

УДК: 617.7:23-002:612.071(001.18)

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ПРОГНОЗ HLA-B27 АССОЦИИРОВАННЫХ ПЕРЕДНИХ УВЕИТОВ

*А. И. Копаченко, канд. мед. наук, **Г. Д. Жабоедов, проф., *Н. В. Иванова, проф.

*Крымский государственный университет им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Украина

**Национальный медицинский университет, Киев, Украина

Клінічний перебіг та прогноз HLA-B27 асоційованих передніх увеїтів (ПУ) було досліджено у порівнянні з HLA-B27 негативними ПУ. При цьому 35 пацієнтів з HLA-B27 негативним, ідіопатичним ПУ склали I групу, в II групу ввійшли 40 хворих HLA-B27 позитивним ПУ. II групу було розділено на дві підгрупи. У ПА групу було включено 23 пацієнта з супутніми системними захворюваннями (серо-негативними спондилоартритами), в ПБ групу — 17 хворих без системних захворювань. У пацієнтів з HLA-B27 позитивним ПУ відмічена більш активна запальна реакція у передній камері ока і більша частота рецидивів, ніж у хворих на HLA-B27 негативні ПУ ($p < 0,05$). Макулярний набряк і потовщення макулярної області (більш 200 мкм у центрі за даними ОКТ) зустрічались у хворих на HLA B27 асоційовані ПУ у 1,5 рази частіше, ніж у пацієнтів з ідіопатичними ПУ ($p < 0,05$). Середня гострота зору у групі HLA-B27 негативних ПУ була на 0,2 вища, ніж у групі HLA-B27 асоційованих ПУ ($p < 0,05$).

Ключевые слова: HLA-B27 ассоциированные передние увеиты, клиническое течение, прогноз.

Ключові слова: HLA-B27 асоційовані передні увеїти, клінічний перебіг, прогноз.

Введение. Передние эндогенные увеиты (ПУ) — наиболее частая форма внутриглазного воспаления. В европейских странах ПУ составляют 50–92 % от общего числа увеитов. По имеющимся данным, у 46–60 % больных ПУ выявляется человеческий лейкоцитарный антиген В27 (human leukocyte antigen, HLA-B27) главного комплекса гистосовместимости. Ассоциация между HLA-B27 антигеном и ПУ является одной из наиболее сильных среди HLA-ассоциированных заболеваний, что было отмечено в работах отечественных и зарубежных ученых [1–5]. В связи с этим ПУ, при которых выявляется носительство HLA-B27 антигена, стали называть HLA-B27 положительным или HLA-B27 ассоциированным ПУ [5, 10]. Несмотря на большое количество клинических и фундаментальных научных исследований, точные молекулярные и патогенетические механизмы связи HLA-B27 антигена и ассоциированных с ним воспалительных заболеваний остаются недостаточно ясными. По результатам исследований европейских ученых, вероятность возникновения ПУ в общей популяции составляет 0,2 %, в то время как в HLA-B27-положительной — 1 % [5]. По современным представлениям, роль HLA-B27 состоит в презентации Т-клеткам специального пептида, что вызывает аутоиммунный ответ. В предыдущих исследованиях отмечалось, что HLA-B27 положительные ПУ имеют обычно острое начало, преимущественно

поражают мужчин, часто ассоциированы с системными заболеваниями (серонегативными спондилоартропатиями) и имеют выраженную тенденцию к рецидивированию [5, 8, 9]. Что касается исходов HLA-B27 положительных и HLA-B27 отрицательных ПУ, то результаты различных исследований расходятся. Некоторые ученые отмечают, что HLA-B27 положительные ПУ имеют более благоприятный прогноз [14], в то время как другие утверждают об обратном [11]. Кроме того, есть работы, в которых указывается на одинаковый прогноз для HLA-B27 положительных ПУ и для HLA-B27 отрицательных ПУ [10, 12, 13].

Целью данного исследования было изучить клинические особенности, связь с системными заболеваниями и прогноз HLA-B27 ассоциированных ПУ в сравнении с HLA-B27 отрицательными ПУ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. В исследование включены 75 пациентов (81 глаз) с ПУ. Критерием включения было наличие идиопатического или HLA-B27 ассоциированного ПУ. Больные с подтвержденной токсоплазмозной, туберкулезной, сифилитической, герпетической и другой этиологией были исключены из исследования. Возраст пациентов колебался от 17 до 71 года, средний возраст составил $40,8 \pm 1,79$ лет, большинство больных (79 %) составили лица трудоспособного возраста. Мужчин было 45 (60 %), женщин — 30 (40 %). Пациенты с ПУ были разделены на две группы. В I группу вошли боль-

© А. И. Копаченко, Г. Д. Жабоедов, Н. В. Иванова, 2011

ные ПУ, которые не являлись носителями HLA-B27 антигена, II группу — пациенты с HLA-B27 положительным ПУ. В свою очередь II группа была разделена на две подгруппы: IA группа — пациенты с HLA-B27 положительным ПУ и наличием системных заболеваний и IB группа больные HLA-B27 положительным ПУ без системных заболеваний.

Офтальмологическое обследование больных включало визометрию, периметрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, биомикроофтальмоскопию. По показаниям пациентам проводили В-сканирование глазного яблока и оптическую когерентную томографию (ОКТ) макулярной зоны сетчатки и зрительного нерва (на аппарате Stratus OCT 3000 фирмы «Carl Zeiss Meditec»). Больные были консультированы ревматологом, урологом, дерматологом. Носительство HLA-B27 антигена определялось с помощью серологического HLA-типирования. При сборе анамнеза у пациентов с предыдущими эпизодами ПУ фиксировалось количество атак и возраст, в котором впервые возникло заболевание. Активность воспалительной реакции в передней камере оценивалась от 0 до 4+ в зависимости от выраженности феномена Тиндаля и количества клеток в передней камере согласно рекомендациям рабочей группы по стандартизации терминологии увеитов (Standardization of Uveitis Nomenclature, SUN) [6, 7]. Согласно этой классификации: 0 баллов воспалительной реакции — в передней камере отсутствие феномена Тиндаля, 1+ — следы, 2+ — умеренный (детали радужки и хрусталика видны четко), 3+ — выраженный (детали радужки и хрусталика видны не

четко), 4+ — интенсивный (фибрин или гипопион в передней камере). Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы «Statistic 5.0 for Windows».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. Среди 75 пациентов с ПУ у 35 (47 %) не было HLA-B27 антигена (I группа). У 40 пациентов (53 %) был определен HLA-B27 антиген, из них у 23 больных диагностированы сопутствующие HLA-B27 ассоциированные системные заболевания (IA группа), у 17 пациентов сопутствующих заболеваний не было (IB группа). Из системных HLA-B27 ассоциированных заболеваний у 16 пациентов был анкилозирующий спондилоартрит, у 5 больных — реактивный артрит и у 2 больных — псориазный артрит.

Общая характеристика пациентов исследуемых групп представлена в таблице 1. HLA-B27 отрицательные ПУ с одинаковой частотой встречались у мужчин и у женщин (отношение мужчины / женщины было 1,05 : 1). Во II группе мужчин было в 1,9 раза больше, чем женщин, причем различия между I и II группами были статистически достоверными ($p \leq 0,05$). Среди двух подгрупп II группы отношение мужчины / женщины в IA группе было 2,3 : 1 ($p \leq 0,01$), что значительно выше, чем в IB группе 1,4 : 1 ($p \leq 0,05$).

Таблица 1

Общая характеристика больных HLA-B27 положительными и отрицательными ПУ

Характерные признаки	I группа HLA-B27(-) идиопатический	II группа HLA-B27(+) в целом	IA группа HLA-B27(+) с системными заболеваниями	IB группа HLA-B27(+) без системных заболеваний
Период наблюдения (месяцев)	27 (14–64)	38 (17–85)	32 (12,5–48,5)	38,5 (10,5–50,4)
Количество пациентов (глаз)	35 (39)	40 (42)	23 (24)	17 (18)
Мужчины / Женщины	18:17*	26:14*	16:7	10:7
Возраст начала заболевания (лет)	34,9±11,1 (15–65)	35,3±12,5 (16–68)	32,0±12,7 (17–68)	38,8±11,4 (16–61)
Билатеральный	11,4 % (4/35)	5 % (2/40)	4,3 % (1/23)	5,9 % (1/17)

* достоверность различий соответствующих показателей между 1 и 2 группами $p \leq 0,05$.

У больных HLA-B27 положительными ПУ отмечалось более выраженное воспаление в передней камере, чем у пациентов с HLA-B27 отрицательными ПУ (табл. 2). Количество глаз с 3 и 4 степенями воспалительной реакции в передней камере было в 2 раза выше во II группе, чем в первой ($p \leq 0,05$). Гипопион был зафиксирован практически только у пациентов с HLA-B27 положительным ПУ. При анализе интенсивности воспаления в передней камере между IA и IB группами статистически достоверных различий не было выявлено. В группе HLA-B27 положительных ПУ в 2,5 раза чаще встречались задние синехии, чем в группе HLA-B27 отрицательных ПУ ($p < 0,05$).

Таким образом, по нашим наблюдениям, типичным фенотипом HLA-B27 положительного ПУ был негрануломатозный острый передний увеит с поражением одного глаза, характеризующийся вы-

раженной экссудацией во внутриглазную жидкость, образованием фибрина и гипопиона в передней камере, наличием задних синехий и выраженной связью с HLA-B27-ассоциированными системными заболеваниями.

При анализе осложнений не было отмечено достоверных отличий в количестве глаз с катарактой и повышением внутриглазного давления между группами HLA-B27 отрицательных и положительных ПУ и между HLA-B27 положительными группами с или без системных заболеваний. Наиболее частыми осложнениями со стороны заднего отрезка было утолщение в макулярной области и макулярный отек (табл. 2). Однако макулярный отек и утолщение макулярной области (больше 200 мкм в центре по данным ОКТ) встречалось у больных HLA-B27 ассоциированными ПУ в 1,5 раза чаще, чем у пациентов с

идиопатическими ПУ ($p < 0,05$). По данным ОКТ средняя толщина сетчатки в центре у больных II группы составила (245 ± 23) мкм, что было на 45 мкм больше, чем в группе пациентов с HLA-B27 отрицательными ПУ ($p < 0,05$). Средняя толщина

сетчатки в центре у них достоверно не отличалась.

Выраженные различия отмечены в остроте зрения с наилучшей коррекцией (ОЗ) в активной фазе воспаления у пациентов I и II групп (табл. 3).

Таблица 2

Клиническая характеристика HLA-B27 положительных и HLA-B27 отрицательных ПУ в период активной фазы

Клинические признаки	I группа HLA-B27(-) идиопатический $n=39$ (100 %)	II группа HLA-B27(+) в целом $n=42$, (100 %)	IIA группа HLA-B27(+) с системными заболеваниями $n=24$ (100 %)	IIB группа HLA-B27(+) без системных заболеваний $n=18$, (100 %)
Воспалительная реакция в передней камере глаза 3, 4 степени	5 (12,8 %)	11 (26,1 %)*	7 (29,2 %)	4 (22,2 %)
Фибрин	6 (15,4 %)*	11 (26,1 %)*	7 (29,2 %)	4 (22,2 %)
Гипопион	1 (2,6 %)*	9 (21,4 %)*	5 (20,8 %)	4 (22,2 %)
Роговичные преципитаты	16 (41 %)*	5 (11,9 %)*	3 (38,9 %)	2 (42,9 %)
Катаракта	2 (5,1 %)	3 (7,1 %)	2 (8,3 %)	1 (5,6 %)
Задние синехии	4 (10,3 %)*	11 (26,2 %)*	7 (29,2 %)	4 (22,2 %)
Макулярный отек и утолщение макулярной области по данным ОКТ (>200 мкм в центре)	18 (46 %)	29 (69 %)	71 % (17/24)	12 (67 %)
Внутриглазная гипертензия и вторичная глаукома	10 (25,6 %)	10 (23,8 %)	6 (25 %)	4 (22,2 %)

* достоверность различий соответствующих показателей между 1 и 2 группами $p \leq 0,05$.

Таблица 3

Острота зрения больных ПУ в активной фазе воспаления¹

Острота зрения	I группа HLA-B27(-) идиопатический, $n=37$, (100 %)	II группа HLA-B27(+) в целом, $n=40$ (100 %)	IIA группа HLA-B27(+) с системными заболеваниями, $n=23$ (100 %)	IIB группа HLA-B27(+) без системных заболеваний, $n=17$ (100 %)
0,5–1,0	28 (75,7 %)*	13 (32,5 %)*	7 (30,4 %)	6 (35,3 %)
0,2–0,5	7 (19 %)*	12 (30 %)*	8 (34,8 %)	4 (23,5 %)
0,05–0,2	0 (0 %)*	10 (25 %)*	5 (21,7 %)	5 (29,4 %)
Светоощущение — 0,05	2 (5,4 %)	5 (12,5 %)	3 (13 %)	2 (11,8 %)
Отсутствие светоощущения	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

* достоверность различий соответствующих показателей между 1 и 2 группами $p \leq 0,05$.

¹ — данные глаз, острота зрения которых была значительно снижена до начала заболевания ПУ вследствие других заболеваний глаз (например, возрастной катаракты), были исключены из исследования.

Так, 75,7 % глаз пациентов из I группы имели ОЗ 0,5 и выше, в то время как на 67,5 % глаз больных II группы ОЗ была ниже 0,5 (табл.3). Кроме того, 37,5 % глаз пациентов II группы имели ОЗ меньше 0,2, в то время как только в 5,4 % глаз больных I группы ОЗ была меньше 0,2 ($p < 0,05$). Средняя ОЗ в II группе составила $0,4 \pm 0,05$, что было на 0,2 меньше, чем в I группе ($p < 0,05$). При анализе ОЗ у больных IIA и IIB групп статистически достоверных различий не выявлено.

Продолжительность воспалительной реакции и частота рецидивов у больных ПУ представлены в таблице 4. У 9 из 10 исследованных пациентов обеих групп воспалительный процесс был острым и длился менее 30 дней. Достоверных различий по продолжительности воспалительного процесса и частоте перехода процесса в хроническую форму не обнаружено.

Воспалительный процесс во II группе в 33,3 % случаев носил рецидивирующий характер, что было в 3 раза чаще, чем у пациентов I группы ($p < 0,05$). В группе пациентов HLA-B27 положительным ПУ с системными заболеваниями частота рецидивирующих ПУ была на 9,7 % больше, чем в группе больных HLA-B27 положительным ПУ без системных заболеваний ($p < 0,05$). Также во IIA группе выявлено увеличение среднего числа рецидивов в год на 0,8, по сравнению с IIB группой, однако эти отличия статистически недостоверны.

Финальная ОЗ в период ремиссии воспалительного процесса в исследуемых группах представлена в таблице 5.

В обеих группах пациенты имели хорошую конечную ОЗ. На 87 % глаз больных обеих групп ОЗ была 0,5 или выше (табл. 5). Однако средняя ОЗ во II группе составила $0,74 \pm 0,04$, что было на

0,15 меньше, чем в I группе ($p > 0,05$). В группе ПА (HLA-B27 положительные ПУ с системными заболеваниями) количество глаз с ОЗ 0,5 или выше было на 11,5 % меньше по сравнению с ПБ группой, но разница статистически недостоверна ($p > 0,05$). Конечная ОЗ 1,0 была на 81,1 % (30/37), 53 % (21/40), 34,8 % (8/23) и 76,5 % (13/17) глаз в группах I, II, ПА

и ПБ соответственно. Среди всех пациентов был только один больной (1 глаз) с HLA-B27 положительным ПУ, у которого ОЗ была равна правильной светопроекции. У этого больного был анкилозирующий спондилоартрит, впервые заболевание у него возникло в 24 года и он имел вторичную глаукому после рецидивов ПУ.

Таблица 4

Сравнительная продолжительность воспалительного процесса и частота рецидивов у пациентов с HLA-B27 положительными и отрицательными ПУ

Группы исследованных больных	Продолжительность заболевания		Средняя продолжительность заболевания (дней), $M \pm m$	Нерецидивирующий : рецидивирующий	Среднее по группе количество рецидивов в год, $M \pm m$
	До 30 дней (острый)	Более 30 дней (хронический)			
I группа HLA-B27(-) идиопатический $n=39$ (100 %)	34 (87 %)	5 (13 %)	$19 \pm 1,39$	35:4 (89,7 %:10,3 %)*	$1,2 \pm 0,12^*$
II группа HLA-B27(+) в целом $n=42$ (100 %)	36 (85 %)	6 (14,3 %)	$23 \pm 1,45$	28:14 (66,7 %:33,3 %)*	$2,5 \pm 0,13^*$
ПА группа HLA-B27(+) с системными заболеваниями $n=24$ (100 %)	20 (83,3 %)	4 (16,7 %)	$27 \pm 1,49$	15:9 (62,5 %:37,5 %)	$2,8 \pm 0,14$
ПБ группа HLA-B27(+) без системных заболеваний $n=18$ (100 %)	16 (88,9 %)	2 (11,1 %)	$19 \pm 1,51$	13:5 (72,2 %:27,8 %)	$2,0 \pm 0,11$

* — достоверность различий соответствующих показателей между 1 и 2 группами $p \leq 0,05$.

Таблица 5

Острота зрения в фазе ремиссии у пациентов с HLA-B27 положительными и отрицательными ПУ1

Острота зрения в фазу ремиссии	I группа HLA-B27(-) идиопатический $n=37$ (100 %)	II группа 2 HLA-B27(+) в целом $n=40$ (100 %)	ПА группа HLA-B27(+) с системными заболеваниями $n=23$ (100 %)	ПБ группа HLA-B27(+) без системных заболеваний ($n=17$, 100 %)
0,5–1,0	35 (94,6 %)	35 (87,5 %)	19 (82,6 %)	16 (94,1 %)
0,2–0,4	2 (5,4 %)	3 (7,5 %)*	3 (13 %)	0 (0 %)
0,05–0,1	0 (0 %)	1 (2,5 %)*	0 (0 %)	1 (5,9 %)
Светоощущение-0,04	0 (0 %)	1 (2,5 %)	1 (4,3 %)	0 (0 %)
Отсутствие светоощущения	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

* — достоверность различий соответствующих показателей между 1 и 2 группами $p \leq 0,05$.

¹ — данные глаз, острота зрения которых была значительно снижена до начала заболевания ПУ вследствие других заболеваний глаз (например, возрастной катаракты), были исключены из исследования.

ВЫВОДЫ

1. В результате исследования установлено, что у пациентов с HLA-B27 положительными ПУ воспалительная реакция в передней камере глаза 3 и 4 степени была в 2 раза чаще ($p < 0,05$), воспалительный процесс в 3 раза чаще ($p < 0,05$) носил рецидивирующий характер, макулярный отек и утолщение макулярной области (больше 200 мкм в центре по данным ОКТ) встречались в 1,5 раза чаще ($p < 0,05$), средняя ОЗ была на 0,2 меньше в активной фазе воспаления ($p < 0,05$) и на 0,15 меньше в период ремиссии ($p > 0,05$), чем у больных с HLA-B27 отрицательными ПУ.

2. У пациентов с HLA-B27 положительными ПУ с системными заболеваниями количество глаз с воспалением 3+ и 4+ было на 7 % больше, частота рецидивирующих ПУ на 9,7 % больше, количество глаз с ОЗ 0,5 или выше меньше на 11,5 %, чем в груп-

пе с HLA-B27 положительными ПУ без системных заболеваний однако отличия были статистически недостоверными ($p > 0,05$).

3. Таким образом, у больных HLA-B27 положительными ПУ течение воспалительного процесса было более тяжелым и зрительные функции ниже, чем у пациентов с HLA-B27 отрицательными (идиопатическими) ПУ. Для оценки влияния системного заболевания на тяжесть HLA-B27 положительного ПУ необходимы дальнейшие клинические исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ваничкин А. А., Шпак Н. И. Нарушения иммунологического статуса больных эндогенными увеитами и возможный путь их медикаментозной коррекции // Офтальмол. журн. — 1982. — № 1. — С.10–13.

2. **Разумова И. Ю., Воробьева О. К., Годзенко А. А.** Диагностика и лечение HLA-B27-ассоциированных увеитов // Вестник офтальмол. — 2009. — № 3. — С.15–18.
3. **Разумова И. Ю., Годзенко А. А.** HLA-B27-ассоциированные увеиты // Вестник офтальмол. — 2009. — № 4. — С.46–50.
4. **Chang J. H., Wakefield D.** Uveitis: a global perspective // Ocul Immunol Inflamm. — 2002. — Vol.10. — P.263–79.
5. **Chang J. H., McCluskey P. J., Wakefield D.** Acute anterior uveitis and HLA-B27 // Surv Ophthalmol. — 2005. — Vol.50. — P.364–88.
6. **Deschenes J., Murray P. I., Rao N. A., Nussenblatt R B.** International Uveitis Study Group (IUSG): clinical classification of uveitis // Ocul Immunol Inflamm. — 2008. — Vol.16, № 1. — P.1–2.
7. **Jabs D. A., Nussenblatt R. B., Rosenbaum J. T.** Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop // Am J Ophthalmol. — 2005. — Vol.140, № 3. — P. 509–516.
8. **Linssen A., Meenken C.** Outcomes of HLA-B27-positive and HLAB27-negative acute anterior uveitis // Am J Ophthalmol. — 1995. — Vol.120. — P.351–361.
9. **Monnet D., Breban M., Hudry C., Dougados M., Brezin A. P.** 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.
10. **Pathanapitoon K., Suksomboon S., Kunavisarut P., Ausayakhun S., Wattananikorn S., Leetrakool N., Rothova A.** HLA-B27-associated acute anterior uveitis in the University Referral Centre in North Thailand: clinical presentation and visual prognosis // Br J Ophthalmol. — 2006. — Vol.90. — P.1448–1450.
11. **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.
12. **Rothova A., van Venedaal W. G., Linssen A., Glasius E., Kijlstra A., de Jong P. T.** Clinical features of acute anterior uveitis // Am J Ophthalmol. — 1987. — Vol.103. — P.137–145.
13. **Tuncer S., Adam Y. S., Urgancioglu M., Tugal-Tutkun I.** Clinical features and outcomes of HLA-B27-positive and HLA-B27-negative acute anterior uveitis in a Turkish patient population // Ocul Immunol Inflamm. — 2005. — Vol.13. — P.367–73.
14. **Wakefield D., Easter J., Penny R.** Clinical features of HLA-B27 anterior Uveitis // Clin Experiment Ophthalmol. — 1984. — Vol.12. — P.191–196.

Поступила 05.01.2011

Рецензент канд.мед.наук Н. И. Нарицына

CLINICAL PECULIARITIES AND PROGNOSIS OF HLA-B27 ASSOCIATED ANTERIOR UVEITIS

Kopyayenko A. I., Zhaboedov G. D., Ivanova N. V.
Simferopol, Kiev, Ukraine

The clinical peculiarities and prognosis of HLA-B27 positive anterior uveitis (AU) were compared with HLA-B27 negative AU. 35 patients with HLA-B27 negative, idiopathic AU (group I) and 40 HLA-B27 positive AU patients (group II) were studied. HLA-B27 positive group was further divided into 23 patients with associated systemic disease (seronegative spondyloarthritis) (group IIA) and 17 patients without associated systemic diseases (group IIB). Significantly more severe anterior chamber inflammation in the anterior chamber cells and hypopyon formation was observed with higher frequency of AU attacks ($p < 0.05$) in the HLA-B27 positive group than in the HLA-B27 negative group. Macular thickness (> 200 mcm) was 1.5 times more frequent in the patients of group II than in the patients of group I ($p < 0.05$). Visual acuity was by 0.2 higher in HLA-B27 positive AU ($p < 0.05$).

