

УДК 616.72-002-036-06:616.61-002.2]:575.117

*О.В. Залявська, О.С. Хухліна, О.С. Воевідка, О.В. Каушанська***ВПЛИВ ЕКСПРЕСІЇ ГЕНА ГІСТОСУМІСНОСТІ HLA-B27 НА КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ РЕАКТИВНОГО АРТРИТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПІСЛОНЕФРИТ У ФАЗІ ЗАГОСТРЕННЯ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. У роботі описано особливості клінічного перебігу реактивного артриту, зміни показників біохімічних, лабораторних, мікробіологічних, імуноферментних, рентгенологічних та ультразвукових методів дослідження у хворих із коморбідним перебігом реактивного артриту та хронічної хвороби нирок (ХХН): хроні-

чного піелонефриту (ХП), фаза загострення, залежно від наявності експресії гена гістосумісності HLA-B27.

Ключові слова: реактивний артрит, хронічний піелонефрит, антиген HLA-B27, уrogenітальна інфекція.

Вступ. У патогенезі реактивного артриту (ReA) значну роль відіграють генетичні фактори, про що свідчить тісна асоціація цього захворювання з антигеном головного комплексу гістосумісності класу I – HLA-B27, який виявляється в 80-90 % випадків ReA за наявності уrogenітальних інфекцій і в 70 % – за умов контамінації патогенної мікрофлори в кишці [2, 7, 3].

HLA (Human Leucocyte Antigens) – це система лейкоцитарних антигенів, яка знаходиться у лейкоцитах (лімфоцитах) крові. HLA бере участь у розпізнаванні антигенів і визначає схильність до низки захворювань [6]. HLA-антигени I класу знаходяться в усіх ядерних клітинах: лімфоцитах, у меншій кількості – у клітинах печінки, легень, нирок, дуже рідко – у клітинах мозку і скелетних м'язів [5]. Антиген HLA-B27 є антигенпрезентуючою молекулою, здатною представляти артритогенні пептиди цитотоксичним T-лімфоцитам CD8⁺. Об'єктом лізису при цьому, вірогідно, є хондроцити і синовіоцити [1, 4, 8, 9].

Мета дослідження. Встановити особливості клінічного перебігу ReA, показників біохімічних, лабораторних, мікробіологічних, імуноферментних, рентгенологічних та ультразвукових методів дослідження у хворих із коморбідним перебігом ReA та хронічної хвороби нирок (ХХН): хронічного піелонефриту (ХП), фаза загострення, залежно від наявності експресії гена гістосумісності HLA-B27.

Матеріал і методи. Обстежено 58 хворих, яких розподілено на дві основні групи: 1-ша група – хворі на ReA без патології нирок (n=38); 2-га група – хворі на ReA та ХП у фазі загострення, ХНН 0-I ст. (n=20). Всі пацієнти були розподілені на групи відповідно до виявленого інфекційного чинника (urogenітальні, постентероколітичні), характеру перебігу, ступеня активності (I, II, III) та наявності експресії HLA-B27. Залежно від характеру перебігу всі хворі на ReA були розподілені на три групи: із затяжним перебігом (тривалість захворювання від двох місяців до одного року), хронічним (тривалість захворювання більше одного року) і рецидивним перебігом (розвиток суглобової атаки після ремісії захворювання тривалістю не менше шести місяців).

Групи хворих були рандомізовані за віком, статтю, тривалістю та активністю коморбідних захворювань. Контрольну групу склали 11 практично здорових осіб (ПЗО). Дослідження виконували у відповідності з етичними принципами проведення біомедичних досліджень за участю людей, викладеними в Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації. Пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Діагноз захворювання встановлювали відповідно до критеріїв ESSG (European Spondyloarthropathy Study Group) з використанням Міжнародних критеріїв (4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, 1999). Діагноз ХП базувався на клінічних ознаках (больовий, дизуричний, інтоксикаційний, гіпертензивний синдроми), лабораторних (аналізи сечі, проби за Нечипоренком і Зимницьким), рентгенологічних (екскреторна урографія), ультразвукових (сонографія нирок). У всіх хворих проводилося дослідження крові на наявність антигену HLA-B27 методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Об'язковий обсяг лабораторних досліджень визначався за допомогою уніфікованих методик, затверджених МОЗ України.

Для статистичної обробки матеріалу були використані сучасні параметричні та непараметричні методи варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. Середня тривалість захворювання обстежених хворих складала 24,4±4,7 місяця. Середній вік пацієнтів складав 32,5±1,2 року (табл. 1). Серед обстежених пацієнтів 1-ї групи діагностували ReA переважно уrogenітальної етіології на тлі циститу, уретриту – 34 (89,47 %) пацієнти, у 4 (10,53 %) пацієнтів був верифікований постентероколітичний ReA. Із патогенних мікроорганізмів у хворих на ReA на тлі ХХН (2-га група) найбільш часто виявлялася мікст Chlamydia trachomatis із найпростішими (табл. 2).

У 1-й групі обстежених пацієнтів переважали особи (n=33, 86,84 %), яким діагноз ReA був встановлений вперше, а також ті, у кого спостерігався затяжний перебіг захворювання (n=5;

Таблиця 1

Характеристика груп обстежених хворих на реактивний артрит

Показники	Хворі на РеА без ураження нирок (n=38)	Хворі на РеА з ХХН (n=20)
Вік, роки	31,8±1,3	35,1±3,4
Стать (чол./жіні)	19/19	10/10
Тривалість захворювання, місяці	2,5±1,2	27,9±5,6*

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно із групою хворих на РеА (p<0,05)

Таблиця 2

Етіологічна характеристика обстежених хворих на реактивний артрит з урахуванням виділеного інфекційного агента

Етіологія	Хворі на РеА без ураження нирок (n=38)	Хворі на РеА з ХХН (n=20)
Урогенітальні		
Chlamydia trachomatis	18 (47,37 %)	4 (20 %)
Chlamydia trachomatis + Ureaplasma urealiticum	11 (28,95 %)	5 (25 %)
Chlamydia trachomatis + Ureaplasma urealiticum + Mycoplasma hominis	2 (5,26 %)	11 (55 %)
Chlamydia trachomatis + Mycoplasma hominis	2 (5,26 %)	
Mycoplasma hominis	1 (2,63 %)	
Постентероколітичні		
Yersinia enterocolitica	2 (5,26 %)	
Salmonella	2 (5,26 %)	

Таблиця 3

Показники клінічного та біохімічного аналізу крові у хворих на реактивний артрит залежно від наявності супровідного хронічного пієлонефриту та ступеня активності

Показники	Хворі на РеА без патології нирок (1-ша група)		Хворі на РеА та ХХН (2-га група)	
	I ступінь активності (n=20)	II-III ступінь активності (n=18)	I ступінь активності (n=10)	II-III ступінь активності (n=10)
Гемоглобін, г/л	142,4±2,2	130,4±2,1*	115,8±2,0*	105,4±1,8*/**
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	4,6±0,2	3,8±0,1*	4,0±0,2*	3,2±0,1*/**
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	10,3±0,5	13,2±0,6*	13,0±0,3*	15,6±0,2*/**
ШОЕ, мм/год	12,9±0,5	18,7±0,7*	16,5±0,9*	39,8±0,8*/**
СРБ, мг/л	4,6±2,5	25,6±3,1*	18,1±3,7*	64,6±2,7**
Сіалові кислоти, ммоль/л	3,6±0,1	4,3±0,2*	4,2±0,1*	5,4±0,2*/**
Фібриноген, г/л	4,1±0,1	5,0±0,2*	4,6±0,1*	5,9±0,2*/**
Загальний білок, г/л	73,7±1,1	78,7±1,0*	70,3±1,2	63,7±1,0*/**
Альбуміни, %	56,2±0,6	48,4±1,1*	45,0±1,1*	39,5±1,0*/**
Глобуліни, %	43,8±0,6	51,6±0,6*	55,0±0,8*	60,5±0,6*/**
Коефіцієнт А/Г	1,28±0,03	0,94±0,04*	0,82±0,02*	0,65±0,02*/**

Примітка. * – різниця вірогідна порівняно з групою хворих на РеА I ст. активності 1-ї групи (p<0,05); ** – різниця вірогідна порівняно з групою хворих на РеА II-III ст. активності 1-ї групи (p<0,05)

Таблиця 4

Характеристика обстежених хворих на реактивний артрит залежно від наявності HLA-B27

Показники	Хворі на РеА без патології нирок		Хворі на РеА та ХХН	
	HLA-B27(+) (n=28)	HLA-B27(-) (n=10)	HLA-B27(+) (n=16)	HLA-B27(-) (n=4)
Стать (ж/ч)	17/11	2/8	7/9	3/1
Вік, роки	31,4±1,6	31,9±1,1	33,3±2,0	33,6±0,85
Тривалість захворювання, місяці	2,5±1,2	1,1±0,2	24,4±6,6	12,3±1,1

Таблиця 5

Клінічні прояви у хворих на реактивний артрит залежно від наявності HLA-B27

Показники	Хворі на РеА без патології нирок		Хворі на РеА та ХХН	
	HLA-B27(+) (n=28)	HLA-B27(-) (n=10)	HLA-B27(+) (n=16)	HLA-B27(-) (n=4)
Лихоманка, %	42,9	30,0	100	100
Схуднення, %	29,5	10,0	100	50,0
Лімфаденопатія, %	25,0	20,0	68,8	25,0
Іридоцикліт, %	14,3	10,0	31,3	25,0
Тендовагініт, %	32,1	10,0	50,0	25,0
Ентезит, %	17,9	-	93,8	25,0
Суглобовий індекс, бали	5,4±0,4	4,1±0,5	18,9±1,11	10,1±1,59
Сакроілеїт (рентгенологічні ознаки), %	53,8	40,0	87,5	50,0

13,16 %). У групі хворих на РеА із супутнім ХП спостерігався у 90 % (n=18) хронічний перебіг захворювання, а в 10 % (n=2) – рецидивний.

Провідним у клінічній картині у хворих обох груп був асиметричний суглобовий синдром з ураженням переважно суглобів верхніх і нижніх кінцівок. У більшості випадків спостерігався моно- і олігоартрит. Поліартрит був зареєстрований у пацієнтів з хронічним перебігом РеА на фоні ХХН.

У пацієнтів 1-ї групи функціональна недостатність суглобів (ФНС) I ступеня визначалася у 92,1 % осіб (n=35), II – у 7,9 % (n=3). Функціональна недостатність суглобів у пацієнтів 2-ї групи переважала II ступеня (n=13, 65 %), тоді як I ступінь діагностувався у 20 % (n=4) і III – у 15 % (n=3).

Серед патології опорно-рухового апарату в пацієнтів обох груп виявляли ахіллобурсити, підп'яткові бурсити, підшовний фасциїт, п'яtkові шпори, епікондиліт і навколосуглобові аміотрофії. Із системних проявів найбільш часто траплялися лихоманка (переважно субфібрильна), анемія, зниження маси тіла, лімфаденопатія, кон'юнктивіт, рідко – іридоцикліт, кератодермія. Виявлена анемія в 59 % випадків була легкого ступеня, у жінок частота анемії була достовірно вища, ніж у чоловіків (p<0,01) і діагностувалася в

пацієнтів 2-ї групи в 60 %. Тендовагініти спостерігалися у 21,3 % осіб 1-ї групи, а в пацієнтів 2-ї групи – у 28 %. У 17,9 % осіб 1-ї групи і у 79,4 % осіб 2-ї групи траплялися ентезопатії. При рентгенологічному дослідженні уражених суглобів ознаки сакроілеїту визначалися у 70 % пацієнтів, у 45 % осіб 2-ї групи спостерігалися ознаки остеопорозу.

При УЗД колінних суглобів були виявлені ознаки синовіту або його поєднання з тендинітом у 100 % випадків, коли при рентгенологічному обстеженні у 15,3 % пацієнтів виявлялася кистоподібна перебудова епіфізів кісток, а у 84,7 % змін не було. Для виявлення ураження синовіальної оболонки при різних формах перебігу РеА метод УЗД є більш інформативним порівняно з рентгенологічним дослідженням (p<0,01).

У пацієнтів 1-ї групи з першим ступенем активності РеА показники клінічного та біохімічного аналізу крові статистично відрізнялися від показників у осіб 2-ї групи (табл. 3). Так, вміст гемоглобіну в крові у пацієнтів 2-ї групи був нижчим від показника у 1-ї групі на 11,7 % (p<0,05), кількість лейкоцитів та ШОЕ вищими – на 30,0 % (p<0,05), вміст у крові СРБ – вищим у 2,9 рази (p<0,05), сіалових кислот – на 16,7 % (p<0,05), фібриногену – на 11,2 % (p<0,05), глобулінів – на 25,5 % (p<0,05), зареєстровано також

зниження вмісту у крові альбумінів та альбумін/глобулінового коефіцієнта – відповідно на 19,6 % та 36,9 % ($p < 0,05$). Отримані дані вказують на роль активної фази ХП у формуванні ступеня активності РеА. Цей факт підтверджує аналіз зазначених показників у групах порівняння із II та III ступенем активності РеА (табл. 3). Зокрема, вміст гемоглобіну в крові у хворих 2-ї групи був нижчим від показника у 1-й групі на 14,3 % ($p < 0,05$), кількість лейкоцитів та ШОЕ вищими – на 18,2 % та 50,0 % відповідно ($p < 0,05$), вміст у крові СРБ – у 2,5 раза ($p < 0,05$), сіалових кислот – на 25,6 % ($p < 0,05$), фібриногену – на 18,0 % ($p < 0,05$), глобулінів – на 17,2 % ($p < 0,05$), зниження вмісту у крові альбумінів та альбумін/глобулінового коефіцієнта – відповідно на 18,3 % та 30,9 % ($p < 0,05$). Наявність супровідного ХП вірогідно впливає на підвищення ступеня активності РеА порівняно з ізольованим перебігом РеА і сприяє його прогресуванню за показниками запалення та реакції сполучної тканини.

У хворих на РеА 2-ї групи у 34,5 % виявлено протеїнурію (у 30,3 % чоловіків і у 45,1 % жінок): рівень білка в сечі чоловіків склав $0,38 \pm 0,132$ г/добу, у жінок – $0,18 \pm 0,032$ г/добу. Лейкоцитурія виявлялася в 100 % осіб даної групи.

В обстежених нами хворих на РеА HLA-B27 у 1-й групі був виявлений у 73,68 % ($n=28$) і в 2-й групі – у 80 % ($n=16$). При порівнянні пацієнтів залежно від наявності HLA-B27 за статтю і віком значних відмінностей виявлено не було, проте тривалість захворювання РеА у носіїв HLA-B27 дещо переважала (табл. 4). У хворих на РеА, носіїв HLA-B27-антигену, спостерігалися більш виражений суглобовий синдром ($p < 0,05$) та вірогідно частіше і виразніше проявлялися тендовагініти, ентезит ($p < 0,05$), а також діагностувалися системні ураження: лихоманка, зниження маси тіла, лімфаденопатія (табл. 5).

Експресія антигену HLA-B27 визначає активність суглобового синдрому та впливає на системні прояви захворювання та на розвиток і ступінь тендовагініту. У групі HLA-B27(+) хворих спостерігалася також більш висока лабораторна активність захворювання, яка проявлялася вірогідно збільшенням кількості лейкоцитів ($p < 0,01$), ШОЕ ($p < 0,05$), вмісту в крові СРБ ($p < 0,05$) та сіалових кислот ($p < 0,01$). Водночас встановлено також вірогідний вплив коморбідності ХХН на перебіг РеА: наявність системних проявів у HLA-B27(+) пацієнтів 2-ї групи спостерігалася із значно вищою частотою (у межах 43,8-70,5 %), ніж у хворих 1-ї групи, а інтенсивність суглобових проявів – у межах 34-50 %. Показник суглобового індексу в пацієнтів 2-ї групи HLA-B27(+) перевищує такий у 1-й групі у 3,5 раза ($p < 0,05$), що також свідчить про роль ХХН у патогенезі взаємобтяження РеА.

Висновки

1. Реактивний артрит найчастіше розвивається на фоні контамінації міксту урогенітальної інфекції: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma ureal-*

iticum, *Mycoplasma hominis* (55,0 %) на тлі хронічної хвороби нирок: пієлонефриту, циститу, уретриту і характеризується, за цих умов, у 90 % випадків – хронічним, а в 10 % – рецидивним перебігом захворювання.

2. Реактивний артрит у хворих на хронічний пієлонефрит у більшості випадків (85,0 %) представлений асиметричним моно- або олігоартритом суглобів верхніх і нижніх кінцівок з переважанням II-III ступеня активності та функціональної недостатності суглобів II ступеня (у 65,0 % пацієнтів).

3. Серед патології опорно-рухового апарату в пацієнтів із коморбідним перебігом реактивного артрити та хронічного пієлонефриту найчастіше виявляли ахіллобурсити, підп'яткові бурсити, підшовний фасциїт, тендовагініти, ентезопатії, п'яткові шпори, епіконділіт і навколосуглобові аміотрофії, сакроілеїт, остеопороз, а також системні прояви: лихоманку, анемію, зниження маси тіла, лімфаденопатії, кон'юнктивіт, які спостерігалися із вищою частотою, ніж у хворих без хронічного пієлонефриту ($p < 0,05$).

4. Наявність супровідного хронічного пієлонефриту вірогідно впливає на підвищення ступеня активності реактивного артрити порівняно з ізольованим перебігом РеА і сприяє його прогресуванню за показниками запалення та реакції сполучної тканини: лейкоцитозу, підвищення швидкості осідання еритроцитів ($p < 0,05$), вмісту в крові С-реактивного протеїну – у 2,5 раза ($p < 0,05$), сіалових кислот ($p < 0,05$), фібриногену ($p < 0,05$), глобулінів ($p < 0,05$), зниження вмісту у крові альбумінів та альбумін/глобулінового коефіцієнта ($p < 0,05$).

5. Експресія антигену HLA-B27 визначає схильність до розвитку, підвищення активності реактивного артрити та прогресування функціональної недостатності суглобів у хворих на хронічний пієлонефрит у порівнянні з HLA-B27-негативними пацієнтами, розвитку системних проявів, тендовагініту, сакроілеїту.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення ефективності медикаментозних засобів протизапальної дії щодо корекції та усунення встановлених механізмів взаємобтяження реактивного артрити та ХХН: хронічного пієлонефриту за їх коморбідного перебігу.

Література

1. Bas S. Lower level of synovial fluid interferon in HLA-B27-positive than in HLA-B27-negative patients with *Chlamydia trachomatis* reactive arthritis / S. Bas, T.K. Kvetn, N. Buchs // *Rheumatology*. – 2003. – Vol. 42, № 3. – P. 61-67.
2. Colmegna I. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenic and clinical considerations / I. Colmegna, R. Cuchacovich, L. R. Espinoza // *Clinical Microbiology Reviews*. – 2004. – Vol. 17, № 2. – P. 348-369.
3. Concepts and epidemiology of spondyloarthritis / J. Sieper, M. Rudwaleit, M. Khan [et al.] // *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2006. – Vol. 20, № 3. – P. 401-417.
4. Goodall J.S. Does HLA-B27 influence the monocyte inflammatory response to lipopolysaccharide? /

- J.S. Goodall, E. Ellis, G.S.H. Gaston // *Rheumatology*. – 2007. – Vol. 46, № 2. – P. 232-237.
5. HLA-B27 modulates nuclear factor κ B Activation in human monocytic cells exposed to lipopolysaccharide / M.A. Penttinen, C.I. Holmberg, L. Sistonen [et al.] // *Arthritis Rheum*. – 2002. – Vol. 46, № 8. – P. 2172-2180.
 6. Khan M. A. Remarkable polymorphism of HLA-B27: an ongoing saga / M.A. Khan // *Curr. Rheumatol. Report*. – 2010. – Vol. 12. – P. 337-341.
 7. Kohnke S.J. Reactive Arthritis. A Clinical Approach / S.J. Kohnke // *Orthopaedic Nursing*. – 2004. – Vol. 23, № 4. – P. 274-280.
 8. McMichael A. HLA-B27: natural function and pathogenic role in spondylarthritis / A. McMichael, P. Bowness // *Arthritis Research & Therapy*. – 2002. – Vol. 4, № 3. – P. 153-158.
 9. Vähämäki S. Aetiology and pathogenesis of reactive arthritis: role of non-antigen-presenting effects of HLA-B27 / S. Vähämäki, M. A. Penttinen, K. Granfors // *Arthritis Research & Therapy*. – 2005. – Vol. 7, № 4. – P. 136-141.

ВЛИЯНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА ГИСТОСОВМЕСТИМОСТИ HLA-B27 НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ В ФАЗЕ ОБОСТРЕНИЯ

О.В. Залявская, О.С. Хухлина, О.С. Воевидка, О.В. Каушанская

Резюме. В работе описаны особенности клинического течения реактивного артрита, изменения показателей биохимических, лабораторных, микробиологических, иммуноферментных, рентгенологических и ультразвуковых методов исследования у больных с коморбидным течением реактивного артрита и хронической болезни почек (ХБП): хронического пиелонефрита (ХП), фаза обострения, в зависимости от наличия экспрессии гена гистосовместимости HLA-B27.

Ключевые слова: реактивный артрит, хронический пиелонефрит, антиген HLA-B27, урогенитальная инфекция.

THE EFFECT OF HISTOCOMPATIBILITY ANTIGEN HLA-B27 EXPRESSION ON THE CLINICAL MANIFESTATIONS OF REACTIVE ARTHRITIS IN PATIENTS WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS AT THE ACUTE PHASE

O.V. Zaliavska, O.S. Khuhlina, O.S. Voievidka, O.V. Kaushanska

Abstract. The study has described the peculiarities of the clinical course of reactive arthritis, changes of the biochemical, laboratory, microbiological, immunoassay, radiological and ultrasonic methods of investigation in patients with a comorbid course of reactive arthritis and chronic kidney disease (CKD): chronic pyelonephritis (CP) the exacerbation phase depending on the presence of the gene expression of histocompatibility HLA-B27.

Key words: reactive arthritis, chronic pyelonephritis, antigen HLA-B27, urogenital infection.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2013. – Vol. 17, № 3 (67), part 2. – P. 149-153

Надійшла до редакції 15.04.2013 року

© О.В. Залявська, О.С. Хухліна, О.С. Воевідка, О.В. Каушанська, 2013

УДК 616.12-005.4+616.12-008.331.1]-085.22

Т.О. Ілащук

ОСОБЛИВОСТІ ДОБОВОЇ РИТМІКИ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМИ ФОРМАМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ ТА АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Резюме. З метою вивчення добових коливань артеріального тиску в пацієнтів із гострими формами ішемічної хвороби серця та артеріальною гіпертензією залежно від форми ішемічної хвороби, обстежено 110 пацієнтів із використанням добового моніторингу артеріального тиску. Встановлено особливості добових

змін артеріального тиску в осіб із гострими формами ішемічної хвороби серця та артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: інфаркт міокарда, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, добове моніторування артеріального тиску.

Вступ. На сьогодні встановлено, що початок інфаркту міокарда (ІМ) та інсультів має певну

циклічність упродовж доби з піком у години пробудження та підйому [4, 8]. За даними [1, 6], у

© Т.О. Ілащук, 2013