

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ

© 2018 г. М. О. Журавлева

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Оренбург, Россия

Поступила: 07.05.2018. Принята: 11.06.2018

Проведен анализ иммунного статуса у 150 больных реактивным артритом (РеА) в зависимости от воспалительной активности заболевания. Установлено статистически значимое угнетение Т-зависимых реакций (CD3⁺-, CD8⁺- и CD4⁺), торможение фагоцитарной активности нейтрофилов, повышение содержания в крови провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИФН- γ , ИЛ-8) прямо пропорционально увеличению степени активности заболевания. Повышалось содержание CD20⁺, ЦИК, IgA и Ig M. Отмечается дисбаланс цитокинов и зависимость их концентраций от степени воспалительной активности РеА, с возрастанием которой прямо пропорционально повышается содержание ИЛ6, ФНО- α , ИФН- γ , что следует учитывать в терапии.

Ключевые слова: реактивный артрит, иммунологические особенности, активность

DOI: 10.31857/S102872210002397-1

Адрес: 460000 Оренбург, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Журавлева Мария Олеговна.

Тел.: +79033600498. **E-mail:** M.O.Juravleva@yandex.ru

Автор:

Журавлева М. О., к.м.н., доцент, доцент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Оренбург, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время увеличилась частота возникновения реактивных артритов (РеА), которая составляет 10–41% всех ревматических болезней [1]. Заболеваемость РеА в России в 2016 г. была 65,4 на 100 тыс. населения, а в отдельных областях, например Свердловской, до 943,9. Прирост заболеваемости за год составил 25,9 тыс. [2]. Чаще всего РеА страдают лица молодого и зрелого возраста, у которых он склонен к рецидивированию [3], хронизации, что может приводить к инвалидизации больных, в связи с чем данное заболевание актуально как в медицинском, так и в социальном аспектах. К РеА относят воспалительные негнойные заболевания суставов, развивающиеся вследствие иммунных нарушений, после кишечной или урогенитальной инфекции у генетически пред-

расположенных людей [4, 5]. Заболевание относится к группе спондилоартритов [6]. Патогенез заболевания до конца не изучен, в связи с чем его лечение недостаточно эффективно.

В основе патогенеза РеА лежит дисбаланс цитокинов. Важную роль в эрадикации инфекционных агентов, особенно в случае с внутриклеточными бактериями, играют провоспалительные цитокины Th1 типа, такие как интерферон гамма (ИНФ- α) и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) [7, 8]. В других исследованиях было показано, что при РеА антибактериальный Th1-иммунный ответ (продукция ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-2 и ИЛ-12) снижен в пользу Th2-иммунного ответа (синтез ИЛ-4 и ИЛ-10) [9, 10]. Дисбаланс Th1/Th2 цитокиновой продукции при РеА является объектом многочисленных научных исследований, результаты которых достаточно противоречивы.

Отмечено как повышение активности клеточного иммунитета и необходимость назначения иммуносупрессивной терапии, так и, напротив, понижение активности клеточного иммунитета и назначение иммуностимулирующей терапии. В литературе имеются лишь единичные сообщения о влиянии активности заболевания

на цитокиновый профиль при РеА [8]. Поэтому особенно важно для клиницистов знание иммунологических особенностей РеА при различной воспалительной активности для назначения адекватной терапии.

Исходя из этого, целью данного исследования явилось изучение иммунного статуса больных РеА в зависимости от воспалительной активности заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе Проблемной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» и взрослой поликлиники № 2 ГКБ им. Н. И. Пирогова г. Оренбурга МЗ РФ. Исследование одобрено локальным этическим комитетом, все пациенты подписывали информированное добровольное согласие.

Обследовано 150 больных РеА, средний возраст которых составил $39,7 \pm 12,3$ года, из них 44 мужчин и 106 женщин. Всем было проведено физикальное, лабораторное, рентгенологическое, ультразвуковое, иммунологическое, микробиологическое обследование. Диагноз ставился на основании критериев, принятых на III Международном совещании по РеА в Берлине в 1996 г. Острое течение заболевания наблюдалось у 79 человек (52,6%), хроническое — у 46 (30,71%), затяжное — у 25 (16,7%).

Оценка активности проводилась при помощи индекса BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), DAS28 и ASDAS. Определение активности спондилоартрита основывается на индексах BASDAI и ASDAS. Индекс BASDAI основан на самостоятельном заполнении опросника больными и отражает их субъективные ощущения боли и утренней скованности. Комбинированный индекс ASDAS основан на сочетании субъективных ощущений пациента, и лабораторных показателей системного воспаления (СОЭ или С-РБ). Расчет индекса ASDAS производили по следующей формуле: $0,113\text{ОАЭ} + 0,293\sqrt{\text{СОЭ}} + 0,086\text{Б/ППС} + 0,069\text{УС} + 0,079\text{БСП}$, где ОАЭ — общая оценка активности заболевания пациентом, Б/ППС — боль/припухлость периферических суставов, УС — продолжительность утренней скованности, БСП — боль в спине. Низкая активность по ASDAS (BASDAI) оценивается при значении $< 1,3$ (< 2), умеренная активность — $> 1,3 < 2,1$ (2–4), высокая активность — $> 2,1 < 3,5$ (4–7) и очень высокая активность — $> 3,5$ (> 7).

DAS28, более объективный показатель активности, рассчитывался по формуле: $\text{DAS28} = 0,56\sqrt{\text{ЧБС}} + 0,28\sqrt{\text{ЧПС}} + 0,70\ln\text{СОЭ} + 0,014\text{ОСЗ}$, где ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов, ОСЗ — общее состояние здоровья по мнению пациента.

Преобладали больные с высокой степенью активности (табл. 1). По количеству пораженных суставов пациенты распределились в порядке убывания следующим образом: олиго-, моно- и полиартриты, преимущественно суставов нижних конечностей. В исследование включались больные РеА, не получавшие ранее базисную терапию.

При рентгенологическом исследовании костной патологии периферических суставов в 90% случаев не обнаруживалось. Признаки синовита отмечались при ультразвуковом исследовании у всех обследованных, периартрита более чем у половины. По функциональной недо-

Таблица 1. Общая клиническая характеристика больных РеА

Показатели	Абсолютное число	%
Возраст, годы	$39,7 \pm 12,3$	
Пол:		
мужской	44	29,3
женский	106	70,6
Артрит:		
моно	40	26,7
олиго	72	48,0
поли	38	25,3
Течение:		
острое	79	52,6
затяжное	25	16,7
хроническое	46	30,7
Активность по DAS28:		
Умеренная	20	13,3
Высокая	104	69,3
Очень высокая	26	17,3
Активность по индексу BASDAI:		
умеренная	7	4,7
высокая	98	65,3
очень высокая	45	30,0
Степень функциональной недостаточности:		
I	20	13,3
II	130	86,7

статочности суставов преобладали пациенты с нарушениями способности к трудовой деятельности, но сохранением способности к самообслуживанию.

Иммунологическое исследование включало определение циркулирующих иммунных комплексов, CD3⁺-, CD4⁺-, CD8⁺- Т-лимфоцитов и CD19⁺- В-лимфоцитов в крови больных методом иммунофенотипирования с использованием моноклональных антител («Сорбент», Москва). Определение концентраций ФНО-α, ИФН-γ, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и ИЛ-4 проводилось методом ИФА в сыворотке крови с использованием наборов «Цитокин», ЦИК – методом преципитации с раствором полиэтиленгликоля. Для определения содержания сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G использовали метод радиальной иммунодиффузии в агаровом геле. В качестве контроля использованы параметры 50 здоровых лиц. Статистическую обработку материала выполняли с использова-

нием пакета прикладных программ Statistica 6,0. Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Содержание лейкоцитов в крови пациентов РеА, статистически не отличалось от контрольных значений.

При изучении иммунного статуса больных РеА отмечалось достоверное снижение средних значений CD3⁺-, CD8⁺- и CD4⁺- Т-лимфоцитов у пациентов с РеА (табл. 2). При увеличении активности процесса уровни CD3⁺-, CD8⁺- пропорционально достоверно снижаются. Такое снижение может быть генетически детерминировано, либо индуцировано инфекционным фактором. От увеличения степени воспалительной активности концентрации CD4⁺ и CD3⁺ не значительно снижаются. Установлено, что относительное содержание лимфоцитов было достоверно выше

Таблица 2. Иммунологическая характеристика больных РеА в зависимости от активности

Показатели	Группа контроля	DAS28			ADAS		BASDAI	
		2,6<3,2	3,2–5,1	>5,1	высокая	очень высокая	высокая	очень высокая
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	6,22±0,2	5,93±2,0	5,67±0,33	7,41±0,8**	5,49±0,4	6,19±0,3	5,84±0,3	5,99±0,3
Лимфоциты, ×10 ⁹ /л %	2,19±0,1 35,33±0,6	2,28±0,2 39,36±3,7	2,66±0,5 38,16±1,36*	2,31±0,6 33,5±3,2	3,08±0,9 39,0±1,9*	2,19±0,3 37,06±1,5***	2,75±0,6 37,49±1,6	2,17±0,4 37,48±1,9
CD3 ⁺ -, %	62,61±0,7	54,63±1,8*	52,58±0,9*	51,45±3,1*	54,03±1,8*	51,81±1,1*	53,75±0,6*	50,56±1,4***
CD4 ⁺ -, %	42,12±0,7	36,9±0,1*	37,02±0,8*	37,09±0,6*	37,24±1,1*	36,98±0,9*	36,94±0,9*	37,37±1,1*
CD8 ⁺ -, %	24,24±0,4	23,18±0,6	21,62±0,7***	20,27±0,6***	22,88±0,9	20,89±0,7***	21,62±0,9*	21,48±0,9*
CD20 ⁺ -, %	14,22±0,4	15,72±0,7*	16,53±0,3***	19,0±0,6***	15,56±0,9	17,98±0,7***	16,25±0,8*	18,29±0,9***
Фагоцитарный показатель	59,45±1,1	55,36±1,3*	58,2±1,8	49,18±1,7***	55,33±2,1*	57,28±1,98	57,33±1,7	53,74±2,6***
Фагоцитарный индекс	3,67±0,1	4,0±0,2	7,49±1,4***	4,89±0,3*	4,97±0,4*	7,97±1,8*	5,12±0,3*	9,86±1,1***
Ig G, г/л	12,80±0,4	12,69±0,6	14,71±0,5***	15,69±0,6***	13,91±0,6	14,99±0,8*	14,66±0,3*	14,54±0,9*
Ig M, г/л	1,44±0,04	1,83±0,2*	1,72±0,1*	1,75±0,2*	1,72±0,4	1,72±0,3	1,7±0,1*	1,76±0,4
Ig A, г/л	1,91±0,03	2,05±0,3*	2,67±0,2***	3,82±0,5***	2,2±0,2*	3,09±0,3***	2,59±0,3*	3,04±0,4*
ЦИК, ЕД ОП	67,96±1,1	162,8±25,07*	175,3±10,98*	200,56±31,3*	172,8±15,9*	172,5±16,2*	189,74±11,9*	143,81±15,9***
ФНО-α, пг/мл	3,81±0,34	18,29±0,5*	28,47±2,7***	27,65±1,5***	20,84±0,5*	36,67±0,7***	23,59±2,3*	32,92±1,4***
ИЛ 6, пг/мл	12,9±2,5	17,64±1,1	11,7±0,4**	28,35±0,8***	14,14±0,7	20,66±0,6***	12,95±0,4	19,79±0,6***
ИНФ-γ, пг/мл	24,32±3,37	34,21±1,8*	71,02±12,1***	405,45±90,1***	35,75±4,9*	102,2±2,8***	97,7±50,3	124,8±32,1*
ИЛ 8, пг/мл	25,34±3,84	228,56±56,1*	202,11±46,3*	125,16±45,5*	189,19±31,8*	173,2±64,6*	229,2±54,3*	134,22±42,8***
ИЛ 4, пг/мл	3,35±0,34	1,79±0,01*	7,82±0,46***	42,49±9,8***	1,49±1,2	9,73±0,7***	8,57±0,5*	9,41±0,7*
ИЛ 10, пг/мл	7,70±0,6	18,67±0,5*	13,84±2,8*	16,68±0,4***	7,22±0,5	24,04±0,3***	10,43±2,1	26,19±0,3***

Примечание: - $p < 0,05$: * по сравнению с группой контроля, ** - по сравнению с более низкой степенью активностью, *** - по сравнению с умеренной степенью активности

у больных РеА со II степенью активности, чем у группы контроля. Среднее число лимфоцитов при повышении активности артрита по BASDAI значимо снижается и не отличается от такового у здоровых лиц. Отмечается уменьшение фагоцитарной активности нейтрофилов, так значения фагоцитарного показателя значительно снижаются при I и III степеней активности РеА по DAS28, высокой по ASDAS и очень высокой по BASDAI по сравнению с группой контроля. Обнаружено статистически достоверное повышение содержания CD20⁺, ЦИК, IgM, G, A, что может быть связано с защитой организма от инфекционного агента, а в случае неэффективной элиминации возбудителя может приводить к развитию аутоиммунного компонента.

Содержание в сыворотке крови провоспалительных цитокинов оказалось статистически значимо выше у пациентов с РеА по сравнению с контролем. По мере увеличения степени активности заболевания достоверно увеличивались уровни ИНФ- γ , ФНО- α и ИЛ-6. Причем у последних двух при оценке по DAS28 четкой тенденции не отмечается. Так содержание ФНО- α у больных с очень высокой и высокой степенью активности практически одинаково, а концентрация ИЛ-6 у пациентов со II степенью активности падает до таковой у здоровых лиц, затем при увеличении степени активности значимо растет. Уровень ИЛ-8 у больных РеА достоверно выше, чем у группы контроля, однако при увеличении степени активности он имеет выраженную тенденцию к снижению.

Концентрация ИЛ-10 в крови у пациентов РеА значимо выше (оценка по DAS28), чем у группы контроля. При увеличении степени активности по BASDAI и ASDAS уровень его достоверно растет. При I степени активности артрита по DAS28 отмечается наибольшее содержание ИЛ-10, при II – значительно снижается и при III – достоверно увеличивается. Концентрация ИЛ-4 при I степени активности РеА значимо ниже таковой у здоровых лиц, затем при увеличении степени активности пропорционально достоверно растет, достигая максимума при III степени активности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало достоверное повышение уровней провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИНФ- γ , ИЛ-8) в сыворотке крови больных РеА в сравнении с группой контроля, что указывает на провоспалительный

характер цитокинового профиля [7, 8]. Содержание первых двух высокочисло нарастает при повышении воспалительной активности. Концентрация ИЛ-6 более значимо возрастает при III степени активности РеА. Установлено статистически достоверное превышение содержания в крови противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10) при очень высокой степени активности РеА. Однако концентрации ИЛ-4 в сыворотке больных с I степенью активности артрита значимо снижено по сравнению с группой контроля [8]. В исследовании [8] не было выявлено достоверных различий в содержании цитокинов в зависимости от активности заболевания, в отличие от полученных нами данных, возможно, это связано с большей выборкой больных РеА и делением на группы.

В масштабных клинических исследованиях пациентов с УРеА показано, что повышение титров IgA и IgG периферической крови характерно для данного страдания и является маркером персистенции триггерных инфекционных факторов [11]. Необходимо отметить, что именно IgA выступают в роли аутоантител к различным компонентам тканей макроорганизма [10].

Повышение уровней ФНО- α указывает на возможность применения биологических препаратов в терапии РеА. Имеются единичные указания об эффективности артрофоона и инфликсимаба при РеА [12, 13, 14].

РеА представляет собой неоднородную группу воспалительных заболеваний суставов [8]. Возможно, гетерогенность РеА, влияет на разнонаправленность результатов иммунологических исследований.

Таким образом, изменение иммунного статуса при РеА носило характер угнетения Т-зависимых реакций, гиперпродукции IgA, M, G, ЦИК, торможения фагоцитарной активности нейтрофилов прямо пропорционально увеличению степени активности заболевания, что могло способствовать персистенции инфекции в организме.

Отмечается связь дисбаланса цитокинов с воспалительной активностью РеА. Полученные результаты, указывают на провоспалительный Th1 характер исследованных цитокинов у больных РеА. Однако при высокой активности заболевания увеличивается и содержание в крови противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10). С возрастанием степени активности прямо пропорционально повышается содержание ИЛ-6, ФНО- α , ИНФ- γ , что следует учитывать в терапии РеА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Фоломеева О. М., Галушко Е. А., Эрдес Ш. Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология 2008, 4, 4–14. [Folomeeva O. M., Galushko E. A., Erdes S. F. Prevalence of rheumatic diseases in populations of adult population of Russia and the USA. Rheumatology Science and Practice 2008, 4, 4–14].
2. Балабанова Р. М., Дубинина Т. В., Демина А. Б., Кричевская О. А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015–2016 гг. Научно-практическая ревматология 2018, 56(1), 15–21. [Balabanova R. M., Dubinina T. V., Demina A. B., Krichevskaya O. A. The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015–2016. Rheumatology Science and Practice 2018, 56(1), 15–21].
3. Hannu T. et al. Reactive arthritis or postinfectious arthritis? Best Pract Res Clin Rheumatol. 2006, 20(3), 419.
4. Kwiatkowska B., Filipowicz-Sosnowska A. Reactive arthritis. Pol Arch Med Wewn. 2009, 119(1–2), 60–5.
5. Carter J. D., Hudson A. P. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. Rheum. Dis. Clin. North Am. 2009, 35(1), 21–44.
6. Kim T. H., Uhm W. S., Inman R. D. Pathogenesis of ankylosing spondylitis and reactive arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2005, 17(4), 400–5.
7. Chou C. T., Huo A. P., Chang H. N. Cytokine production from peripheral blood mononuclear cells in patients with ankylosing spondylitis and their first-degree relatives. Arch. Med. Res. 2007, 38(1), 190–195.
8. Гапонова Т. В., Лила А. М., Шемеровская Т. Г., Захарова Г. А., Масляева Т. Н. Изучение цитокинового статуса больных реактивным артритом Медицинская иммунология 2008, 2, 167–172. [Gaponova T. V., Lila A. M., Shemerovskaya T. G., Zakharova G. A., Maslyayeva T. N. Investigation of cytokine profile in patients with reactive arthritis. Med. Immunol., 2008, 10(2–3), 167–172].
9. Mertz Andreas K. N., Wu Peihua, Sturmiolo Tiziana, et al. Multispecific CD4⁺ T Cell Response to a Single 12-mer Epitope of the Immunodominant Heat-Shock Protein 60 of Yersinia enterocolitica in Yersinia-Triggered Reactive Arthritis: Overlap with the B27–Restricted CD8 Epitope, Functional Properties, and Epitope Presentation by Multiple DR Alleles. J Immunol 2000, 164, 1529–1537.
10. Locht H. et al. Characterisation of autoantibodies to neutrophil granule constituents among patients with reactive arthritis, rheumatoid arthritis, and ulcerative colitis. Ann Rheum Dis. 2000, 59(11), 898–903.
11. Melles H. H., Colombo S., Linhares I. M. Evaluation of parameters for laboratory diagnosis of genital female infection by Chlamydia trachomatis. Rev Soc Bras Med Trop. 2000, 33(4), 355–61.
12. Журавлева М. О. Изменения содержания цитокинов у больных реактивным артритом при терапии потенцированными антителами к фактору некроза опухоли-α. Российский иммунологический журнал 2017, 11(20), 2, 310–312. [Zhuravleva M. O. Changes in cytokine content in patients with reactive arthritis in therapy with potential antibodies to tumor necrosis factor-α. Russian journal of immunology 2017, 11(20), 2, 310–312].
13. Meador R., Hsia E., Kitumnuaypong T., Schumacher H. R. TNF involvement and anti-TNF therapy of reactive and unclassified arthritis // Clin. Exp. Rheumatol., 2002, 20, 6, 130–134.
14. Gill H., Majithia V. Successful use of infliximab in the treatment of Reiter's syndrome: a case report and discussion. Clin Rheumatol. 2008, 27(1), 121–3.

IMMUNOLOGICAL FEATURES OF REACTIVE ARTHRITIS
DEPENDING ON THE INFLAMMATORY ACTIVITY

M. O. Zhuravleva

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Received: 07.05.2018 Accepted: 11.06.2018

The analysis of the immune status in 150 patients with reactive arthritis (ReA) depending on the inflammatory activity of the disease was carried out. A statistically significant inhibition of T-dependent reactions (CD3⁺-, CD8⁺- and CD4⁺), inhibition of neutrophil phagocytic activity, increase in blood proinflammatory cytokines (TNF-α, IFN-γ, IL-8) is directly proportional to the increase in the degree of disease activity. Increased content of CD20⁺, CIC, IgA and Ig M. There is an imbalance of cytokines and the dependence of their concentrations on the degree of inflammatory activity of ReA, with an increase in which the content of IL-6, TNF-α, IFN-γ increases in direct proportion, which should be taken into account in the therapy.

Key words: reactive arthritis, immunological features, activity

Author:

Zhuravleva M. O., ☒ Ph.D., associate Professor, associate Professor of polyclinic therapy Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia
460000 Orenburg, Orenburg State Medical University. Phone: +79033600498. E-mail: M.O.Juravleva@yandex.ru.