

<https://doi.org/10.25208/vdv1362>



Значение HLA-B27 в патогенезе псориатического артрита

© Артамонова О.Г.*, Карамова А.Э., Чикин В.В., Кубанов А.А.

Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии
107076, Россия, г. Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6

В обзоре литературы представлена характеристика человеческого лейкоцитарного антигена (HLA)-B27 как фактора, способствующего развитию псориатического артрита. HLA-B27 представляет собой поверхностный антиген класса I, кодируемый геном *HLA-B*27*, расположенным на локусе В главного комплекса гистосовместимости (МНС) на 6-й хромосоме. Основная функция заключается в представлении эндогенных (внутриклеточных) пептидов Т-клеточному рецептору CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов. HLA-B27 — важнейший генетический биомаркер псориатического артрита, обеспечивающий фенотипическую дифференциацию в популяции больных. Представлены данные о носительстве гена *HLA-B*27* в различных группах населения. Описаны особенности строения молекулы HLA-B27. Дана характеристика методов выявления носительства *HLA-B*27* и определения его вариантов. Рассмотрены основные механизмы влияния полиморфизма *HLA-B*27* на развитие псориатического артрита и проведен анализ гипотез, объясняющих патогенный эффект носительства *HLA-B*27* формированием артритогенных пептидов, неправильным свертыванием молекулы HLA-B27, образованием ее гомодимеров. Представлены данные об особенностях развития, клинических проявлений и течения псориатического артрита у носителей *HLA-B*27*, позволяющие использовать HLA-B27 для прогнозирования развития псориатического поражения суставов.

Ключевые слова: псориатический артрит, гены системы HLA, *HLA-B*27*

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Артамонова О.Г., Карамова А.Э., Чикин В.В., Кубанов А.А. Значение HLA-B27 в патогенезе псориатического артрита. Вестник дерматологии и венерологии. 2022;98(5):34–44.
doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1362>



HLA-B27 and its role in the pathogenesis of psoriatic arthritis

© Olga G. Artamonova*, Arfenya E. Karamova, Vadim V. Chikin, Alexey A. Kubanov

State Research Center of Dermatovenereology and Cosmetology
Korolenko str., 3, bldg 6, 107076, Moscow, Russia

The literature review presents the characteristics of the human leukocyte antigen (HLA)-B27 as a factor contributing to the development of psoriatic arthritis. HLA-B27 is a class I surface antigen encoded by the major histocompatibility complex (MHC) B locus located on chromosome 6. The main function is to present antigenic peptides to the CD8+ T-cells. HLA-B27 is the most important genetic biomarker for psoriatic arthritis, as it provides phenotypic differentiation in the patient population. The prevalence of *HLA-B*27* in various population groups are presented. The structural features of the HLA-B27 molecule are described. The characteristics of methods for detecting *HLA-B*27* status and determining its subtypes are given. The main mechanisms of the *HLA-B*27* polymorphism influence on the development of psoriatic arthritis are considered, and hypotheses are analyzed that explain the pathogenic effect of *HLA-B*27*: the arthritogenic peptide hypothesis, the misfolding hypothesis, the HLA-B27 heavy chain homodimer formation hypothesis. The features of the clinical manifestations and course of *HLA-B*27*-positive psoriatic arthritis are presented, allowing the use of HLA-B27 to predict the development of psoriatic joint damage.

Keywords: psoriatic arthritis, HLA genes, *HLA-B*27*

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Source of funding: the work was done and published through financing at the place of work of the authors.

For citation: Artamonova OG, Karamova AE, Chikin VV, Kubanov AA. HLA-B27 and its role in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2022;98(5):34–44. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1362>



■ Псориаз артрита (псориаз артропатический) — хроническое воспалительное заболевание суставов, позвоночника и энтезисов из группы спондилоартритов. Обычно наблюдается у больных псориазом [1]. Важную роль в патогенезе играют цитокины — фактор некроза опухоли α (ФНО- α), интерлейкины-1 β (ИЛ-1 β), ИЛ-6, ИЛ-12/23, ИЛ-17 [2].

К основным клиническим симптомам псориазического артрита относят: артрит (воспаление периферических суставов), энтезит (воспаление энтезисов — мест прикрепления сухожилий к кости), дактилит (одновременное поражение сухожилий сгибателей и/или разгибателей пальцев и артрит межфаланговых суставов), теносиновит (воспаление сухожилий сгибателей пальцев кистей и стоп), спондилит (воспаление в аксиальных структурах — телах позвонков) и сакроилеит (воспаление в крестцово-подвздошных сочленениях) [1].

Выделяют 5 клинических вариантов псориазического артрита: дистальная форма (изолированное поражение дистальных межфаланговых суставов кистей и/или стоп), асимметричный моно-/олигоартрит (поражение локтевых, лучезапястных, коленных, голеностопных суставов, межфаланговых суставов кистей и стоп; общее число пораженных суставов не должно быть больше 4), симметричный полиартрит, псориазический спондилит (воспалительное поражение позвоночника, крестцово-подвздошного сочленения), мутилирующий артрит (резорбция суставных поверхностей — остеолит, формирование «телескопической деформации» пальцев кистей и/или стоп, укорочения, разнонаправленные подвывихи пальцев конечностей) [1, 3].

Для установления диагноза псориазического артрита применяются критерии CASPAR, опубликованные в 2006 г. [4].

У больных псориазическим артритом повышен риск таких сопутствующих заболеваний, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), сахарный диабет, заболевания глаз, неалкогольное поражение печени, злокачественные лимфомы [5, 6]. Более того, у таких больных отмечается высокий риск развития функциональных нарушений и деформаций суставов и, как следствие, снижение качества жизни и трудоспособности [7, 8], снижение продолжительности жизни [9].

Идентификация маркеров предрасположенности к развитию псориазического артрита и их выявление у больных псориазом позволяют предупредить развитие поражения суставов, своевременно назначить терапию и снизить тяжесть последствий псориазического артрита.

Генетический вклад в формирование предрасположенности к псориазическому артриту вносят как гены системы *HLA*, так и гены, не относящиеся к системе *HLA* [10, 11]. Однако чаще всего в качестве генетического маркера псориазического артрита рассматривают *HLA-B*27* — один из генов системы *HLA*.

Гены, кодирующие человеческие лейкоцитарные антигены (*HLA*, Human Leukocyte Antigens), расположены на 6-й хромосоме, составляют главный комплекс гистосовместимости человека и являются наиболее полиморфными в геноме человека [12]. Существуют 3 класса генов *HLA* — I, II и III. Молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса — локусы A, B и C экспрессируются на поверхности почти всех ядерных клеток [13, 14]. Белок *HLA-B27* коди-

руется локусом B, который является одним из самых распространенных генов в европейской популяции. Основная функция *HLA-B27* заключается в представлении эндогенных (внутриклеточных) пептидов Т-клеточному рецептору (TCR) CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов. Кроме того, *HLA-B27* может связываться с рецепторами естественных клеток-киллеров (NKRs), экспрессируемых как на Т-клетках, так и на клетках-киллерах. Эти рецепторы (NKRs) включают в себя киллерные иммуноглобулиноподобные рецепторы (KIR) и лейкоцитарные иммуноглобулиноподобные рецепторы (LILR) [15].

Впервые антиген *HLA-B27* был описан норвежским иммунологом Эриком Торсби [16] в 1969 г. Он иммунизировал своего коллегу с инициалами FJH, ставшего реципиентом, кожным трансплантатом и клетками от здорового донора, *HLA* которого был идентичен реципиенту, предполагая, что донор мог обладать ранее неизвестным антигеном *HLA*. После иммунизации у реципиента выработались антитела, позволившие обнаружить неизвестный ранее антиген, который сначала был обозначен ученым в честь своего коллеги — TH-FJH, а позже получил название *HLA-B27*.

Спустя 4 года группа исследователей (D. Brewerton и соавт., 1973) [17] обнаружила значимую ассоциацию между носительством *HLA-B27* и развитием анкилозирующего спондилита (АС). С помощью стандартного метода микроцитотоксического типирования тканей белок *HLA-B27* был идентифицирован у 72 из 75 больных АС и лишь у 3 из 75 здоровых добровольцев группы контроля. Кроме того, *HLA-B27* был выявлен у 31 из 60 родственников первой степени родства больных АС. В это же время L. Schlosstein и соавт. (1973) выявили ассоциацию между наличием антигена *HLA-B27* и развитием не только АС, но и других спондилоартропатий [18].

Кристаллографическая структура *HLA-B27* была описана D. Madden и соавт. (1991) [19]. Это гетеродимерная молекула, состоящая из тяжелой α -цепи *HLA-B* (кодируется соответствующим геном в области MHC класса I на коротком плече хромосомы 6), нековалентно связанной с легкой цепью β -2 микроглобулина (β 2m). *HLA-B27* имеет пептидсвязывающую канавку (образованную α -1 и α -2 доменами α -цепи) с шестью боковыми карманами (обозначенными буквами от A до F), в которых размещаются боковые цепи аминокислот, связывающиеся с пептидами, которые молекула *HLA-B27* презентует иммунным клеткам. Различия состава аминокислот, образующих F-карман пептидсвязывающей канавки, определяет молекулярные подтипы *HLA-B27*. Тяжелые цепи *HLA-B27* синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме, где они образуют одну из частей мультибелкового комплекса — «пептидзагружающий комплекс» [20, 21]. После загрузки пептида гетеродимерная молекула превращается в гетеротримерный комплекс. Этот гетеротримерный комплекс (*HLA-B27*) перемещается на клеточную поверхность, где распознается CD8+ цитотоксическими Т-клетками.

Носительство *HLA-B27* в различных группах населения

Хотя носительство *HLA-B27* распространено во всем мире, частота его встречаемости может различаться у разных групп населения [22]. Есть данные, указывающие на уменьшение распространенности

HLA-B27 от северных широт к южным [23]. Самая высокая частота носительства HLA-B27 зарегистрирована на территории Британской Колумбии у коренных жителей — индейцев племени гаида — 50% [24]. Также носительство HLA-B27 распространено среди эскимосов Аляски — 39,7% [25]. Среди жителей Северо-Западной Европы носительство HLA-B27 определяется у 8% населения [26, 27]. В то же время в итальянской популяции распространенность HLA-B27 составляет всего 2,2% [28]. Среди афроамериканцев HLA-B27 встречается у 2–4% населения [29]. У жителей Королевства Таиланд HLA-B27 встречается у 10% населения [30]. В популяциях уйгуров, казахов, турков, узбеков носительство HLA-B27 составляет 3–8% [31]. Практически не встречается носительство HLA-B27 у японцев (0,41%) [30], коренных жителей Полинезии (0–3%), Центральной и Южной Америки (0%) и Австралии (0%) [24].

На территории Российской Федерации в якутской популяции (Республика Саха) частота носительства HLA-B27 составила 28,26% [32]. Особенно часто встречается HLA-B27 среди коренных жителей арктических и субарктических регионов — у коряков 39,62%, у чукчей 26,5% [23]. При обследовании тувинцев HLA-B27 выявили в 5% случаев [33], а у коренных жителей Кавказа частота его выявления составила 0,1–0,8% [23].

У больных спондилоартритами частота носительства HLA-B27 значительно отличается. Так, среди жителей Северо-Западной Европы у больных АС носительство HLA-B27 встречается в 90% случаев [26, 27], среди афроамериканцев с АС — у 50%, а у индейцев племени гаида с диагнозом АС частота носительства HLA-B27 составляет всего 4%, несмотря на высокую распространенность гена в популяции [24].

Хорошо изучена распространенность HLA-B27 у больных псориатическим артритом. Так, в испанской популяции HLA-B27 чаще встречался у больных псориатическим спондилитом (22,1%) [34]. В Великобритании у больных псориатическим артритом HLA-B27 регистрировался в 20% случаев [35]. Высокая частота носительства HLA-B27 у больных псориатическим артритом также установлена у жителей Тайваня (25,27%) [36]. На территории Российской Федерации частота встречаемости HLA-B27 у больных псориатическим артритом составляет 20,2% [37].

Методы выявления антигена HLA

Одними из первых описанных методов выявления антигена HLA являются серологические, они включают в себя классический микроцитотоксический тест и проточную цитометрию [38]. Долгое время микроцитотоксический тест, впервые описанный Terasaki и McClelland (1964), использовался для HLA-типирования и определения HLA-B27, но частые ошибки, вызванные перекрестной реактивностью, и трудоемкость метода ограничили его дальнейшее использование [39]. Проточная цитометрия является быстрым и относительно недорогим методом предварительного скрининга на носительство HLA-B27. Однако при ее использовании перекрестная реактивность HLA-B7 может быть настолько выраженной, что маскирует не только другие, более слабые перекрестно-реагирующие молекулы HLA-B, но даже присутствие HLA-B27 [40]. Типирование HLA-B27 методом проточной цитометрии с большей вероятностью может давать ложноположительные результаты [41].

В последнее время в практике все чаще используется метод молекулярного типирования *HLA-B*27* с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), поскольку этот метод основан на обнаружении специфичной для *HLA-B*27* последовательности ДНК для идентификации аллеля *B27* и не зависит от конформационных антигенных изменений. “EUROArray HLA-B27 Direct” — анализ на основе микрочипов, предназначенный для выявления всех известных в настоящее время подтипов *HLA-B*27*. Кроме того, использование данного метода может определить вероятность присутствия в образце не связанных с поражением суставов аллелей *HLA-B27*: *HLA-B*27:06* и *HLA-B*27:09* [42].

Согласно базе данных IPD-IMGT/HLA (The Immuno Polymorphism Database (IPD), International ImMunoGeneTics (IMGT) HLA Database) Release 3.27.0 (2017–01)) на сегодняшний день идентифицировано 213 аллелей *HLA-B*27*, которые определены на уровне нуклеотидной последовательности и охватывают 160 подтипов *HLA-B*27* [43, 44]. Многие из мутаций расположены внутри интронов (некодирующих последовательностей ДНК). Такие мутации называются «тихими», так как они не несут изменений аминокислот или функции общего белка. Таким образом, на уровне транслируемого белка существует 160 известных подтипов *HLA-B*27*, основанных на различиях в одну или несколько аминокислотных последовательностей. Эти 160 подтипов охвачены системой нумерации от *HLA-B*27:01* до *HLA-B*27:161* (кроме *HLA-B*27:22* — нумерация подтипа была отозвана после того, как было обнаружено, что *HLA-B*27:22* и *HLA-B*27:06* идентичны). Многие подтипы *HLA-B*27* имеют аллели, например, *HLA-B*27:05* включает 31 аллель: от *HLA-B*27:05:02* до *HLA-B*27:05:32*, так как белок, который они кодируют, идентичен белку, кодируемому *HLA-B*27:05*. Следует отметить, что *HLA-B*27:05:02* является наиболее широко распространенным аллелем *HLA-B*27* и, вероятно, является аллелем, из которого произошли другие [44].

Патогенная роль антигена HLA-B27

Носительство различных подтипов гена *HLA-B*27*, предрасполагающих к развитию тех или иных спондилоартритов, объясняет разнообразность клинической картины. Кроме того, носительство некоторых подтипов *HLA-B*27* может оказывать защитное действие против вируса гепатита С и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [45, 46].

Наиболее распространенными подтипами гена *HLA-B*27* в популяции считаются: *HLA-B*27:02* и *B*27:05* [47], *B*27:04* [48] и *B*27:07* [49], связанные с риском развития анкилозирующего спондилита (АС). В то же время в литературе описаны два подтипа, которые не связаны с высоким риском развития АС: *B*27:09* и *B*27:06*. *B*27:09* встречается с частотой 25% у населения Сардинии, и при этом только у 3% населения Италии в целом [28]. Среди здорового населения Индонезии *B*27:06* встречается с частотой 81%, в то же время этот подтип был обнаружен только у 1 из 26 больных АС [50].

Патогенная роль HLA-B27 в развитии спондилоартритов до конца неизвестна. Однако существует несколько гипотез, объясняющих роль HLA-B27 в развитии заболеваний суставов [51–53]: гипотеза артритогенных пептидов; гипотеза неправильного свертывания HLA-B27; гипотеза гомодимеров.

Гипотеза артритогенных пептидов основана на способности HLA-B27 связывать и представлять уникальные артритогенные пептиды CD8+ Т-лимфоцитам. В результате презентации патогенных пептидов запускается иммунный ответ CD8+ Т-лимфоцитов, которые в дальнейшем могут перекрестно реагировать с собственными пептидами тканей суставов. Теория была подтверждена рядом исследований, где HLA-B27-рестриктированные Т-лимфоциты были обнаружены в суставах и периферической крови пациентов с реактивным артритом и АС [54]. Однако невозможность идентифицировать конкретные артритогенные пептиды и обнаружить специфичные для B27-рестриктированных эпитопов CD8+ Т-лимфоциты, а также результаты исследований АС на моделях животных указывают на то, что развитие поражения суставов у носителей *HLA-B*27*, вероятно, не требует участия CD8+ Т-клеток, что ограничивает принятие теории артритогенных пептидов [55].

Гипотеза неправильного свертывания основана на накоплении тяжелых цепей HLA-B27 в эндоплазматическом ретикулуме (ЭР), что приводит к синтезу медиаторов воспаления, участвующих в развитии заболеваний суставов [51–53]. Тяжелые цепи молекулы HLA-B27 синтезируются в ЭР, где они связываются с легкой цепью β_2m и пептидом. Пептиды для загрузки в пептидзагружающий комплекс появляются благодаря процессу расщепления белка бактерий аминопептидазами. В самом процессе загрузки пептида и образования иммуногенного комплекса «пептид + молекула МНС класса I» ключевую роль играет белок тапазин. В результате неправильной работы аминопептидаз или тапазина процесс нарушается, и происходит накопление тяжелых цепей HLA-B27 в ЭР [56, 57]. Развивается реакция ЭР на стресс, запускается синтез провоспалительных цитокинов ИЛ-17 и ИЛ-23 [58]. Подтверждение этой гипотезы получено на моделях животных — носителей *HLA-B*27*, у которых было выявлено накопление неправильно свернутых тяжелых цепей HLA-B27 в мононуклеарных клетках периферической крови человека [59]. Однако эта теория была поставлена под сомнение исследованиями на трансгенных крысах, у которых процесс накопления неправильно свернутых тяжелых цепей был остановлен за счет повышения экспрессии человеческого β_2 -микроглобулина. При этом степень тяжести клинических проявлений суставных поражений не изменилась [60].

Гипотеза гомодимеров основана на способности тяжелых цепей HLA-B27 образовывать гомодимеры, приобретая неканоническую конформацию HLA-B27 и возможность связываться с NK-клетками — естественными киллерами и CD4+ Т-лимфоцитами, вызывая синтез провоспалительных медиаторов [51–53]. Так, в результате неправильной укладки HLA-B27 появляются молекулы, не содержащие в себе β_2 -микроглобулин и презентируемый пептид — гомодимеры B27₂. Активация Т- и NK-клеток приводит к развитию воспалительной реакции. Гомодимер B27₂ экспрессируется в мононуклеарных клетках периферической крови больных спондилоартропатиями и является лигандом для ряда рецепторов натуральных киллеров (NKR), включая KIR3DL1, KIR3DL2, а также лейкоцитов — LILRB2 и LIR6. Это отличает гомодимеры от гетеродимеров HLA-B27, которые связываются с KIR3DL1, LILRB1, LILRB2 и LIR6, но не связываются с KIR3DL2. Получены данные, что при спондилоартропатиях экс-

прессия KIR3DL2 NK и CD4+ Т-клетками периферической крови и синовиальной жидкости в несколько раз выше, чем у здоровых лиц [51–53]. Кроме того, экспрессия KIR3DL2 значительно выше при энтезит-ассоциированном артрите, чем у больных ревматоидным артритом.

Доказано, что KIR3DL2+ NK-клетки защищены от апоптоза клетками, экспрессирующими гомодимеры B27₂, а KIR3DL2+ CD4+ Т-клетки демонстрируют повышенную выживаемость и способность к пролиферации [61]. Предполагается, что защита KIR3DL2+ NK- и Т-клеток от индуцированной активации гибели клеток может приводить к их накоплению и развитию стойкого воспаления. Взаимодействие B27₂ с NK-клетками и Т-клетками, экспрессирующими KIR3DL2, приводит к изменению клеточной передачи сигналов, способствуя выживанию субпопуляций провоспалительных клеток, участвующих в развитии реакции воспаления, и усугубляет ее [62].

KIR3DL2+ CD4+ Т-клетки в большом количестве обнаруживаются в периферической крови и синовиальной жидкости больных спондилоартропатиями. После стимуляции B27₂ KIR3DL2+ CD4+ Т-клетки продуцируют такие провоспалительные интерлейкины, как ИЛ-17 [63].

Влияние HLA-B27 на клиническую картину и степень тяжести псориатического артрита

Ряд популяционных исследований с использованием современных методов молекулярного типирования подтвердили патогенетическую роль *HLA-B*27* при псориатическом артрите [64–81]. Крупное канадское исследование связи HLA с псориатическим артритом, проведенное V. Chandran и соавт. (2013), включало в себя 684 больных с псориатическим артритом и 706 здоровых лиц, составивших контрольную группу. Кроме того, были проанализированы данные 283 семей, включавших 1000 человек. Результаты показали, что антиген HLA-B27 присутствовал примерно в 20% случаев у больных псориатическим артритом [ОШ 3,39, 95%, ДИ 2,35–4,89, $p < 0,0001$]; более того, носительство *HLA-B*27* не зависело от двух других аллелей (*HLA-C*12* и *B*38*), ассоциированных с псориатическим артритом [64]. К недостаткам данного исследования следует отнести наличие у пациентов не только поражений суставов, но и кожных проявлений псориаза.

В работу L. Eder (2012) [65] было включено 1760 пациентов, разделенных на 3 группы: больные псориатическим артритом ($n = 712$), больные псориазом ($n = 335$), здоровые добровольцы ($n = 713$). Чаще всего у больных псориатическим артритом, в сравнении с больными псориазом, выявляли *HLA-B*27* (ОШ 5,17, $p < 0,0001$), в то время как носительство других аллелей, таких как *B*08* (ОШ 1,61, $p = 0,009$) и *B*38* (ОШ 1,65, $p = 0,026$), регистрировалось гораздо реже. Частота выявления *HLA-B*27* значительно выше в группе больных псориатическим артритом, чем в группе здоровых лиц (ОШ 3,05, $p < 0,0001$). Кроме того, не было обнаружено различий в частоте выявления *HLA-B*27* у пациентов с псориазом и здоровых лиц (4,5% против 7,2%). Определен уровень положительного прогностического значения (ППЗ) по выявлению определенных аллелей HLA у больных псориазом для оценки риска развития поражения суставов. Результаты показали, что при распространенности псориатического артрита у больных

псориазом, равной 30%, ППЗ выявления *HLA-B*27* составляет 64%, что значительно выше, чем для других исследованных аллелей (ППЗ для *HLA-B*08* — 42%, для *HLA-B*38* — 43%, для *HLA-C*06* — 35%). Таким образом, *HLA-B*27* можно рассматривать как аллель, наиболее сильно ассоциированный с риском развития псориатического артрита у пациентов с псориазом.

Для подтверждения полученных результатов L. Eder и соавт. (2012 г.) был проведен анализ семейных ассоциаций. Было проанализировано 178 пробандов с псориатическим артритом, 30 пробандов с псориазом и 561 человек первой степени родства, принадлежащих к 208 семьям. Обнаружена избыточная передача гена *HLA-B*27* у больных псориатическим артритом в сравнении с псориазом ($Z = 3,0$, $p = 0,002$) [66].

R. Winchester и соавт. (2012) опубликовали данные о частоте носительства *HLA-B*27* среди больных псориазом и псориатическим артритом в ирландской популяции. В группе больных псориатическим артритом частота носительства аллеля *B*27:05:02* достигала 15,6% (ОШ 3,2, 95% ДИ 2,1–4,7) [67].

Во Вьетнаме было проведено проспективное исследование (2019), включавшее в себя 40 пациентов с псориатическим артритом, 37 пациентов с псориазом и контрольную группу из 33 здоровых лиц. Анализ данных показал, что частота выявления *HLA-B27* в группе больных псориатическим артритом составила 32,5%, в группе больных псориазом — 1,92%, в группе здоровых — 9,09%. Кроме того, было установлено, что больные с *HLA-B27*-положительным статусом имели более высокий риск развития артрита тяжелой степени тяжести (ОШ = 1,6) [68].

G. M. Alenius и соавт. (2002) [69] исследовали взаимосвязь клинических признаков и генов *HLA* у 88 больных псориатическим артритом в Швейцарии, из которых 25,7% пациентов были *HLA-B27*-положительными. *HLA-B27*-положительные лица имели более высокий риск развития псориатического артрита ($p = 0,017$), чем *HLA-B27*-отрицательные.

В работе V. Chandran (2013) [70] обнаружена связь между *HLA-B*27* (ОШ 2,90, $p < 0,0001$) и псориазом, развившимся в возрасте старше 40 лет. Кроме того, при сравнении группы пациентов с псориатическим артритом и проявлениями дактилита с группой пациентов с псориатическим артритом без дактилита частота встречаемости *HLA-B*27* была выше в группе больных с дактилитом (ОШ 1,74, $p = 0,029$).

Установлен ряд гаплотипов, связанных с развитием псориатического артрита: *HLA-B*27-C*01* и *HLA-B*27-C*02*.

В канадском исследовании V. Chandran и соавт. (2013) развитие псориатического артрита было ассоциировано с носительством ряда гаплотипов у больных псориазом: *HLA-C*01/B*27* (ОШ 2,58) и *HLA-C*02/B*27* (ОШ 2,92) [71]. В исследовании L. Eder (2012) — *HLA-B*27-C*01* (ОШ 41,1, $p < 0,0001$), *HLA-B*27-C*02* (ОШ 19,9, $p < 0,0001$) [65].

В ирландской популяции у больных псориатическим артритом была отмечена более высокая частота носительства гаплотипов *HLA-B*27-EH27.1* и *HLA-B*27-EH27.2*, составляя 8,1 и 7,0% соответственно, в сравнении с группой больных псориазом обыкновенным — 1,9 и 2,8%. Дополнительный анализ, исключивший всех *HLA-C*06*-положительных пациентов, не уменьшил силу ассоциации развития псориатического артрита с га-

плотипами *HLA-B*27-EH27.1* и *HLA-B*27-EH27.2*. Это подтвердило гипотезу о том, что, несмотря на наличие у гаплотипов *EH27.1* и *EH27.2* одного и того же аллеля *B*27*, они различаются по своим аллелям локуса *HLA-C*, а значит, предрасположенность к поражению суставов определяется именно локусом *HLA-B* [67].

В работу M. Naaroon и соавт. (2016) [72] было включено 282 больных псориатическим артритом. Выявлена положительная ассоциация аллеля *B*27:05:02* с энтезитом, дактилитом и симметричным сакроилеитом. Сильная ассоциация с тяжелой степенью тяжести псориатического артрита установлена для гаплотипа *B*27:05:02-C*02:02:02*, но при этом не выявлена для гаплотипа *B*27:05:02-C*01:01:01*.

В литературе описана связь носительства *HLA-B27* с прогрессированием псориатического артрита.

По данным, опубликованным D. Gladman и соавт. (1995) [73], наличие у больных псориатическим артритом *HLA-B27* тесно связано с развитием спондилита и прогрессированием заболевания. В исследование было включено 305 пациентов с диагнозом «псориатический артрит» и поражением менее 10 суставов на момент включения. *HLA-B27* был выявлен у 56 (20,3%) больных (ОШ 1,53). Было обнаружено, что носительство *HLA-B27* в совокупности с *HLA-DQw3* (ОШ 1,90 × 0,42 = 0,80) может быть предиктором прогрессирования заболевания на всех стадиях течения псориатического артрита.

В проспективном исследовании V. Chandran (2013) было выявлено, что *HLA-B*27* (ОШ 1,51, $p = 0,003$) связан с риском прогрессирования поражения периферических суставов. Кроме того, было показано, что *HLA-B*27* связан с повышенным риском развития сакроилеита и синдесмофитов (костные оссификаты, расположенные снаружи от фиброзного кольца межпозвоночного диска). Учитывая тот факт, что *HLA-B*27* связан с прогрессированием поражения периферических суставов, определение носительства *HLA-B*27* в комплексе с *HLA-C*02* позволяет прогнозировать прогрессирование заболевания и неблагоприятные исходы при псориатическом артрите [70].

В ряде работ описана ассоциация *HLA-B27* с псориатическим спондилоартритом [74–76].

R. Queiro и соавт. (2002) оценили влияние *HLA-B27* на развитие псориатического спондилоартрита. В исследование было включено 70 больных псориатическим артритом, разделенных на группы согласно результатам рентгенологического исследования: изолированное поражение позвоночника ($n = 16$), поражение позвоночника и олигоартрит ($n = 29$) и поражение позвоночника и полиартрит ($n = 25$) [74]. По результатам исследования носителями антигена *HLA-B27* были 24 (34%) пациента (RR 6,4, $p < 0,0004$), 56% больных — с изолированным поражением позвоночника, 31% — с олигоартритом и 24% — с полиартритом ($p = 0,016$). Однофакторный анализ продемонстрировал корреляцию между *HLA-B27* и более ранним дебютом как псориаза ($p = 0,028$), так и артрита ($p = 0,006$), мужским полом ($p = 0,002$), развитием двустороннего сакроилеита ($p = 0,002$) и увеита ($p = 0,026$). При этом у *HLA-B27*-отрицательных пациентов чаще развивался эрозивный артрит, чем у *HLA-B27*-положительных ($p = 0,05$). Не было обнаружено корреляции между *HLA-B27* и тяжестью клинических симптомов спондилита или функциональными нарушениями.

Спустя 3 года R. Queiro и соавт. (2005) проанализировали данные 100 больных псориатическим артритом. Носительство HLA-B27 установлено у 57% пациентов с изолированным псориатическим спондилитом, у 29% больных со спондилитом и олигоартритом, у 19% больных спондилитом и полиартритом ($p = 0,016$) [75]. Обнаружено, что больные с изолированным псориатическим спондилитом чаще были мужчинами, с более выраженными клиническими (воспалительная боль в спине), рентгенологическими (двусторонний сакроилеит и краевые синдесмофиты), иммуногенетическими (HLA-B27) и внесуставными (увеит) признаками.

В работе L. Coates и соавт. (2021) приняли участие 244 пациента с псориатическим артритом и 198 пациентов с АС. Среди пациентов с псориатическим артритом 60 (25%) человек были носителями HLA-B27. У 54 пациентов в группе с псориатическим артритом не было рентгенологических признаков активного сакроилеита, у 33 не было краевых синдесмофитов [76]. В общей сложности 338 пациентов соответствовали либо клиническим, либо рентгенологическим критериям аксиального спондилоартрита axSpA (270 соответствовали рентгенологическим критериям, 12 соответствовали клиническим критериям и 56 соответствовали обоим критериям). Соответствие этим критериям было значительно выше у лиц — носителей HLA-B27.

В ряде исследований установлена ассоциация между наличием HLA-B*27 и тяжестью остита, выявляемого на МРТ как в позвонках, так и в трубчатых костях [77, 78]. В работе A. Bennett и соавт. (2008) обследовано 40 больных с ранней воспалительной болью в спине, соответствующих Европейским критериям спондилоартропатий (the European Spondylarthropathy Study Group criteria). У 58% из них выявлен HLA-B27. Кроме того, исходно у 33 (83%) из 40 наблюдаемых пациентов с помощью МРТ был выявлен сакроилеит, а у 6 (12%) установлен АС. Анализ данных показал, что сочетание тяжелого сакроилеита, наблюдаемого на МРТ, с наличием HLA-B27 может являться предиктором развития АС (коэффициент вероятности (КВ) 8,0, специфичность 92%). В то же время легкая степень сакроилеита или его отсутствие, независимо от статуса HLA-B27, были предиктором низкого риска развития АС (КВ 0,4, специфичность 38%). В исследовании H. Marzo-Ortega и соавт. (2009), включавшем в себя 54 пациента со спондилитом и воспалительной болью в спине, выявлена связь HLA-B27 с тяжестью ($p = 0,009$) сакроилеита, а также персистенцией очагов поражения (в крестцово-подвздошном сочленении и поясничном отделе позвоночника) через 1 год ($p = 0,02$).

C. Castillo-Gallego и соавт. (2013) провели анализ результатов обследования, включавшего определение статуса HLA-B*27 и МРТ, проведенного 76 пациентам, разделенным на 3 группы: псориатический артрит, псориатический спондилит, анкилозирующий спондилоартрит. Результаты показали, что степень тяжести заболевания, оцениваемая на основании выраженности МРТ-картины отека костной ткани позвоночника, связана с наличием HLA-B*27 [79]. У больных псориатическим артритом с HLA-B*27-негативным статусом выявлялось минимальное количество признаков изменения суставов на МРТ, чем у больных псориатическим артритом и АС с позитивным HLA-B*27 статусом, у которых количество воспалительных и структурных изменений суставов было одинаковым. Более того, была установле-

на связь между наличием HLA-B*27 и большим числом очагов остита костной ткани. Так, у HLA-B*27-негативных пациентов с псориатическим артритом выявлено меньшее число очагов остита в поясничном отделе позвоночника, чем у больных псориатическим артритом и больных АС с HLA-B*27-положительным статусом, при этом среди пациентов последних двух указанных групп различий не было.

В то же время результаты этих исследований не коррелируют с результатами описанной выше работы R. Queiro и соавт. (2002), оценивших влияние HLA-B27 на развитие псориатического спондилоартрита [74]. По результатам исследования не было обнаружено корреляции между HLA-B27 и тяжестью клинических симптомов спондилита или функциональными нарушениями.

В Российской Федерации не так много публикаций, посвященных исследованиям частоты встречаемости HLA-B27 у больных псориатическим артритом и взаимосвязи наличия HLA-B27 с клинической картиной заболевания.

По данным Е.Ю. Логиновой и соавт. (2016), 17 (42,5%) из 40 больных псориатическим артритом с ранним дебютом были HLA-B27-положительными [80]. Кроме того, наличие HLA-B27 было выявлено у 60% больных с активным сакроилеитом, а 68,2% больных без признаков активного сакроилеита по результатам МРТ имели HLA-B27-негативный статус. Связь между наличием HLA-B27 и активным сакроилеитом по результатам МРТ была умеренной и незначимой ($Q = 0,53$; $\Phi = 0,26$; $p > 0,08$).

В работе Е.Е. Губарь и соавт. (2019) типирование HLA-B27 было проведено у 30 больных с периферическим псориатическим артритом и у 63 больных псориатическим спондилитом [81]. В группе с периферическим артритом носительство HLA-B27 обнаружено у 7 (23,3%) больных, в группе со спондилитом — у 30 (47,6%) ($p = 0,02$). Результаты проведенного исследования показали, что среди больных спондилитом значимо больше лиц мужского пола, эти пациенты моложе и чаще являются носителями антигена HLA-B27, чем пациенты с периферическим артритом.

По данным большинства эпидемиологических исследований отмечается рост заболеваемости псориатическим артритом за последние годы [82–84] с более заметной тенденцией к росту числа случаев болезни среди мужчин [85]. При этом высокий уровень заболеваемости среди мужчин был отмечен в Норвегии (число случаев впервые установленного псориатического артрита у мужчин — 135, у женщин — 97, коэффициент заболеваемости 7,9 (ДИ 5,2–10,9) и 5,2 (3,8–6,7) соответственно) [86], среди женщин — в Дании (среди женщин псориатический артрит регистрировался у 50,3% в 1998 г., 59,2% — в 2017 г.) [87].

Можно предположить, что росту выявления больных псориатическим артритом способствовало введение критериев CASPAR в 2006 г. и более широкое использование передовых методов визуализации (ультразвуковой диагностики и магнитно-резонансной томографии).

R. Queiro и соавт. (2013) [88] сравнили профиль генов главного комплекса гистосовместимости (МНС) у мужчин и женщин с псориатическим артритом. В исследование было включено 110 человек, из них 55 мужчин и 55 женщин. HLA-B*27 обнаружен у 36% мужчин и 27% женщин. При этом среди больных с де-

бютом заболевания до 40 лет *HLA-B*27* определялся у 42% мужчин и 30% женщин. С увеличением возраста на момент начала заболевания *HLA-B*27* определялся реже, причем такая тенденция была более характерна для мужчин.

В исследовании 2001 г. проанализированы гендерные различия в группе больных псориазическим спондилитом [89]. Было включено 100 пациентов, из них 63 мужчины и 37 женщин. Клинически больных разделили на 3 группы: изолированный псориазический спондилит ($n = 23$), псориазический спондилит и олигоартрит ($n = 41$), псориазический спондилит и полиартрит ($n = 36$). Наличие *HLA-B27* коррелировало с мужским полом ($p = 0,002$) и изолированным псориазическим спондилитом ($p = 0,016$). У больных женского пола выявлена связь с более низкими уровнями комплемента ($p < 0,05$), эрозивным артритом ($p = 0,05$), большим количеством припухших суставов (ЧПС) ($p = 0,002$) и более высокими баллами по шкале HAQ (опросник для оценки состояния здоровья) спондилита ($p < 0,05$). Таким образом, *HLA-B27*, вероятнее всего, является определенным генетическим фактором риска развития псориазического спондилита только у мужчин. Распространенность спондилита не зависит от пола, хотя у женщин отмечаются более

низкие функциональные показатели и более агрессивное течение периферического артрита.

Заключение

Несмотря на то что патогенетическая роль *HLA-B27* в развитии псориазического артрита известна и подтверждена исследованиями GWAS [90], ассоциация данного маркера с клинической картиной и течением заболевания установлена сравнительно недавно. Так, у больных псориазическим артритом, носителей *HLA-B27*, отмечается укорочение временного промежутка от момента дебюта кожных проявлений псориаза до первых симптомов поражения со стороны опорно-двигательного аппарата. Носители *HLA-B27* более склонны к развитию энтезита, дактилита и увеита, у них чаще развивается поражение периферических суставов и позвоночника.

Накопленные данные указывают на необходимость определять не просто носительство *HLA-B27*, а конкретный аллель или гаплотип, влияющие на клиническую картину и тяжесть заболевания [65–67, 72].

В настоящее время *HLA-B27* является наиболее важным генетическим биомаркером псориазического артрита, поскольку он обеспечивает фенотипическую дифференциацию в популяции больных псориазом [91]. ■

Литература/References

1. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л. Псориазический артрит: классификация, клиническая картина, диагностика, лечение. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):60–69 [Korotaeva TV, Korsakova YuL. Psoriatic arthritis: classification, clinical presentation, diagnosis, treatment. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):60–69. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-60-69
2. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. Lancet. 2018;391(10136):2273–2284. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4
3. Moll JM, Wright V. Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum. 1973;3(1):55–78. doi: 10.1016/0049-0172(73)90035-8
4. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. Arthritis Rheum. 2006;54(8):2665–2673. doi: 10.1002/art.21972
5. Баткаева Н.В., Коротаева Т.В., Баткаев Э.А. Разнообразие коморбидной патологии у больных псориазом тяжелого течения. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):76–81. [Batkaeva NV, Korotaeva TV, Batkaev EA. Multiplicity of comorbidities in patients with severe psoriasis. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(1):76–81. (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-76-81
6. Ogdie A, Schwartzman S, Husni ME. Recognizing and managing comorbidities in psoriatic arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2015;27(2):118–126. doi: 10.1097/BOR.0000000000000152
7. Michelsen B, Fiene R, Diamantopoulos AP, Soldal DM, Hansen IJ, Sokka T, Kavanaugh A, Haugeberg G. A comparison of disease burden in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis. PLoS One. 2015;10(4):e0123582. doi: 10.1371/journal.pone.0123582
8. Tillett W, Shaddick G, Askari A, Cooper A, Creamer P, Clunie G, et al. Factors influencing work disability in psoriatic arthritis: first results from a large UK multicentre study. Rheumatology (Oxford). 2015;54(1):157–162. doi: 10.1093/rheumatology/keu264
9. Skov L, Thomsen SF, Kristensen LE, Dodge R, Hedegaard MS, Kjellberg J. Cause-specific mortality in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. Br J Dermatol. 2019;180(1):100–107. doi: 10.1111/bjd.16919
10. Кубанов А.А., Карамова А.Э., Чикин В.В., Вербенко Д.А., Знаменская Л.Ф., Артамонова О.Г. Генетические маркеры развития псориазического поражения суставов у больных псориазом. Часть I: Полиморфизмы генома, не относящиеся к системе HLA. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(4):33–47. [Kubanov AA, Karamova AE, Chikin VV, Verbenko DA, Znamenskaya LF, Artamonova OG. Genetic markers for psoriatic arthritis in patients with psoriasis. Part I: non-HLA genes. Vestnik dermatologii i venerologii. 2021;97(4):33–47. (In Russ.)]. doi: 10.25208/vdv1269
11. Кубанов А.А., Чикин В.В., Карамова А.Э., Знаменская Л.Ф., Артамонова О.Г., Вербенко Д.А. Генетические маркеры развития поражения суставов у больных псориазом. Часть II: Гены системы HLA. Вестник дерматологии и венерологии. 2021;97(5):6–17. [Kubanov AA, Chikin VV, Karamova AE, Znamenskaya LF, Artamonova OG, Verbenko DA. Genetic markers for psoriatic arthritis among patients with psoriasis. Part II: HLA genes. Vestnik dermatologii i venerologii. 2021;97(5):6–17. (In Russ.)]. doi: 10.25208/vdv1269
12. Shankarkumar U. The Human Leukocyte Antigen (HLA) System, International Journal of Human Genetics, 2004;4:2,91–103. doi: 10.1080/09723757.2004.11885875
13. Trowsdale J, Knight JC. Major histocompatibility complex genomics and human disease. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2013;14:301–323. doi: 10.1146/annurev-genom-091212-153455
14. Robinson J, Barker DJ, Georgiou X, Cooper MA, Flicek P, Marsh SGE. IPD-IMGT/HLA Database. Nucleic Acids Res. 2020;48(D1):D948–D955. doi: 10.1093/nar/gkz950
15. Wieczorek M, Abualrous ET, Sticht J, Álvaro-Benito M, Stolzenberg S, Noé F, Freund C. Major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II proteins: Conformational plasticity in antigen presentation. Front Immunol. 2017;8:292. doi: 10.3389/fimmu.2017.00292

16. Thorsby E. HL-A antigens and genes. I. A study of unrelated Norwegians. *Vox Sang.* 1969;17(2):81–92. doi: 10.1111/j.1423-0410.1969.tb00377.x
17. Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet.* 1973;1(7809):904–907. doi: 10.1016/s0140-6736(73)91360-3
18. Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med.* 1973;288(14):704–706.
19. Madden DR, Gorga JC, Strominger JL, Wiley DC. The three-dimensional structure of HLA-B27 at 2.1 Å resolution suggests a general mechanism for tight peptide binding to MHC. *Cell.* 1992;70(6):1035–1048. doi: 10.1016/0092-8674(92)90252-8
20. Jardetzky TS, Lane WS, Robinson RA, Madden DR, Wiley DC. Identification of self peptides bound to purified HLA-B27. *Nature.* 1991;353(6342):326–329. doi: 10.1038/353326a0
21. Peh CA, Burrows SR, Barnden M, Khanna R, Cresswell P, Moss DJ, McCluskey J. HLA-B27-restricted antigen presentation in the absence of tapasin reveals polymorphism in mechanisms of HLA class I peptide loading. *Immunity.* 1998;8(5):531–542. doi: 10.1016/s1074-7613(00)80558-0
22. Khan MA. HLA-B27 and its pathogenic role. *J Clin Rheumatol.* 2008;14(1):50–52. doi: 10.1097/RHU.0b013e3181637a38
23. Фелелова В.В., Хамнагадаев И.И., Поликарпов Л.С. Ген HLA-B27 и спондилоартропатии у арктических монголоидов. Сибирский научный медицинский журнал. 2010;30(6):136–139. [Fefelova VV, Khamnagadaev II, Polikarpov LS. HLA-B27 antigen and spondylarthropathies in arctic mongoloids. *The Siberian Scientific Medical Journal.* 2010;30(6):136–139. (In Russ.)]
24. Woodrow JC. Genetic aspects of the spondyloarthropathies. *Clin Rheum Dis.* 1985;11(1):1–24.
25. Беневоленская Л.И., Бойер Д., Эрдес Ш. Сравнительное изучение спондилоартропатий среди коренных жителей Чукотки и Аляски. *Терапевтический архив.* 1998;(1):41–46. [Benevolenskaya LI, Boier D, Erdes Sh. Comparative investigation on epidemiology of spondyloarthropathies among Chukotka and Alaska indigenous people. *Ter. arkhiv.* 1998;(1):41–46. (In Russ.)]
26. Mehra NK, Kaur G. *The HLA complex in biology and medicine.* New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. — 2010.
27. Khan M.A. *Ankylosing spondylitis.* — Oxford University Press, 2009.
28. D'Amato M, Fiorillo MT, Carcassi C, Mathieu A, Zuccarelli A, Bitti PP, et al. Relevance of residue 116 of HLA-B27 in determining susceptibility to ankylosing spondylitis. *Eur J Immunol.* 1995;25(11):3199–3201. doi: 10.1002/eji.1830251133
29. Brown MA, Jepson A, Young A, Whittle HC, Greenwood BM, Wordsworth BP. Ankylosing spondylitis in West Africans — evidence for a non-HLA-B27 protective effect. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(1):68–70. doi: 10.1136/ard.56.1.68
30. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Darke C, Duncan E, Shafford JL, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum.* 1997;40(10):1823–1828. doi: 10.1002/art.1780401015
31. Khan MA. Polymorphism of HLA-B27: 105 subtypes currently known. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(10):362. doi: 10.1007/s11926-013-0362-y
32. Григорьева Л.В., Винокурова Ф.В., Гольдерова А.С., Николаев В.М., Бурцева Т.М., Аргунова В.М., и др. Частота HLA-B27 в Республике Саха (Якутия). Экология и здоровье человека на Севере: сборник материалов IV-го конгресса с международным участием. Россия, Якутск, Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова, 4–7 декабря 2013 г. 2013. [Grigorieva LV, Vinokurova FV, Golderova AS, Nikolaev VM, Bourtseva TM, Argunova VM, et al. The frequency of HLA-B27 in the Republic of Sakha (Yakutia) // Ecology and human health in the North: collection of materials of the IV Congress with international participation. Russia, Yakutsk, North-Eastern Federal University named after MK Ammosov, December 4–7, 2013. 2013. P. 162. (In Russ.)]
33. Сартакова М.Л. Изучение наиболее часто встречающихся аллелей гена HLA-B27 у тувинцев и русских жителей Западной Сибири. *Генетика.* 2000;35(5):710–713. [Sartakova ML. The study of the most common alleles of the HLA-B27 gene in Tuvinians and Russian residents of Western Siberia. *Genetics.* 2000;35(5):710–713. (In Russ.)]
34. López-Larrea C, Torre Alonso JC, Rodriguez Perez A, Coto E. HLA antigens in psoriatic arthritis subtypes of a Spanish population. *Ann Rheum Dis.* 1990;49(5):318–319. doi: 10.1136/ard.49.5.318
35. Williamson L, Dockerty JL, Dalbeth N, McNally E, Ostlere S, Wordsworth BP. Clinical assessment of sacroiliitis and HLA-B27 are poor predictors of sacroiliitis diagnosed by magnetic resonance imaging in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(1):85–88. doi: 10.1093/rheumatology/keg475
36. Liao HT, Lin KC, Chang YT, Chen CH, Liang TH, Chen WS, et al. Human leukocyte antigen and clinical and demographic characteristics in psoriatic arthritis and psoriasis in Chinese patients. *J Rheumatol.* 2008;35(5):891–895.
37. Бадокин В.В., Трошкина И.А., Гусева И.А. Значение генетической компоненты в клинической презентации псориатического артрита. *Доктор.ру.* 2012;2(70):44–49. [Badokin VV, Troshkina IA, Guseva IA. Psoriatic arthritis: Role of genetic component in disease's clinical manifestation. *Doktor.ru.* 2012;2(70):44–49. (In Russ.)]
38. Sharma N, Sharma V, Masood T, Nautiyal SC, Sailwal S, Singh RK, et al. Usage of conventional PCR technology for the detection of HLA-B27 allele: A Significant molecular marker of ankylosing spondylitis. *Indian J Clin Biochem.* 2013;28(2):189–192. doi: 10.1007/s12291-012-0261-4
39. Terasaki PI, McClelland JD. Microdroplet assay of human serum cytotoxins. *Nature.* 1964;204:998–1000. doi: 10.1038/204998b0
40. Cianga P, Zlei M, Rezes E, Cianga C. The flow cytometric labeling pattern in HLA-B27 detection may suggest cross reactivities. *Revista Română de Medicină de Laborator.* 2011;19(2/4):185–191
41. Kopko PM, Eisenbrey AB, Maha GC. 144-P: College of american pathologists HLA-B 27 proficiency testing data reveals increased false positive rates for flow cytometry methods. *Human Immunology.* 2013;74:149
42. Euroimmun.com. EuroImmune, Inc. [April 2015]. Available from: https://www.euroimmun.com/documents/HLA-B27/MV_5110_D_UK_B.pdf. (Accessed August 15, 2015).
43. Robinson J, Barker DJ, Georgiou X, Cooper MA, Flicek P, Marsh SGE. IPD-IMGT/HLA Database *Nucleic Acids Research.* 2020; 48 (D1): D948–D955
44. Khan MA. An Update on the Genetic Polymorphism of HLA-B*27 With 213 Alleles Encompassing 160 Subtypes (and Still Counting). *Curr Rheumatol Rep.* 2017;19(2):9. doi: 10.1007/s11926-017-0640-1
45. Goulder PJ, Watkins DI. Impact of MHC class I diversity on immune control of immunodeficiency virus replication. *Nat Rev Immunol.* 2008;8(8):619–630. doi: 10.1038/nri2357
46. McKiernan SM, Hagan R, Curry M, McDonald GS, Kelly A, Nolan N, et al. Distinct MHC class I and II alleles are associated with hepatitis C viral clearance, originating from a single source. *Hepatology.* 2004;40(1):108–114. doi: 10.1002/hep.20261
47. MacLean IL, Iqbal S, Woo P, Keat AC, Hughes RA, Kingsley GH, Knight SC. HLA-B27 subtypes in the spondarthropathies. *Clin Exp Immunol.* 1993;91(2):214–219. doi: 10.1111/j.1365-2249.1993.tb05885.x
48. López-Larrea C, Sujirachato K, Mehra NK, Chiewsilp P, Isarangkura D, Kanga U, et al. HLA-B27 subtypes in Asian patients with ankylosing spondylitis. Evidence for new associations. *Tissue Antigens.* 1995;45(3):169–176. doi: 10.1111/j.1399-0039.1995.tb02436.x
49. Armas JB, Gonzalez S, Martinez-Borra J, Laranjeira F, Ribeiro E, Correia J, et al. Susceptibility to ankylosing spondylitis is independent of the Bw4 and Bw6 epitopes of HLA-B27 alleles. *Tissue Antigens.* 1999;53(3):237–243. doi: 10.1034/j.1399-0039.1999.530303.x
50. Gonzalez-Roces S, Alvarez MV, Gonzalez S, Dieye A, Makni H, Woodfield DG, et al. HLA-B27 polymorphism and worldwide susceptibility to ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens.* 1997;49(2):116–123. doi: 10.1111/j.1399-0039.1997.tb02724.x

51. McHugh K, Bowness P. The link between HLA-B27 and SpA—new ideas on an old problem. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(9):1529–1539. doi: 10.1093/rheumatology/kes061
52. Robinson PC, Brown MA. The genetics of ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2012;38(3):539–553. doi: 10.1016/j.rdc.2012.08.018
53. Colbert RA, Tran TM, Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis. *Mol Immunol*. 2014;57(1):44–51. doi: 10.1016/j.molimm.2013.07.013
54. Hermann E, Yu DT, Meyer zum Büschenfelde KH, Fleischer B. HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Lancet*. 1993;342(8872):646–650. doi: 10.1016/0140-6736(93)91760-j
55. May E, Dorris ML, Satumtira N, Iqbal I, Rehman MI, Lightfoot E, Taurog JD. CD8 alpha beta T cells are not essential to the pathogenesis of arthritis or colitis in HLA-B27 transgenic rats. *J Immunol*. 2003;170(2):1099–1105. doi: 10.4049/jimmunol.170.2.1099
56. Tedeschi V, Paldino G, Paladini F, Mattorre B, Tuosto L, Sorrentino R, Fiorillo MT. The Impact of the 'Mis-Peptidome' on HLA Class I-Mediated Diseases: Contribution of ERAP1 and ERAP2 and effects on the immune response. *Int J Mol Sci*. 2020;21(24):9608. doi: 10.3390/ijms21249608
57. Colbert RA, Navid F, Gill T. The role of HLA-B*27 in spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(6):797–815. doi: 10.1016/j.berh.2018.07.012
58. Dangoria NS, DeLay ML, Kingsbury DJ, Mear JP, Uchanska-Ziegler B, Ziegler A, et al. HLA-B27 misfolding is associated with aberrant intermolecular disulfide bond formation (dimerization) in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem*. 2002;277(26):23459–23468. doi: 10.1074/jbc.M110336200
59. Khare SD, Hansen J, Luthra HS, David CS. HLA-B27 heavy chains contribute to spontaneous inflammatory disease in B27/human beta2-microglobulin (beta2m) double transgenic mice with disrupted mouse beta2m. *J Clin Invest*. 1996;98(12):2746–2755. doi: 10.1172/JCI119100
60. Tran TM, Dorris ML, Satumtira N, Richardson JA, Hammer RE, Shang J, Taurog JD. Additional human beta2-microglobulin curbs HLA-B27 misfolding and promotes arthritis and spondylitis without colitis in male HLA-B27-transgenic rats. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(4):1317–1327. doi: 10.1002/art.21740
61. Chan AT, Kollnberger SD, Wedderburn LR, Bowness P. Expansion and enhanced survival of natural killer cells expressing the killer immunoglobulin-like receptor KIR3DL2 in spondylarthritis. *Arthritis Rheum*. 2005;52(11):3586–3895. doi: 10.1002/art.21395
62. Lanier LL. Follow the leader: NK cell receptors for classical and nonclassical MHC class I. *Cell*. 1998;92(6):705–707. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81398-7
63. Bowness P, Ridley A, Shaw J, Chan AT, Wong-Baeza I, Fleming M, et al. Th17 cells expressing KIR3DL2+ and responsive to HLA-B27 homodimers are increased in ankylosing spondylitis. *J Immunol*. 2011;186(4):2672–2680. doi: 10.4049/jimmunol.1002653
64. Chandran V, Bull SB, Pellett FJ, Ayearst R, Rahman P, Gladman DD. Human leukocyte antigen alleles and susceptibility to psoriatic arthritis. *Hum Immunol*. 2013;74(10):1333–8. doi: 10.1016/j.humimm.2013.07.014
65. Eder L, Chandran V, Pellet F, Shanmugarajah S, Rosen CF, Bull SB, Gladman DD. Human leukocyte antigen risk alleles for psoriatic arthritis among patients with psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):50–55. doi: 10.1136/ard.2011.155044
66. Eder L, Chandran V, Pellett F, Shanmugarajah S, Rosen CF, Bull SB, Gladman DD. Differential human leukocyte allele association between psoriasis and psoriatic arthritis: a family-based association study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(8):1361–1365. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201308
67. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, Kirby B, Kane D, Greenberg DA, FitzGerald O. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):1134–1144. doi: 10.1002/art.33415
68. Minh VN, Thi VB, Van TC, Ngoc TN, Ngoc AT, Van ED, et al. The relationship between HLA-B27, HLA-Cw06, HLA-DR7 and psoriatic arthritis in vietnamese patients: Disease progression and therapeutic burden. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(2):300–301. doi: 10.3889/oamjms.2019.064
69. Alenius GM, Jidell E, Nordmark L, Rantapää Dahlqvist S. Disease manifestations and HLA antigens in psoriatic arthritis in northern Sweden. *Clin Rheumatol*. 2002;21(5):357–362. doi: 10.1007/s100670200097
70. Chandran V. (2013). Genetic determinants of psoriatic arthritis (Doctoral dissertation, University of Toronto).
71. Chandran V, Bull SB, Pellett FJ, Ayearst R, Rahman P, Gladman DD. Human leukocyte antigen alleles and susceptibility to psoriatic arthritis. *Hum Immunol*. 2013;74(10):1333–1338. doi: 10.1016/j.humimm.2013.07.014
72. Haroon M, Winchester R, Giles JT, Heffernan E, FitzGerald O. Certain class I HLA alleles and haplotypes implicated in susceptibility play a role in determining specific features of the psoriatic arthritis phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):155–162. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205461
73. Gladman DD, Farewell VT. The role of HLA antigens as indicators of disease progression in psoriatic arthritis. Multivariate relative risk model. *Arthritis Rheum*. 1995;38(6):845–850. doi: 10.1002/art.1780380619
74. Queiro R, Sarasqueta C, Belzunegui J, Gonzalez C, Figueroa M, Torre-Alonso JC. Psoriatic spondyloarthropathy: a comparative study between HLA-B27 positive and HLA-B27 negative disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2002;31(6):413–418. doi: 10.1053/sarh.2002.33470
75. Queiro R, Sarasqueta C, Torre JC, Tinturé T, López-Lagunas I. Spectrum of psoriatic spondyloarthropathy in a cohort of 100 Spanish patients. *Ann Rheum Dis*. 2005;61(9):857–858. doi: 10.1136/ard.61.9.857
76. Coates LC, Baraliakos X, Blanco FJ, Blanco-Morales EA, Braun J, Chandran V, et al. The Phenotype of Axial Spondyloarthritis: Is It Dependent on HLA-B27 Status? *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(6):856–860. doi: 10.1002/acr.24174
77. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Bennett AN, Green MJ, Emery P. Baseline and 1-year magnetic resonance imaging of the sacroiliac joint and lumbar spine in very early inflammatory back pain. Relationship between symptoms, HLA-B27 and disease extent and persistence. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(11):1721–1727. doi: 10.1136/ard.2008.097931
78. Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum*. 2008;58(11):3413–3418. doi: 10.1002/art.24024
79. Castillo-Gallego C, Aydin SZ, Emery P, McGonagle DG, Marzo-Ortega H. Magnetic resonance imaging assessment of axial psoriatic arthritis: extent of disease relates to HLA-B27. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2274–2278. doi: 10.1002/art.38050
80. Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Смирнов А.В., Глазков А.А., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Особенности поражения осевого скелета при раннем псориатическом артрите (исследование РЕМАРКА). Научно-практическая ревматология. 2016;54 (S1):15–19. [Loginova EYu, Korotaeva TV, Smirnov AV, Glazkov AA, Karateev DE, Nasonov EL. Specific features of axial skeletal involvement in early psoriatic arthritis (The REMARCA Trial). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2016;54(Suppl. 1):15–19. (In Russ)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-1S-15-19
81. Губарь Е.Е., Логинова Е.Ю., Коротаева Т.В., Глухова С.И., Насонов Е.Л. Сравнительная характеристика раннего псориатического артрита с поражением и без поражения осевого скелета (субанализ общероссийского регистра пациентов с псориатическим артритом). Научно-практическая ревматология. 2019;57(6):636–641. [Gubar EE, Loginova EYu, Korotaeva TV, Glukhova SI, Nasonov EL. Comparative characteristics of early psoriatic arthritis with and without axial skeleton injury (a subanalysis of the all-Russian registry of patients with psoriatic arthritis). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2019;57(6):636–641. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2019-636-641

82. Eder L, Widdifield J, Rosen CF, Cook R, Lee KA, Alhusayen R, et al. Trends in the Prevalence and Incidence of Psoriasis and Psoriatic Arthritis in Ontario, Canada: A Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(8):1084–1091. doi: 10.1002/acr.23743

83. Wei JC, Shi LH, Huang JY, Wu XF, Wu R, Chiou JY. Epidemiology and medication pattern change of psoriatic diseases in Taiwan from 2000 to 2013: A nationwide, population-based cohort study. *J Rheumatol*. 2018;45(3):385–392. doi: 10.3899/jrheum.170516

84. Eder L, Cohen AD, Feldhamer I, Greenberg-Dotan S, Batat E, Zisman D. The epidemiology of psoriatic arthritis in Israel — a population-based study. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):3. doi: 10.1186/s13075-017-1497-4

85. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Time trends in epidemiology and characteristics of psoriatic arthritis over 3 decades: a population-based study. *J Rheumatol*. 2009;36(2):361–367. doi: 10.3899/jrheum.080691

86. Nossent JC, Gran JT. Epidemiological and clinical characteristics of psoriatic arthritis in northern Norway. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(4):251–255. doi: 10.1080/03009740802609558

87. Egeberg A, Kristensen LE, Thyssen JP, Gislasen GH, Gottlieb AB, Coates LC, et al. Incidence and prevalence of psoriatic arthritis in Denmark: a nationwide register linkage study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(9):1591–1597. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210963

88. Queiro R, Tejón P, Coto P, Alonso S, Alperi M, Sarasqueta C, et al. Clinical differences between men and women with psoriatic arthritis: relevance of the analysis of genes and polymorphisms in the major histocompatibility complex region and of the age at onset of psoriasis. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:482691. doi: 10.1155/2013/482691

89. Queiro R, Sarasqueta C, Torre JC, Tinturè T, López-Lagunas I. Comparative analysis of psoriatic spondyloarthropathy between men and women. *Rheumatol Int*. 2001;21(2):66–68. doi: 10.1007/s002960100135

90. Julià A, Tortosa R, Hernanz JM, Cañete JD, Fonseca E, Ferrándiz C, et al. Risk variants for psoriasis vulgaris in a large case-control collection and association with clinical subphenotypes. *Hum Mol Genet*. 2012;21(20):4549–4557. doi: 10.1093/hmg/dds295

91. Queiro R, Tejón P, Alonso S, Coto P. Age at disease onset: a key factor for understanding psoriatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(7):1178–1185. doi: 10.1093/rheumatology/ket363

Участие авторов: все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации. Анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — О.Г. Артамонова; концепция, дизайн, подготовка текста статьи — А.Э. Карамова; анализ литературы, сбор и обработка материала, написание текста статьи — В.В. Чикин; концепция и дизайн статьи, одобрение окончательной версии статьи — А.А. Кубанов.

Authors' participation: all authors made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, had read and approved the final version before publication. Analysis of literary data, collection and processing of material, preparation the text — Olga G. Artamonova; concept and design of the study and preparation the text — Arfenya E. Karamova; analysis of literary data, collection and processing of material, preparation of the text — Vadim V. Chikin; concept and design of the study, final approval for submission of the manuscript — Alexey A. Kubanov.

Информация об авторах

***Артамонова Ольга Григорьевна** — младший научный сотрудник; адрес: Россия, 107076, Москва, ул. Короленко, д. 3, стр. 6; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3778-4745>; eLibrary SPIN: 3308-3330; e-mail: artamonova_olga@list.ru

Карамова Арфеня Эдуардовна — к.м.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Чикин Вадим Викторович — д.м.н., доцент; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Кубанов Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор, академик РАН; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Information about the authors

***Olga G. Artamonova** — junior research associate; address: 3 bldg 6 Korolenko street, 107076, Moscow, Russia; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3778-4745>; eLibrary SPIN: 3308-3330; e-mail: artamonova_olga@list.ru

Arfenya E. Karamova — MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3805-8489>; eLibrary SPIN: 3604-6491; e-mail: karamova@cnikvi.ru

Vadim V. Chikin — MD, Dr. Sci. (Med.); ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9688-2727>; eLibrary SPIN: 3385-4723; e-mail: chikin@cnikvi.ru

Alexey A. Kubanov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7625-0503>; eLibrary SPIN: 8771-4990; e-mail: alex@cnikvi.ru

Статья поступила в редакцию: 31.08.2022

Принята к публикации: 06.09.2022

Дата публикации: 15.10.2022

Submitted: 31.08.2022

Accepted: 06.09.2022

Published: 15.10.2022