

М.М. Бикбов¹, Г.Х. Зайнутдинова¹, Л.Ш. Ишбердина¹, В.Б. Мальханов¹, Р.Г. Галимова²
**ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕДНИХ УВЕИТОВ
 ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ И БОЛЕЗНИ БЕХТЕРЕВА**

¹ГУ «Уфимский НИИ глазных болезней» Академии наук РБ, г. Уфа

²Республиканская станция переливания крови, г. Уфа

Цель работы: изучить иммуногенетические особенности передних увеитов при ревматоидном артрите и болезни Бехтерева. В стандартном микролимфоцитотоксическом тесте исследован состав антигенов гистосовместимости у 89 больных передним увеитом. Установлено, что у жителей РБ общими маркерами передних увеитов, протекающих на фоне исследуемых ревматических заболеваний, являются антигены В27 и В51, а протектором - В12. У больных ревматоидным артритом частота развития увеита возрастает при наличии HLA-A25, болезнью Бехтерева – А26, В8, В22, В41. Протекторная роль возникновения увеита у больных ревматоидным артритом принадлежит антигену А9, болезни Бехтерева – А2, В7, В35. Установленная нами HLA-ассоциированная предрасположенность к увеитам, протекающим на фоне РА и болезни Бехтерева, предполагает определенные нарушения иммунореактивности, поэтому лицам из этих групп риска целесообразно периодически проводить курсы профилактической иммунокорригирующей терапии, конкретные схемы которых в зависимости от особенностей HLA-фенотипа составят предмет дальнейших исследований.

Ключевые слова: передний увеит при ревматоидном артрите и болезни Бехтерева, антигены HLA I класса

М.М. Bikbov, G.Kh. Zainutdinova, L.Sh. Ishberdina, V.B. Mal'khanov, R.G. Galimova
**IMMUNOGENETIC PROFILE OF ANTERIOR UVEITIS IN PATIENTS
 WITH RHEUMATOID ARTHRITIS AND BECHTEREW'S DISEASE**

To study immunogenetic characteristics of anterior uveitis in patients with rheumatoid arthritis (RA) and Bechterew's disease (ankylosing spondylitis). Samples of histocompatibility antigens in 89 patients with anterior uveitis were studied by means of the standard microlymphocytotoxic test. In residents of Bashkortostan, B27 and B51 antigens and B12 protector were found to be common markers of anterior uveitis, occurring in the considered rheumatic disease-related cases. The incidence rate of uveitis increased in rheumatoid arthritis patients in the presence of HLA-A25, ankylosing spondylitis incidence was associated with A26, B8, B22, B41. In rheumatoid arthritis patients A9 was revealed to have a protector role of uveitis development, with the respective A2, B7, B35 in ankylosing spondylitis. HLA-associated predisposition to uveitis, found by us to occur in RA- and ankylosing spondylitis-related cases, suggested the fact of immunoreactivity disturbance. Therefore, preventive immunocorrecting therapy course was assumed appropriate as periodically conducted in these risk groups individuals. The specific schemes with reference to HLA-phenotype characteristics were proposed to be the subject of further research.

Key words: anterior uveitis in rheumatoid arthritis and Bechterew's disease (ankylosing spondylitis), class I HLA antigens.

Установлено, что ряд заболеваний человека ассоциирован с наличием в геноме аллельных вариантов антигенов гистосовместимости системы HLA. Имеются специальные гены «восприимчивости», определяющие интенсивность ответа на факторы внешней или внутренней среды организма. С помощью иммуногенетического типирования стало возможным определять срок возникновения и характер течения болезней, устойчивость к их развитию [1, 2, 7, 10].

По данным ряда авторов, в патогенезе переднего увеита имеет значение сцепленность с антигеном HLA-B27 [6, 8, 12]. Так, этот антиген является маркером генетической предрасположенности к увеитам при болезни Рейтера, анкилозирующем спондилите и реактивных артритах, бактериальных инфекциях (иерсиниозе, сальмонеллезе и гонорее). В то же время увеит при болезни Бехтерева ассоциирован с другим антигеном - HLA-B51, при синдроме Фогта – Коянаги – Харады – с HLA-Bw22, HLA-DRMT3, HLA-DR4 [3, 4, 5, 9, 11].

Выявление иммуногенетических маркеров заболеваний, характерных для населения определенных регионов, помогает прогнозировать особенности течения заболевания,

формировать группы риска, планировать профилактические мероприятия, назначать своевременную адекватную терапию.

Цель работы. Изучить иммуногенетические особенности передних увеитов при ревматоидном артрите и болезни Бехтерева.

Материал и методы

Изучены антигены HLA I класса у 89 пациентов – жителей Республики Башкортостан, в числе которых были 38 женщин и 51 мужчина с передним эндогенным увеитом. У 45 больных диагностировали увеит, протекающий на фоне ревматоидного артрита (РА), и у 44 – на фоне болезни Бехтерева. Возраст пациентов варьировал от 18 до 80 лет. Воспалительный процесс в увеальной оболочке протекал остро у 22 больных (40 глаз), подострое течение наблюдали у 13 (25 глаз), рецидивирующее течение – у 54 (72 глаза). Увеит в 43 случаях имел одностороннее течение и в 46 – двустороннее.

Этиологию увеита, связанного с ревматическим заболеванием, устанавливали на основании клинических проявлений и сопутствующих системных поражений с использованием общепринятых клинико-инструментальных методов обследования,

обнаружения аутоантител к IgG и неденатурированной ДНК, антител к вирусам группы герпеса и хламидиям с помощью иммуноферментного анализа и/или выявления антигенов вышеуказанных инфекций методом полимеразной цепной реакции. Всем пациентам проведены офтальмологическое обследование и консультации терапевта, ЛОР-врача, стоматолога, при необходимости – эндокринолога, ревматолога и фтизиатра.

Антигены гистосовместимости HLA I класса определены в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте по известной методике [1]. Группу контроля составили 573 донора. При иммуногенетическом анализе рассчитывали следующие показатели: частоту встречаемости антигена HLA (Ax), частоту гена (Px), критерий Пирсона (χ^2). Для оценки силы ассоциации вычисляли относительный риск (RR), этиологическую (EF) или превентивную (PF) фракции. Статистическая обработка полученных данных была проведена по установленным формулам [3] с помощью пакета прикладных компьютерных программ «Microsoft Office». За вероятность различий принимались значения, начиная с $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Высокая достоверная разница установлена между лицами исследуемой и контрольной групп по наличию антигенов HLA – A23, A24, A25, A26, A28, A30, A32, A36, B27, B39, B47, B51 и B52 ($p < 0,01-0,001$). Для оценки степени сцепленности выявленных антигенов у пациентов с передним увеитом при РА был проведен расчет относительного риска (RR). Установлено, что RR у лиц исследуемой группы по сравнению со здоровыми лицами увеличивается при носительстве антигенов: HLA – A23 (RR=13,4), A24 (RR=7,4), A25 (RR=99,3), A26 (RR=51,8), A30 (RR=31,4), A32 (RR=9,5), A36 (RR=9,4), B27 (RR=16,4), B39 (RR=41,4), B47 (RR=13,4), B51 (RR=26,8) и B52 (RR=13,4).

Этиологическая фракция (ассоциация HLA-антигенов), как известно, может дать более верное представление о сравнительной силе ассоциации в тех случаях, когда с заболеванием связано несколько антигенов и возникает вопрос, какая из этих ассоциаций является первичной, не обусловленной неравновесным сцеплением HLA-генов. Наибольший атрибутивный риск (этиологическая фракция) установлен у больных передним увеитом на фоне РА при носительстве следующих антигенов: A25 (EF=0,1980), B27 (EF=0,6260), B51 (EF=0,1284). В остальных случаях более низкие величины этиологической фракции, ско-

рее всего, свидетельствовали о том, что ассоциация определенного антигена HLA I класса у данных больных существует за счет неравновесного сцепления генов. Для антигенов, которые чаще встречались в контрольной группе, вычислялась превентивная фракция, таковыми оказались протекторы A9 (PF=0,1424) и B12 (PF=0,1148).

У пациентов с передним увеитом при болезни Бехтерева достоверно чаще по сравнению с контролем выявлялись следующие антигены A2, A10, A26, B7, B8, B12, B22, B27, B35, B41, B51 ($p < 0,01-0,001$). Расчет показателя относительного и атрибутивного риска возникновения этого заболевания показал наибольшие величины у пациентов с наличием HLA – A26 (RR=22,5; EF=0,0434), B8 (RR=2,7; EF=0,1425), B22 (RR=13,5; EF=0,0421), B27 (RR=9,9; EF=0,4907), B41 (RR=4,1; EF=0,1206), B51 (RR=9,6; EF=0,0407). Тогда как антигены A2 (PF=0,3362), B7 (PF=0,1503), B12 (PF=0,1171), B35 (PF=0,1028) имели менее значимую ассоциированность с увеитом при болезни Бехтерева и поэтому являлись протекторами.

Сравнительный анализ состава антигенов HLA I класса при увеитах ассоциированных с РА и болезнью Бехтерева, показал, что наблюдается сходство по антигенам HLA – B27, B51, B12 (см. таблицу). Однако выявлены и различия в фенотипическом наборе антигенов. Так, более характерным для пациентов с увеитом при РА является антиген HLA – A25, в то время как у больных увеитом при болезни Бехтерева – HLA – B8, B22, B27, B41.

Таблица

Сравнительный анализ состава антигенов HLA I класса при передних увеитах

HLA I класса	Пациенты с увеитом	
	при РА	при болезни Бехтерева
Маркеры	A25	A26, B8, B22, B41
		B27, B51
Протекторы	A9	A2, B7, B35
		B12

Установленная нами HLA-ассоциированная предрасположенность к увеитам, ассоциированным с РА и болезнью Бехтерева, связана с определенными нарушениями иммунореактивности, поэтому лицам из этих групп риска целесообразно периодически проводить курсы профилактической иммунокорригирующей терапии, конкретные схемы которых в зависимости от особенностей HLA-фенотипа, составят предмет дальнейших исследований.

Выводы

Установлено, что маркерами HLA I класса для передних увеитов, ассоциированных с ревматоидным артритом и спондилоартритом (болезнью Бехтерева), являются антигены B27 и B51.

Обнаружены различия в составе антигенов HLA I класса: у больных ревматоидным артритом частота развития увеита возрастает при наличии антигена A25, болезнью Бехтерева – антигенов A26, B8, B22, B41.

Протекторная роль возникновения увеита у больных ревматоидным артритом принадлежит антигену A9, болезнью Бехтерева – A2, B7, B35. Общим протектором для этих нозологических форм увеита является антиген B12.

Поведенное исследование осуществлено в рамках регионального конкурса Российского фонда фундаментальных исследований "Поволжье", проект №11-04-97001.

Сведения об авторах статьи:

Бикбов Мухаррам Мухтарамович, директор Уфимского НИИ глазных болезней, профессор, д.м.н. 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Пушкина, д. 90. Р.т. (347)2723775
Зайнутдинова Гузель Халитовна, старший научный сотрудник Уфимского НИИ глазных болезней, к.м.н. 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Пушкина, д. 90. Р.т. (347)2553112. E-mail: Gusel.Zai@yandex.ru
Мальханов Владимир Борисович, зав. отделением по изучению инфекционных заболеваний глаз Уфимского НИИ глазных болезней, профессор, д.м.н. 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Пушкина, д. 90. Р.т. (347)2553112. E-mail: virologicdep@mail.ru
Ишбердина Лилия Шакировна, зав. отделением восстановительной хирургии глаза у детей, к.м.н., 450077, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Пушкина, д. 90. Р.т. (347)2550712. E-mail: ufaeyeinst@mail.ru
Галимова Расима Галимовна, зав. иммунологической лаборатории Республиканской станции переливания крови, врач высшей категории. Р.т. (347)2553112

ЛИТЕРАТУРА

1. Бондаренко, А.Л. HLA и болезни. Киров. – 1999. – 194 с.
2. Зарецкая, Ю.М. Клиническая иммуногенетика. – М.: Медицина, 1983. – 208 с.
3. Певницкий, Л.А. Статистическая оценка ассоциации HLA-антигенов с заболеваниями // Вестник АМН СССР. – 1988. № 7. – С. 48 – 51.
4. Старикова А.В., Катаргина Л.А., Салугина С.О. Иммуногенетические особенности увеитов, ассоциированных с поражением суставов у детей // Материалы науч.-практ. конф. «Офтальмоиммунология: итоги и перспективы». – М., 2007. – С. 275 – 278.
5. Суслова, Т.А. Иммуногенетическая структура основных популяций населения Челябинской области и ассоциации системы HLA-A,B с некоторыми заболеваниями в славянской популяции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 1989. – 17 с.
6. Тарасова Л.Н., Дроздова Е.А. Клинические особенности HLA-B27 положительных и отрицательных увеитов. Вестник офтальмологии. – 2000. № 3. – С. 25 – 27.
7. Birinci A. Diabetic retinopathy and HLA antigens in type 2 diabetes mellitus / A. Birinci, H. Birinci, R. Abidinoglu et al. // Eur. J. Ophthalmol. - 2002. - Vol. 12. - N 2. - P. 89-93.
8. Huhtinen M. HLA-B27 typing in the categorisation of uveitis in a HLA-B27 rich population / M. Huhtinen, A. Karma // Br. J. Ophthalmol. - 2000. - Vol. 84. - N 4. - P. 413-416.
9. Iwaszkiewicz E. Keratoconus and coexisting diseases in monozygotic twins / E. Iwaszkiewicz, M. Czubak, W. Galeski, W. Wozniak // Klin. Oczna. - 1992. - Vol. 94. - N 11 - 12. - P.345-346.
10. Liversidge J. Experimental autoimmune uveitis (EAU): immunophenotypic analysis of inflammatory cells in chorio retinal lesions / J. Liversidge, J.V. Forrester // Curr. Eye Res. -1988.-Vol. 7.-N12.-P. 1231-41.
11. McMahon T.T. Discordance for keratoconus in two pairs of monozygotic twins / T.T. McMahon, J.A. Shin, A. Newlin et al. // Cornea. - 1999. - Vol. 18. - N 4. - P. 444 - 451.
12. Zamecki KJ. HLA typing in uveitis: use and misuse / K.J. Zamecki, D.A. Jabs // Am. J. Ophthalmol. - 2010. - Vol. 149. - N 2. - P. 189-193.

УДК 616.441-002-018-085.281

© З.М. Субхангулов, Р.А. Давлетшин, 2011

З.М. Субхангулов, Р.А. Давлетшин ГИСТОМОРФОЛОГИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ЦИКЛОФЕРОНА ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРЕОИДИТЕ ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ, г. Уфа

В целях разработки показаний к применению циклоферона в комплексе с L-тироксинам при аутоиммунном тиреоидите обследовано 154 больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ). Средний возраст больных $41,1 \pm 11,1$ года. К моменту обследования клинические симптомы эутиреоза выявлены у 66 (42,9%), гормонально верифицированный гипотиреоз диагностировался у 88 (57,1%). Морфологическая структура изучена в 45 случаях. Тонкоигольная пункция проводилась во всех случаях. Были выделены 4 степени поражения щитовидной железы по выраженности лимфоплазмодитарной инфильтрации (ЛПИ) ткани щитовидной железы. аТГ аТПО были положительными в 90,9% случаев. Уровень Т4 и Т3 был снижен, а ТТГ – повышен. Определена зависимость гормональной дисфункции щитовидной железы от ЛПИ. Гипотиреоз чаще диагностировался при 3 и 4-й степенях ЛПИ. На фоне лечения циклофероном отметили снижение потребности в поддерживающей дозе L-тироксина и снижение уровня ТТГ ($p < 0,01$).

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, циклоферон, лимфоплазмодитарная инфильтрация (ЛПИ).