

HLA В-27-ассоциированные увеиты

А. С. Малаян, А. В. Овакимян, Ш. Г. Джанджугазова

ЕрГМУ им. М. Гераци, кафедра офтальмологии

375108 Ереван, ул. Фучика, 30

Ключевые слова: передний увеит, HLA В-27-антиген, анкилозирующий спондилит, синдром Рейтера

Воспалительные заболевания сосудистой оболочки глаза встречаются довольно часто. Если причины возникновения экзогенных увеитов ясны (проникающие ранения глазного яблока, операции, прободная язва роговицы), то этиология эндогенных увеитов (в дальнейшем термин эндогенный будет опускаться) изучена недостаточно. Ряд исследований были направлены на выявление различных случаев увеитов, результаты которых показали, что передний увеит встречается в 4 раза чаще, чем задний [5]. Несмотря на то, что в дифференциальной диагностике этиологических факторов увеитов различают инфекции, системные заболевания, различные синдромы, большинство случаев переднего увеита составляют увеиты, ассоциированные с комплексным антигеном гистосовместимости HLA В-27.

Цель работы состоит в выявлении роли и места HLA В-27-ассоциированных увеитов как во всей клинической офтальмологии, так и в ряду воспалительных состояний увеального тракта, а также в установлении новых возможностей диагностики увеита в РА.

Материал и методы

В данном исследовании изучались больные (34) с установленным диагнозом переднего увеита. Диагноз HLA В-27-ассоциированного переднего увеита ставился на основании клинических проявлений и сочетания с признаками анкилозирующего спондилита или синдрома Рейтера, т.к. установлена прямая связь между этими заболеваниями, а тест, определяющий HLA В-27-антиген, в Армении пока отсутствует. Таким образом, диагноз HLA В-27-ассоциированного переднего увеита был поставлен 14 пациентам. Предполагаем, что при использовании теста число больных с HLA В-27-ассоциированным передним увеитом будет больше, т.к. в некоторых случаях клинические проявления сопутствующих поражений позвоночника выражены неярко, а в некоторых случаях отсутствуют.

Результаты и обсуждение

HLA В-27 – это комплексный антиген I класса, который презентуется на поверхности всех ядросодержащих клеток. Аминокислоты и их последовательность в составе HLA В-27 определены. Функция молекул I класса частично заключается в презентации антигена Т-клеточным рецепторам на CD-8+супрессорцитотаксических Т-лимфоцитах. Различные исследования помогли лучше понять патогенез HLA В-27-ассоциированного заболевания, однако механизм, которым HLA В-27 предрасполагает к возникновению заболевания, остается неясным. Если молекулы функционируют в качестве антигенпрезентирующего фактора, то необходимо объяснить, почему разнообразные инфекции провоцируют воспаления глаза и кишечника.

Показано, что 52% больных острым передним увеитом были HLA В-27-антиген позитивны [3]. HLA В-27 еще более ассоциативен в случаях монолатерального острого переднего увеита с внезапным началом [21].

Очень часто пациенты с HLA В-27-ассоциированным передним увеитом страдают также такими системными заболеваниями, как анкилозирующий спондилит, синдром Рейтера, псориатический артрит, воспалительные кишечные заболевания или ювенильные формы анкилозирующего спондилита и синдрома Рейтера. Риск заболевания иритом в течение жизни у индивидуумов с HLA В-27-ассоциированными серонегативными спондилоартропатиями (т.е. с анкилозирующим спондилитом или синдромом Рейтера) составляет 20–40% [2, 9, 12, 14, 15, 20, 28]. Согласно данным исследований в США, HLA В-27-ассоциированный передний увеит приблизительно в три раза чаще встречается у мужчин. В данном исследовании из 14 предполагаемых случаев HLA В-27-ассоциированного переднего увеита было 8 женщин и 6 мужчин. Заболевание особенно распространено среди взрослых в возрасте 20–40 лет, по данным зарубежных источников [22, 27], и 20–50 лет в изучаемой нами группе.

Относительно факторов риска можно сказать, что у большинства больных провоцирующие факторы не определяются. Некоторые пациенты отмечают сезонность заболевания, которая имеет тенденцию к возникновению в осенний период [22]. Синдром Рейтера может быть спровоцирован грамотрицательными инфекционными агентами, включая сальмонеллы, шигеллы, иерсинии, кампилобактерии и хламидии. У пациентов с анкилозирующим спондилитом, у которых развивается предрасполагающая инфекция, часто наблюдаются проявления синдрома Рейтера. У родственников первой степени больных синдромом Рейтера вероятность заболевания этим синдромом намного выше. Аналогично у родственников первой степени больных анкилозирующим спондилитом вероятнее развитие данного синдрома [11]. Объяснением этого является то, что заболевание определяется более чем одним генетическим фактором в дополнение к антигену HLA В-27. Ясно и то, что факторы окружающей среды также способствуют развитию синдрома Рейтера, а также, возможно, и анкилозирующего спондилита.

Страдает ли больной синдромом Рейтера или анкилозирующим спондилитом, клиника HLA В-27-ассоциированного ирита аналогична и имеет острое начало [21]. Возможен небольшой продромальный период в течение 1–2 дней в виде чувства дискомфорта в глазу, светочувствительности, обычно сопровождающейся ограниченным покраснением, болью и миозом. Внутриглазное давление в пораженном глазу обычно ниже чем в здоровом [6]. Приступы односторонние либо альтернирующие [6, 21]. Отмечается определенная тенденция к формированию задних синехий, нередко возникает кистозный отек макулы. Эпизоды обычно длятся 6–8 недель, а затем имеют тенденцию к рецидивам. В некоторых случаях у больных наблюдается наличие гипопиона [4]. В редких случаях у пациентов с синдромом Рейтера или с анкилозирующим спондилитом наблюдается билатеральный хронический задний увеит. Такие случаи обычно наблюдаются у пациентов с историей многочисленных случаев односторонних острых увеитов или у больных, не получавших адекватного лечения. Группа исследователей изучили вероятность сочетания HLA В-27-ассоциированного переднего увеита и серонегативных спондилоартропатий. Согласно данным этого исследования, эта цифра доходит до 90%. Ниже приведены характеристики HLA В-27-ассоциированного увеита

- Передний
- Внезапное начало
- Монолатеральный
- Недолгое течение (обычно менее 3 месяцев)
- Рецидивирующий, иногда в противоположном глазу

- Пониженное внутриглазное давление
- Частое образование задних синехий
- Иногда присутствуют фибрин и гипопион
- Негрануломатозный
- Обычно сочетается с системным заболеванием суставов

Симптомы, характерные для сопутствующих HLA В-27-ассоциированному переднему увеиту заболеваний и выявленные у наших пациентов, приведены в табл. 1.

В данном исследовании из осложнений у 14,3% больных наблюдалось формирование задних синехий, у 21,4% – гипопион, у 7,1% – катаракта и у 14,3% – кистозный отек макулы. Ирит как осложнение псориатического артрита или воспалительного кишечного заболевания встречается реже. Ирит развивается приблизительно у 2% больных воспалительным кишечным заболеванием [1,8]. Одно исследование, однако, показало, что у 11,8% больных язвенным колитом наблюдался передний увеит, который в основном сочетался с сакроилеитом [29]. В этой группе у 17,4% больных язвенным колитом был сакроилеит, а у 52% пациентов с сакроилеитом отмечался передний увеит, случаи же переднего увеита без сакроилеита встречались исключительно редко. Хотя HLA В-27-тестирование не проводилось в этом исследовании, антиген HLA В-27 является наиболее вероятным фактором сочетания сакроилеита и переднего увеита.

Взаимосвязь между В-27 и иритом в сочетании с псориазом изучена недостаточно. Только у 7% пациентов с псориатическим артритом развивается ирит [13]. Пациенты с псориатическим артритом, выраженным сакроилеитом, составляют группу с наибольшей вероятностью развития ирита.

Механизм, которым HLA В-27 предрасполагает к заболеванию, неизвестен, однако многочисленные

Таблица 1

Клиническое проявление	Число больных в %
Боли в пояснице	50
Анкилозирующий спондилит (уточненный диагноз)	14,3
Дактилит	7,1
Ригидность шейных мышц	21,4
Головные боли	14,3
Суставные боли	35,7
Спондилоартроз	7,1
Полиартрит	14,3
Псориатический артрит	7,1

биохимические и эпидемиологические наблюдения помогают определить роль HLA В-27 в процессе заболевания. Во-первых, несомненно, что синдром Рейтера или реактивный артрит может быть запущен инфекционным процессом [25]. Эти процессы включают грамнегативные дизентерии, вызванные шигеллами, сальмонеллами, кампилобактериями, иерсиниями и хламидиями.

Исследованиями по выяснению патогенеза HLA В-27-обусловленных заболеваний [10] была выведена линия HLA В-27-позитивных крыс. В этой линии крысы обладали и человеческим антигеном гистосовместимости HLA В-27, и бета-2-микроглобулином (кофактор, необходимый для организации HLA молекул на поверхности клеток). У многих из этих крыс развились спонтанные заболевания, которым предшествовали воспаления кишечника и диарея. Впоследствии у этих крыс развивались поражения позвоночника, а также периферический артрит. Эти исследования показали, что сам HLA В-27-антиген, а не кофактор, наследуемый вместе с антигеном, обуславливает предрасположенность к заболеванию.

Нормальная кишечная флора имеет критическое значение в развитии заболевания. Крысы, которые выращивались в стерильной среде, избегали поражения суставов и кишечного воспаления [26].

Некоторые наблюдения способны помочь в объяснении HLA В-27-ассоциированного воспаления. Во-первых, колоноскопические обследования с биопсией показали, что у многих пациентов с синдромом Рейтера или анкилозирующим спондилитом обнаружилось скрытое кишечное воспаление [18]. Это открытие является аналогичным роли инфекции в заболеваемости трансгенетических крыс. Во-вторых, HLA В-27 обладает перекрестной реактивностью с грамнегативными бактериями [19, 24]. Исследования показали, что HLA В-27 является уникальным антигеном, т.к. обладает множеством схожих последовательностей пептидов с протеинами различных грамотрицательных бактерий. Так, антитела к HLA В-27 перекрестно реагируют с грамотрицательными бактериями, а антитела к некоторым грамотрицательным бактериям перекрестно реагируют с HLA В-27 [30, 31]. В суставной ткани больных с реактивной артропатией также обнаруживаются фрагменты грамотрицательных бактерий. Так, у больных с синдромом Рейтера, который развился после соответствующего инфекционного процесса, в нейтрофилах суставной ткани обнаруживаются фрагменты клеточной стенки соответствующего инфекционного агента (сальмонелл, иерсиний, хламидий и т.д.) [7].

Ниже приводятся наблюдения, свидетельствующие о связи кишечной патологии и HLA В-27-обусловленных заболеваний:

- у HLA В-27-трансгенетических крыс перед

тем как поражаются суставы, развивается кишечное воспаление;

- у пациентов с синдромом Рейтера или анкилозирующим спондилитом обнаруживается скрытое кишечное воспаление;
- у пациентов с воспалительными кишечным заболеванием развиваются поражения глаз и суставов, схожие с синдромом Рейтера.

Наблюдения, свидетельствующие о связи грамотрицательных бактерий с HLA В-27-ассоциированными заболеваниями:

- определенные грамотрицательные бактерии, такие как сальмонеллы, провоцируют синдром Рейтера;
- у HLA В-27-трансгенетических крыс, выращенных в стерильных условиях, поражения суставов развиваются намного реже;
- антигены грамотрицательных бактерий присутствуют в синовиальной жидкости пациентов с постдизентерическим артритом;
- HLA В-27 обладает пептидными последовательностями, гомологичными протеинам грамотрицательных бактерий;
- моноклональные антитела к определенным грамотрицательным бактериям перекрестно реагируют с HLA В-27, и наоборот;
- эндотоксин грамотрицательных бактерий вызывает ирит у экспериментальных животных.

На основании проведенных наблюдений нами предлагается следующая терапия. Вначале всем больным назначалась инстиляция в конъюнктивальный мешок мидриатиков (атропин) для расширения зрачка и предупреждения образования, а в случае образования разрыва задних синехий и в качестве активной местной противовоспалительной терапии – закапывание кортикостероидных капель (преднизолон форте), что в большинстве случаев давало положительную динамику. В случаях, когда данного лечения оказывалось недостаточно, больным назначались инъекции кортикостероидов в переднее субтенное пространство. Больным, у которых при помощи FAG - исследования был выявлен кистозный отек макулы, назначались также инъекции кортикостероидов в заднее субтенное пространство. Нами использовался препарат кеналог. Можно использовать и дексазон, но при использовании дексазона, длительность действия которого составляет 24 часа, необходимы многочисленные инъекции, тогда как длительность действия кеналога составляет 2 месяца, что является несомненным преимуществом. В тяжелых случаях также назначаются пероральные кортикостероиды. При проведении соответствующего лечения положительная динамика наблюдалась у всех пациентов (табл. 2).

Таблица 2

Показатели визуса при поступлении	Данные последнего осмотра	Длительность проводимого лечения к моменту последнего осмотра в днях
0,05	0,1	10
0,2	0,3	7
0,5	0,8	32
0,4	0,9	29
0,2	0,7	15
0,4	0,7	14
0,3	0,6	18
0,1	0,6	21
0,5	0,8	13
0,3	0,8	16
0,2	0,7	11
0,1	0,7	15
0,4	0,9	17
0,2	0,8	14

Что касается побочных эффектов, то в данной группе больных они наблюдались у одного больного. Данный пациент поступил с остротой зрения счета пальцев у лица и наличием гипопиона. Ему были назначены мидриатики, глазные капли преднизолон форте и инъекция кеналога в переднее субтеноновое пространство, после чего острота зрения поднялась до 0,5. Затем при FAG-исследовании у больного был обнаружен кистозный отек макулы, из-за чего больному была произведена инъекция кеналога в заднее субтеноновое пространство. Кистозный отек макулы рассосался, а острота зрения поднялась до 0,8. Однако данная инъекция вызвала подъем внутриглазного давления до 32 мм.рт.ст. В настоящее время больному назначены глазные капли S. Timoptic 0,5 % 2х и S. Trusopt 2х. Больной находится под наблюдением.

На основании вышесказанного можно утверждать, что HLA B-27-ассоциированный передний увеит является весьма актуальным увеальным заболеванием в РА и что для наших больных наиболее характерно сочетание переднего увеита и анкилозирующего спондилита (случай ассоциирования с псориатическим артритом наблюдался лишь у одной больной). Лечение данных больных – капельное кортикостероидными препаратами и мидриатиками, и только в случае осложнений в виде кистозного отека макулы назначаются инъекции кортикостероидов, в частности кеналога в заднее субтеноновое пространство. При тяжелом течении заболевания целесообразно пероральное применение кортикостероидов.

Поступила 18.04.03

HLA B-27 առցացված ուլեիտներ

Ա.Ս. Մարայան, Ա.Վ. Հովակիմյան, Շ.Գ. Զանցուգազովա

Ա. Վ. Մարայանի անվան Ակնաբուժական կենտրոնի վերջին 9 ամսվա կլինիկական տվյալները ուսումնասիրելուց հետո 34 հայտնաբերված առաջնային ուլեիտների դեպքերից, կլինիկական արտահայտումների հիման վրա ախտորոշվեցին HLA B-27 համակցված ուլեիտի 14 դեպք:

Ախտորոշումը հիմնվում էր անկիլոզող սպոնդիլիտի և Ռեյտերի համախտանշանի հետ համատեղ առկայության փաստի վրա, քանի որ հաստատվում է նրանց մեջ եղած անմիջական կապը:

HLA B-27 համակցված առաջնային ուլեիտի համար բնորոշ են սուր սկիզբը, ցածր ներակնային ճրնշումը ախտահարված աչքում մոնոլատերությունը, կարճատև տևողությունը: Դիտվում են մառնեցիտիվներ, երբեմն հակառակ աչքում, հաճախակի մակու-

լայի կիստոզ աչքում, հետին սինեխիաների կազմավորում:

Հետազոտությունը բացահայտեց, որ HLA B-27 համակցված առաջնային ուլեիտը հանդիսանում է ակտուալ ուլեալ հիվանդություն ՀՀ համար: Այստեղ այն ավելի հաճախ համակցվում է անկիլոզող սպոնդիլիտի հետ: Այս հիվանդության բուժումը կատարվում է կաթիլային եղանակով կորտիկոստերոիդ պրեպարատներով և միդրիատիկներով, և միայն բարդությունների դեպքում (մակուլայի կիստոզ աչքում) կիրառում են կորտիկոստերոիդների, մասնավորապես կենալոգի ներարկումներ հետին սուպտենոնային տարածություն: Ծանր ընթացքի դեպքում կիրառում են կորտիկոստերոիդների պերորալ ընդունում:

HLA associated uveitis

A.S. Malayan, A.V. Hovakimyan, ShG. Janjugazova

The study of uveitis cases at Ophthalmologic Center after S.V. Malayan showed 34 cases of anterior uveitis for the last 9 months. On the basis of the clinical features 14 patients were diagnosed with HLA B-27 associated anterior uveitis. The diagnosis was based on the fact of association with ankylosing spondylitis and Reiter syndrome, as there is a certain association of HLA B-27 related anterior uveitis with seronegative spondyloarthropathies.

The typical clinical features for HLA B-27 associated anterior uveitis are a sudden onset, unilateral character, brief duration, reduced intraocular pressure. The disease has recurrent or alternating nature, often resulting in for-

mation of posterior synechiae. Cystoid macular edema is common.

Our study has shown that HLA B-27 associated anterior uveitis is rather common for Armenia. We have also revealed that for our patients association with ankylosing spondylitis is more frequent. The treatment of these patients consists of corticosteroid and mydriatic eye-drops. We recommend periocular corticosteroid injection in cases when cystoid macular edema is present. Brief courses of oral corticosteroids can also be used sparingly for the most severe forms of this inflammation.

Литература

1. Billison F.A., De Dombal F.T. Watkinson G., Goligher J.C. Gut, 1967,8:102.
2. Birkbeck M.Q., Buckler W.S., Mason R.M., Tegner W.S. Lancet, 1951, 2:802.
3. Brewerton D.A., Caffrey M., Nicholls A. et al. Lancet, 1973, 2:994.
4. D'Alessandro L.P., Foster D.J., Rao N.A. Am.J. Ophthalmol., 1991,112:317.
5. Darrell R.W., Wagener H.P., Kurland L.T. Arch. Ophthalmol., 1962, 68:100.
6. Feltkamp T.E.W. Curr. Eye. Res., 1990,9:213.
7. Granfors K., Jalkanen S., Lindberg A.A. et al. Lancet, 1990,335:685.
8. Greenstein A.J., Janowitz H.D., Sacher D.B. Medicine, 1976,55:401.
9. Harr M. Acta Ophthalmol., 1960,38:37.
10. Hammer Re., Maika S.D., Richardson J.A. et al. Cell, 1990,63:1099.
11. Hochberg M.C., Bias W.B., Arnet F.C. Jr. Family studies in HLA-B27 associated arthritis, Medicine, 1978, 57:463.
12. Horvath G., Fajnor K.I. Acta Rheum. Scand., 1974,14:1.
13. Lambert J.R., Wright V. Ann Rheum. Dis., 1976,35:354.
14. Lehtinen K. Scand. J. Rheumatol., 1983,12:5.
15. Lench F., Kralik V., Bartos J. Ann. Rheum. Dis., 1959,18:45.
16. Linssen A., Rothova A., Valkenburg H.A. et al. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1991, 32:2568.
17. Maier G., Miller B., Freedman J., Baumgarten I. Br. J. Ophthalmol., 1980,64:329.
18. Mielantes H., Erik M., Veys R.J. et al. J. Rheumatol., 1987,14:456.
19. Raybourne R.B., Bunning V.K., Williams K.M. J. Immunol., 1988,140:3489.
20. Romanus H. J. Acta Med. Scand., 280 (suppl), 1953.
21. Rosenbaum J.T. Rheumatol., 1989,16:792.
22. Rothova A., van Veenendaal M.S., Linessen A. et al. Am.J. Ophthalmol., 1987,103:137.
23. Sasaki T., Kusaba Y., Yamamoto et al. Jpn. J. Ophthalmol., 1979,23:374.
24. Scofield R.H., Warren W.L., Koelsch G., Harley J.B. Proc. natl. acad. Sci. USA, 1993, 90:9330.
25. Simon D.G., Kasilow R.A., Rosenbaum J.T. et al. J. Rheumatol., 1981,8:6.
26. Taurog J.D., Hammer R.E., Montafiez S. et al. Arthritis Rheum., 1993,36 (suppl):546.
27. Wilkinson M., Bywaters E.G.L. Ann. Rheum. Dis., 17:209, 1958.
28. Wright R., Lumsden K., Luntz M.H. et al. Aust. J. Ophthalmol., 1983,11:15.
29. Abnormalities of the sacroiliac joints and uveitis in ulcerative colitis, Q. J. Med., 34:229, 1965.
30. Yu. D., Choo S.Y., Schaack T. Ann. Intern. Med., 1989,111:581.
31. Zhang J.J. Hamachi M., Hamachi T. et al. J. Immunol., 1989,143:2955.