

# ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ РЕАКТИВНЫМ АРТРИТОМ

Гапонова Т.В.<sup>1</sup>, Лиля А.М.<sup>2</sup>, Шемеровская Т.Г.<sup>1</sup>,  
Захарова Г.А.<sup>1</sup>, Масляева Т.Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Городской ревматологический центр (больница № 25)

<sup>2</sup> Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, кафедра терапии № 1 им. Э.Э. Эйхвальда с курсом ревматологии

**Резюме.** Патогенетические механизмы реактивного артрита (РеА) до конца не ясны. По данным одних исследований, артрит при РеА является следствием гиперпродукции провоспалительных цитокинов, результаты других свидетельствуют, что при РеА Th1-иммунный ответ снижен в пользу Th2-иммунного ответа. Целью нашей работы явилось изучение уровней IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  и IL-1Ra в сыворотке крови у больных РеА различной этиологии в сравнении с артритами, связанными с инфекцией. В результате проведенного исследования было выявлено достоверное повышение содержания IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  и достоверное снижение уровней IL-1Ra, IL-4 и IL-6 у больных РеА по сравнению с группой контроля. Содержание IL-6 в сыворотке крови у больных РеА было достоверно выше при хроническом течении заболевания по сравнению с затяжным и рецидивирующим. Значимых различий в цитокиновом профиле больных РеА и артритом, связанным с инфекцией, выявлено не было. Полученные данные, в целом, указывают на провоспалительный Th1 характер цитокинового профиля обследованных нами больных РеА и подтверждают наиболее распространенную в настоящее время гипотезу патогенеза РеА, в основе которой лежит дисбаланс цитокинов.

*Ключевые слова:* реактивный артрит, инфекция, цитокин.

*Garponova T.V., Lila A.M., Shemerovskaya T.G., Zakharova G.A., Maslyayeva T.N.*

## INVESTIGATION OF CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH REACTIVE ARTHRITIS

**Abstract.** Pathogenesis of reactive arthritis (ReA) is not clear yet. Several trials suggest that increased production of proinflammatory cytokines is responsible for development of arthritis in ReA, while other studies report that Th1 cytokine response in ReA is impaired in favor of Th2 response. The aim of our study was to investigate serum levels of cytokines IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  and IL-1Ra in the patients with ReA of different etiology, as compared with infection-related arthritis. The results of our study had demonstrated that serum levels of IL-1 $\beta$  and TNF $\alpha$  in the patients with ReA were significantly higher, whereas IL-1Ra, IL-4, IL-6 proved to be significantly lower than in healthy controls. Serum levels of IL-6 were significantly higher in patients with chronic ReA, as compared to the cases of acute and recurrent ReA. No significant differences in cytokine profiles were found between the patients with ReA, and the persons with infection-related arthritis. The data obtained are, generally, suggestive for proinflammatory Th1 cytokine profile in ReA patients studied, this confirming the mostly assumed pathogenetic hypothesis for reactive arthritis where an underlying cytokine imbalance is suggested. (*Med. Immunol.*, 2008, vol. 10, N 2-3, pp 167-172)

## Введение

Реактивный артрит (РеА) — воспалительное заболевание суставов, возникающее после пред-

шествующей кишечной или урогенитальной инфекции и являющееся системным клиническим проявлением этой инфекции [2].

Общепринятых диагностических критериев РеА не существует [3, 10]. На 4-м Международном совещании по реактивным артритам (Германия, 2000) было принято решение считать РеА воспалительные заболевания суставов, развившиеся в течение 4-х недель после перенесенной урогенитальной (хламидийной) или кишечной (иерсиниозной, сальмонеллезной, кампилобактерной или шигеллезной) инфекции. Артриты, развитие которых связано с уреаплазменной, микоплазмен-

### *Адрес для переписки:*

*Гапонова Татьяна Владимировна*

*190068, Санкт-Петербург,*

*ул. Большая Подьяческая, 30,*

*СПб ГУЗ «Городская больница № 25 —*

*Городской ревматологический центр».*

*Тел.: (812) 310-28-14, +7-921-745-19-19.*

*Факс: (812) 310-44-52.*

*E-mail: TVGarponova@yandex.ru*

ной, клостридиальной, боррелиозной, стрептококковой инвазией, вирусными и другими инфекциями и при которых, как правило, нет ассоциации с HLA-B27, было решено относить к «артритам, связанным с инфекцией» [5]. В нашей стране принято использовать классификационные критерии для урогенитальных и постэнтероколитических РеА, предложенные Агабабовой Э.Р. (2003) [1]. К большим критериям относятся: асимметричный моно- или олигоартрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей и клиника предшествующей инфекции, к малым – доказательство триггерной роли инфекции.

Реактивным артритом болеют люди преимущественно молодого и среднего возраста, большая часть которых являются носителями гена гистосовместимости HLA-B27. В большинстве случаев РеА заканчивается выздоровлением, однако в 15-50% приобретает хроническое или рецидивирующее течение [2, 3, 10].

Патогенетические механизмы РеА до конца не ясны. Исследования последних лет показали, что микроорганизмы и/или их антигены достигают полости сустава в результате бактериемии, с током лимфы или «внутри» макрофагальных клеток. В ряде случаев в результате взаимодействия макро- и микроорганизма антибактериальный ответ превышает свою физиологическую защитную роль и приводит к развитию артрита [15]. Особое значение в настоящее время придается изучению иммунного ответа при этом заболевании.

Многие исследователи склоняются к мнению, что в основе патогенеза РеА лежит дисбаланс цитокинов [2, 15]. Известно, что ведущую роль в эрадикации инфекционного агента, особенно в случае с внутриклеточной бактерией, играют провоспалительные цитокины Th1-типа, такие как IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$ . Однако результаты исследований цитокинового профиля при РеА противоречивы. Часть авторов склоняется к мнению, что при РеА антибактериальный Th1-иммунный ответ (продукция IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-2 и IL-12) снижен в пользу Th2-иммунного ответа (синтез IL-4 и IL-10) [4, 6], другие исследователи указывают на провоспалительный цитокиновый профиль при РеА [12, 14].

В литературе имеются лишь единичные сообщения об исследовании цитокинов при этом заболевании в зависимости от вызвавшей его инфекции [9]. Требуется также уточнения вопроса о влиянии активности и характера течения заболевания на цитокиновый профиль при РеА.

Целью настоящей работы явилось изучение содержания IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  и IL-1Ra в сыворотке крови у больных РеА различной этиологии в сравнении с артритом, связанным с инфекцией.

## Материалы и методы

Обследовано 38 больных РеА (20 женщин и 18 мужчин), 10 больных артритом, связанным с инфекцией (6 женщин и 4 мужчины), а также 11 здоровых доноров. Диагноз РеА был верифицирован с использованием классификационных критериев, предложенных Агабабовой Э.Р. (2003) [1]. У всех больных был моно- или олигоартрит и подтвержденная лабораторными тестами инфекция или клиника предшествующей инфекции. Этиологическая верификация диагноза проводилась с использованием метода ПЦР и/или культуральным методом материала мазков больших из уретры и/или цервикального канала (хламидии, микоплазма и уреоплазма), исследования периферической крови больных (РНГА с иерсиниозным, сальмонеллезным и псевдотуберкулезным антигеном), исследования кала больных на дизгруппу и дисбактериоз. Проводился дифференциальный диагноз с другими воспалительными артритом. В отдельную группу были выделены HLA-B27(+) больные с типичными клиническими проявлениями РеА, у которых этиологический фактор идентифицирован не был.

Средний возраст больных РеА составил  $32,2 \pm 1,8$  года, средняя продолжительность заболевания  $20,4 \pm 7,9$  месяца. В исследование включались больные РеА, ранее не получавшие базисную терапию. У 26 больных имело место затяжное течение заболевания (длительность заболевания от 2 месяцев до 1 года), у 7 – хроническое (длительность заболевания более 1 года), и 5 больных были с рецидивирующим течением заболевания (развитие суставной атаки после ремиссии заболевания длительностью не менее 6 месяцев). I степень активности заболевания была зарегистрирована у 17 (44,7%) больных РеА, II и III – у 21 (55,3%) больного. Группу больных РеА урогенитальной этиологии составили 18 (47,4%) больных, постэнтероколитическим РеА – 12 (31,6%) больных, группу HLA-B27(+) РеА неизвестной этиологии – 8 (21%) больных.

Средний возраст больных артритом, связанным с инфекцией, составил  $34,9 \pm 5,2$  года, средняя продолжительность заболевания –  $4,9 \pm 1,7$  месяца.

Этиологическая характеристика обследованных больных с учетом выделенного инфекционного агента представлена в таблице 1.

Уровни IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$  и IL-1Ra у больных определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов фирм «Цитокин» и «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы «Statistica 5.5 for Windows». Применяли методы непараметриче-

ской статистики (критерий Манна–Уитни, медианный хи-квадрат и модуль ANOVA), а также расчет коэффициентов корреляции. Статистически значимыми считали различия  $p < 0,05$ .

## Результаты

Было установлено, что уровень цитокинов в исследованных сыворотках крови больных РеА варьировал в широких пределах (табл. 2). Несмотря на близкие значения диапазона средних IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6 и TNF $\alpha$  в группе больных РеА и контрольной группе, их медианы и диапазон разброса данных существенно отличались, что обеспечило достоверность отличий между ними по критерию Вальда. Уровень IL-1Ra был достоверно ниже в группе больных РеА по сравнению с контрольной группой (критерий Манна–Уитни). Таким образом, статистическая обработка данных показала достоверное повышение IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  в группе больных РеА по сравнению с группой контроля. Уровни IL-1Ra, IL-4 и IL-6 у больных РеА были достоверно ниже в сравнении с группой контроля. Была также установлена тенденция к повышению IFN $\gamma$  по сравнению с группой контроля ( $p = 0,09$ ).

У больных РеА не было выявлено достоверных различий в содержании исследованных цитокинов в зависимости от активности заболевания (табл. 3).

Анализ уровней цитокинов в группе больных РеА в зависимости от наличия гена гистосов-

**ТАБЛИЦА 1. ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С УЧЕТОМ ВЫДЕЛЕННОГО ИНФЕКЦИОННОГО АГЕНТА**

Этиологическая характеристика	Количество больных
<b>Урогенитальные</b>	18
<i>Chlamydia trachomatis</i>	8
<i>Chlamydia trachomatis</i> + <i>Ureaplasma urealiticum</i>	8
<i>Chlamydia trachomatis</i> + <i>Ureaplasma urealiticum</i> + <i>Mycoplasma hominis</i>	2
<b>Постэнтероколитические</b>	12
<i>Yersinia enterocolitica</i>	8
<i>Salmonella</i>	2
Неизвестной этиологии	2
<b>HLA-B27(+) больные РеА неизвестной этиологии</b>	8
<b>Артриты, связанные с инфекцией</b>	10
Недифференцированная носоглоточная инфекция	7
Стрептококковая инфекция	2
Цитомегаловирусная инфекция	1

местимости HLA-B27 показал более высокий уровень всех исследуемых цитокинов в группе HLA-B27(+) больных, однако достоверных отличий в группах выявлено не было (рис. 1).

Исследование уровней цитокинов в зависимости от характера течения РеА выявило досто-

**ТАБЛИЦА 2. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ (пкг/мл) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РЕА В СРАВНЕНИИ С АРТРИТАМИ, СВЯЗАННЫМИ С ИНФЕКЦИЕЙ, И ГРУППОЙ КОНТРОЛЯ**

Показатель	Группы больных		Контроль n = 11	p	
	РеА n = 38	Артриты, связанные с инфекцией n = 10			
IL-1 $\beta$	M $\pm$ n	55,69 $\pm$ 19,92	62,7 $\pm$ 26,06	37,9 $\pm$ 4,96	< 0,01
	min-max	0-544	0-189	17-67	
	Me	0	0	40	
IL-4	M $\pm$ n	28,6 $\pm$ 12,36	102,11 $\pm$ 74,21	29 $\pm$ 2,71	< 0,001
	min-max	0-345	0-654	2-43	
	Me	0	0	25	
IL-6	M $\pm$ n	24,4 $\pm$ 17,57	2,5 $\pm$ 2,5	49,72 $\pm$ 4,44	< 0,001
	min-max	0-667	0-25	20-70	
	Me	0	0	50	
TNF $\alpha$	M $\pm$ n	49,46 $\pm$ 18,72	27 $\pm$ 18,35	32,18 $\pm$ 3,1	< 0,01
	min-max	0-617	0-159	15-50	
	Me	0	0	30	
IFN $\gamma$	M $\pm$ n	46,71 $\pm$ 18,62	88,25 $\pm$ 41,53	28,2 $\pm$ 3,31	< 0,001
	min-max	0-651	0-358	20-50	
	Me	5,5	19,25	24	
IL-1Ra	M $\pm$ n	71,25 $\pm$ 29,07	104 $\pm$ 75,44	187 $\pm$ 18,58	< 0,001
	min-max	0-845	0-588	50-292	
	Me	0	0	193	

**Примечание:** p – указаны достоверные отличия группы РеА и контроля.

ТАБЛИЦА 3. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ (пкг/мл) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РеА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Показатели	Группы больных РеА	
	I степень активности n = 17	II + III степень активности n = 21
IL-1 $\beta$	59,78 $\pm$ 27,93	52,45 $\pm$ 28,54
IL-4	11,36 $\pm$ 7,05	42,25 $\pm$ 21,23
IL-6	6,07 $\pm$ 4,63	39,25 $\pm$ 31,54
TNF $\alpha$	31,01 $\pm$ 12,43	65,28 $\pm$ 33,12
IFN $\gamma$	65,29 $\pm$ 38,39	31,66 $\pm$ 13,48
IL-1Ra	69,47 $\pm$ 37,81	72,66 $\pm$ 43,35

верно большее содержание сывороточного IL-6 при хроническом течении заболевания по сравнению с затяжным и рецидивирующим ( $p < 0,05$ ) (табл. 4). Содержание IL-1 $\beta$  и IFN $\gamma$  также было выше при хроническом течении РеА, однако достоверных отличий по уровням этих цитокинов получено не было.

Анализ результатов исследования РеА в зависимости от этиологии показал более высокий уровень TNF $\alpha$  в группе HLA-B27(+) больных РеА неизвестной этиологии в сравнении с больными урогенитальным и постэнтероколитическим РеА ( $p < 0,05$ ) (рис. 2). Значимых различий по уровням других цитокинов выявлено не было.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие у больных РеА прямых связей между IL-1 $\beta$  и IFN $\gamma$  ( $r = 0,3$ ,  $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Выполненное исследование показало достоверное повышение содержания провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF $\alpha$  ( $p < 0,01$ ) и тенденцию к повышению IFN $\gamma$  ( $p = 0,09$ ) в сыворотке крови больных РеА в сравнении с группой контроля, а также наличие прямых корреляционных связей между

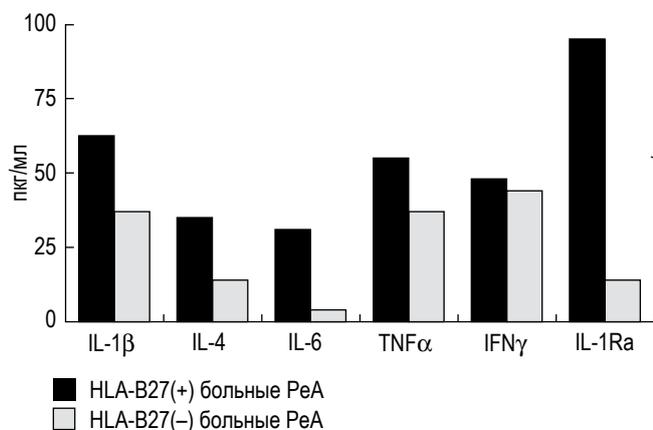


Рисунок 1. Содержание цитокинов (пкг/мл) в сыворотке крови больных РеА в зависимости от наличия гена гистосовместимости HLA-B27

IL-1 $\beta$  и IFN $\gamma$ , что указывает на провоспалительный характер цитокинового профиля обследованных нами больных РеА. Это подтверждается и более низким уровнем противовоспалительных цитокинов IL-4 и IL-1Ra в сыворотке крови больных РеА по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ).

Несколько проведенных ранее исследований продемонстрировали низкое содержание провоспалительных цитокинов в синовиальной жидкости и сыворотке крови больных РеА. Так, Yin Z. et al. (1997) определили низкое содержание IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$  и повышенное содержание IL-10 в синовиальной жидкости больных РеА [17]. Результаты исследования Braun J. и Yin Z. (1999) показали, что у больных РеА уровень секреции TNF $\alpha$  Т-лимфоцитами в дебюте заболевания обратно пропорционален длительности заболевания [6].

Вместе с тем Kirveskari J. et al. (1999), изучая цитокиновый профиль HLA-B27(+) больных постэнтероколитическим РеА в острой фазе заболевания, определили гиперпродукцию как про-, так и противовоспалительных цитокинов, а при уменьшении клинических симптомов воспаления наблюдали снижение уровня IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 и IL-10 [9].

Согласно результатам исследования Penttinen M.A. et al. (2002), на воздействие липополи-

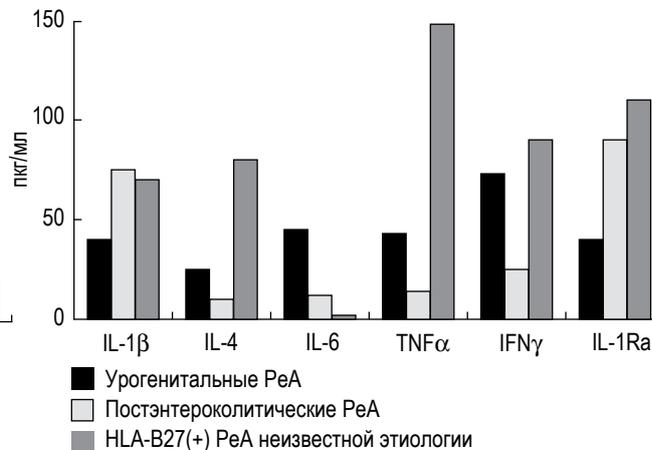


Рисунок 2. Содержание цитокинов (пкг/мл) в сыворотке крови больных РеА различной этиологии

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с урогенитальными и постэнтероколитическими РеА.

ТАБЛИЦА 4. СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ (пкг/мл) В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РеА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ХАРАКТЕРА ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Показатель	Группы больных РеА		
	Затяжное течение n = 26	Хроническое течение n = 7	Рецидивирующее течение n = 5
IL-1 $\beta$	44 $\pm$ 18,97	110,75 $\pm$ 84,81	77,71 $\pm$ 77,71
IL-4	25,75 $\pm$ 13,03	11,25 $\pm$ 11,25	51,57 $\pm$ 48,95
IL-6	7,61 $\pm$ 3,73	139,02 $\pm$ 132,07*	4,9 $\pm$ 3,59
TNF $\alpha$	53,97 $\pm$ 23,68	0,86 $\pm$ 0,78	68,93 $\pm$ 51,88
IFN $\gamma$	45,8 $\pm$ 25,67	102,8 $\pm$ 89,03	10 $\pm$ 7,67
IL-1Ra	90,78 $\pm$ 38,31	39,75 $\pm$ 39,75	0,0 $\pm$ 0,0

Примечание: \* –  $p < 0,05$  в сравнении с группами с затяжным и рецидивирующим течением заболевания.

сахаридов клеточной стенки бактерии моноциты человека отвечали усиленной и пролонгированной активацией нуклеарного фактора  $\kappa\text{B}$  и секрецией TNF $\alpha$ , т.е. демонстрировали Th1-иммунный ответ [12].

Исследования последних лет также не подтвердили точку зрения о превалировании Th2-типа иммунного ответа над Th1 при РеА. Так, по данным Vutrimiene I. et al. (2004), проводившим изучение уровней цитокинов в периферической крови и синовиальной жидкости, у больных РеА с острым течением заболевания содержание IL-10 в сыворотке крови было достоверно выше по сравнению со здоровыми донорами, в то время как у больных хроническим РеА отмечалось более высокое содержание TNF $\alpha$  [7].

Результаты нашего исследования, в которое вошли только больные с затяжным, хроническим и рецидивирующим течением РеА, также свидетельствуют о том, что в большей степени длительность заболевания определяет провоспалительный характер цитокинового профиля больных РеА.

Исследования последних лет показали важную роль IL-6 в патогенезе хронического воспаления при многих ревматических заболеваниях и повышение его содержания в сыворотке крови больных при ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилоартрите и системной красной волчанке [8]. В нашем исследовании уровень IL-6 в сыворотке крови больных РеА был также выше при хроническом течении заболевания по сравнению с затяжным и рецидивирующим ( $p < 0,05$ ).

Известно, что важную роль в патогенезе РеА играют генетические факторы, в частности носительство гена гистосовместимости HLA-B27. Согласно одной из теорий, под воздействием липополисахаридов клеточной стенки причинных микроорганизмов в процессе антигенной обработки в моноцитах человека возможна неправильная «сборка» тяжелых цепей HLA-B27, что приводит к аккумуляции молекул HLA-B27 в эндоплазматической сети этих клеток. Это, в свою очередь, может привести к активации нуклеар-

ного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) моноцитов, следствием чего является гиперпродукция провоспалительных цитокинов, в том числе TNF $\alpha$ , и развитие артрита [13].

В то же время результаты исследований цитокинового профиля больных РеА в зависимости от наличия HLA-B27(+) также противоречивы. По мнению Braun J. et al. (1999) и Bas S. et al. (2003), у HLA-B27(+) больных РеА наблюдается снижение Th1 цитокинового ответа в пользу Th2 [4, 6]. Однако, по данным Penttinen M.A. et al. (2002), на воздействие липополисахарида клеточной стенки бактерии HLA-B27(+) моноциты человека отвечали гиперпродукцией TNF $\alpha$ , т.е. показывали Th1 цитокиновый ответ [12].

В нашем исследовании средние значения всех исследованных цитокинов были выше в группе HLA-B27(+) больных РеА в сравнении с HLA-B27(-), однако достоверных различий получить не удалось. Не было значимых различий в содержании цитокинов у больных РеА и в зависимости от активности заболевания.

Анализ цитокинового профиля больных РеА в зависимости от этиологии показал достоверно более высокое содержание TNF $\alpha$  в группе HLA-B27(+) больных РеА неизвестной этиологии в сравнении с РеА урогенитальной и постэнтероколитической этиологий, что требует, по нашему мнению, динамического наблюдения за этой группой больных в плане возможной трансформации в анкилозирующий спондилоартрит или другие варианты серонегативных спондилоартропатий.

Значимых различий в цитокиновом профиле больных РеА и артритом, связанным с инфекцией, выявлено не было.

Таким образом, РеА представляет собой неоднородную группу воспалительных заболеваний суставов, ассоциирующуюся с урогенитальной или кишечной инфекцией. Вероятно, именно гетерогенность РеА является одной из причин разнонаправленных результатов лабораторных исследований, в том числе в отношении цитокинового статуса.

Исследования цитокинового профиля у больных ревматическими заболеваниями в последние годы приобрели повышенную актуальность в связи с появлением новых лекарственных средств – биологических агентов. Лечение этими препаратами больных ревматоидным артритом и анкилозирующим спондилоартритом, резистентных к традиционной базисной терапии, уже показало себя эффективным [16]. В немногочисленных публикациях приведены сведения об эффективности и безопасности инфликсимаба также у больных РеА и недифференцированным артритом [11].

Полученные нами данные в целом указывают на провоспалительный Th1 характер цитокинового профиля обследованных больных РеА и подтверждают наиболее распространенную в настоящее время гипотезу патогенеза РеА, в основе которой лежит дисбаланс цитокинов. Однако противоречивость результатов множества проводимых исследований, а также отсутствие единых взглядов на характер цитокинового профиля при РеА требуют дальнейших исследований в этом направлении.

## Список литературы

1. Агабабова Э.Р., Бунчук Н.В., Шубин С.В. Критерии урогенных и энтерогенных реактивных артритов (проект) // Науч.-практ. ревматология. – 2003. – № 3. – С. 82-83.
2. Лиля А.М. Реактивные артриты // Клиническая ревматология: руководство для врачей / Под ред. В.И. Мазурова. – СПб.: Фолиант, 2005. – С. 143-164.
3. Насонов Е.Л. Реактивные артриты // Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 86-91.
4. Bas S., Kvein T.K., Buchs N., Fulpius T., Gabay C. Lower level of synovial fluid interferon- $\gamma$  in HLA-B27-positive than in HLA-B27-negative patients with Chlamidia trachomatis reactive arthritis // Rheumatology. – 2003. – Vol. 42, N 3. – P. 461-467.
5. Braun J., Kingsley G., Van der Heijde D., Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for ReA. Results of discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on ReA. Berlin, Germany, July 3-6, 1999 // J. Rheumatol. – 2000. – Vol. 27. – P. 2185-2192.
6. Braun J., Yin Z., Spiller I., Siegert S., Rudwaleit M., Liu L., Radbruch A., Sieper J. Low secretion of tumor necrosis factor alpha, but no other Th1 or Th2 cytokines, by peripheral blood mononuclear cells correlates with chronicity in reactive arthritis // Arthritis Rheum. – 1999. – Vol. 42, N 10. – P. 2039-2034.
7. Butrimiene I., Jarmalaite S., Ranceva J., Venalis A., Jasiuleviciute L., Zvirbliene A. Different cytokine profiles in patients with chronic and acute reactive arthritis // Rheumatology. – 2004. – Vol. 43, N 10. – P. 1300-1304.
8. Gabay G. Interleukin-6 and chronic inflammation // Arthritis Research & Therapy. – 2006. – Vol. 8 (Suppl. 2). – P. 1-6.
9. Kirveskari J., He Q., Holmström T., Leirisalo-Repo M., Wuorela M., Mertsola J., Granfors K. Modulation of peripheral blood mononuclear cell activation status during Salmonella-triggered reactive arthritis // Arthritis Rheum. – 1999. – Vol. 42, N 10. – P. 2045-2054.
10. Kohnke S.J. Reactive Arthritis. A Clinical Approach // Orthopaedic Nursing. – 2004. – Vol. 23, N 4. – P. 274-280.
11. Meador R., Hsia E., Kitumnuaypong T., Schumacher H.R. TNF involvement and anti-TNF therapy of reactive and unclassified arthritis // Clin. Exp. Rheumatol. – 2002. – Vol. 20, N 6 (Suppl. 28). – P. 130-134.
12. Penttinen M.A., Holmberg C.I., Sistonen L., Granfors K. HLA-B27 modulates nuclear factor  $\kappa$ B Activation in human monocytic cells exposed to lipopolysaccharide // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46, N 8. – P. 2172-2180.
13. Penttinen M.A., Ekman P., Granfors K. Non-Antigen Presenting Effects of HLA-B27 // Current Molecular Medicine. – 2004. – Vol. 4, N 1. – P. 41-49.
14. Rühl M., Gu J., Baeten D., Märker-Hermann E., Goodall J.C., Gaston J.S.H., Kuipers J.G., Zeidler H. Alpha beta but not gamma delta T cell clones in synovial fluids of patients with reactive arthritis show active transcription of tumour necrosis factor  $\alpha$  and interferon  $\gamma$  // Ann. Rheum. Dis. – 2004. – Vol. 63, N 12. – P. 1673-1676.
15. Sibia J., Libmach F-X. Reactive arthritis or chronic infectious arthritis? // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol. 61, N 7. – P. 580-587.
16. Van der Bosch F., Kruithof E., Beaten D., Herssens A., Keyser F., Mielants H., Veys E.M. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor  $\alpha$  (Infliximab) versus placebo in active spondyloarthropathy // Arthritis Rheum. – 2002. – Vol. 46, N 3. – P. 755-765.
17. Yin Z., Braun J., Neure L., Wu P., Liu L., Eggen U., Sieper J. Crucial role of interleukin-10/interleukin-12 balance in the regulation of the type 2 T helper cytokine response in reactive arthritis // Arthritis Rheum. – 1997. – Vol. 40, N 10. – P. 1788-1797.

поступила в редакцию 12.11.2007

принята к печати 02.12.2007