DOI 10.26886/2523-6946.1(2)2018.4

UDC 616.72-002.77-08-02

THE REITER'S DISEASE: AN UPDATE IN ETIOLOGY AND PATHOGENESIS

Gleb Bondarenko, PhD, MD, Professor

State organization "Institute of Dermatology and Venereology of National Academy of medical sciences of Ukraine", Ukraine, Kharkov

The subject of the study is the etiology and pathogenesis of Reiter's disease. The aim of the work is to present modern data on the causes of this disease. The modern literary data, and also results of clinical and laboratory investigations made in Institute of Dermatology and Venereology of National Academy of medical sciences of Ukraine dedicated of analysis of an etiology, pathogenesis and epidemiology of Reiter's disease are presented in the article. The results of investigations demonstrated a capability of dissemination Chlamydia trachomatis from genitourinary system together with monocytes of a peripheral blood in joints are submitted. In the article the data about level of cytokines of mononuclear cells of peripheral blood and synovial fluid in patients with Reiter's disease with chlamydial etiology are submitted.

Key words: *Reiter's disease, reactive arthritis, Chlamydia trachomatis, etiology, pathogenesis.*

Г. М. Бондаренко, доктор медицинских наук, профессор. Болезнь Рейтера: современные взгляды на этиологию и патогенез / Государственное учреждение "Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины", Украина, Харьков

Предмет исследования – этиология и патогенез болезни Рейтера. Цель работы – представить современные данные о

причинах этого заболевания. В статье приведены современные литературные данные, а также результаты клинико–лабораторных исследований, проведенных в Институте дерматологии и венерологии НАМН Украины, посвященных изучению этиологии, патогенеза и распространенности болезни Рейтера. Приведены результаты исследований, доказывающие гематогенный путь диссеминации *Chlamydia trachomatis* в моноцитах периферической крови из первичного очага в мочеполовой системе в другие органы и системы. Представлены результаты изучения уровня цитокинов в моноцитах периферической крови и синовиальной жидкости у пациентов с болезнью Рейтера хламидийной этиологии.

Ключевые слова: *болезнь Рейтера, реактивные артриты, Chlamydia trachomatis, этиология, патогенез.*

Введение. Болезнь Рейтера – хроническое заболевание, склонное к рецидивам, характеризующееся одновременным поражением мочеполовой системы, суставов, глаз, а также нередко кожи, слизистых оболочек и внутренних органов.

Первые упоминания у классической триаде относятся к концу XVI века, сделанные одним из врачей Христофора Колумба после возвращения из второго плавания к берегам Америки. В 1916 году немецкий военный врач N. Reiter описал случай сочетания негонококкового уретрита, полиартрита и конъюнктивита после перенесенной дизентерии, назвав его “*spirochaetosis arthritica*”. За 2 недели до публикации N. Reiter во Франции появилась статья N. Fiessinger и E. Leroy, наблюдавших сочетанные поражения уретры, суставов и глаз у французских военнослужащих во время эпидемии дизентерии. После этого данный синдром получил название

“синдрома Рейтера-Фесинджера-Леруа” или уретроокулосиновииального синдрома, что до сегодняшних дней закрепилося в мировой литературе.

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) узаконен термин “болезнь Рейтера”, отнесенный к рубрикам М 02.3 “Другие венерические болезни” и “Инфекционные артропатии”.

Предмет исследования – этиология и патогенез болезни Рейтера.

Цель работы – представить современные данные о причинах этого заболевания.

Точных данных о заболеваемости болезнью Рейтера нет. Однако, очевидно, что БР в настоящее время является одним из самых частых видов острых артритов у мужчин и женщин молодого возраста, хотя описаны случаи заболевания у детей и лиц пожилого возраста. Большинство авторов-венерологов сообщают, что среди больных негонококковыми уретритами мужчин болезнь Рейтера регистрируется в 1-4 % случаев. Группа экспертов ВОЗ утверждает, что примерно 10 % больных с хламидийной инфекцией мочеполовых органов могут иметь поражение суставов, глаз и сердца. По нашим расчетам в Украине заболеваемость БР составляет примерно 5 случаев на 100000 населения.

Соотношение мужчин и женщин, больных БР, составляет по разным данным от 1:2 до 1:100 [1, 20]. По данным И.И. Ильина и Ю.Н. Ковалева, это дает основание предположить генетически обусловленную связь с полом, передающуюся, по-видимому, по отцовской линии по рецессивному типу [2]. Bas S. и соавт. [7] считают, что большая частота БР у мужчин связана, возможно, с меньшим по сравнению с женщинами уровнем гуморального иммунного ответа на хламидийный антиген. Однако другие авторы полагают, что различие

заболеваемости мужчин и женщин объясняется недостатками диагностики, а также тем, что многие большие группы больных БР наблюдались в военных госпиталях.

По нашему мнению, связь БР с полом нам кажется доказанной. Для всех ревматических болезней характерен половой диморфизм. Это возможно связано с различным гормональным статусом больных, который проявляется как в частоте встречаемости БР у мужчин и женщин (подобная картина наблюдается и у детей), так и более легком течении БР у женщин.

В институте дерматологии и венерологии НАМН Украины было проведено наблюдение 203 больных БР. При этом, общее соотношение мужчин и женщин было 1,8:1. Однако, при распределении больных по возрастным категориям соотношение женщин и мужчин отличалось от средних цифр. Так, в возрастной группе 14–20 лет соотношение мужчин и женщин было 4,7:1, и по мере увеличения возраста этот показатель уменьшался: в возрастной группе 31–40 лет соотношение составило 1,43:1, а в группе 41–50 лет – 0,95:1. Очевидно, что возрастные гормональные изменения у женщин, сопровождающиеся остеопорозом, приводят к большей частоте болезни Рейтера у женщин в возрастной группе старше 41 года.

Большинство авторов рассматривают БР как полиэтиологическое заболевание с наследственной предрасположенностью. Развитие болезни обусловлено иммунопатологическими факторами, связанными с нарушением иммунного распознавания у лиц, имеющих антиген HLA-B27. Этот антиген относится к I классу антигенов главного комплекса гистосовместимости, которые выявляют на поверхности большинства клеток организма, в том числе лимфоцитов, и участвуют в реализации иммунного ответа. Ассоциация HLA-B27

различна среди разных видов спондилоартропатий: от 50 % при псориатическом до 80 % при реактивных артритах (в том числе БР) и более 95 % при первичном анкилозирующем спондилите [15]. При артритах, вызванных возбудителями рода *Yersinia*, *Salmonellae*, *Shigellae*) частота HLA-B27 колеблется от 22 до 80%. Ассоциация HLA-B27 и болезни Рейтера составляет по данным разных авторов 40-50 % [20].

HLA-B27 распространен повсеместно в мире, однако его частота разнится в различных популяциях населения. Так, у коренных жителей северных районов земного шара HLA-B27 превалирует (20-50 %), в то время как практически отсутствует у коренных жителей Полинезии [15]. Среди населения западной и южной Европы частота обнаружения HLA-B27 низкая (2-6 %). Среди славянских народов частота HLA-B27 составляет 7-14 %.

Как нам представляется, теории, объясняющие взаимодействие HLA-B27 и БР, еще недостаточно обоснованы, так как не объясняют, например, почему поражаются преимущественно суставы нижних конечностей, если HLA-B27 присутствует на поверхности всех нуклеарных клеток организма, или почему БР все-таки развивается у 50-60 % B-27–негативных больных.

Доказательством этого является развитие БР у лиц, в фенотипе которых нет гена B27. Правда при этом у них обнаруживаются другие антигены системы HLA (B7, B22, B35, B42, B60 и др.), перекрестно реагирующие с B27. На сегодняшний день известно, по крайней мере, 20 серотипов антигена B27, при этом связь с артритами прослеживается только у 7 из них [21]. Более вероятно, что HLA-B27 не играет прямой роли в развитии болезни, но тесно связан с геном иммунного ответа и может являться важным фактором изучения распространенности болезни Рейтера в различных регионах мира.

Многочисленные клинические наблюдения свидетельствуют о том, что развитию венерической формы болезни Рейтера (БР) предшествует урогенитальная инфекция. При этом роль *C. trachomatis*, как основного этиологического фактора при БР не вызывает сомнений.

Имеются данные об этиологической роли в развитии БР и таких возбудителей заболеваний, передающихся половым путем как микоплазмы (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*). Триггерными агентами кишечной формы болезни Рейтера являются бактерии рода *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* и *Campylobacter*.

Кроме того, возбудителей ИППП, в том числе и болезни Рейтера, обнаруживают и при других заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Например, при ревматоидном артрите, первичном анкилозирующем спондилоартрите, ювенильном артрите. Однако частота выявления хламидий и микоплазм в урогенитальном тракте этих больных обычно не превышает таковую в популяции больных без заболеваний суставов. Поэтому рассматривать эти инфекции в качестве триггерных на фоне современных данных об их этиопатогенезе нельзя.

Частота выявления *C. trachomatis* в урогенитальном тракте при БР колеблется от 32 % до 100 %. При этом, эти различия часто связаны с уровнем чувствительности способов диагностики и от приема антибиотиков пациентами до проведения исследования.

В исследованиях, проведенных в Институте дерматологии и венерологии было проведено обследование большой группы больных БР. При этом наиболее часто выявлялась *Chlamydia trachomatis* - 188 (92,6 %) больных и *Ureaplasma urealitycum* – 54 (26,6 %). При этом хламидийная моноинфекция была обнаружена у 139 (68,5 %) больных, смешанная хламидийно–уреаплазменная у 16,3 %

хламидийно–трихомонадная – у 3,9 %, хламидийно–гонорейная – 0,5 %. Сочетание трех ИППП при болезни Рейтера наблюдалось у 7 человек. Уреаплазменная моноинфекция была обнаружена лишь у 5,9 % больных БР. При этом в 20,7 % случаев выявлялась смешанная (с *U. urealitycum*) урогенитальная инфекция. Чаще всего (16,3 %) диагностировалась смешанная хламидийно–уреаплазменная мочеполовая инфекция. При анализе выявляемости различных урогенитальных возбудителей и их комбинаций у мужчин и женщин следует отметить большую выявляемость хламидийной моноинфекции у женщин, а также большую частоту смешанной хламидийно–уреаплазменной мочеполовой инфекции у мужчин.

Об инфекционной (урогенитальной) этиологии болезни Рейтера свидетельствует обнаружение антител и антигенов хламидий в суставной жидкости и периартикулярных тканях пораженных суставов.

Впервые это удалось J. Schachter и соавт. в 1966 году, которые выделили хламидии из пунктата суставов у 4 больных [18]. В 1973 году Шаткин А. А. и И. И. Мавров изолировали хламидии из суставной жидкости путем адаптации хламидий к эпителиальным клеткам оболочек куриных эмбрионов у 1 из 4 больных, при этом у 2 больных были неидентифицированные образования, похожие на хламидии [6]. Штаммы хламидий AP-23 и CP-1 были идентифицированы и изучены в сравнении с другими штаммами хламидий. Была получена экспериментальная модель хламидийного артрита, и установлено, что при внутрисуставном введении хламидий (штаммы AP-23 и CP-1) у подопытных животных возникает хронический артрит, сопровождающийся появлением в синовиальной жидкости и синовиальной оболочке хламидий до 18-20-го дня после заражения. Патоморфологические изменения, выявляемые при динамическом изучении срезов суставных тканей, пораженных патологическим

процессом, были сходными с хроническими артритами при БР у людей. При этом этим авторам удалось доказать, что так называемые “суставные” штаммы хламидий отличаются по своим биологическим, генетическим и морфологическим свойствам от штаммов, выделенных из уретры при отсутствии артрита. Это положение в определенной степени объясняет развитие БР не у всех больных урогенитальным хламидиозом, а только у 1-4 %.

Nanagara R. и соавт. [16] обнаружили хламидии в 6 образцах синовиальной ткани и 2 образцах синовиальной жидкости у больных как с острыми, так и с хроническими формами хламидийных артритов. При этом были обнаружены aberrantные формы хламидий со сниженным синтезом MOMP и LPS, даже после проведенных курсов антибиотикотерапии (1 месяц терапии доксициклина гидрохлоридом).

Ряд исследователей обнаруживали хламидийные ДНК и РНК в синовиальной жидкости и синовиальных тканях.

В исследованиях Панасюка А. Ф. и соавт. была показана возможность инфицирования хламидиями клеток соединительной ткани, в частности хондроцитов суставного хряща и фибробластов кожи человека [5]. Инфицирование культур хондроцитов суставного хряща и фибробластов кожи человека проводили *in vitro* экспериментальным штаммом хламидий CP-1, серийно пассированным в желточных мешках куриных эмбрионов. Оценка результатов проводилась методом прямой иммунофлуоресценции.

Inman R. D. и Chiu B. в 1998 году представили экспериментальную модель хламидийного артрита [13]. Исследования проводились на лабораторных крысах типа Lewis. Клеточные культуры синовицитов, взятые из коленных суставов этих лабораторных животных, были культивированы с *Chlamydia trachomatis*, при этом наблюдался выраженный фагоцитоз последних. Далее зараженные клетки вводили

здоровым животным интраартикулярно и внутримышечно. Используя иммунофлюоресцентную методику, хламидийные антигены были обнаружены в синовиальной ткани, печени и селезенке всех 12 крыс через 7 дней после внутрисуставного заражения. Через 50 дней хламидии были обнаружены в 9 из 12 препаратах селезенки и печени, и только в 1 препарате синовиальной ткани. При внутримышечном введении не было диагностировано ни одного случая артрита при отрицательных результатах исследования на хламидийный антиген синовиальной ткани, печени и селезенки.

В последние годы в качестве инфекционного агентов, вызывающих болезнь Рейтера, стали рассматривать генитальные микоплазмы. Урогенитальные микоплазмы широко распространены и часто являются причиной или ассоциируют с различными воспалительными заболеваниями мочеполовой системы. Микоплазмы обнаруживают в половых органах и синовиальной жидкости больных БР и их половых партнеров. Вместе с тем, другие авторы отрицают возможность микоплазменной природы БР (Ковалев Ю. Н., Ильин И. И., 1993; Calin A., 1998) [2, 20]. Указанные авторы аргументируют свое мнение следующими фактами: микоплазмы обладают “слабыми” антигенными свойствами (так как не имеют клеточной стенки) и вряд ли могут запустить иммунопатологический процесс в организме.

Проводились эксперименты по индукции микоплазменных артритов на лабораторных животных. Colle B. C. и соавт. [10] получили экспериментальный уреоплазменный артрит, сочетающийся с конъюнктивитом и уретритом. Экспериментальное моделирование показало, что уреоплазмы могут быть причиной хронического артрита, способного персистировать в течение нескольких месяцев или лет. Патологический процесс при этом имеет склонность к спонтанным ремиссиям.

Следует подчеркнуть, что если микоплазменная этиология БР вызывает сомнения у некоторых исследователей, то бесспорным признается тот факт, что сочетание микоплазм с другими инфекциями (хламидиоз) значительно повышает риск возникновения БР.

Природа факторов, представляемых хозяином и окружающей средой для типичного цикла хламидий неизвестна. Однако отклонения от типичного цикла в значительной степени соответствуют изменениям в ростковых условиях, включающих присутствие антибиотиков, факторов некроза клетки–хозяина и отклонениям в количестве необходимых питательных веществ [8]. Эти факторы задерживают созревание ретикулярных телец (РТ), ингибируют их дифференциацию в элементарные тельца (ЭТ) и выражаются в появлении атипичных форм хламидий большого размера, именуемых “персистирующая инфекция”.

Механизмом, препятствующим редифференциации РТ в ЭТ, является действие особого спектра цитокинов, ведущее к дефициту компонентов и/или блокаде синтеза белков наружной мембраны ЭТ хламидий под влиянием факторов, способствующих персистенции. К этим факторам относятся: низкие концентрации γ -интерферона, фактор некроза опухолей– α , дефицит эндогенного триптофана, дефицит ионов кальция и другие.

У персистирующих микроорганизмов изменена не только морфология, но и экспрессия ключевых хламидийных антигенов. У атипичных форм отмечается уменьшение синтеза основных структурных компонентов клеточной стенки – MOMP, белка клеточной стенки с молекулярной массой 60 кД и липополисахарида наружной мембраны. На этом фоне идет непрерывный синтез белка теплового шока с молекулярной массой 60 кД (HSP 60). HSP 60 ведет к антигенной перегрузке организма и запуску вторичного гуморального

иммунного ответа с гиперпродукцией IgG и IgA; к активации реакции гиперчувствительности замедленного типа, обуславливая инфильтрацию слизистых оболочек лимфоцитами и моноцитами; к стимуляции запуска аутоиммунного перекрестного ответа, так как является подобием белка эукариот; эффекту теплового шока у клетки-хозяина, стимуляции стресс-реакции у микроорганизма, проявлением которой является остановка клеточного цикла на стадии РТ.

Исследования неспецифического иммунитета у пациентов с БР позволили установить угнетение клеточного иммунитета: уменьшение количества Т-лимфоцитов при незначительном увеличении В-лимфоцитов, увеличение уровня иммуноглобулинов классов А, М, G и циркулирующих иммунных комплексов, нарушение интерферонпродуцирующей функции клеток периферической крови (угнеталась выработка эндогенных α - и γ - интерферонов).

Доказательством участия иммунных реакций в развитии БР является наличие циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), возникающие в организме в ответ на длительное антигенное раздражение при персистирующей инфекции. ЦИК приводят к активации комплемента и оказывают хемотаксическое действие на лейкоциты. Под влиянием гидролаз лейкоцитов и лимфокинов происходит демаскировка антигенов простаты и серозных оболочек. В настоящее время существуют доказательства антигенного сродства между различными микроорганизмами, вызывающими реактивные артриты. Так, обнаружены ЦИК, содержащие антитела к липополисахариду клеточной стенки грамотрицательных кишечных бактерий [17]. Сходные липополисахариды обнаружены также у сальмонелл и хламидий, что, возможно, объясняет кажущуюся полиэтиологичность БР.

В патогенезе БР существенную роль играют нарушения обменных процессов. В исследованиях И. И. Маврова было показано значительное увеличение уровня клеточного кальция в эритроцитах на фоне нормального содержания в сыворотке крови, и его уменьшения в лимфоцитах. Нарушения кальциевого обмена при длительном течении процесса носят необратимый характер, что способствует развитию различных поражений опорно-двигательного характера [4]. Изменение содержания кальция может оказывать влияние как на иммунные процессы, так и на динамику суставных поражений.

Клиническая картина БР разворачивается на фоне дисбаланса оксидантного гомеостаза организма. Основой биохимического механизма повреждения межучного вещества соединительной ткани, в частности, при заболеваниях суставов, является специфическое действие протеаз на биологические субстраты. Избыточная протеолитическая активность при ревматических заболеваниях приводит к разрушению хрящевого матрикса, других суставных тканей, эластических волокон сосудов, кожи и внутренних органов.

Многие вопросы патогенеза БР изучены недостаточно. Одним из центральных малоизученных патогенетических аспектов БР является путь распространения хламидий из мочеполовых органов в суставы.

Первое предположение о гематогенном переносе возбудителя из гениталий в суставы и другие органы были высказаны Harkness A.N. еще в 1950 году. Однако, из-за отсутствия данных о возбудителе и адекватных методов диагностики эти исследования так и остались предположениями. Другие авторы предполагали лимфогенный путь передачи инфекции. Но последующие исследования Шаткина А.А. и Маврова И.И. (1983) показали, что уретрогенные штаммы хламидий, в отличие от венерической лимфогранулемы, не являются

лимфотропными, и, следовательно, лимфогенная диссеминация не имеет первостепенную роль [6].

И только в последние годы, в связи с появлением высокочувствительных и специфичных методов молекулярной диагностики (полимеразная цепная реакция), появилась возможность изучения этиопатогенеза болезни Рейтера на качественно новом уровне. Schmitz E. и соавт.[19] на культуре моноцитов периферической крови *in vitro* показали возможность персистенции *C. trachomatis* в моноцитах (исследовалось методом ПЦР), при этом инфекция была непродуктивной, при сохраненной экспрессии белков клеточной стенки MOMP и LPS. В работах Beutler A.M. et al. были обнаружены включения *Chlamydia trachomatis* в моноцитах / макрофагах в синовиальной ткани больных реактивными артритами [9].

При электронно-микроскопическом исследовании препаратов маточных труб при хламидийном сальпингите были обнаружены элементарные тельца хламидий в моноцитах и в просвете сосудов микрогемодиализного русла (Г. И. Мавров, 1996).

В отделении венерологии Института дерматологии и венерологии НАМН Украины при обследовании 42 больных венерической формой болезни Рейтера до начала лечения у 16 больных (38,1 %) в моноцитах периферической крови обнаружена ДНК *Chlamydia trachomatis* [3]. При этом большинство больных *ПЦР-позитивной группы* были с хронической или с хронической рецидивирующей формой БР (14 человек из 16). Средняя продолжительность заболевания составила $58,4 \pm 4,2$ месяца. И наоборот, 38,6 % больных *ПЦР-негативной группы* (10 человек из 26) составили больные с острой и подострой формами БР.

По нашему мнению это объясняется тем, что при острой и подострой формах БР длительность диссеминации хламидийной инфекции из мочеполовой системы относительно непродолжительна. Также возможно, что количество микроорганизмов в моноцитах также невелико, что не позволяет определить их с помощью существующих методов диагностики.

При хронической или хронической рецидивирующей форме БР периодические рецидивы болезни могут быть связаны как с активацией урогенитальной инфекции и как следствие новой волной диссеминации хламидий в суставы, так и с активацией персистирующей хламидийной инфекции внутри суставов, вызванной разного рода “стрессовыми” иммунологическими воздействиями. В результате, вероятно, происходит выделение в кровяное русло значительно большего количества хламидий из различных очагов предшествующих диссеминаций. Это позволяет их диагностировать у большинства больных с данными формами болезни Рейтера.

Моноциты периферической крови выполняют важнейшую функцию в неспецифическом иммунном ответе макроорганизма благодаря их фагоцитарной и микробицидной активности. Хламидии, как любые другие внутриклеточные микроорганизмы, при их фагоцитозе вызывают ответную иммунную реакцию. Известно, что при урогенитальном хламидиозе, как и при любом другом инфекционном заболевании, *Chlamydia trachomatis* выступают в роли пускового антигена, активирующего CD4+ Т-хелперы, которые продуцируют большое количество цитокинов. Значительная часть покровных синовиальных клеток являются активными фагоцитами, способными захватывать инфекционный материал, циркулирующий в крови и протекающий через синовиальную мембрану. При контакте Т-лимфоцитов с бактериальным антигеном в суставе, они

активируются, вырабатывая цитокины, которые контролируют воспаление и деструкцию тканей в суставе.

В исследованиях, проведенных в Институте дерматологии и венерологии НАМН Украины, было проведено изучение уровня цитокинов (ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-1 β , -4, -6) в моноцитах периферической крови и синовиальной жидкости у 21 пациента с болезнью Рейтера хламидийной этиологии. Выявлено превышение цитокиновой активности периферической крови по сравнению с синовиальной жидкостью. Установлен доминирующий Th-2 тип реагирования иммунной системы больных БР и угнетение Th-1-звена.

Поскольку иммунитет при хламидийной инфекции требует клеточного ответа типа Th-1 (выработка γ -интерферона, ИЛ-10, ИЛ-2), то вероятно, одновременное наличие высоких уровня активности Th-2 звена Т-лимфоцитов указывает на недостаточный Th-1 ответ на хламидии, что может приводить к персистенции хламидий в суставе.

Суставы являются поверхностными структурами и в связи с этим часто подвергаются микротравматизации, приводящей к незначительно выраженным воспалительным изменениям с поступлением в суставную полость компонентов плазмы и реакцией на них синовиальных клеток. Значительная часть покровных синовиальных клеток (синовициты А) являются активными фагоцитами и способны захватывать инфекционный или любой другой антигенный материал, циркулирующий в крови, протекающий через синовиальную мембрану. Очевидно, что в крупных суставах и суставах, выполняющих опорную функцию весовой нагрузки (нижние конечности и позвоночник), а также подвергающихся незначительным травмам, степень захвата антигенного материала будет больше. Соответственно, уровень поступления клеточных элементов крови будет выше в воспаленные суставы. Эти факторы могут объяснить то,

что при БР поражаются в основном крупные суставы нижних конечностей и позвоночник, а также развитие воспалительного процесса в суставах, ранее подвергшимся травматизации. Таким образом, сустав можно рассматривать как потенциальный очаг местной антигенной стимуляции.

Существуют и другие гипотезы, объясняющие возникновение болезни Рейтера. Так, при исследованиях, посвященных распознаванию HSP 60 Т-клетками, обнаружено, что, HSP 60, выделенный у *C. trachomatis*, был практически идентичен HSP 60 *C. pneumoniae*. Поскольку инфекция, вызываемая *C. pneumoniae*, широко распространена, у большинства больных, впервые инфицированных *C. trachomatis*, иммунная система уже будет сенсibilизирована для ответа на HSP 60 *C. trachomatis* благодаря предыдущему инфицированию *C. pneumoniae* [11]. Это в определенной степени подтверждается исследованиями клинического течения трахомы в эндемичных районах. Ранние стадии трахомы при первичном заражении характеризовались относительно слабыми клиническими симптомами, в то время как у людей старшего возраста, перенесших повторное инфицирование, обнаруживались осложнения в виде рубцов роговицы и слепоты при малом проценте выделения культуры хламидий из пораженных тканей. При реактивных артритах в редких случаях в анамнезе имеется предшествующая симптоматическая инфекция уrogenитального тракта, однако возможно предшествующее инфицирование *C. pneumoniae*, которое может быть сенсibilизирующим событием. Однако эти данные еще являются предметом исследования.

С другой стороны, возможно перекрестное реагирование по типу “молекулярной мимикрии” между HSP60 *C. trachomatis* и человеческим HSP60, который может распознаваться Т-клетками человеческого

организма как аутоантиген вследствие схожести их структуры. Непосредственно в пораженном суставе это может приводить к аутоиммунному процессу разрушения суставных тканей. Эти исследования также находятся в стадии разработки.

Еще один из возможных механизмов персистирующей инфекции был показан в работах Jendro M.C. и соавт. и Geng Y. И соавт.[12, 14]. В этом исследовании на клеточной культуре клеток человеческих моноцитов/макрофагов было показано, что инфицированные *Chlamydia trachomatis* макрофаги могут не только стимулировать образование Т-клеток, но и вызывать их апоптоз (запрограммированная гибель клетки). Ранее этот механизм был описан только для вирусов, в частности для вируса иммунодефицита человека. Авторы предполагают, что выявленное угнетение Т-клеточного иммунитета путем апоптоза может приводить к развитию персистирующей хламидийной инфекции, в частности при хламидийных артритах.

Выводы. Таким образом, многие патогенетические аспекты болезни Рейтера на сегодняшний день являются неизученными и требуют дальнейший исследований. Без глубокого изучения этих аспектов невозможно эффективное лечение и профилактика болезни Рейтера.

Литература:

1. Агабабова Э. Р. Реактивные артриты. Некоторые вопросы теории и практики // Тер. архив. -1991. -№5. –С.8-12.
2. Ковалев Ю. Н., Ильин И. И. Болезнь Рейтера. Челябинск: Вариант-книга, 1993. - 240 с.
3. Мавров Г. И., Бондаренко Г. М., Кондакова А. К., Федец О. И. Обнаружение ДНК *Chlamydia trachomatis* в моноцитах

периферической крови при болезни Рейтера // Журн. дерматол. венерол. -2003. -№1(19). –С.54-57.

4. Мавров И. И., Гончаренко М. С., Кондакова А. К., Клетной А. Г. О нарушении кальциевого обмена при болезни Рейтера // Вестн. дерматол. венерол. -1989. -№8. –С.7-9.

5. Панасюк А. Ф., Солдатова С. И., Шубин С. В. и др. О патогенетических аспектах урогенных артритов, ассоциированных с хламидиями: возможность микроорганизма размножаться в клетках суставного хряща //Тер. архив. -1998. -№5. –С. 45-48.

6. Шаткин А. А., Мавров И. И. Урогенитальные хламидиозы. К: Здоров'я, 1983. - 200 с.

7. Bas S., Scieux C., Vischer T. L. Male sex predominance in *Chlamydia trachomatis* sexually acquired reactive arthritis: are women more protected by anti-chlamydia antibodies?// Ann. Rheum. Dis. -2001. -№60(6). –P.605-611.

8. Beatty W. L., Morrison R. P., Byrne G. I. Persistent chlamidia: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis // Microbiol. Rev. -1994. - № 58(4). –P. 686-699.

9. Beutler A. M., Schumacher H. R., Whittum-Hudson J. A. et al. In situ hybridization for detection of inapparent infection with *Chlamydia trachomatis* in synovial tissue of patient with Reiter's syndrome // Am. J. Med. Sci.-1995. –Vol. 310. –P.206-213.

10. Colle B. C., Casselle Y. H. Experimental arthritis // Arch. Rheum. -1979. -Vol.12. –P.22.

11. Gaston J.S.H. Immunological basis of *Chlamydia* induced reactive arthritis // Sex. Transm. Inf. -2000. –Vol.76. –P.156-161.

12. Geng Y., Shane R. B., Berencsi K. et al. *Chlamydia pneumoniae* inhibits apoptosis in human peripheral blood mononuclear cells through induction of IL-10 // J. Immunol. -2000. –Vol.64(10). –P.5522-5529.

13. Inman R. D., Chiu B. Synoviocyte-packaged *Chlamydia trachomatis* induces a chronic aseptic arthritis // *J. Clin. Invest.* -1998. –Vol.102. – P.1776-1782.
14. Jendro M. C., Deutsch I. T., Körber I.B. et al. Infection of Human Monocyte-Derived Macrophages with *Chlamydia trachomatis* Induces Apoptosis of T Cells: a Potential Mechanism for Persistent Infection // *Infect. Immun.*-2000. –Vol. 68. –P.6704-6711.
15. Lopez-Larrea C., Gonzalez S., Martinez-Borra J. The role of HLA-B27 polymorphism and molecular mimicry in spondylarthropathy // *Molecular Med. Tod.* -1998. –Vol.12. –P.540-549.
16. Nanagara R., Li F., Beutler A. et al. Alteration of *Chlamydia trachomatis* biologic behavior in synovial membranes. Suppression of surface antigen production in reactive arthritis and Reiter's syndrome // *Arthritis. Rheum.* - 1995. –Vol.38(10). –P.1410-1417.
17. Phillips P. E. *Clinical Immunology. Scientific basis of Rheumatology.* London: Edw. Arnold, 1982. - pp.1-21.
18. Schachter J., Barnes M. C., Janes J. P. et al. Isolation of *Bedsoniae* from the joints of patients with Reiter's syndrome // *Proc. Soc. Exp. Biol.* - 1966. - Vol.122. –P.283-285.
19. Schmitz E., Nettelbreker E., Zeidler H. et al. Intracellular persistence of chlamydial major outer-membrane protein, lipopolysaccharide and ribosomal RNA after non-productive infection of human monocytes with *Chlamydia trachomatis* serovar K // *J. Med. Microbiol.* -1993. –Vol.38(4). – P.278-285.
20. *The spondylarthritidis.* Calin A., Taurog J. D. (Eds.). UK: Oxford University Press, 1998. - 353 p.
21. Zanelli E., Breedveld F. C., de Vries R. R. P. HLA association with autoimmune disease: a failure to protect? // *Rheumatol.* -2000.-Vol.39. – P.1060-1066.

References:

1. Agababova E. R. (1991). Reaktivnye artrity. Nekotorye voprosy teorii i praktiki. Ter. Arkhiv, (5), 8-12.
2. Kovalev Yu. N., Ilin I. I. (1993). *Bolezn Reytera* [Reyter's disease]. Chelyabinsk: Variant-kniga, 240 p.
3. Mavrov G. I., Bondarenko G. M., Kondakova A. K., Fedets O. I. (2003). Obnaruzhenie DNK Chlamydia trachomatis v monotsitakh perifericheskoy krovi pri bolezni Reytera. Zhurn. dermatol. Venerol, 1(19), 54-57.
4. Mavrov I. I., Goncharenko M. S., Kondakova A. K., Kletnoy A. G. (1989). O narushenii kaltsievogo obmena pri bolezni Reytera. Vestn. dermatol. venerol., (8), 7-9.
5. Panasyuk A. F., Soldatova S. I., Shubin S. V. i dr. (1998). O patogeneticheskikh aspektakh urogennykh artritov, assotsirovannykh s khlamidiyami: vozmozhnost mikroorganizma razmnozhat'sya v kletkakh sustavnogo khryashcha. Ter. Arkhiv, (5), 45-48.
6. Shatkin A. A., Mavrov I. I. (1983). *Urogenitalnye khlamidiozy* [Urogenital chlamydiosis]. Kiev: Zdorov'ya, 200 p.
7. Bas S., Scieux C., Vischer T.L. (2001). Male sex predominance in Chlamydia trachomatis sexually acquired reactive arthritis: are women more protected by anti-chlamydia antibodies. Ann. Rheum. Dis., (6), 605-611.
8. Beatty W. L., Morrison R. P., Byrne G. I. (1994). Persistent chlamidia: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. Microbiol. Rev., (4), 686-699.
9. Beutler A. M., Schumacher H. R., Whittum-Hudson J. A. et al. (1995). In situ hybridization for detection of inapparent infection with Chlamydia trachomatis in synovial tissue of patient with Reiter's syndrome. Am. J. Med. Sci., (310), 206-213.

10. Colle B. C., Casselle Y. H. (1979). Experimental arthritis. Arch. Rheum., (12), 22.
11. Gaston J.S.H. (2000). Immunological basis of Chlamydia induced reactive arthritis. Sex. Transm. Inf., (76), 156-161.
12. Geng Y., Shane R. B., Berencsi K. et al. (2000). Chlamydia pneumoniae inhibits apoptosis in human peripheral blood mononuclear cells through induction of IL-10. J. Immunol., (10), 5522-5529.
13. Inman R. D., Chiu B. (1998). Synoviocyte-packaged Chlamydia trachomatis induces a chronic aseptic arthritis. J. Clin. Invest., (102), 1776-1782.
14. Jendro M. C., Deutsch I. T., Körber I. B. et al. (2000). Infection of Human Monocyte-Derived Macrophages with Chlamydia trachomatis Induces Apoptosis of T Cells: a Potential Mechanism for Persistent Infection. Infect. Immun., (68), 6704-6711.
15. Lopez-Larrea C., Gonzalez S., Martinez-Borra J. (1998). The role of HLA-B27 polymorphism and molecular mimicry in spondylarthropathy. Molecular Med. Tod., (12), 540-549.
16. Nanagara R., Li F., Beutler A. et al. (1995). Alteration of Chlamydia trachomatis biologic behavior in synovial membranes. Suppression of surface antigen production in reactive arthritis and Reiter's syndrome. Arthritis. Rheum., (10), 1410-1417.
17. Phillips P. E.(1982). Clinical Immunology. Scientific basis of Rheumatology. London: Edw. Arnold, pp.1-21.
18. Schachter J., Barnes M. C., Janes J. P. et al. (1966). Isolation of Bedsoniae from the joints of patients with Reiter's syndrome. Proc. Soc. Exp. Biol., (122), 283-285.
19. Schmitz E., Nettelbreker E., Zeidler H. et al. (1993). Intracellular persistence of chlamydial major outer-membrane protein, lipopolysaccharide and ribosomal RNA after non-productive infection of

human monocytes with Chlamydia trachomatis serovar K. J. Med. Microbiol., (4), 278-285.

20. Calin A., Taurog J. D. (Eds.). (1993). The spondylarthritidis. UK: Oxford University Press, 353 p.

21. Zanelli E., Breedveld F. C., de Vries R. R. P. (2000). HLA association with autoimmune disease: a failure to protect? Rheumatol., (39), 1060-1066.

**Dermatovenerology and
Cosmetology. 2018; 1(2), 43-64**