Vol. 235. — P. 5–9.
22. **Kuppermann B. D., Blumenkranz M. S., Haller J. A., et al.** Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema // Arch Ophthalmol. — 2007. — Vol. 125. — P. 309–317.
23. **Lacomba M. S., Martin C. M., Chamond R. R., et al.** Aqueous and serum interferon gamma, interleukin (IL) 2, IL-4, and IL-10 in patients with uveitis // Arch Ophthalmol. — 2000. — Vol. 118. — P. 768–772.
24. **Li Q., Peng B., Whitcup S. M., et al.** Endotoxin induced uveitis in the mouse: susceptibility and genetic control // Exp. Eye Res. — 1995. — Vol. 61 — P. 629–632.
25. **Linssen A., Meenken C.** Outcomes of HLA-B27-positive and HLA-B27-negative acute anterior uveitis // Am J Ophthalmol. — 1995. — Vol. 120. — P. 351–361.
26. **Linssen A., Rothova A., Valkenburg H. A., et al:** The lifetime cumulative incidence of acute anterior uveitis in a normal population and its relation to ankylosing spondylitis and

- histocompatibility antigen HLA-B27 // Invest Ophthalmol Vis Sci. — 1991. — Vol. 32. — P. 2568–2578.
27. **Mackensen F., Metea C. A., Planck S. R., Rosenbaum J. T.**, Endotoxin upregulates CCR7 and its ligands in the lymphatic-free mouse iris // Molecular Vision. — 2007. — Vol. 13. — P. 2209–2213.
  28. **Maki-Ikola O., Lehtinen K., Toivanen P., Granfors K.** Antibodies to Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli and Proteus mirabilis in the sera of ankylosis spondylitis patients with / without and enteritis // Br J Rheumatol. — 1995. — Vol. 34. — P. 418–420.
  29. **McCannel C. A., Holland G. N., Helm C. J.**, et al. Causes of uveitis in the general practice of ophthalmology. UCLA Community-Based Uveitis Study Group // Am J Ophthalmol. — 1996. — Vol. 121. — P. 35–46.
  30. **Mease P. J., Goffe B. S., Metz J.**, et al: Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial // Lancet — 2000. — Vol. 356. — P. 385–390.
  31. **Merril P. T., Kim J., Cox T. A.**, et al. Uveitis in the south-eastern United States // Curr Eye Res. — 1997. — Vol. 16. — P. 865–874
  32. **Miyazaki A., Kitaichi N., Ohgami K.** et al. Anti-inflammatory effect of angiotensin type 1 receptor antagonist on endotoxin-induced uveitis in rats // J Ocul Pharmacol Ther. — 2007. — Vol. 23 (4). — P. 343–350.
  33. **Monnet D., Breban M., Hudry C.**, et al: Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases // Ophthalmology. — 2004. — Vol. 111. — P. 802–809.
  34. **Niccoli L., Nannini C., Benucci M.**, et al. Long-term efficacy of infliximab in refractory posterior uveitis of Behcet's disease: a 24-month follow-up study // Rheumatology. — 2007. — Vol. 46. — P. 1161–1164.
  35. **Pato E., Banares A., Jover J. A.**, et al: Undiagnosed spondyloarthropathy in patients presenting with anterior uveitis // J Rheumatol. — 2000. — Vol. 27. — P. 2198–2202.
  36. **Power W. J., Rodriguez A., Pedroza-Seres M., Foster C. S.** Outcomes in anterior uveitis associated with the HLA-B27 haplotype // Ophthalmology. — 1998. — Vol. 105. — P. 1646–1651.
  37. **Rosenbaum J. T.** HLA B27-associated diseases. in Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, eds Ocular Infection and Immunity. St Louis, Mosby-Yearbook, 1996, pp 475–484.
  38. **Rothova A., Suttorp-van Schulten M. S., Frits Treffers W., Kijlstra A.** Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory disease // Br J Ophthalmol — 1996. — Vol. 80. — P. 332–336.
  39. **Ruiz-Moreno J. M., Thillaye B., de Kozak Y.** Retino-choroidal changes in endotoxin-induced uveitis in the rat // Ophthalmic Res. — 1992. — Vol. 24. — P. 162–168.
  40. **Saari K. M., Vilppula A., Lassus A.**, et al: Ocular inflammation in Reiter's disease after Salmonella enteritis // AmJ Ophthalmol. — 1980. — Vol. 90. — P. 63–68.
  41. **Santos Lacomba M., Marcos Martin C, Gallardo Galera JM**, et al Aqueous humor and serum tumor necrosis factoralpha in clinical uveitis // Ophthalmic Res. — 2001. — Vol. 33. — P. 251–255.
  42. **Sfikakis P. P., Markomichelakis N., Alpay E.**, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behcet's disease: review and basis for recommendations // Rheumatology. — 2007. — Vol. 46. — P. 736–741.
  43. **Sfikakis P. P., Theodossiadis P. G., Katsiari C. G.**, et al. Effect of infliximab on sight-threatening panuveitis in Behcet's disease // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 295–296.
  44. **Smit R. L., Baarsma G. S., de Vries J.** Classification of 750 consecutive uveitis patients in the Rotterdam Eye Hospital // Int Ophthalmol — 1993. — Vol. 17. — P. 71–76.
  45. **Sobrin L., Kim E. C., Christen W.**, et al. Infliximab therapy for the treatment of refractory ocular inflammatory disease // Arch Ophthalmol. — 2007. — Vol. 125. — P. 895–900.
  46. **Thurau S. R., Diedrichs-Mohring M., Fricke H.**, et al. Oral tolerance with an HLA-peptide mimicking retinal autoantigen as a treatment of autoimmune uveitis // Immunol Lett. — 1999. — Vol. 68. — P. 205–212.
  47. **Tynjala P., Lindhal P., Honkanen V.**, et al. Infliximab and etanercept in the treatment of chronic uveitis associated with refractory juvenile idiopathic arthritis // Ann Rheum Dis. — 2007. — Vol. 66. — P. 548–550.
  48. **Wakefield D., McCluskey P., Verma M.**, et al: Ciprofloxacin treatment does not influence course or relapse rate of reactive arthritis and anterior uveitis // Arthritis Rheum. — 1999. — Vol. 42. — P. 1894–1897.
  49. **Wakefield D., Montanaro A., McCluskey P.** Acute anterior uveitis and HLA-B27 // Surv Ophthalmol. — 1991. — Vol. 36. — P. 223–232.
  50. **Weiner H. L., Friedman A., Miller A.**, et al: Oral tolerance: immunologic mechanisms and treatment of animal and human organ-specific autoimmune diseases by oral administration of autoantigens // Annu Rev Immunol — 1994. — Vol. 12. — P. 809–837.

Поступила 3.03.2010

Рецензент канд. мед. наук Н. И. Нарицына

### ANTERIOR ENDOGENOUS UVEITIS AND HLA-B27 ANTIGEN

G. D. Zhaboedov, N. V. Ivanova, A. I. Kopaenko

Kiev, Simferopol', Ukraine

The data of modern studies of etiology, pathogenesis, clinical course and treatment of HLA-B27-associated anterior uveitis (AU) are presented in the review paper. Special attention is paid to connection of HLA-B27-positive AU and systemic diseases associated with HLA antigen.

