

Роль антигенов системы HLA класса I в развитии псориатического артрита и его клинической презентации

И.А. Трошкина¹, В.В. Бадюкин¹, И.А. Гусева²

¹ГОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»;
²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education;
²Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Контакты: Ирина Александровна Трошкина troshkina-irina@yandex.ru

Contact: Irina Aleksandrovna Troshkina troshkina-irina@yandex.ru

Поступила 25.05.11

Цель — исследовать ассоциативную связь HLA-антигенов класса I с предрасположенностью к развитию псориатического артрита (ПсА), тяжестью течения и вариантами суставного синдрома при ПсА.

Материал и методы. Включено 99 больных ПсА (56 женщин и 43 мужчины) в возрасте $43,5 \pm 13$ лет и с медианой длительности заболевания 2 [0,8; 10] года. Олигоартритический вариант наблюдался у 28 больных, полиартритический — у 39, дистальный — у 22, спондилоартритический — у 10. Сформированы две группы больных в зависимости от возраста возникновения псориаза: до 40 лет ($n=71$) и после 40 лет ($n=23$).

Результаты. У больных ПсА по сравнению с контрольной группой было выявлено повышение частоты HLA-B13 (отношение шансов [ОШ] 2,72; $p<0,004$), B16 (ОШ 3,95; $p<0,0001$) и B27 (ОШ 3,2; $p<0,003$). Выявлена ассоциация вариантов поражения суставов с HLA-антигенами: дистального — с B13 (ОШ 3,38; $p<0,02$) и B16 (ОШ 3,95; $p<0,01$), полиартритического — с B16 (ОШ 5,90; $p<0,0001$) и B27 (ОШ 3,26; $p<0,01$), спондилоартритического — с B27 (ОШ 6,32; $p<0,001$). Дебют псориаза в молодом возрасте был ассоциирован с HLA-B13 (ОШ 3,29; $p<0,001$). Частота выявления антигена B38 (субтип HLA-B16) была повышена при всех рентгенологических стадиях ПсА и составляла при I–IIA стадиях 16,4%, при IIB стадиях — 25%, при III–IV стадиях — 40,9% по сравнению с 8,7% в группе контроля, при этом сила ассоциативной связи увеличивалась с увеличением степени выраженности деструкции в суставах.

Заключение. Детальный анализ проведенного исследования выявил различное участие антигенов системы HLA в развитии ПсА и формировании клинических вариантов суставного синдрома.

Ключевые слова: псориатический артрит, антигены системы HLA класса I

ROLE OF HLA CLASS I ANTIGENS IN THE DEVELOPMENT OF PSORIATIC ARTHRITIS AND ITS CLINICAL PRESENTATION I.A. Troshkina¹, V.V. Badokin¹, I.A. Guseva²

Objective: to investigate the association of HLA Class I antigens with the predisposition to psoriatic arthritis (PsA) and the severity and types of articular syndrome in PsA.

Subjects and methods. The investigation enrolled 99 patients (56 females and 43 males) aged 43.5 ± 13 years with PA with a median duration of 2 (range 0.8–10) years. An oligoarthritic type was observed in 28 patients, polyarthritic, distal, and spondyloarthritic types were present in 28, 39, and 10 patients, respectively. Two patient groups were formed according to the age at onset of psoriasis: 1) 71 patients aged less than 40 years and 2) 23 patients aged over 40 years.

Results. As compared with the control group, the patients with PsA were found to have a higher frequency of HLA-B13 (odds ratio [OR] 2.72; $p < 0.004$), HLA-B16 (OR 3.95; $p < 0.0001$), and HLA-B27 (OR 3.2; $p < 0.003$). There was an association of the types of joint injury with HLA antigens: the distal type with HLA-B13 (OR 3.38; $p < 0.02$) and HLA-B16 (OR 3.95; $p < 0.01$), the polyarthritic type with HLA-B16 (OR 5.90; $p < 0.0001$) and HLA-B27 (OR 3.26; $p < 0.01$), and the spondyloarthritic type with HLA-B27 (OR 6.32; $p < 0.001$). The young onset of psoriasis was associated with HLA-B13 (OR 3.29; $p < 0.001$). The detection rate of the B38 antigen (the subtype of HLA-B16) was higher in all X-ray stages of PsA and was 16.4% in Stages I–IIA, 25% in Stage IIB, and 40.9% in Stages III–IV versus 8.7% in the control group, the magnitude of the association being increased with the higher degree of joint destruction.

Conclusion. The detailed analysis of the investigation revealed that HLA system antigens were differently involved in the development of PsA and clinical types of articular syndrome.

Key words: psoriatic arthritis, HLA class I antigens

Псориатический артрит (ПсА) является одним из основных воспалительных заболеваний суставов и позвоночника, чаще серонегативным по ревматоидному фактору (РФ) и ассоциированным с псориазом [1]. ПсА встречается в среднем у каждого третьего больного псориазом, при этом его распространенность в популяции составляет 0,06–1,4%, а распространенность псориаза — 1–2% [2–4]. В 70% случаев псориаз предшествует поражению суставов и позвоночника, в 15% поражение кожи и опорно-двигательного аппарата развивается одновременно [5].

Хотя причины возникновения псориаза и ПсА в настоящее время точно не установле-

ны, роль генетических факторов в развитии этих заболеваний не вызывает сомнений. Первые случаи семейного псориаза были описаны R. Wilan в 1808 г. [6]. Позже были получены доказательства семейной агрегации ПсА [7, 8]. В недавнем исследовании показано, что риск развития ПсА у сиблингов и родственников первой степени родства колеблется от 30 до 55 [9], что существенно выше рекуррентного риска развития псориаза, равного 4–10 [10]. Установлено, что 30% генетической составляющей ПсА приходится на долю главного комплекса гистосовместимости человека (ГКГ), который представляет собой регион размером приблизительно 4 МБ хромосомы 6p21.3 со значительным количеством

(около 220) тесно расположенных генов. Эти гены условно подразделяют на гены, отличающиеся чрезвычайным полиморфизмом и кодирующие человеческие лейкоцитарные антигены HLA (Human Leukocyte Antigens), и все другие — не-HLA — гены.

В 1972 г. T.J. Russel и соавт. [11] и S.H. White и соавт. [12] независимо друг от друга первыми привели доказательства наличия ассоциативной связи HLA-антигенов B13 и B17 с развитием псориаза. Позже эти данные были подтверждены другими авторами [13–16], а также выявлена ассоциация антигенов B13, B17, Cw6 с ранним началом псориаза (до 40 лет) и B27, B44, Cw2, Cw5 — с поздним (после 40 лет) [16].

J.C. Woodrow и A. Ichysyn при обследовании 50 больных псориазом и 50 больных ПсА выявили в обеих группах ассоциацию с антигенами B13, B17, B37, Cw6 и DR7, при этом более выраженная ассоциативная связь была выявлена в группе больных с псориазом по сравнению с больными с ПсА [17].

В исследованиях с использованием современных молекулярных методов было совершенно точно определено, что развитие псориаза в значительной мере детерминировано регионом, в котором картируется локус C (PSORS1) [18–20], а развитие ПсА — локусом B [21]. Трудности при идентификации маркеров псориаза и ПсА внутри системы HLA связаны с наличием феномена неравновесия по сцеплению между локусами B и C в силу их физического близкого расположения между собой, при котором определенные сцепленные гены передаются по наследству единым блоком.

В табл. 1 представлены данные литературы, полученные при изучении иммуногенетического профиля больных ПсА в различных популяциях. Наиболее часто ПсА ассоциирован с HLA-B16, B17, B27, B37 [22–26]. Также были выделены антигены устойчивости к ПсА, иначе — «протективные» антигены: B22, B44 и DR7 [22–24]. В отношении

антигенов B44 и DR7 существуют противоречивые данные. Одни исследователи находят связь антигена DR7 с ПсА и относят его к маркерам предрасположенности [27, 28], другие — к маркерам устойчивости к ПсА [22, 24]. Некоторые авторы находят положительную ассоциацию антигена B44 с поздним началом псориаза [14], другие — отрицательную ассоциацию этого антигена, а также гаплотипа B44/Cw5 с ПсА [22].

Исследователями были предприняты попытки выделить генетические маркеры различных вариантов поражения суставов при ПсА, а также маркеры неблагоприятного прогноза [37, 38]. По данным литературы, антиген B17 ассоциирован с олигоартритическим и спондилоартритическим вариантами ПсА [22], B38 (субтип антигена B16) — с асимметричным периферическим артритом и B27, B39 (субтип антигена B16) — со спондилитом [39]. Антигены B27, B39 и DQw3 являются маркерами быстрого прогрессирования заболевания, в то время как DR7 и B13 были ассоциированы с более легким течением ПсА [23]. Кроме того, авторы отметили ассоциацию B39 с быстрым прогрессированием заболевания на ранних стадиях.

Таким образом, данные литературы по изучению ассоциативной связи ПсА с антигенами системы HLA противоречивы, что может быть связано с этнической или популяционной вариабельностью частот HLA-антигенов, а также с клинической гетерогенностью исследованных групп больных.

Целью данной работы является изучение ассоциативной связи антигенов класса I (локусов A и B) системы HLA с ПсА, тяжестью его течения, а также с вариантами суставного синдрома.

Материал и методы

Распределение HLA-антигенов класса I проанализировано у 99 больных ПсА (56 женщин и 43 мужчины), обратившихся за медицинской помощью в НИИР РАМН.

Таблица 1 Антигены и гаплотипы системы HLA, ассоциированные с ПсА, в различных популяциях

Популяция	Антигены и гаплотипы системы HLA, ассоциированные с ПсА	Авторы и источник
Испания (n=104)	B17/Cw6, B27/Cw1	Lopez-Larrea C. et al. [22]
Россия (n=56)	B13	Эрдес Ш.Ф. [29]
Болгария (n=60)	A24, B27, DR4, DR7	Димитрова Д. и соавт. [30]
Франция (n=193)	B16, B17, B27	Fournie B. et al. [31]
Япония (n=31)	A*0207	Muto M. et al. [32]
Канада (n=292)	B27, B39, DQw3	Gladman D. et al. [24]
Англия (n=58)	DR7	Korendowych E. et al. [28]
Израиль (n=50)	A3, B13, B27, B38, DRB*0101, DRB*0301	Elkayam O. et al. [33]
Хорватия (n=58)	B39, B57	Grubic Z. et al. [34]
Венгрия (n=100)	B16, B27, Cw6	Imre K. et al. [35]
Китай (n=91)	B27, Cw12	Liao H.T. et al. [36]
Ассоциация системы HLA с различными вариантами ПсА		
Испания (n=104)	B17 — олигоартрит и спондилит; Cw6 — олигоартрит; B27 — спондилит	Lopez-Larrea C. et al. [22]
Германия (n=63)	B57 — полиартрит; B27, Cw2, DR4 — спондилоартрит	Hö hler T. et al. [37]
Испания (n=73)	DR4 — эрозивный артрит	Marsal S. et al. [38]
Канада (n=276)	B27+DR7 и DQw3— DR7 — предикторы быстрого прогрессирования; B39 связан с прогрессированием на ранней стадии	Gladman D. et al. [23]

Таблица 2 Клиническая характеристика больных ПсА

Клинические признаки	Больные ПсА (n=99)
Возраст, годы	43 [34; 53] (18–76)
Пол, м/ж	43/56
Длительность ПсА, годы	2,0 [0,8; 10,0] (0,1–30)
Длительность псориаза, годы	11,0 [4,0; 24,0] (0,25–48)
ЧБС	10,0 [5; 21] (1–52)
ЧПС	6,0 [3; 14] (1–31)
PASI	3,9 [1,4; 9] (0,1–102)
СОЭ	23 [10; 42] (2–70)
вЧСРБ	12,5 [4,4; 48,2] (0,2–236)
DAS 28	5,2 [4,0; 6,3] (1,2–8,9)
Общий счет Шарпа	37 [8; 87] (1–396)

Примечание. Приведены медианы, 25-й; 75-й перцентили (в квадратных скобках) и крайние значения (в круглых скобках), n – число больных. ЧБС – число болезненных суставов, ЧПС – число припухших суставов, вЧСРБ – С-реактивный белок, определяемый высокочувствительным методом.

Контрольную группу составили 150 здоровых тест-доноров, оттипированных в Институте иммунологии ФМБА России (Москва) [40].

Диагноз ПсА установлен на основании отечественных диагностических критериев этого заболевания [41]. Возраст больных колебался от 18 до 76 лет (табл. 2). Медиана длительности ПсА составила 2 [0,8; 10] года. Псориаз с медианой длительности 11 [4; 24] лет был выявлен у 94 больных.

Наиболее частым был полиартритический вариант суставного синдрома, который выявлен у 39 (39,4%) больных, причем у 3 (3%) наблюдался выраженный остеолиз, олигоартритический – у 28 (28,3%) и у 22 (22,2%) – дистальный, несколько реже спондилоартритический – у 10 (10,1%). У 55 (55,5%) больных выявлена I–IIA стадия заболевания, у 16 (16,1%) – IIB стадия, у 19 (19,9%) – III стадия, у 3 (3%) – IV стадия и у 6 (6,1%) рентгенологических изменений выявлено не было. Достоверный сакроилиит был выявлен у 44 (44,4%) больных. Больные были проанализированы в зависимости от возраста начала псориаза: до 40 лет (n=71) и после 40 лет (n=23).

Типирование HLA-антигенов класса I (A- и B-локусы) проводили с помощью стандартного микролимфоцитотоксического теста с использованием специфических анти-HLA-сывороток ЗАО «Гисанс» (Санкт-Петербург).

Таблица 3 Распределение HLA-антигенов у больных ПсА и здоровых лиц контрольной группы

HLA-антиген	ПсА (n=99)		Контроль (n=150)		ОШ [95% ДИ]	p
	частота антигена, %	частота гена	частота антигена, %	частота гена		
A1	23,7	0,1225	23,4	0,1248	1,23 [0,66; 2,99]	0,58
A2	56,6	0,3443	49,3	0,2880	1,34 [0,78; 2,30]	0,32
A3	25,3	0,1340	24,0	0,1282	1,07 [0,57; 2,01]	0,94
A9	26,3	0,1415	22,0	0,1168	1,96 [0,67; 2,38]	0,53
A10	15,2	0,0791	18,0	0,0945	0,81 [0,39; 1,70]	0,68
A11	10,0	0,0513	11,3	0,0582	0,88 [0,36; 2,14]	0,92
A19	16,2	0,0846	22,7	0,1208	0,66 [0,32; 1,33]	0,27
A28	4,0	0,0202	8,0	0,0408	0,48 [0,13; 1,8]	0,33
A blanc	–	0,0225	–	0,0279	–	–
B5	12,1	0,0625	15,3	0,0797	0,76 [0,34; 1,70]	0,60
B7	12,1	0,0625	21,3	0,1129	0,51 [0,23; 1,10]	0,09
B8	12,1	0,0625	13,3	0,0689	0,90 [0,39; 2,04]	0,93
B12	13,1	0,0678	16,0	0,0835	0,79 [0,36; 1,74]	0,66
B13	23,2	0,1236	10,0	0,0513	2,72 [1,27; 5,87]	0,01
B14	2,0	0,0101	6,7	0,0341	0,29 [0,04; 1,45]	0,17
B15	8,1	0,0414	12,0	0,0619	0,64 [0,25; 1,63]	0,43
B16	26,3	0,1398	8,7	0,0445	3,95 [1,82; 8,66]	0,0002
B38	23,2	0,1236	4,7	0,0238	6,18 [2,38; 16,68]	0,0001
B39	3,1	0,0156	4,0	0,0202	1,33 [0,29; 6,91]	0,95
B17	13,1	0,0678	8,0	0,0408	1,74 [0,71; 4,22]	0,27
B18	7,0	0,0356	10,0	0,0513	0,68 [0,24; 1,88]	0,57
B21	4,0	0,0202	5,3	0,0269	0,75 [0,18; 2,84]	0,87
B22	2,0	0,0101	4,7	0,0238	0,42 [0,06; 2,27]	0,45
B27	20,2	0,1067	7,3	0,0372	3,20 [1,37; 7,56]	0,005
B35	16,2	0,0846	20,0	0,1056	0,77 [0,37; 1,58]	0,55
B37	1,0	0,0050	2,7	0,0136	0,37 [0,02; 3,60]	0,65
B40	9,1	0,0466	12,0	0,0619	0,73 [0,29; 1,82]	0,61
B41	7,1	0,0362	2,0	0,0101	3,73 [0,84; 18,71]	0,1
B47	1,0	0,0050	0,7	0,0035	1,52 [0,00; 56,31]	0,67
B blanc	–	0,0472	–	0,0750	–	–

Таблица 4 Ассоциация HLA-антигенов с вариантами суставного синдрома при ПсА, ОШ [95% ДИ]

HLA-антиген	Олигоартритический вариант (n=28)	Полиартритический вариант (n=39)	Дистальный вариант (n=22)	Спондилоартритический вариант (n=10)
B7	0,14 [0,01; 1,0]*	0,54 [0,17; 1,61]	1,08 [0,32; 3,46]	0,41 [0,02; 3,37]
B13	1,96 [0,56; 6,53]	2,32 [0,82; 6,51]	3,38 [1,0; 11,1]*	3,86 [0,7; 19,34]
B16	2,29 [0,6; 7,82]	5,90 [2,29; 15,36]***	3,95 [1,15; 13,31]**	0,17 [0,17; 7,95]
B38	2,29 [0,6; 7,82]	5,90 [2,29; 15,36]***	4,54 [1,0; 19,82]*	0,17 [0,17; 7,95]
B39	—	—	2,40 [0,31; 14,69]	—
B17	1,38 [0,29; 5,82]	0,96 [0,20; 3,93]	3,38 [0,91; 12,15]	2,88 [0,37; 17,50]
B27	2,11 [0,52; 8,01]	3,26 [1,09; 9,70]*	1,26 [0,0; 6,77]	6,32 [2,64; 62,06]***

Примечание. *p<0,05, ** p<0,025, *** p<0,0001.

Статистическая обработка полученных результатов производилась с использованием программ Microsoft Excel, статистического пакета Statistica 6.0 и EpiInfo, version 5. Оценку статистической значимости различий по HLA-антигенам и меры риска болезни (варианта течения) осуществляли с использованием критерия χ^2 , точного критерия Фишера и показателя отношения шансов (ОШ) с вычислением 95% доверительных интервалов (ДИ). При сравнении клинических параметров применяли методы описательной статистики, методы проверки статистических гипотез: Т-критерий для зависимых и независимых выборок, критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

Частота HLA-антигенов А- и В-локусов у больных ПсА и здоровых тест-доноров представлена в табл. 3. У больных по сравнению с контрольной группой было выявлено повышение частоты HLA-B13, B16(38) и B27 (23,2; 23,2 и 20,2%; в группе контроля — соответственно 10; 4,7 и 7,3%), наблюдается также тенденция к снижению частоты антигена В7 у больных ПсА по сравнению с контролем (12,1 и 21,3% соответственно; $p=0,09$).

Отдельные клинические варианты ПсА были связаны с различными HLA-антигенами (табл. 4). Полиартритический вариант суставного синдрома был положительно ассоциирован с HLA-B16(38) и B27, при этом частота их выявления составила 36 и 20,5% соответственно. Антигены В13 и В16(38) выявлялись с частотой 27,3 и 18,1% соответственно и были положительно ассоциированы с дистальным вариантом ПсА. Также выявлена положительная ассоциация спондилоартритического варианта — с HLA-B27, при этом данный антиген имел место у половины больных с признаками спондилоартрита. Олигоартритический вариант характеризовался низкой частотой выявления В7 (3,7%) и, соответственно, отрицательной ассоциативной связью с данным антигеном.

В табл. 5 представлено распределение антигенов системы HLA у больных ПсА в зависимости от степени выраженности деструктивного процесса. В группах больных неэрозивным и эрозивным ПсА не было обнаружено различий в частотах встречаемости антигенов В13 и В27. В то же время в группе больных неэрозивным ПсА частота обнаружения антигенов В13 и В27 была выше, чем в группе контроля (ОШ 3,20 [1,37; 7,50], $p<0,005$, и ОШ 4,12 [1,64; 10,44], $p<0,001$ соответственно). Повышение частоты антигена В16(38) было характерно для всех рентгенологических стадий ПсА: 1-я подгруппа (I—IIA стадия) — 16,4%, 2-я подгруппа (IIБ стадия) — 25%, 3-я подгруппа (III—IV стадия) — 40,9% по сравнению с 8,7% в группе контроля, при этом сила ассоциативной связи увеличивалась с увеличением степени выраженности деструкции в суставах. Так, в группе больных с III—IV стадией ПсА по сравнению с группой больных с I—IIA стадией ассоциативная связь антигена В16(38) с эрозивным процессом была достоверно выше (ОШ=14,14 [3,98; 51,75] и ОШ 4,01 [1,32; 12,40], $p=0,02$ соответственно).

Среди больных с ранним и поздним началом псориаза было обнаружено повышение встречаемости В16 примерно с одинаковой частотой в обеих группах, однако выше, чем в группе контроля (табл. 6). Группа больных с началом псориаза в молодом возрасте отличалась положительной ассоциативной связью с антигеном В13 (ОШ 3,29; $p<0,001$), тогда как в группе больных с более поздним началом псориаза наблюдалась связь с В27 (ОШ 5,53; $p<0,001$).

Таким образом, отмечаются положительные и отрицательные ассоциации отдельных HLA-антигенов локуса В не только с ПсА в целом, но и с его клиническими вариантами.

Обсуждение

Псориаз и ПсА — генетически обусловленные заболевания, при этом эпидемиологические и семейные исследо-

Таблица 5 Ассоциативная связь антигенов системы HLA с деструктивным процессом у больных ПсА, n (%)

HLA-антиген	Рентгенологическая стадия ПсА по Steinbroker			p_1	p_2	p_3
	I-IIA (n=61)	IIA (n=16)	III-IV (n=22)			
B13	16 (26,2)	4 (25)	2 (9,1)	0,8	0,2	0,4
B16 (38)	10 (16,4)	4 (25)	9 (40,9)	0,2	0,04	0,5
B27	15 (24,6)	1 (6,3)	3 (13,6)	0,2	0,4	0,8

Примечание. p_1 (I-IIA по сравнению с IIБ), p_2 (I-IIA по сравнению с III-IV), p_3 (IIБ по сравнению с III-IV).

Таблица 6 Ассоциативная связь HLA-антигенов с ранним и поздним началом псориаза

HLA-антиген	Частота антигена, %		ОШ	р	Частота антигена, %		р
	контроль (n=150)	псориаз до 40 лет (n=71)			псориаз после 40 лет (n=23)	ОШ	
B13	10,0	26,8	3,29 [1,46; 7,43]	0,001	13,0	1,35 [0,28; 5,63]	0,94
B16	8,7	29,6	4,43 [1,94; 10,2]	0,0001	26,0	3,72 [1,09; 12,4]	0,01
B27	7,3	14,1	2,07 [0,77; 5,59]	0,18	30,4	5,53 [1,65; 18,1]	0,001

вания свидетельствуют о различных генетических факторах, лежащих в основе этих двух тесно ассоциированных заболеваний [9, 17].

В результате проведенного исследования получены данные о различии в распределении HLA-антигенов у больных ПсА по сравнению с популяционным контролем. В общей группе больных ПсА частота HLA-B13, B16 и B27 была выше популяционного уровня. Результаты этой работы не во всем согласуются с данными других авторов, что может быть связано с различным этническим составом групп. Полученные результаты не противоречат другим исследованиям, проведенным в Италии [39], Испании [22, 42] и Канаде [24], однако у больных нашего региона не были выявлены ассоциации с антигенами локуса А, а также часто упоминающимися в литературе антигенами В17, В37 и «протективным» антигеном В22. Также наши данные не подтвердили результаты шведских авторов [26].

Анализ встречаемости HLA-антигенов у больных ПсА позволил выявить определенную закономерность их распределения в зависимости от варианта суставного синдрома. В настоящее время известны сообщения об ассоциации поражения периферических суставов при ПсА с HLA-B16(38, 39) [39, 42, 43], осевого скелета с HLA-B27 [38, 42]. Нами также были подтверждены эти сведения, но, кроме этого, была выявлена положительная ассоциативная связь дистального варианта с антигенами В13 и В16 и отрицательная ассоциативная связь олигоартритического варианта с антигеном В7.

Известно, что антиген В13 ассоциирован с псориазом [29, 44] и с более легким течением ПсА [23, 38], тогда как В16 и В27 — с более тяжелым поражением суставов и позвоночника при этом заболевании [23, 24]. По нашим данным, антиген В13 был ассоциирован с дебютом псориаза в молодом возрасте (до 40 лет) и дистальным вариантом суставного синдрома, а В27 — с началом псориаза в возрасте от 40 лет и старше и развитием спондилоартрита. Нами была выявлена ассоциация HLA-B16(38) с эрозивным артритом, при этом сила ассоциативной связи данного антигена была прямо пропорциональна степени выраженности деструкции суставов.

Группа больных неэрозивным ПсА отличалась от контрольной группы здоровых лиц повышением частот встречаемости антигенов В13 и В27, при этом различий в частотах этих антигенов между группами больных эрозивным и неэрозивным артритом не было выявлено, возможно, в результате немногочисленного состава изучаемых групп.

В исследовании P.C. Rahman и соавт. [21], опубликованном в 2011 г., проведено высокоразрешающее картирование региона ГКГ хромосомы 6 размером 4,9 МБ с использованием 2521 маркеров SNPs (Single Nucleotide polymorphisms — однонуклеотидные полиморфизмы) на материале 427 пациентов с ПсА и 487 представителей контрольной группы. Также было проведено молекулярное олиготипирование генов классических локусов В, С, DR. Различия считались достоверными при $p \leq 7 \cdot 10^{-5}$. Анализ выявил сильнейшую ассоциативную связь ПсА с локусом В ($p = 3,5 \cdot 10^{-17}$) и еще тремя не-HLA локусами ($p \leq 7 \cdot 10^{-5}$). Среди конкретных антигенов локуса В наиболее сильная связь была выявлена для антигена В38 (В16) [ОШ 5,36; 95% ДИ 2,64–10,87], далее — В27 [ОШ 2,76; 95% ДИ 1,39–4,08], В57 (В17) [ОШ 2,63; 95% ДИ 1,76–3,93], В39 (В16) [ОШ 4,02; 95% ДИ 1,94–8,35]. Также была выявлена очень слабая по сравнению с вышеприведенным ассоциативная связь с антигенами В13 и Сw6, которые, как известно, ассоциированы в первую очередь с псориазом типа I (развитием патологического кожного процесса в возрасте до 40 лет).

В нашем исследовании мы не проводили типирование антигенов локуса С, который, как известно, ассоциирован с псориазом типа I. Несмотря на то что псориаз и ПсА — это тесно ассоциированные заболевания, в настоящее время стало очевидным, что генетические факторы в значительной мере определяют, к какому врачу-специалисту в первую очередь обратится пациент, а затем будет наблюдаться и лечиться — у дерматолога или ревматолога.

Таким образом, проведенное исследование позволило уточнить влияние наследственной предрасположенности на развитие ПсА в нашем регионе; выявлена четкая ассоциация заболевания и его клинических вариантов с антигенами системы HLA.

ЛИТЕРАТУРА

- Moll J.M., Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthr Rheum* 1973;3:55–78.
- Gladman D., Espinoza L. International symposium on psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:290–1.
- Schön M.P., Boehncke W.H. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005;352:1899–912.
- O'Neill T., Silman A.J. Psoriatic arthritis. Historical background and epidemiology. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:245–61.
- Kavanaugh A., Cassell S. The assessment of disease activity and outcomes in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2005;39:141–7.
- Willan R. *On Cutaneous Diseases*. London: Johnson, 1808.
- Moll J.M., Wright V. Familial occurrence of PsA. *Ann Rheum Dis* 1973;32:181–201.
- Chandran V., Schentag C.T., Brockbank J.E. et al. Familial aggregation of psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:664–7.
- Duffin K.C., Chandran V., Gladman D.D. et al. Genetics of psoriasis and psoriatic arthritis: update and future direction (GRAPPA 2007). *J Rheumatol* 2008;35:1449–53.
- Rahman P., Elder J.T. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2005;39:141–7.

- riatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):37–9.
11. Russell T.J., Schultes L.M., Kuban D.J. Histocompatibility (HL-A) antigens associated with psoriasis. *N Engl J Med* 1972;287(15):738–40.
 12. White S.H., Newcomer V.D., Mickey M.R., Terasaki P.I. Disturbance of HL-A antigen frequency in Psoriasis. *N Engl J Med* 1972;287(15):740–3.
 13. O'Donnell B.F., O'Loughlin S., Codd M.B., Powell F.C. HLA typing in Irish psoriatics. *Ir Med J* 1993;86(2):65–8.
 14. Szczerkowska-Dobosz A., Placek W., Szczerkowska Z., Roszkiewicz J. Psoriasis vulgaris with the early and late onset-HLA phenotype correlations. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 1996;44(4):265–9.
 15. Kastelan M., Gruber F., Cecuk E. et al. Analysis of HLA antigens in Croatian patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 2000;211:12–3.
 16. Szczerkowska-Dobosz A. Human leukocyte antigens as psoriasis inheritance and susceptibility markers. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2005;53(5):428–33.
 17. Woodrow J.C., Ilchysyn A. HLA antigens in psoriasis and psoriatic arthritis. *J Med Genet* 1985;22:492–5.
 18. Jenisch S., Henseler T., Nair R.P. et al. Linkage analysis of human leukocyte antigen (HLA) markers in familial psoriasis: strong disequilibrium effects provide evidence for a major determinant in the HLA-B/-C region. *Am J Hum Genet* 1998; 63(1):191–9.
 19. Elder J.T. Fine mapping of the psoriasis susceptibility gene PSORS1: a reassessment of risk associated with a putative risk haplotype lacking HLA-Cw6. *J Invest Dermatol* 2005;124(5):921–30.
 20. Nair R.P., Stuart P.E., Nistor I. et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 2006;78(5):827–51.
 21. Rahman P., Roslin N.M., Pelett F.J. et al. High resolution mapping in the major histocompatibility complex region identifies multiple independent novel loci for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(4):690–4.
 22. Lopez-Larrea C., Torre Alonso J.C. HLA antigens in psoriatic arthritis subtypes of a Spanish population. *Ann Rheum Dis* 1990;49(5):318–9.
 23. Gladman D., Farewell T. The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis. *Arthr Rheum* 1995;6:845–50.
 24. Gladman D.D., Farewell V.T., Nadeau T. et al. HLA markers and progression in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1998;25(4):730–3.
 25. Queiro R., Sarasqueta C. Psoriatic spondyloarthropathy: a comparative study between HLA-B27 positive and HLA-B27 negative disease. *Semin Arthr Rheum* 2002;31(6):413–8.
 26. Alenius G.M., Jidell E., Nordmark L. et al. Disease manifestations and HLA antigens in psoriatic arthritis in northern Sweden. *Clin Rheumatol* 2002;21(5):357–62.
 27. Sakkas L.I., Loqueman N., Bird H. et al. HLA class II and T cell receptor gene polymorphisms in psoriatic arthritis and psoriasis. *J Rheumatol* 1990;17(11):1487–90.
 28. Korendowych E., Dixey J., Cox B. et al. The Influence of the HLA-DRB1 rheumatoid arthritis shared epitope on the clinical characteristics and radiological outcome of psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2003;30(1):96–101.
 29. Эрдес Ш.Ф. Клинико-генетическое исследование поражения суставов при псориазе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1987; 21 с.
 30. Димитрова Д., Минев М., Трюнкова Т. HLA-система у больных псориазическим артритом. *Тер арх* 1991;63(5):62–3.
 31. Fournie B., Granel J., Heraud A. et al. HLA-B and psoriatic rheumatism. Study of 193 cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1991; 58(4):269–73.
 32. Muto M., Date Y., Ichimiya M. et al. Significance of antibodies to streptococcal M protein in psoriatic arthritis and their association with HLA-A*0207. *Tissue Antigens* 1996;48(6):645–50.
 33. Elkayam O., Segal R., Caspi D. et al. Human leukocyte antigen distribution in Israeli patients with psoriatic arthritis. *Rheumatol Int* 2004;24(2):93–7.
 34. Grubic Z., Peric P., Cecuk-Jelicic E. et al. The distribution of HLA alleles class I and class II among patients with psoriatic arthritis in Croatia. *Reumatizam* 2004;1(1):5–11.
 35. Imre K., Koo E., Sesztak M. et al. Genetics in patients with psoriatic arthritis. *Orv Hetil* 2006;147(50):2415–9.
 36. Liao H.T., Lin K.C., Chang Y.T. et al. Human leukocyte antigen and clinical and demographic characteristics in psoriatic arthritis and psoriasis in Chinese patients. *J Rheumatol* 2008;35(5):891–5.
 37. Höhler T., Schneider P.M., Rittner C. et al. LMP polymorphisms do not influence disease expression in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14(6):661–4.
 38. Marsal S., Armadans-Gil L., Nartinez M. et al. Clinical, radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(4):332–7.
 39. Salvarani C., Macchioni P.L., Zizzi F. et al. Clinical subgroups and HLA antigens in Italian patients with psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1989;7(4):391–6.
 40. Яздовский В.В., Воронин А.В., Алексеев Л.П. HLA-генетический профиль русской популяции. *Иммунология* 1998;2:30–2.
 41. Агабабова Э.Р., Бадюкин В.В., Эрдес Ш.Ф. и др. Разработка и апробация диагностических критериев псориазического артрита. *Тер арх* 1988;12:117–21.
 42. Queiro R., Alperi M., Lopez A. et al. Clinical expression, but not disease outcome, may vary according to age at disease onset in psoriatic spondylitis. *Joint Bone Spine* 2008;75(5):544–7.
 43. Espinoza L.R., Vasey F.B., Gaylord S.W. et al. Histocompatibility typing in the seronegative spondyloarthropathies: a survey. *Semin Arthr Rheum* 1982;11:375–81.
 44. Анищенко М.А., Мельников Б.И., Ярулин Ф.Г. HLA-антигены I класса у больных вульгарным псориазом. *Иммунология* 1988;3:45–7.