

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ HLA-B27-ПОЛОЖИТЕЛЬНЫХ ПЕРЕДНИХ УВЕИТОВ

В.И.Елисеева

УЗ «1-й городской противотуберкулезный диспансер» г.Минска,
г.Минск, Республика Беларусь

Девяноста шести пациентам с передними увеитами было проведено комплексное обследование, включавшее определение HLA-B27 антигена. Установлены характерные признаки HLA-B27-ассоциированных увеитов. Определение HLA-B27 антигена явилось одним из ключевых тестов в этиологической диагностике увеитов и позволило заподозрить системные заболевания.

Ключевые слова: передние увеиты, HLA-B27 антиген, системные заболевания

В настоящее время известно около 150 причин, вызывающих увеит. Воспаление сосудистой оболочки глаза развивается при бактериальных (хламидиоз, сифилис, туберкулез, бруцеллез), вирусных (цитомегаловирус, вирус герпеса), грибковых (гистоплазмоз, кандидоз) и паразитарных (токсоплазмоз, цистицеркоз) инфекциях. Сахарный диабет, опухолевые процессы, травмы глаза также могут сопровождаться увеитами. Одно из лидирующих мест среди причин увеитов занимают ревматические заболевания. В некоторых случаях причина воспаления увеального тракта остается неизвестной [1, с.393].

В развитии увеитов большую роль играют генетические факторы. Считается, что способность к иммунному ответу на специфический иммунный стимул является генетически детерминированной [2, с.172]. По данным исследователей, у 46–60% пациентов с передними эндогенными увеитами (ПЭУ) выявляется человеческий лейкоцитарный антиген В27 (human leukocyte antigen, HLA-B27) главного комплекса гистосовместимости. HLA-B27-положительные ПЭУ часто (в 50% случаев) сочетаются с серонегативными спондилоартритами (СПА). По международной классификации ревматических болезней, ПЭУ, ассоциированный с HLA-B27 антигеном, входит в группу СПА, включающую анкилозирующий спондилоартрит (болезнь Бехтерева), синдром Рейтера, реактивные и энтеропатические артриты, ювенильный хронический артрит, псориатический артрит и недифференцированные спондилоартропатии. Особенность всей группы СПА – тесная ассоциация с лейкоцитарным антигеном HLA-B27. Она является одной из наиболее сильных среди HLA-ассоциированных заболеваний и выявляется у 60–95% пациентов со СПА [3, с.47]. Значение взаимосвязи передних увеитов (ПУ) и системных заболеваний важно как для офтальмологов, так и

для ревматологов: это помогает заподозрить и диагностировать системное заболевание у пациентов с ПУ, диагностировать увеит у пациентов с HLA-B27-ассоциированным системным заболеванием [4, с.10]. Однако большинство исследований обнаружили, что наиболее часто ранее недиагностированное системное заболевание выявляется в результате дополнительного обследования больного увеитом [5, с.804]. 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. Определено, что в течение 9 лет у 12% пациентов с HLA-B27-положительным ПУ развиваются серонегативные спондилоартропатии, что иллюстрирует важность тщательного наблюдения за этими пациентами как офтальмолога, так и ревматолога [6, с.305].

HLA-B27-положительные ПУ чаще встречаются у мужчин (в 1,5–2,5 раза чаще, чем у женщин). Первая атака HLA-B27-положительного ПУ наиболее часто возникает в возрасте от 20 до 40 лет [7, с.415]. Типичным фенотипом HLA-B27-положительного ПУ является негрануломатозный острый ПУ с поражением одного глаза. HLA-B27-положительные ПУ характеризуются выраженной экссудацией в переднюю камеру, образованием фибрина и гипопиона и выраженной связью с HLA-B27-ассоциированными системными заболеваниями. Многие исследования указывают, что у лиц с HLA-B27-положительными ПУ имеется высокая частота рецидивов. Так, в среднем в течение года наблюдается 0,6–3,3 обострения на одного пациента при длительности каждого эпизода воспаления 4–6 недель. Интервал между обострениями составляет примерно 14–25 месяцев. HLA-B27-положительные ПУ в 65% случаев приводят к офтальмологическим осложнениям. Наиболее

часто наблюдаются задние синехии, которые встречаются в 13–91% случаев, и катаракта, которая чаще возникает у молодых пациентов, в общей возрастной группе она встречается у 7–28% заболевших. Другие важные осложнения: внутриглазная гипертензия (5–15% случаев), вторичная глаукома (3–12% увеитов) и развитие хронического ПУ (13–20% пациентов) [8, с.1648]. У 17–25% лиц с HLA-B27-положительными увеитами в воспалительный процесс вовлекается задний отдел. Наиболее частые осложнения со стороны заднего отрезка – диффузный витриит и макулярный отек, который являются основной причиной снижения зрения и наблюдаются у 6–13% пациентов. Осложнения со стороны заднего отрезка опасны в плане необратимого снижения зрения, поэтому часто требуют системной иммуносупрессивной терапии, интравитреальных инъекций кортикостероидов или блокаторов VEGF, а в 17% случаев витрэктомии для контроля воспаления и сохранения зрительных функций [9, с.365]. Исходы HLA-B27-положительных увеитов по данным разных авторов расходятся. Некоторые ученые отмечают о более благоприятном прогнозе HLA-B27-положительных ПУ, в то время как другие утверждают обратное [10, с.5].

Отсутствие четких рекомендаций по дифференциальной диагностике HLA-B27-положительных передних увеитов приводит к сохранению большей группы увеитов с невыясненной этиологией, к неадекватному лечению пациентов, запоздалой клинической диагностике системного заболевания.

Цель работы: изучение частоты встречаемости HLA-B27-положительного ПУ, уточнение его клинических особенностей и ассоциации с системными заболеваниями.

Материалы и методы. 96 пациентов (125 глаз) были включены в исследование в период с 2011 по 2015г. Критерии включения: идиопатический передний увеит, тестирование на носительство HLA-B27 антигена. Пациенты с установленной (вирусной, туберкулезной, хламидийной, саркоидозной и др.) этиологией заболевания были исключены из исследования. Возраст пациентов – от 21 до 69 лет, средний возраст составил 45,0 (37,0–51,0) года. Мужчин было 51 (53,1%), женщин – 45 (46,9%). Были сформированы две группы: пациенты ПУ с положительным HLA-B27 антигеном (группа I) и пациенты ПУ, которые не являлись носителями HLA-B27 антигена (группа II).

Проводилось стандартное офтальмологическое обследование: визометрия, периметрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия. Оп-

тическая когерентная томография (ОКТ) макулярной зоны и области зрительного нерва выполнялась при наличии показаний. Носительство HLA-B27-антигена определялось серологическим HLA-типированием. Выполнялись общий анализ крови, биохимический анализ крови (печеночные показатели, мочевины, креатинин, С-реактивный белок, антистрептолизин О, ревматоидный фактор), общий анализ мочи, серологические тесты на токсоплазмоз, сифилис, вирус иммунодефицита, гепатит В и С. При наличии показаний определялись уровни ангиотензинпревращающего фермента, антинуклеарных антител. Рентгенография органов грудной клетки была выполнена на догоспитальном этапе каждому пациенту. Одновременно проведены целенаправленные обследования для исключения туберкулезной, токсоплазмозной, герпес-вирусной и бактериальной инфекции. У пациентов с предыдущими эпизодами увеита был зарегистрирован возраст при дебюте заболевания. Общее число атак увеита определялось на основании изучения медицинской документации и расспроса обследуемых. В случае более двух атак в год течение увеита расценивалось как часто рецидивирующее. Пациенты были проконсультированы ревматологом, по показаниям – урологом, дерматологом. Степень воспаления и активность переднего увеита, оценивалась согласно рекомендациям рабочей группы по стандартизации терминологии увеитов (Standardization of Uveitis Nomenclature – SUN). На щелевой лампе с параметрами луча 1x1 мм определяли количество воспалительных клеток в передней камере глаза, используя порядковую шкалу от 0 до 4+ [11]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета STATISTICA 10.0. Данные представлены в виде среднего значения и ошибки при нормальном распределении количественного признака, медианы и квартилей – при отличном от нормального распределения количественных признаков. Качественные признаки – в виде абсолютных данных и процентного распределения. Статистическая значимость различий оценивали методами: Стьюдента (t), Манна-Уитни (U), коэффициента соответствия (χ^2), Фишера (F). Статистически значимыми принимали результаты при вероятности безосшибочного прогноза более 95% ($p < 0,05$).

Результаты. Из 96 пациентов с острым передним увеитом HLA-B27 антиген был положительным у 55 (57,3%; группа I). HLA-B27-антиген не был выявлен у 41 (42,7%) обследуемого (группа II). Длительность наблюдения составила от 2 до

88 месяцев, $10,3 \pm 1,13$. Средний возраст дебюта увеита в группе I – $38,9 \pm 1,00$, в группе II – $45,1 \pm 1,52$ лет ($p=0,005$). В группе I мужчины преобладали в соотношении $67,3/32,7\%$, в группе II женщин было больше – $46,3/53,7\%$, $\chi^2=4,2$, $p=0,039$. (табл.1).

Одностороннее поражение глаз имело место у пациентов HLA-B27-положительных в $83,6\%$ случаев, что достоверно чаще, чем в группе с HLA-B27-негативными увеитами – $53,7\%$, $\chi^2=10,2$, $p=0,001$. Рецидивирование процесса выявлено у $36 (65,4\%)$ пациентов с HLA-B27-положительными увеитами, у $13 (31,7\%)$ – с HLA-B27-отрицательными увеитами, $\chi^2=10,7$, $p=0,001$. Осложнения в виде задних синехий, осложненной катаракты, офтальмогипертензии, вторичной глаукомы, макулярного отека наблюдались у $13 (23,6\%)$ пациентов группы I и у $22 (53,7\%)$ – группы II, что достоверно чаще, $\chi^2=10,6$, $p=0,001$. Системные заболевания встречались чаще у пациентов HLA-B27-положительных – в 18 случаях ($32,7\%$), из них у 10 человек – впервые (в связи с обследованием по поводу переднего увеита). Диагностированы различные варианты спондилоартритов: у 4 пациентов – анкилозирующий спондилит, у 2 – реактивный артрит, у 4 – недифференцированная спондилоартропатия. В группе II системные заболевания диагностированы у $4 (9,7\%)$ пациентов, $F=0,3$, $p=0,007$.

Воспаление сосудистой оболочки у пациентов с передними HLA-B27-положительными увеитами имело острое начало (табл.2).

Пациентов беспокоили боли в глазу, слезотечение, светобоязнь, снижение остроты зрения. В группе I при биомикроскопии определялась умеренная или выраженная перикорнеальная инъекция глазного яблока, отек эндотелия роговицы в нижней трети, в $8 (14,5\%)$ случаях с отложением мелких преципитатов светло-серого цвета, гиперемия радужки. В то время как HLA-B27-отрицательные увеиты носили хронический характер, имели подострое течение, крупные «жирные» преципитаты в зоне Эрлиха определялись в $24 (58,5\%)$ случаях, $\chi^2=20,5$, $p=0,001$. Количество воспалительных клеток во влаге передней камеры определялось от 0 до $4+$ (SUN) у $29 (52,7\%)$ пациентов группы I и у $6 (14,6\%)$ – группы II, $\chi^2=14,7$, $p=0,001$. Заболевание протекало с образованием гипопиона у $10 (18,2\%)$ человек с HLA-B27-положительными и у $3 (7,3\%)$ с HLA-B27-отрицательными увеитами, $F=0,2$, $p=0,06$. Без адекватного лечения происходило быстрое формирование задних синехий, приводящих к деформации зрачка: в группе I – в $7 (12,7\%)$ случаях, в группе II – в $15 (36,6\%)$, $\chi^2=7,6$, $p=0,006$.

Генерализация воспалительного процесса в виде панuveита диагностирована в группе I у небольшого количества пациентов – у $4 (7,2\%)$. В стекловидном теле наблюдалась выраженная экссудация ($2+$, $3+$), затрудняющая офтальмоскопию. Вовлечение в воспалительный процесс диска зрительного нерва наблюдалось у $3 (5,4\%)$ человек. При осмотре определялась гиперемия, умеренный отек ДЗН, ступенчатость контуров, расширение

Таблица 1

Общая характеристика HLA-B27-положительных и HLA-B27-отрицательных передних увеитов

Характеристика увеита	группа I HLA-B27- положительные увеиты n=55	группа II HLA-B27- отрицательные увеиты n=41	Статистическая значимость различий
Длительность наблюдения, месяцев, $M \pm m$	$9,2 \pm 1,09$	$11,8 \pm 2,21$	$p=0,854$
Дебют заболевания, лет, $M \pm m$	$38,9 \pm 1,00$	$45,1 \pm 1,52$	$p=0,005$
Количество глаз, абс.	64	61	-
Мужчины/женщины, абс., (%)	37/18 (67,3/32,7)	19/22 (46,3/53,7)	$\chi^2=4,2$ $p=0,039$
Одностороннее поражение, абс., (%)	46 (83,6)	22 (53,7)	$\chi^2=10,2$ $p=0,001$
Рецидивирующее течение, пациентов, абс., (%)	36 (65,4)	13 (31,7)	$\chi^2=10,7$ $p=0,001$
Осложненное течение, пациентов, абс., (%)	13 (23,6)	22 (53,7)	$\chi^2=10,6$ $p=0,001$
Ассоциация с системным заболеванием, абс., (%)	18 (32,7)	4 (9,7)	$F=0,3$ $p=0,007$

Клиническая характеристика HLA-B27-положительных и HLA-B27-отрицательных передних увеитов

Характеристика увеита	группа I HLA-B27- положительные увеиты n=55	группа II HLA-B27- отрицательные увеиты n=41	Статистическая значимость различий
Клеточная реакция в передней камере, фибрин (3-4+), абс., (%)	29 (52,7)	6 (14,6)	$\chi^2=14,7$ p=0,001
Гипопион, абс., (%)	10 (18,2)	3 (7,3)	F=0,2 p=0,06
Преципитаты, абс., (%)	8 (14,5)	24 (58,5)	$\chi^2=20,5$ p=0,001
Задние синехии, абс., (%)	7 (12,7)	15 (36,6)	$\chi^2=7,6$ p=0,006
Осложненная катаракта, абс., (%)	9 (16,3)	11 (26,8)	$\chi^2=2,3$ p=0,130
Офтальмогипертензия/ вторичная глаукома, абс., (%)	6 (10,9)	11 (26,8)	$\chi^2=4,1$ p=0,043
Макулярный отек (>100мкм), абс., (%)	12 (21,8)	10 (24,4)	$\chi^2=0,1$ p=0,007

и извитость вен. У этих пациентов отмечалось стойкое снижение остроты зрения до 0,2–0,3 с последующим исходом в субатрофию зрительного нерва.

У 6 (10,9%) пациентов с HLA-B27-положительными увеитами в остром периоде наблюдалось повышение ВГД, которое нормализовалось после купирования воспалительного процесса. В 2 случаях произведена лазерная иридэктомия, в 3 назначена гипотензивная терапия. Пациенты с HLA-B27-отрицательными увеитами имели офтальмогипертензию или вторичную глаукому в 2 раза чаще – 11 (26,8%) случаев, $\chi^2=4,1$, p=0,043. Макулярный отек (>100 мкм) наблюдался в I и II группах одинаково часто – у 12 (21,8%) и у 10 (24,4%) пациентов соответственно, $\chi^2=0,1$, p=0,007. Острота зрения в зависимости от тяжести клинических проявлений варьировала от 0,05 до 1,0.

При дальнейшем обследовании пациентов с HLA-B27-отрицательными ПУ у 20 (48,8%) из 41 был диагностирован герпетический увеит, у 2 (4,8%) – туберкулезный, у 2 (4,8%) – саркоидозный. В 17 (41,5%) случаях причину увеита установить не удалось.

Выводы:

1. Определение HLA-B27 антигена было одним из первых мероприятий в этиологической диагностике передних увеитов: HLA-B27-положительные передние увеиты наблюдались в 57,3% случаев.

2. HLA-B27-ассоциированный увеит развивался чаще у молодых мужчин (P<0,05), характеризовался односторонним поражением (p=0,001), рецидивирующим течением (p=0,001), клиникой фибринозно-пластического увеита в остром периоде.

3. Особенности увеита являлись благоприятное течение, хороший прогноз и ассоциация с системным заболеванием (32,7%, p=0,007).

4. HLA-B27-ассоциированный увеит может предшествовать первым проявлениям спондилоартропатии или дебютировать на ее стертом фоне, а также быть изолированным заболеванием, ассоциированным с носительством антигена гистосовместимости HLA-B27, поэтому требует дальнейшего обследования у ревматолога.

ЛИТЕРАТУРА

- Zierhut, M. Problems associated with treating ocular disease in underlying inflammatory rheumatic disease / M.Zierhut, I.Kotter, H.M.Lorenz // Z. Rheumatol. – 2010. – Vol.69, No.5. – P.393–6.
- Иванова, Н.В. Перспективы диагностики и лечения передних эндогенных увеитов / Н.В.Иванова, А.И.Копаненко // Клиническая офтальмология. – 2014. – №3. – С.172.
- Разумова, И.Ю. HLA-B27-ассоциированные увеиты / И.Ю.Разумова, А.А.Годзенко // Вестник офтальмологии. – 2009. – №4. – С.46–50.
- Nguyen, A.M. Clinical and etiological aspects of uveitis: a retrospective study of 121 patients referred to a tertiary centre of ophthalmology / A.M.Nguyen,

- P.Seve, J.LeScanff // Rev Med Interne. – 2011. – Vol.32, No.1. – P.9–16.
5. Monnet, D. Ophthalmic findings and frequency of extraocular manifestations in patients with HLA-B27 uveitis: a study of 175 cases / D.Monnet, M.Breban, C.Hudry // Ophthalmology. – 2004. – Vol.111. – P.802–809.
6. Дубинина, Т.В. HLA-B27-ассоциированные увеиты: эпидемиология, клиническая картина и осложнения / Т.В.Дубинина, А.Б.Демина, Ш.Ф.Эрдес // Научно-практическая ревматология. – 2014. – Т.52, №3. – С.304–310.
7. Huhtinen, M. HLA-B27 typing in the categorization of uveitis in a HLA-B27 rich population / M.Huhtinen, A.Karma // Br. J. Ophthalmol. – 2000. – Vol.84. – P.413–416.
8. Power, W.J. Outcomes in anterior uveitis associated with the HLA-B27 haplotype / W.J.Power, A.Rodriguez, M.Pedroza-Seres, C.S.Foster // Ophthalmology. – 1998. – Vol.105. – P.1646–1651.
9. Chang, J.H. Acute anterior uveitis and HLA-B27 / J.H.Chang, P.McCluskey, D.Wakefield // Survey of ophthalmology. – 2005. – Vol.50(4). – P.364–388.
10. Кобаенко, А.И. Клинические особенности и прогноз HLA-B27 ассоциированных передних увеитов / А.И.Кобаенко, Г.Д.Жабоедов, Н.В.Иванова // Офтальмологический журнал. – 2011. – №2. – С.4–8.

CLINICAL FEATURES OF HLA-B27 POSITIVE ANTERIOR UVEITIS

V.I.Yeliseyeva

Minsk City Tuberculosis Dispensary No.1, Minsk, Republic of Belarus

A comprehensive survey that included the definition of HLA-B27 antigen was performed on ninety-six patients with anterior uveitis. The characteristic features of HLA-B27-associated uveitis were revealed. Detection of HLA-B27 antigen was one of the key tests in the etiological diagnosis of uveitis and allowed for suspecting systemic diseases.

Keywords: anterior uveitis, HLA-B27 antigen, systemic diseases.

БОЛЕВОЙ СИНДРОМ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ, МАРКЕРЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА И ТЕЧЕНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Л.Н.Ефременкова, Е.А.Якименко, О.Е.Кравчук, В.В.Клочко

Одесский национальный медицинский университет, г.Одесса, Украина

Изучали болевой синдром, качество жизни, уровень метаболических факторов сердечно-сосудистого риска и их взаимосвязь с прогрессированием остеоартроза коленных суставов у 45 женщин с метаболическим синдромом. Отрицательная рентгенологическая динамика остеоартроза ассоциируется с интенсивным болевым синдромом, высоким уровнем адипокинов, маркеров сердечно-сосудистого риска и воспаления.

Ключевые слова: остеоартроз коленных суставов, метаболический синдром, индекс массы тела, лептин, интерлейкин-1, С-реактивный белок

Проблема остеоартроза (ОА) опорных суставов является одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем современного человечества. Актуальность ее обусловлена значительной и постоянно возрастающей распространенностью указанной патологии [1]. Еще одной значительной проблемой является полиморбидность – практически отсутствуют больные, у которых ОА является единственным заболеванием [2, 3]. Самыми частыми являются сочетание остеоартроза с ожирением и избыточной массой

тела, нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом 2-го типа, артериальной гипертензией, то есть с компонентами метаболического синдрома [3, 4]. Одним из значительных факторов риска, общих для остеоартроза и болезней сердечно-сосудистой системы, является избыточная масса тела и ожирение, особенно абдоминального типа [5, 6]. Показана ассоциация между толщиной комплекса интима–медиа сонной артерии и необходимостью в перспективе протезирования опорных суставов [7, 8]. Интенсивный болевой