

РОЛЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ФОРМИРОВАНИИ ОТВЕТА В ОСТРУЮ ФАЗУ У БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ РЕЙТЕРА

Л.М. Пасиешвили

Харьковский государственный медицинский университет

Ключевые слова: болезнь Рейтера, острая фаза, ответ иммунной системы.

В настоящее время болезнь Рейтера рассматривают как системное заболевание, которое развивается вследствие внедрения мочеполовой или кишечной инфекции в генетически предрасположенном организме. Наиболее часто ее возникновение обусловлено хламидийной инфекцией (*Chlamydia trachomatis*), которая по данным статистики в 40—60% наблюдений вызывает развитие заболевания [4, 7, 10]. Среди других инфекционных агентов выделяют уреаплазму, иерсинии, сальмонеллы, шигеллы, кампилобактерии и др. [5—8]. Патогенез заболевания связывают с воспалением, возникающим в ответ на антигенное воздействие. В качестве антигенов рассматриваются как сами возбудители, так и хламидийные пептиды, которые образуются во время внутриклеточного цикла [2, 3, 5]. Причем доказано, что в случае хламидийного инфицирования наблюдается индукция синтеза интерферона и резко снижается эффективность фагоцитоза: хламидийная клетка способна вырабатывать антилизосомальные ферменты и препятствует перевариванию фагосомы. Таким образом, фагоцитоз при хламидийной инфекции является незавершенным и приводит к внутриклеточному паразитированию хламидий. Это сопровождается гибелью фагоцитов или накоплением лейкоцитов с незавершенным фагоцитозом, которые выделяют большое количество медиаторов воспаления [12, 13].

Развивающееся воспаление в тканях и, прежде всего органах мочеполовой системы, является источником сенсибилизации организма, а персистенция инфекции может способствовать возникновению аутоиммунного ответа против собственных антигенов хозяина, измененных вследствие воспаления [5, 11].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В условиях стационара обследовано 27 больных с болезнью Рейтера. Группу обследованных составили мужчины в возрасте от 25 до 43 лет и длительностью заболевания до 7 лет. Диагноз верифи-

цировали, оценивая результаты жалоб больных, данных анамнеза, объективного и дополнительных методов исследования. Этиологический фактор заболевания подтверждали при бактериологическом исследовании секрета предстательной железы, проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) или иммуноферментного анализа (ИФА) — у всех больных; при отрицательном результате — путем изучения клеточного и микробного состава суставной жидкости (4 пациента).

Также проводили рентгенологическое исследование пораженных суставов; больных консультировали уролог и офтальмолог.

Биохимическое исследование включало изучение острофазовых показателей и протеинограммы. Одновременно рассмотрены показатели неспецифического клеточного и гуморального иммунитета (фагоцитарное число — ФЧ и фагоцитарный индекс — ФИ, С-РБ) и провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли-альфа — ФНО- α и интерлейкин 1-бета — ИЛ-1 β) — стандартный набор «Протеиновый контур», Санкт-Петербург.

Показатели ПОЛ в сыворотке крови (диеновые конъюгаты — ДК и малоновый диальдегид — МД) исследовали методом Ю.А. Владимирова и А.И. Арчакова [1]. В качестве критериев эффективности АОЗ изучали активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КТ) [9].

Нормативные результаты биохимических и иммунологических констант получены при исследовании 20 здоровых лиц аналогичного пола и возраста.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Практически в большинстве наблюдений диагноз болезни Рейтера не был установлен при первом обращении к врачу (16 человек) и больные на протяжении различного времени (от нескольких месяцев до 2—3 лет) лечились по различным заболеваниям. Наиболее часто устанавливали: реактивный полиартрит (3), ревматоидный артрит

(4), подагру (2) и другие. В девяти случаях болезнь Рейтера обнаружена впервые в стационаре.

Обращало внимание отсутствие полной классической картины заболевания (21 больной). Так, явления уретрита наблюдались у 13 пациентов, полиартрита — у 19, офтальмологические изменения — у 11. Причем офтальмопатии удалось доказать при детальном прицельном опросе 7 больных, так как были отмечены их кратковременность и отсутствие выраженной клинической симптоматики, из-за чего больные не акцентировали на них внимание. Поражений кожи среди обследованных не выявлено, а жалобы на кратковременные боли в области сердца и сердцебиение беспокоили 4 человек. У 23 больных появлению жалоб предшествовал "случайный" половой контакт за 1—2 мес до обращения к врачу; причем появление этой связи отмечено врачами при опросе в 16 наблюдениях. Четыре пациента отрицали возможность такого инфицирования, хотя клинические проявления манифестировали уретрит.

Посев секрета из мочеиспускательного канала дал положительный результат в 11 случаях, но по заключению уролога острый воспалительный процесс подтвержден только у 3 пациентов.

Офтальмопатии проявлялись острым конъюнктивитом (3 пациента), длительность которого не превышала 2—3 дней; иритом (2), иридоциклитом (1) и кератитом (1). К офтальмологическим назначениям прибегали лишь в 3 случаях, поскольку диагноз конъюнктивита был поставлен анамнестически.

Поражение суставов, чаще одностороннее, выявлено у 19 больных: в 9 наблюдениях отмечено поражение коленных и в 3 — голеностопных суставов. Односторонний сакроилеит диагностирован у 6 пациентов, а поражение мелких суставов стоп — у 2. У 7 были поражены суставы верхних конечностей (локтевых или плечевых). При этом в большинстве случаев одновременное повреждение нескольких суставов. Рентгенологические изменения в суставах прослеживались у всех больных, хотя выраженность этих изменений была различной.

Подострое течение миокардита было зарегистрировано у двух пациентов (боль и чувство тяжести в области сердца, сердцебиение, приглушение тонов, систолический шум на верхушке). В двух случаях боли в области сердца носили персистирующий характер, а изменения на ЭКГ были характерны для миокардиосклероза (снижение вольтажа, диффузные изменения в миокарде с развитием неполной блокады правой ножки пучка Гиса — 1 больной).

Активная фаза болезни Рейтера сопровождалась изменениями в клиническом анализе крови: нейтрофильный лейкоцитоз и ускорение СОЭ (в среднем по группе до 45 мм/ч) отмечено во всех наблюдениях.

Результаты острофазовых показателей в среднем по группе увеличились в 3,4 раза, а содержание С-РБ превышало кратность в 3,4 раза (при норме $1,42 \text{ мг/л} \pm 0,04 \text{ мг/л}$; $P < 0,001$).

Лабораторная верификация болезни Рейтера осуществлялась путем постановки ПЦР (положительный результат — в 21 случае); в 3 наблюдениях диагноз был подтвержден при проведении ИФА; в 4 — при исследовании синовиальной жидкости, полученной из пораженного сустава (высокий уровень клеточных элементов с изменением соотношения в пользу нейтрофилов — более 55%; наличие специфических клеток — рагоцитов).

Изучено содержание показателей ПОЛ в сыворотке крови при болезни Рейтера. Показано, что с обострением заболевания отмечается их достоверное повышение, кратность которого в 2,1—2,4 раза по МА и в 3 раза по содержанию ДК превышала контрольные величины. В тоже время активность ферментов антиоксидантной системы была снижена, что привело к уменьшению антиоксидантного потенциала крови (таблица).

Следовательно, активность процесса сопровождается неконтролируемым повышением показателей свободнорадикального окисления и подавлением антирадикальной защиты. Поскольку реакции ПОЛ проходят на клеточной мембране, то участие этих процессов в мембранах клеток им-

Таблица. Показатели системы АОЗ и ПОЛ у пациентов с болезнью Рейтера

Показатель	Группа контроля (n=20)	Больные с БР (n=27)
МА без инициации, мкмоль/л	$7,00 \pm 0,22$	$14,9 \pm 0,72$
МА с инициацией НАДФН ₂ , мкмоль/л	$8,24 \pm 0,23$	$19,6 \pm 0,63$
ДК, мкмоль/л	$9,2 \pm 0,7$	$27,3 \pm 2,7$
СОД, ед. активности за 1 мин в 1 г Нв	$2,21 \pm 0,14$	$1,13 \pm 0,1$
Каталаза, ед. Нв	$322,6 \pm 24,2$	$203,1 \pm 19,8$

мунной системы может служить дополнительным повреждающим фактором.

Исследование иммунологического спектра крови включало подсчет ФЧ и определение ФИ. Так, практически во всех случаях наблюдалось снижение ФЧ, показатель которого более чем в 2,5 раза был ниже нормы (норма — $4,2 \pm 0,3$; $P < 0,001$). Аналогичная закономерность отмечена при определении ФИ ($10,8\% \pm 1,1\%$ при норме $29,2\% \pm 2,1\%$, $P < 0,001$).

Во всех наблюдениях регистрировалось повышение содержания провоспалительных цитокинов, которое в среднем по группе составило ФНО- α — ($121,4 \pm 14,3$) нг/л и ИЛ-1 β ($96,7 \pm 12,5$) нг/л (при норме ($38,7 \pm 2,4$) и ($23,2 \pm 1,14$) нг/л соответственно). При индивидуальном анализе данных показателей отмечена их прямая зависимость от выраженности воспалительной реакции: максимальные величины данных цитокинов зарегистрированы при высокой температурной реакции и лабораторных показателях активности процесса: скорость оседания эритроцитов превышала 45 мм/ч, С-РБ более чем в 4 раза превышали норму, уровень ФНО- α увеличивался до ($152,8 \pm 16,3$) нг/л и ИЛ-1 β до ($126,3 \pm 17,1$) нг/л.

Таким образом, течение болезни Рейтера сопровождается активизацией неспецифического клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также повышением выработки медиаторов воспаления — провоспалительных цитокинов. Наличие прямой корреляционной зависимости между уровнем С-РБ и ФНО- α ($r = +0,52$), С-РБ и ИЛ-1 β

($r = +0,54$) дает основание утверждать о взаимосвязи и взаимообусловленности различных звеньев иммунитета в течение и обострении болезни Рейтера. Эта взаимосвязь (прямая корреляционная зависимость между С-РБ и провоспалительными цитокинами) позволяет использовать определение С-РБ в качестве критерия воспалительного процесса и степени его тяжести, а также косвенно подтверждает запуск специфической системы иммунитета в ответ на развивающееся воспаление.

ВЫВОДЫ

Развитие острой фазы болезни Рейтера связано с активизацией воспалительных механизмов защиты, ответ которых формируется по типу иммунной патологии. Снижение фагоцитарных индекса и числа, а также увеличение С-РБ при болезни Рейтера дает основание подтвердить несостоятельность первого звена защиты — неспецифического иммунитета. Гиперпродукция цитокинов осуществляет запуск специфического звена иммунитета, обуславливая генерализацию процесса. Выраженность иммунных нарушений зависит от степени тяжести патологического процесса и длительности заболевания. Поражение клеточной мембраны усугубляет патологические процессы, развивающиеся при воспалении и тем самым может усиливать изменения в иммунной системе. Полученные результаты обосновывают использование в терапии болезни Рейтера антиоксидантов и иммунокорректирующих средств.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Владимирова Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах.— М.: Наука, 1972.— 252 с.
2. Гамаюнов И.В. Діагностика, патогенез, лікування ураження серця при хворобі Рейтера / Автореф. ...дис. канд. мед. наук.— Луганськ, 2002.— 20 с.
3. Зайцева О.В., Щербакова М.Ю., Самсыгина Г.А. Хламидийная инфекция: новый взгляд на проблему // Тер. архив.— 2001.— № 11.— С. 35—39.
4. Ковалев Ю.Н., Ильин И.И. Болезнь Рейтера.— Челябинск: Вариант-книга, 1993.— 240 с.
5. Ковалев Ю.Н. Болезнь Рейтера.— ЗППП.— 1998.— № 1.— С. 22—24.
6. Савичева А.М. Хламидии и их роль в урогенитальной патологии // *Aqua Vitae*.— 1999.— № 3—4.— С. 13—15.
7. Синяченко О.В., Игнатенко Г.А. Болезнь Рейтера.— Донецк: Изд. Медуниверситета, 2002.— 246 с.
8. Подліна Ю.О. Особливості клініко-лабораторного перебігу, патогенезу та лікування хвороби Рейтера в чоловіків і жінок / Автореф. ...дис. канд. мед. наук.— Луганськ, 2004.— 20 с.
9. Чевари С., Чаба И., Секей Й. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах в клетке и методы определения ее в биологических материалах // *Лаб. дело*.— 1985.— № 11.— С. 678—681.
10. Шульгина И.А., Кравчук О.Е., Базарченко М.М. Висцеральные поражения при болезни Рейтера // Актуальные вопросы ревматологии.— Одесса: Хаджибей, 1999.— С. 109—110.
11. Blander S.I., Amortegui A.G. Interferon-gamma and interleukin-5 production by mice in response to genital infection by the mouse pneumonitis agent of *Chlamidia trachomatis* // *Sex. Transm. Dis.*— 1997.— Vol. 24.— N 1.— P. 38—44.
12. *Leirisalo-Repo V.* Prognosis. Course of disease, and treatment of the spondyloarthropathies // *Rheum. Dis. Clin. Nort Am.*— 1998.— Vol. 24.— P. 737—751.
13. *Parc K.S., Dixon P.B., Richeu C.M., Hook E.W.* Spontaneous clearance of *Chlamydia trachomatis* infection in untreated patients // *Sex. Transm. Dis.*— 1997.— Vol. 24.— N 4.— P. 229—235.

РОЛЬ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ФОРМУВАННІ ВІДПОВІДІ В ГОСТРУ ФАЗУ У ХВОРИХ НА ХВОРОБУ РЕЙТЕРА

Л.М. Пасієшвілі

В роботі наведено результати змін в показниках неспецифічного імунітету та вмісту прозапальних цитокінів при хворобі Рейтера. Показано, що загострення процесу супроводжується пригніченням неспецифічного клітинного імунітету та активацією медіаторів запалення (цитокінів) — ініціаторів запуску специфічної ланки імунітету. Ці обставини дають підставу застосовувати імунокоригувальну терапію.

THE ROLE OF IMMUNE SYSTEM IN THE FORMATION OF ACUTE PHASE RESPONSE IN PATIENTS WITH REITER'S DISEASE

L.M. Pasiyeshvili

In this article the results of changes in nonspecific immunity parameters and pro-inflammatory cytokines levels are shown for patients with Reiter's disease. It is shown that the aggravation of process is accompanied by nonspecific cell immunity depression and activation of inflammation mediators (cytokines). These findings give a ground for administration of immunocorrection therapy.