

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2020-3-83-86>
УДК 617.7

Участие антигенов гистосовместимости в развитии герпеса глаза

Г.Х. Зайнутдинова

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», Уфа

РЕФЕРАТ

Цель. Изучить набор антигенов HLA I класса у больных с герпетической инфекцией глаз, проживающих в Республике Башкортостан.

Материал и методы. У 88 пациентов с офтальмогерпесом исследованы антигены I класса HLA на лимфоцитах крови в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте, антигены вируса простого герпеса (ВПГ) в биоматериале с конъюнктивы век методом флуоресцирующих антител, уровни специфических антител в сыворотке крови к ВПГ 1-го и 2-го типов методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У 26 пациентов с герпетическим кератитом выявлено статистически значимое более высокое ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля носительство антигена HLA-B44; у 20 больных с герпетическим кератouveитом – HLA-A28, B13, B51 и B53; у 42 паци-

ентов с герпетическим передним увеитом (ГПУ) – HLA-A26, A30, B44, B49, B51 и B53. Частота обнаружения антигена HLA-B27 у пациентов с ГПУ составила 11,9%. При этом неблагоприятные исходы и более тяжелое течение заболевания с развитием осложнений значительно чаще наблюдали у пациентов с ГПУ, у которых HLA-B27 не был обнаружен, по сравнению с лицами-носителями данного антигена ($p < 0,05$).

Заключение. Исследование антигенов гистосовместимости HLA I класса с учетом этнической принадлежности пациента может иметь практическое значение для профилактики и диагностики герпеса глаза.

Ключевые слова: офтальмогерпес, антигены гистосовместимости I класса HLA. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2020;3:83–86.

ABSTRACT

The participation of histocompatibility antigens in the development of herpes of the eye

G.Kh. Zainutdinova

Ufa Eye Research Institute, Ufa

The goal is to study a set of class I HLA antigens in patients with herpetic eye infection living in the Republic of Bashkortostan.

Material and methods. In 88 patients with ophthalmic herpes, class I HLA antigens on blood lymphocytes were examined in a standard microlymphocytotoxic test, herpes simplex virus (HSV) antigens in biomaterial from the conjunctiva of the eyelids using fluorescent antibodies, levels of specific antibodies in serum to HSV types 1 and 2 were analyzed by immunoassay.

Results. In 26 patients with herpetic keratitis a statistically significantly higher, compared with the control group, carrier antigen HLA-B44 ($p < 0,05$), 20 patients with herpetic keratouveitis – HLA-A28, B13, B51 and B53 ($p < 0,01-0,05$), 42 patients with herpetic anterior uveitis (HAU)

– HLA-A26, A30, B44, B49, B51 and B53. The detection rate of HLA-B27 antigen in patients with HAU was only 11,9%. At the same time, adverse outcomes and a more severe course of the disease with the development of complications were observed in patients with HAU in which HLA-B27 was not detected, compared with persons carrying this antigen ($p < 0,05$).

Conclusion. The study of histocompatibility class I HLA antigens taking into account the ethnicity of the patient may be of practical importance for the prevention and diagnosis of herpes of the eye, since universal antigens responsible for the risk of developing herpetic lesions of the eye have not yet been established.

Key words: ophthalmic herpes, histocompatibility antigens of class I HLA. ■

Point of View. East – West. 2020;3:83–86.

Проблема определения генетических признаков восприимчивости к заболеваниям остается одной из ведущих в современной иммунологии и иммуногенетике.

По современным представлениям система генов тканевой совместимости человека (HLA – Human Leucocyte Antigens) играет важную роль в регуляции иммунного ответа, эмбриогенеза, уровня стероидных гормонов, а также в межклеточных

взаимодействиях, противовирусном и противоопухолевом иммунитете, синтезе компонентов комплемента. Иммунный ответ организма генетически детерминирован и контролируется генами главного комплекса гистосовместимости – МНС (Major histocompatibility complex), называемых HLA. Данная система, регулируя иммунный ответ, осуществляет такие важнейшие физиологические функции, как взаимодействие всех иммунокомпетентных клеток орга-

низма, распознавание своих и чужеродных, в том числе измененных собственных клеток, запуск и реализацию иммунного ответа, и в целом обеспечивает выживание человека как вида в условиях экзогенной и эндогенной агрессии [1-3].

Главный комплекс гистосовместимости человека расположен на коротком плече 6-й хромосомы (*рис.*). Систему HLA и антигены, синтез которых ею кодируется, подразделяют на классы, из которых основ-

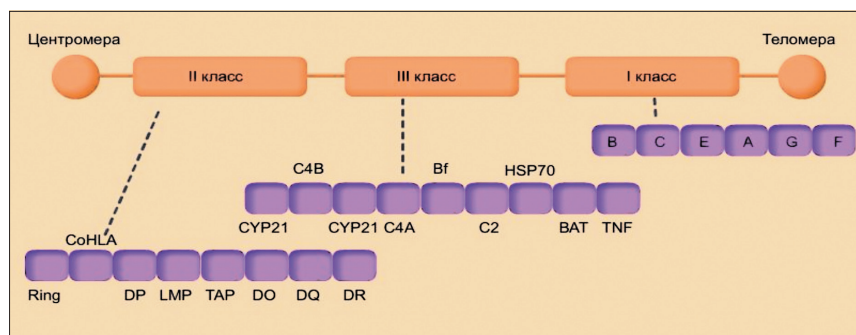


Рис. Схема расположения генов HLA на 6-й хромосоме человека <http://zodorov.ru/immunogenetika-i-reprodukcija-cheloveka.html?page=2>

ными являются два: антигены I класса (HLA-A, HLA-B, HLA-C) и антигены II класса (HLA-D). Антигены I класса представлены на поверхности всех ядросодержащих клеток, т.е. они содержатся практически на всех клетках и тканях организма в отличие от антигенов II класса, которые в норме определяются только на иммунных, так называемых антигенпрезентирующих клетках, функцию которых выполняют макрофаги, моноциты, дендритные клетки, клетки Лангерганса, В-лимфоциты, активированные Т-клетки [3].

Предрасположенность к развитию отдельных заболеваний связана с определенным индивидуальным набором антигенов гистосовместимости, обуславливающих интенсивность, специфичность и высоту иммунного ответа [5, 6]. Своевременное обнаружение характерного для того или иного заболевания набора HLA антигенов позволяет до появления клинических признаков включить данных пациентов в группу риска для динамического наблюдения и проведения ранней диагностики.

Антигены могут быть как положительно, так и отрицательно ассоциированными с болезнью. Ген, крайне редко встречающийся в выборке больных с определенной патологией, рассматривается как ген-протектор [7].

На сегодняшний день известно, что с носительством В27-антигена I класса (HLA) ассоциирован риск развития различных заболеваний [8-11]. Что касается больных офтальмогерпесом, то у них, по сравнению с практически здоровыми лицами, установлено статистически значимое увеличение частоты выявления антигена HLA-A3 [12], а при рециди-

ве герпетического стромального кератита и HLA-B5 [13, 14].

ЦЕЛЬ

Изучить набор антигенов HLA I класса у больных с герпетической инфекцией глаз, проживающих в Республике Башкортостан.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были проведены исследования антигенов HLA I класса на лимфоцитах крови в стандартном микролимфоцитотоксическом тесте у 88 пациентов с офтальмогерпесом: 26 – с герпетическим кератитом (ГК), 20 – герпетическим кератоувеитом (ГКУ) и 42 – герпетическим передним увеитом (ГПУ). Средний возраст пациентов составил 44±2,6 года. Контролем служили данные о частоте антигенов у 573 здоровых лиц (доноров).

У всех пациентов исследованы антигены вируса простого герпеса (ВПГ) в биоматериале с конъюнктивы век методом флуоресцирующих антител и уровни специфических антител (АТ) в сыворотке крови к ВПГ 1-го и 2-го типов методом иммуноферментного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение частоты набора HLA-антигенов I класса у больных с ГК (табл. 1), проживающих в Республике Башкортостан (основные этнические группы населения: славяне, представители башкирской и татарской национальности), выявило статистически значимое более высокое ($p < 0,05$), по сравнению с группой контроля, носительство антигена HLA-B44.

У пациентов с ГКУ чаще обнаруживали носительство антигенов HLA-A28, B13, B51 и B53 ($p < 0,05$) (табл. 2). При этом, как видно из данных таблицы, более значимыми, сцепленными с ГКУ маркерами (этиологическая фракция), были HLA-B13 и B51.

В более ранних исследованиях, проведенных в этой же этнической группе, было установлено, что риск развития заднего герпесвирусного увеита (хориоретинита) становится высоким при носительстве антигенов HLA-A29 (RR=17,5), B44 (RR=23,5), B51 (RR=35,9) и B53 (RR=33,4). В то же время, наличие антигенов HLA-A3 (RR=0,37) и A9

Таблица 1

Частота обнаружения HLA-антигенов I класса у больных с герпетическим кератитом

HLA	Частота антигенов у больных, n ₁ =26		Частота антигенов у здоровых, n ₂ =573		χ ²	P	RR	EF
	N	A _x , %	n	A _x , %				
A3	9	34,62	148	25,83	0,59	>0,05		
B7	4	15,39	133	23,21	0,48	>0,05		
B13	5	19,23	64	11,17	0,90	>0,05		
B44	5	19,23	9	1,57	26,69	<0,001	14,92	0,18

Примечание: n – количество больных. Достоверно относительно контроля при $\chi^2 > 3,84$, $p < 0,05$; $\chi^2 > 5,02$, $p < 0,02$, при $\chi^2 > 6,63$, $P < 0,01$. χ^2 – критерий Пирсона, RR – относительный риск возникновения заболевания, EF – показатель этиологической фракции при RR > 1. A_x – частота встречаемости антигена в процентах от общего числа обследованных лиц.

Таблица 2

Частота обнаружения HLA антигенов I класса у больных с герпетическим кератоувеитом

HLA	Частота антигенов у больных, n ₁ =20		Частота антигенов у здоровых, n ₂ =573		χ^2	P	RR	EF
	N	A _x , %	n	A _x , %				
A28	4	20	26	4,54	6,67	<0,01	5,26	0,16
B13	6	30	64	11,17	4,90	<0,05	3,41	0,21
B51	6	30	3	0,52	93,49	<0,001	81,43	0,3
B53	4	20	5	0,87	35,38	<0,001	28,40	0,19

Примечание: n – абсолютное количество больных. Достоверно относительно контроля при $\chi^2 > 3,84$, $p < 0,05$; $\chi^2 > 5,02$, $p < 0,02$, при $\chi^2 > 6,63$, $P < 0,01$. χ^2 – критерий Пирсона, RR – относительный риск возникновения заболевания, EF – показатель этиологической фракции при $RR > 1$. A_x – частота встречаемости антигена в процентах от общего числа обследованных лиц.

Таблица 3

Частота некоторых клинических признаков у B27-позитивных и B27-негативных пациентов с герпетическим передним увеитом (%)

Клинические признаки увеита	HLAB27 (+), n=30	HLAB27 (-), n=15
Одностороннее поражение	100	86,7
Задние синехии	23,3	66,7 *
Гипопион	3,3	6,7
Катаракта	13,3	33,3*
Гипертензия (ВГД>21 ммрт.ст.)	26,7	46,7*
Вторичная глаукома	6,7	6,7
Отек макулы (кистовидный или диффузный)	10,0	13,3

Примечание: * – различие между B27+ и B27- больными статистически значимо ($p < 0,05$).

(RR=0,17) снижает риск развития данной патологии ($p < 0,05$), т.е. оказывает протекторную роль [15].

Как показали наши исследования, наибольший риск (RR) возникновения ГПУ связан с носительством антигенов HLA-A26 (RR=33,8), A30 (RR=33,8), B44 (RR=19,2), B49 (RR=8,7), B51 (RR=14,4) и B53 (RR=9,1). Наличие антигена HLA-B35 отмечалось значительно реже, по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,01-0,02$), т.е. ему можно отвести защитную роль в риске развития герпетического переднего увеита [16, 17].

По результатам проведенных исследований в разных популяциях, передний увеит имел высокую ассоциацию с антигеном HLA-B27, частота встречаемости которого ва-

рирует от 19% до 82%, составляя в среднем около 50% [10, 18, 19]. При этом частота определения антигена HLA-B27 у пациентов с ГПУ была невысокой и составила 11,9%. Интересно, что в исследуемой группе у HLA-B27-негативных пациентов чаще ($p < 0,05$), по сравнению с HLA-B27-позитивными (табл. 3), наблюдались неблагоприятные исходы и более тяжелое течение заболевания с развитием осложнений.

В частности, задние синехии отмечались у HLA-B27-негативных больных в 2,9 раза, катаракта – в 2,5 раза, а гипертензия – в 1,7 раза чаще, чем у HLA-B27-позитивных. Этот факт, на наш взгляд, требует проведения дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Риск развития герпетических заболеваний глаз у больных, проживающих в Республике Башкортостан, повышается при наличии определенных антигенов гистосовместимости HLA I класса. Возникновение кератита ассоциировано с наличием антигена HLA B44, кератоиридоциклита – HLA-B13, B51, B53, переднего увеита – HLA-A26, A30, B44, B49, B51 и B53.

Исследование антигенов гистосовместимости системы HLA может иметь определенное практическое значение для профилактики и диагностики герпеса глаза. Однако при этом следует учитывать этническую принадлежность пациента, так как универсальных антигенов, ответственных за риск развития герпетических поражений глаза, пока не установлено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ярилин А.А. Иммунология. М. 2010:752 с.
2. Dupont B, Kettering S. Natural killer cell receptors with ligand specificity for HLA class I molecules. 14th European Histocompatibility Conference, Montpellier. 2000: 33.
3. Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б. Цитокины в клинической офтальмологии. Уфа, 2008. 151 с.
4. Бондаренко А.Л., Барамзина С.В. Роль HLA-фенотипа в формировании хронической HCV-инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни: Научно-практический журнал. 2002; 3: 40-42.
5. Маянский Н.А., Маянский А.Н. Номенклатура и функции главного комплекса гистосовместимости человека. Иммунология. 2006; 16: 43-46.
6. Супотницкий М.В. Микроорганизмы, токсины и эпидемии. М. 2010: 376.
7. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. М.: Медицина. 1983:133-146.
8. Yanoff M, Duker JS. General approach to the uveitis patient and treatment strategies. In: Ophthalmology, 2nd ed. St. Louis: Mosby. 2004: 1115-1120.
9. Chen L, Gordon LK. Immune mechanisms in uveitis. In: Pleyer U, Mondino B, Eds. Uveitis and Immunological Disorders (Essentials in Ophthalmology). Berlin: Springer-Verlag Heidelberg. 2005: 109-121.
10. Chang JH, McCluskey PJ, Wakefield D. Acute anterior uveitis and HLA-B27. SurvOphthalmol. 2005; 50 (4): 364-388.
11. Wing JOD. Uveitis: Modern Therapeutic Strategies. Br. J. Ophthalmol. 2007; 91 (2): 180-184.
12. Volker-Dieben HJ, Kok-van Alphen CC, Schreuder I, Amaro JD. HLA Antigens in

Recurrent Corneal Herpes Simplex Virus Infection. Herpetische Augenerkrankungen. 1981; 91-94.

13. Jensen KB, Nissen SH, Svejgaard A et al. Recurrent herpetic keratitis and HLA antigens. Acta Ophthalmol (Copenh). 1984; 62(1): 61-68.

14. Elner VM, Dutt S, Pavilack MA et al. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and HLA-DR antigens in herpes keratitis. Ophthalmology. 1992; 99 (9): 1400-1407.

15. Ишбердина Л.Ш., Мальханов В.Б.,

Зайнутдинова Г.Х. Сравнительная характеристика антигенов HLA I класса при герпесвирусном поражении глаз. Офтальмология. 2010; 6: 28-31.

16. Зайнутдинова Г.Х. Иммуногормональные нарушения при острых передних увеитах, значение для прогноза и терапии: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Уфа, 2012.

17. Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б. Герпетические заболевания глаз. Клиника. Диагностика. Лечение. Уфа: изд-во «Гилем». 2016: 168.

18. Huhtinen M, Karma A. HLA-B27 typing in the categorisation of uveitis in a HLA-B27 rich population. Br. J. Ophthalmol. 2000; 84(4): 413-416.

19. Pathanapitoon K, Saksomboon S, Kunavisarut P et al. HLA-B27-associated acute anterior uveitis in the University Referral Centre in North Thailand: clinical presentation and visual prognosis. Br. J. Ophthalmol. 2006; 90 (12): 1448-1450.