

# HLA-B5/51-генотип: связь с клиническими проявлениями болезни Бехчета

Алекберова З.С., Измаилова Ф.И., Гусева И.А., Денисов Л.Н., Глухова С.И., Попкова Т.В.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

#### Контакты:

Земфира Садуллаевна Алекберова;  
zalekberova@inbox.ru

#### Contact:

Zemfira Alekberova;  
zalekberova@inbox.ru

Поступила 15.12.2014

**Цель** — оценить вклад HLA-B5/51 в экспрессию клинических проявлений и степень риска возникновения болезни Бехчета (ББ) в двух этнических группах.

**Материал и методы.** 146 больных с ББ, соответствующих Международным критериям I CBD, были разделены по этническому признаку на две группы. В группу I включены 86 пациентов из Дагестана (представители 8 этнических народностей этого региона), средний возраст составил  $30,7 \pm 9,6$  года, длительность болезни —  $8,8 \pm 10,1$  года.

В группу II вошли 60 русских пациентов, не проживающих на территории Дагестана, средний возраст  $32,9 \pm 11,1$  года, длительность заболевания —  $11,2 \pm 10,1$  года. Все больные обследованы в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 1990 по 2014 г.

Типирование антигенов HLA класса I осуществляли микролимфоцитотоксическим методом с использованием набора антилейкоцитарных сывороток «Гисанс» (Санкт-Петербург).

**Результаты.** HLA-B5/51 был обнаружен у 87 (59,6%) больных. У мужчин он встречался значительно чаще, чем у женщин (70 и 38% соответственно;  $p < 0,01$ ). Язвы гениталий и узловатая эритема у позитивных по HLA-B5/51 дагестанцев выявлялась значительно чаще (87,3 и 57%), чем у негативных (56,5 и 26%;  $p = 0,0019$  и  $p = 0,01$  соответственно). Достоверных различий по этим параметрам в русской когорте пациентов с ББ в зависимости от наличия этой аллели не установлено. Риск развития узловатой эритемы у мужчин-дагестанцев с ББ, позитивных по HLA-B5/51, в 2 раза выше, чем у HLA-B5/51-негативных пациентов ( $p = 0,054$ ). Риск возникновения язв гениталий и генерализованного увеита у женщин-дагестанок с HLA-B5/51-носителем оказался выше соответственно в 3,5 ( $p = 0,057$ ) и в 2,7 раза по сравнению с отрицательными по этому гену пациентами. Частота HLA-B5/51 среди дагестанцев составила 73,2%, среди русских — 40%. Кроме того, в нашем исследовании носительство HLA-B5/51 выявлялось преимущественно у пациентов мужского пола. Следовательно, наряду с этнической принадлежностью, при анализе клинических ассоциаций с HLA-B5/51 должен учитываться пол больных.

**Ключевые слова:** болезнь Бехчета; этнос; пол; HLA-типирование.

**Для ссылки:** Алекберова ЗС, Измаилова ФИ, Гусева ИА и др. HLA-B5/51-генотип: связь с клиническими проявлениями болезни Бехчета. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):367–370.

## HLA-B5/51 GENOTYPE: AN ASSOCIATION WITH THE CLINICAL MANIFESTATIONS OF BEHCET'S DISEASE

Alekberova Z.S., Izmailova F.I., Guseva I.A., Denisov L.N., Glukhova S.I., Popkova T.V.

**Objective:** to estimate the contribution of HLA-B5/51 genotype to the clinical manifestations and risk of Behcet's disease (BD) in two ethnic groups.

**Subjects and methods.** 146 BD patients fulfilling the International Criteria for BD (ICBD) were divided into two ethnic groups: 1) 86 patients from Dagestan (representatives of 8 ethnic nationalities in this region) with mean age  $30.7 \pm 9.6$  years; disease duration —  $8.8 \pm 10.1$  years; 2) 60 ethnic Russian patients, nonresidents of Dagestan with mean age  $32.9 \pm 11.1$  years; disease duration —  $11.2 \pm 10.1$  years. All patients were examined at the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology in 1990 to 2014.

HLA class I antigens were typed by a microlymphocytotoxic technique using a Gisans anti-leukocyte sera kit (Saint Petersburg).

**Results.** HLA-B5/51 was detected in 87 (59.6%) patients, much more often in men than in women (70 and 38%, respectively;  $p < 0.01$ ). Genital ulcers and erythema nodosum were significantly more common in HLA-B5/51-positive Dagestani (87.3 and 57%) than in HLA-B5/51-negative ones (56.5 and 26%;  $p = 0.0019$  and  $p = 0.01$ ; respectively). There were no significant differences in these signs in the Russian group of patients with BD depending on the presence of this allele. In HLA-B5/51-positive male Dagestani patients with BD, the risk of erythema nodosum was twice as high as that in HLA-B5/51-negative patients ( $p = 0.054$ ). In HLA-B5/51 female Dagestani carriers, the risk of genital ulcers and generalized uveitis proved to be 3.5 ( $p = 0.057$ ) and 2.7 times higher than that in HLA-B5/51 noncarriers. Frequency of HLA-B5/51 was 73.2% among the Dagestanis and 40% among the Russians. Furthermore, this investigation revealed HLA-B5/51 carriage mainly in the male BD patients. Therefore, in addition to ethnicity, gender should be borne in mind when analyzing the clinical associations with HLA-B5/51.

**Key words:** Behcet's disease; ethnos; gender; HLA typing.

**For reference:** Alekberova ZS, Izmailova FI, Guseva IA, et al. HLA-B5/51 genotype: An association with the clinical manifestations of Behcet's disease. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):367–370 (In Russ.).

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-367-370>

Болезнь Бехчета (ББ) — системный васкулит мелких и крупных сосудов венозного и артериального русла с мультиорганной патологией.

Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют в пользу того, что в генезе ББ генетические факторы играют более важную роль, чем внешнесредовые [1].

Более 30 лет назад японскими учеными была замечена тесная ассоциация HLA-B51 с ББ [2]. Со временем факт генетической предрасположенности при ББ нашел подтверждение в других регионах мира. В 2009 г. были опубликованы результаты метаанализа, где рассматривалась связь HLA-B5/51 с риском развития ББ.

Изучив 4800 больных ББ и 16 289 контрольных лиц (с 1975 по 2007 г.), французские авторы обратили внимание на высокий риск развития ББ у HLA-B5/51-позитивных больных, колебания которого плотно перекрещивались с этническими вариациями пациентов [3].

Именно результаты сравнения частоты заболевания среди разных этнических групп свидетельствуют в пользу первично наследственной природы ББ. К примеру, частота ББ во Франции среди иммигрантов североафриканского происхождения достоверно выше, чем в популяции истинных европейцев, но совпадает с таковой у пациентов в Африке и Азии [4].

Относительный риск развития ББ у HLA-B5/51-позитивных лиц широко колеблется в разных странах и составляет: в Китае – 9,3, в Турции – 9,2, во Франции – 6,7, в Германии – 3,5, в США – 1,3 [5–8].

Согласно нашим более ранним данным, частота HLA-B5/51 у 93 больных с ББ составила 72%. Анализ этнического происхождения пациентов показал, что у жителей Кавказского региона она намного выше, чем у русских с ББ (соответственно 83,8 и 25%; в контроле – 16,6%) [9]. Эти результаты еще раз подтвердили необходимость четкой идентификации этнической принадлежности пациентов, в какой бы стране они ни проживали.

Усредненные показатели частоты HLA-B5/51 в мультикогортах с ББ не могут дать истинного представления о значении этого показателя как генетического маркера заболевания.

На II Евразийском конгрессе ревматологов в Москве (май 2014 г.) проф. Л.Н. Падюков (Швеция) в лекции «Генетика аутоиммунных болезней» обозначил новое направление как «этническая генетика». Этот важный аспект проблемы стал основанием для проведения настоящего исследования.

**Целью** нашего исследования было оценить вклад HLA-B5/51 в экспрессию клинических проявлений и степень риска ББ в двух этнических группах.

### Материал и методы

В исследование включено 146 больных ББ, соответствующих Международным критериям ICBD [10]. В соответствии с целью работы больные были разделены по этни-

ческому признаку на две группы. В группу I включены 86 пациентов из Дагестана (более 8 этнических народностей этого региона), средний возраст составил  $30,7 \pm 9,6$  года, длительность болезни –  $8,8 \pm 10,1$  года.

В группу II вошло 60 русских с ББ, не проживающих на территории Дагестана, средний возраст  $32,9 \pm 11,1$  года, длительность заболевания –  $11,2 \pm 10,1$  года. Все больные обследованы в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 1990 по 2014 г.

Позитивные по HLA-B5/51 женщины в русской группе были старше, чем в группе HLA-B5/51-позитивных дагестанцев, но эти различия недостоверны (табл. 1); существенных различий в длительности болезни также не наблюдалось ( $15,8 \pm 11,0$  и  $13,8 \pm 9,5$  года соответственно). Мужчины дагестанской и русской когорты также не имели существенных различий по возрасту. Следовательно, анализируемые выше параметры не ассоциировались с носительством HLA-B5/51.

В группе I преобладали пациенты мужского пола (68 мужчин и 18 женщин; соотношение составило 3,7:1). В группе II соотношение мужчин и женщин составляло примерно 1:1 (31 и 29 соответственно).

Типирование антигенов HLA класса I осуществляли при помощи микролимфоцитотоксического теста с использованием набора антилейкоцитарных сывороток «Ги-санс» (Санкт-Петербург).

Количественные переменные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения либо как медиана [25-й; 75-й перцентили]. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. При нормальном распределении для оценки различий использовали t-критерий Стьюдента, при ненормальном – критерий Манна–Уитни. Различия по частоте оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ .

### Результаты

HLA-B5/51 был обнаружен у 87 (59,6%) больных. У мужчин он встречался достоверно чаще, чем у женщин (соответственно 70 и 38%;  $p < 0,01$ ).

В табл. 2 представлена частота клинических признаков ББ у дагестанцев, позитивных и негативных по HLA-B5/51.

Язвы гениталий и узловатая эритема у позитивных по HLA-B5/51 дагестанцев выявлялись значительно чаще (87,3 и 57%), чем у негативных (56,5 и 26%;  $p = 0,0019$  и  $p = 0,01$  соответственно). Частота клинических проявлений ББ у русских пациентов дана в табл. 3.

**Таблица 1** Сравнение возраста больных и длительности ББ в двух этнических группах, позитивных и негативных по HLA-B5/51

Группа	Возраст больных, годы		Длительность заболевания, годы	
	HLA-B5/51 (+)	HLA-B5/51 (-)	HLA-B5/51 (+)	HLA-B5/51 (-)
Дагестанцы:				
всего (n=86)	31,5±10,7	30,0±7,8	9,2±7,8	8,5±6,2
мужчины (n=68)	31,7±10,3	30,3±7,5	8,4±7,3	7,5±6,3
женщины (n=18)	30,1±13,4	29,7±8,8	13,8±9,5	10±6,2
Русские:				
всего (n=60)	34,5±11,9	33,4±10,4	12,6±11,4	11,5±9,8
мужчины (n=31)	30,9±10,3	29,6±9,1	10,7±11,4	10,1±9,8
женщины (n=29)	40,4±12,6	36,5±10,6	15,8±11	12,7±8,7

**Примечание.** Во всех случаях различия недостоверны.

Достоверных различий сравниваемых параметров в зависимости от наличия HLA-B5/51 у них не выявлено.

Из табл. 4 видно, что частота узловой эритемы у мужчин-дагестанцев с ББ, позитивных по HLA-B5/51, в 2 раза выше, чем у HLA-B5/51-негативных ( $p=0,054$ ). Частота язв гениталий и генерализованного увеита у женщин-дагестанок с HLA-B5/51-носителем соответственно в 3,5 ( $p=0,057$ ) и в 2,7 раза выше, чем у отрицательных по этому гену пациентов. Эти данные указывают на то, что экспрессия клинических проявлений зависит не только от позитивности по HLA-B5/51, но и от этнической принадлежности больных.

### Обсуждение

Интерес к генетическим аспектам ББ сохраняется и сегодня [4]. Ассоциация HLA-B5/51 с ББ обсуждается во многих работах [11–13]. При этом уточняется связь этого гена с учетом пола и этнической принадлежности пациентов [4, 7, 14, 15].

На ежегодном конгрессе Американской коллегии ревматологов (ACR) в 2013 г. (Сан-Диего) Y. Yazici представил результаты сравнительного изучения клинических проявлений ББ у больных, проживающих в США ( $n=266$ ) и Японии ( $n=93$ ).

В США HLA-B5/51 при ББ встречался значительно реже (в 9,77% случаев), чем в Японии (34,4%;  $p<0,001$ ).

В нашем исследовании частота HLA-B5/51 тоже различалась в двух этнических популяциях с ББ: среди дагестанцев она составила 73,2%, у русских – 40%.

Среди дагестанцев с ББ, имеющих HLA-B5/51, достоверно чаще диагностировались язвы гениталий и узловая эритема. В русской когорте HLA-B5/51 не влиял на клиническую картину ББ. Эти данные иллюстрируют значение не только HLA-B5/51, но и этнической принадлежности.

Группа ученых из Франции [4] показала, что при ББ HLA-B5/51 чаще встречается у мужчин и ассоциируется с повышенным риском развития язв гениталий, поражения глаз и кожи и сниженным риском возникновения патологии ЖКТ.

Связь HLA-B5/51 с другими фенотипическими признаками не была обнаружена.

На высокий риск развития ББ, обусловленный позитивностью по HLA-B5/51, указывают и японские авторы [14].

Наши данные подтвердили высокий риск развития язв гениталий и узловой эритемы у носителей HLA-B5/51 в дагестанской когорте пациентов с ББ. При этом HLA-B5/51 выявлялся преимущественно у пациентов мужского пола. Связь частоты HLA-B5/51 с полом и этнической принадлежностью пациентов отмечается также у больных ББ в Марокко [11], Ирландии [12] и Японии [15].

На связь HLA-B5/51 с мужским полом указывают ученые из Германии: из 590 больных ББ 58,1% оказались позитивными по этому маркеру, при этом 63,6% из них были мужского пола ( $p=0,003$ ) [16].

Таким образом, при анализе клинических ассоциаций с HLA-B5/51 при ББ следует учитывать не только этническую принадлежность, но и пол больных.

В недавно вышедшей статье M. Ombrello и соавт. [17] еще раз подчеркивается, что HLA-B5/51 является самым значимым фактором риска развития ББ. Используя метод логистической регрессии, авторы продемонстрировали

протективную роль HLA-A03- и HLA-A49-аллелей для HLA-B5/51-положительных индивидуумов [17]. Кроме того, показано, что ряд аминокислот в позициях 67, 97, 116 и 152 достоверно и независимо влияли на риск развития ББ.

В комментариях к упомянутому исследованию G. Wallace [18] пишет, что в будущем важно понять, существуют ли различия между аллелями предрасположенности и теми, что имеют протективные свойства.

И хотя механизм развития ББ остается все еще неясным, идентификацию функциональной роли разных молекул следует рассматривать как новое направление в изучении генетики ББ.

**Таблица 2** Частота клинических проявлений ББ (%) у больных дагестанцев, позитивных и негативных по HLA-B5/51

Признак	HLA-B5/51 (+) (n=63)	HLA-B5/51 (-) (n=23)	p
Язвы гениталий	87,3	56,5	<b>0,0019</b>
Поражение кожи:			
псевдопупулез	19	17,4	0,86
узловая эритема	57	26	<b>0,01</b>
Поражение глаз:			
задний увеит	22,2	21,7	0,96
генерализованный увеит	34,9	21,7	0,24
ангиит сетчатки	39,7	26	0,25
Тест патергии	34,4	34,8	0,98
Суставной синдром	65	78	0,243
Поражение ЦНС:			
паренхиматозное	11	8,7	0,746
сосудистое	4,8	8,7	0,49
Поражение ЖКТ	19	21,7	0,78
Поражение сосудов:			
тромбоз глубоких вен нижних конечностей	27	17	0,359

*Примечание.* ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

**Таблица 3** Частота клинических проявлений ББ (%) у больных русских, позитивных и негативных по HLA-B5/51

Признак	HLA-B5/51 (+) (n=24)	HLA-B5/51 (-) (n=36)	p
Язвы гениталий	79,2	83,3	0,682
Поражение кожи:			
псевдопупулез	16,67	11	0,535
узловая эритема	54,2	47,2	0,598
Поражение глаз:			
задний увеит	16,67	16,67	1
генерализованный увеит	25	13,9	0,28
ангиит сетчатки	25	16,67	0,43
Тест патергии	60,9	51,5	0,49
Суставной синдром	79,2	69,4	0,4
Поражение ЦНС:			
паренхиматозное	8,3	11	0,725
сосудистое	0	2,8	0,41
Поражение ЖКТ	37,5	27,8	0,43
Поражение сосудов:			
тромбоз глубоких вен нижних конечностей	4,2	8,3	0,526

**Таблица 4** Частота некоторых клинических проявлений в зависимости от наличия HLA-B5/51 в дагестанской когорте, n (%)

Признак	HLA-B5/51(+)	HLA-B5/51(-)	ОР (95% ДИ)	p
<b>Женщины</b>	n=9	n=9		
Язвы гениталий	7 (77,8)	2 (22,2)	3,5 (0,98–12,48)	0,057
Генерализованный увеит	6 (66,7)	1 (11)	2,67 (1,29–6,91)	0,025
<b>Мужчины</b>	n=54	n=14		
Узловатая эритема	31 (57,4)	4 (28,6)	2,01 (0,85–4,75)	0,054

*Примечание.* ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал.

**Прозрачность исследования**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Mat C, Yurdakul S, Sevim A, et al. Syndrome: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2013;31:352–61. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.01.002
2. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, et al. Close association of HLA Bw 51 with Behcet's disease. *Arch Ophthalmol.* 1982;100:1455–8. doi: 10.1001/archophth.1982.01030040433013
3. Mahr A, Belarbi L, Wechsler B, et al. Population-based prevalence study of Behcet's disease: differences by ethnic origin and low variation by age at immigration. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3951–9. doi: 10.1002/art.24149
4. Maldini C, Lavalley MP, Cheminant M, et al. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology.* 2012;51(5):887–900. doi: 10.1093/rheumatology/ker428
5. Chang Y, Tsai S, Lia O. A genetic study of Behcet's disease in Taiwan Chinese. *Tissue Antigens.* 1987;30:68–72. doi: 10.1111/j.1399-0039.1987.tb01599.x
6. Muftuoglu A, Yazici H, Yurdakul S, et al. Behcet's disease: back of correlation of of clinical manifestations with HLA antigens. *Tissue Antigens.* 1981;17:226–30. doi: 10.1111/j.1399-0039.1981.tb00687.x
7. Zouboulis Ch, Kotter I, Djawari D, et al. Epidemiological features of Adamantiades–Behcet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J.* 1997;38(6):411–22. doi: 10.3349/ymj.1997.38.6.411
8. O'Duffy J, Taswell H, Elverback L. HLA antigens in Behcet's disease. *J Rheumatol.* 1978;3:1–3.
9. Голоева РГ, Алекберова ЗС, Гусева ИА, Крылов МЮ. Болезнь Бехчета и ассоциация с антигеном HLA B5. *Терапевтический архив.* 2010;(5):45–50 [Goloeva RG, Alekberova ZS, Guseva IA, Krylov MYu. Behcet's disease and the association with the antigen HLA B5. *Terapevticheskii arkhiv.* 2010;(5):45–50 (In Russ.)].
10. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet.* 1990;335(8697):1078–80.
11. Choukri F, Chakib A, Himmich H, et al. HLA B51 and B15 alleles confer predisposition to Behcet's disease in Moroccan patients. *Hum Immunol.* 2001;62:180–5. doi: 10.1016/S0198-8859(00)00249-4
12. Kilmartin D, Finch A, Asherson R. Primary association of HLA B51 with Behcet's disease in Ireland. *Br J Ophthalmol.* 1997;61:649–53. doi: 10.1136/bjo.81.8.649
13. Kang E, Kim JY, Takeuchi F, et al. Associations between the HLA-A polymorphism and the clinical manifestations of Behcet's disease. *Arthritis Res Ther.* 2011;13:R49. doi: 10.1186/ar3292
14. Kobashigawa et al. Yokohama 15th Intern. Conference of Behcet's disease. 2012; Abstract book. 2012. P. 117.
15. Kobayashi T, Kishimoto M, Swearingen C, et al. Differences in clinical manifestations treatment and, concordance rates with two major sets of criteria for Behcet's syndrome for patients in the USA and Japan: data from a large three-center cohort study. *Mod Rheumatol.* 2013;23(3):547–53. doi: 10.3109/s10165-012-0696-8
16. Bonitsis N, Micheli C, Mahr A, et al. Comparison of demographic and clinical characteristics according to HLA B5 states based on the German registry of Adamantiades–Behcet's disease. 15<sup>th</sup> International Conference on Behcet's Disease. *Abstract book.* 13–15th July 2012; p 5-2-097. P. 118.
17. Ombrello M, Kirino Y, de Bakker P, et al. Behcet disease-associated MHC class I reduces implicate antigen binding and regulation of cell-mediated cytotoxicity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014 Jun 17;111(24):8867–72. doi: 10.1073/pnas.1406575111. Epub 2014 May 12.
18. Wallace G. HLA-B51 the primary risk in Behcet disease. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014 Jun 17;111(24):8706–7. doi: 10.1073/pnas.1407307111. Epub 2014 May 29.