

Железодефицитная анемия при болезни Рейтера: механизмы формирования

Л.М. Пасиешвили

Харьковский государственный медицинский университет, г. Харьков

Ключевые слова: железодефицитная анемия, болезнь Рейтера

Больше болезнь Рейтера относят к группе ревматических заболеваний, характеризующихся полисиндромностью и полисимптомностью клинических проявлений, пусковым механизмом возникновения которой является урогенитальная инфекция [2,5]. Заболевание возникает в генетически предрасположенном организме; чаще болеют мужчины молодого возраста [3,4,6]. В последние годы отмечается рост заболеваемости и, по данным статистики, они составляют от 2 до 14% общего числа ревматических болезней [1,7,11]. Закономерности в распространенности болезни Рейтера связывают с низким социально-экономическим уровнем населения, отсутствием навыков личной гигиены, слабой санитарно-просветительской работой среди молодежи, бесконтрольностью в выборе половых партнеров и др.

Являясь иммунным заболеванием с известным в большинстве случаев возбудителем, болезнь Рейтера приводит к формированию аутоиммунных нарушений, что обуславливает хронический рецидивирующий характер течения [4,6]. Такая патогенетическая направленность патологического процесса сопровождается

многими органными проявлениями, возникновение которых может быть как следствием основного заболевания, так и результатом проводимой терапии (длительный прием антибиотиков, НПВП, цитостатиков и др.) [1,9,12,13].

Приведенные различными исследователями данные по особенностям течения болезни Рейтера указывают на довольно частое возникновение анемии (до 70% обследуемых) у данной категории лиц. В большинстве случаев ей приписывается вторичный механизм возникновения, обусловленный развитием иммунопатологии.

Однако, по-видимому, не всегда развитие анемии можно рассматривать в таком ракурсе, что дает основание к проведению исследований, направленных на уточнение механизмов ее возникновения. В этой связи целью нашей работы было изучение других возможных звеньев патогенеза железодефицитных анемий у больных с болезнью Рейтера.

Материал и методы исследования

Комплекс исследований, включающий оценку результатов клинических и лабораторных дан-

ных, проведен у 27 больных с болезнью Рейтера. Группу обследованных составили мужчины в возрасте от 25 до 43 лет и длительностью заболевания до 7 лет. Этиологический фактор заболевания подтверждали при бактериологическом исследовании секрета предстательной железы, проведении полимеразной цепной реакции (ПЦР) или иммуноферментного анализа (ИФА) – у всех больных; при отрицательном их результате – путем изучения клеточного и микробного состава суставной жидкости (4 больных). Также проводилось рентгенологическое исследование пораженных суставов; больные были консультированы урологом и офтальмологом.

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

Группу контроля для получения нормативных показателей биохимических и иммунологических исследований составило 20 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста.

Математическая обработка данных проводилась на компьютере с использованием ПК Pentium-166 и стандартных пакетов прикладных программ, а также программы «Statistika 5,0».

Результаты и их обсуждение

Проведенные исследования показали, что диагноз болезни Рейтера при первичном обращении к врачу был установлен только в 11 случаях (40,7%). Длительное время (от нескольких месяцев до 2-3 лет) такие больные проводили лечение по различным заболеваниям: «реактивный полиартрит» был установлен у 3 пациентов; «ревматоидный артрит» - у 4, «подагра» - в 2-х случаях и др. У 9-ти обследованных диагноз был установлен впервые в стационаре.

В большинстве случаев отсутствовала классическая картина заболевания (21 больной). Так, явления уретрита были присущи 13 больным, полиартрита – 19, офтальмологические изменения были выявлены у 7 пациентов. Кардиальная симптоматика заболевания характеризовалась кратковременными болями в области сердца и сердцебиением (4 случая); нарушение ритма и проводимости регистрировалось у 7 больных. Боль в верхней половине живота периодически появлялась у 14 больных, причем ее связь с приемом пищи отметило только 5 пациентов. На отрыжку кислым или изжогу предъявляли жалобы 3 больных; изменения стула (склонность к запорам) наблюдались в 4 случаях.

У 23 больных данные жалобы появились в течение 1-2 месяцев после «случайного» полового контакта; причем прослежена эта связь была в основном врачами

при опросе (16 наблюдений). Четверо больных отрицали возможность такого инфицирования, хотя клинические проявления манифестировались уретритом.

Посев секрета из уретры дал положительный результат у 11 больных, однако при осмотре уролога острый воспалительный процесс был диагностирован только в 3 случаях.

Офтальмопатии проявлялись острым конъюнктивитом (3 случаев), длительность которого не превышала 2-3 дней; иритом (2), иридоциклитом (1) и кератитом (1). Офтальмологические назначения имели место только в 3-х случаях, т.к. диагноз конъюнктивита был поставлен анамнестически.

Поражение суставов, чаще одностороннее было выявлено у 19 больных. С наибольшей частотой данные изменения определялись в коленных (9) и голеностопных суставах (3). Односторонний сакроилеит имел место у 6 больных, а поражение мелких суставов стоп – у 2-х; у 4-х больных с болезнью Рейтера отмечено поражение локтевых суставов, у 3-х – плечевых. Представленные результаты наблюдения указывают на одновременное поражение нескольких суставов нижних и верхних конечностей.

Явления подостро протекающего миокардита были зарегистрированы у двух больных (боли и чувство тяжести в области сердца, сердцебиение, приглушение тонов, систолический шум на верхушке). В двух случаях боли в области сердца носили персистирующий характер, а изменения на ЭКГ были характерны для миокардиосклероза (снижение вольтажа, диффузные изменения в миокарде с развитием неполной блокады правой ножки пучка Гиса – 1 больной).

Рентгенологические изменения в суставах были выявлены во всех случаях, хотя выраженность этих изменений была различной: в 6-х случаях были диагностиро-

ваны явления остеопороза и в 3-х - анкилозирование.

В клиническом анализе крови в 16 наблюдениях диагностирована железодефицитная анемия легкой, а у 4-х пациентов – средней степени тяжести. В остальных случаях уровень эритроцитов находился на нижней границе нормы. Активная фаза болезни Рейтера сопровождалась развитием нейтрофильного лейкоцитоза и ускорением СОЭ (в среднем по группе до 45 мм/час).

Проведенная ПЦР дала положительный результат в 21 случае; в 3-х наблюдениях диагноз был подтвержден при проведении ИФА; в четырех – при исследовании синовиальной жидкости, полученной из пораженного сустава (высокий уровень цитоза с изменением соотношения в пользу нейтрофилов – более 55%; наличие рагоцитов).

При исследовании содержания железа в сыворотке крови у 19 больных отмечено его снижение до $9,4 \pm 1,3$ мкмоль/л (при норме $14,3 \pm 1,1$ - $29,4 \pm 3,2$ мкмоль/л); при этом в 7-ти случаях изучаемый показатель почти в 2 раза был ниже нормы.

Для исключения изменений со стороны пищеварительного канала нами проведена ФГДС с определением морфологического состояния слизистой оболочки желудка (СОЖ) и наличия инфекции *Helicobacter pylori* (Hр). Так, у 9 больных был диагностирован хронический гастрит тип В с выраженной (3) или умеренной (6) обсемененностью СОЖ *Helicobacter pylori*. В 4-х случаях - эрозивный Hр-негативный гастрит, дуоденит (по-видимому, как результат побочного действия НПВП). У 2-х больных данные морфологического и гистологического исследований подтвердили наличие атрофического гастрита.

При индивидуальном анализе полученных результатов выявлено, что величина сывороточного железа имела прямую зависимость от степени обсемененности

слизистой оболочки Нр; также низкие показатели сывороточного железа были присущи больным с эрозивными поражениями СОЖ.

Исследование иммунологического спектра крови включало подсчет ФЧ и определение ФИ, определение уровня С-РБ и провоспалительных цитокинов (табл. 1.). Так, результаты острофазовых показателей в среднем по группе имели трехкратное увеличение, а содержание С-РБ превысило контрольные показатели в 3,4 раза ($P < 0,001$). ФЧ более чем в 2,5 раза было ниже нормы; аналогичная закономерность отмечена при определении ФИ.

Во всех наблюдениях регистрировалось повышение содержания провоспалительных цитоки-

нов ($r = +0,54$), что дает основание утверждать о взаимосвязи и взаимообусловленности различных звеньев иммунитета в течении и обострении болезни Рейтера.

Как ранее нами было показано, в период обострения заболевания отмечается достоверное увеличение показателей ПОЛ (маломолекулярного диальдегида и диеновых конюгатов) на фоне снижения антиоксидантного потенциала крови (активности каталазы и супероксиддисмутазы). Работами ряда исследователей показано, что развитие антиоксидантной недостаточности препятствует всасыванию железа, что провоцирует развитие железодефицитной анемии [10]. Таким образом, снижение антиоксидантного потенциала

содержания железа. Повышение содержания ферритина препятствует соединению железа с транспортным белком – трансферрином, что способствует уменьшению доставки железа в костный мозг. Развивается искусственный дефицит железа, который в хронических ситуациях ведет к снижению синтеза гемоглобина и развитию анемии [8].

Выводы

Развитие острой фазы болезни Рейтера связано с активацией различных механизмов защиты, ответ которых формируется по типу иммунной патологии. Наблюдаемая гиперпродукция цитокинов является следствием действия инфекционного агента и результатом иммунокомплексных воспалительных реакций.

У больных с болезнью Рейтера довольно часто наблюдается снижение величины сывороточного железа, что приводит к развитию анемии. Механизмы возникновения анемии различны и могут быть результатом: токсического поражения костного мозга, поражения верхних отделов пищеварительного тракта с образованием эрозий в желудке; изменения pH желудка при хеликобактер-положительном гастрите, что приводит к нарушению всасывания железа. Также анемия может возникнуть за счет снижения антиоксидантного потенциала крови, а цитокин-зависимые механизмы патогенеза могут приводить к развитию искусственного (перераспределительного) дефицита железа.

Таблица 1
Показатели неспецифического и цитокинового звеньев иммунитета у больных болезнью Рейтера

Показатели	Здоровые	Больные с БР	P
ФЧ	4,2±0,3	1,58±0,1	<0,001
ФИ, %	29,2±2,1	10,8±1,1	<0,001
С-РБ, мг/л	1,42±0,04	4,86±0,5	<0,001.
ИЛ-1β, нг/л	23,2±1,14	96,7±12,5	<0,001
ФНО-α, нг/л	38,7±2,4	121,4±14,3	<0,001

Примечание: P – достоверность изучаемых показателей в сравнении с контрольной группой.

нов, кратность которых в среднем по группе составила: ФНО-α – 3,1 раза и ИЛ-1β – 4,2 раза. При индивидуальном анализе данных показателей отмечена их прямая зависимость от выраженности воспалительной реакции: наибольшие изменения отмечены при высокой температурной реакции и скорости оседания эритроцитов, превышающей 55 мм/час, и высоких показателях С-РБ (ФНО-α до 152,8±16,3 нг/л и ИЛ-1β до 126,3±17,1 нг/л). Выявлено наличие прямой корреляционной зависимости между уровнем С-РБ и ФНО-α ($r = +0,52$), С-РБ и ИЛ-

1β можно рассматривать как один из патогенетических механизмов формирования анемии при болезни Рейтера.

Таким образом, фаза обострения болезни Рейтера характеризуется активацией выработки медиаторов воспаления – провоспалительных цитокинов и сопровождается изменением показателей неспецифического клеточного и гуморального звеньев иммунитета. При этом доказано, что повышенная продукция провоспалительных цитокинов сопровождается повышением в сыворотке крови уровня ферритина и снижением

Литература

1. Гамаюнов И.В. Диагностика, патогенез, лечения поражения сердца при хвороби Рейтера / Автореф. ... дис. - канд. мед. наук, Луганськ, 2002. - 20 с.
2. Зайцева О.В., Щербакова М.Ю., Самсыгина Г.А. Хламидийная инфекция: новый взгляд на проблему // Тер-

- .архив.-2001.-№11.-С.35-39.
3. Ковалев Ю.Н., Ильин И.И. *Болезнь Рейтера*. - Челябинск: Вариант-книга, 1993. - 240 с.
4. Ковалев Ю.Н. *Болезнь Рейтера*. - ЗППП. - 1998.-№1.- С.22-24.
5. Савищева А.М. *Хламидии и их роль в урогенитальной патологии* // *Aqua Vitae*. - 1999.-№3-4.- С. 13-15.
6. Синяченко О.В., Игнатенко Г.А. *Болезнь Рейтера*. - Донецк: Изво медунивер., 2002. - 246 с.
7. Подліна Ю.О. *Особливості клініко-лабораторного перебігу, патогенезу та лікування хвороби Рейтера в чоловіків і жінок* / Автореф...дис.кан-д.мед.наук, Луганськ, 2004. - 20 с.
8. Христич Т.Н., Киндзерская Т.Б., Волощук Т.И. *Первичные медиаторы воспаления в патогенезе рецидивирующего хронического панкреатита* / *Сучасна гастроентерологія*. - 2001. - №1(3). - С.35-39.
9. Шульгина И.А., Кравчук О.Е., Базарченко М.М. *Висцеральные поражения при болезни Рейтера* // *Актуальные вопросы ревматологии*. - Одесса: Хаджибей, 1995. - С.109-110.
10. Циммерман Я.С. *Анемии*. Пермь, 2004. - 87 с.
11. Blander S.I., Amortegui A.G. *Interferon-gamma and interleukin-5 production by mice in response to genital infection by the mouse pneumonitis agent of Chlamidia trachomatis* // *Sex. Transm. Dis.* - 2001. - Vol.24. - N1. - P.38-44.
12. Leirisalo-Repo V. *Prognosis. Course of disease, and treatment of the spondyloarthropathies* // *Rheum. Dis. Clin. Nort Am.* - 1998. - Vol.24. - P.737-751.
13. Parc K.S., Dixon P.B., Richeu C.M., Hook E.W. *Spontaneous clearance of Chlamydia trachomatis infection in untreated patients* // *Sex. Transm. Dis.* - 1997. - Vol.24. - N4. - P. 229-235.

Залізодефіцитна анемія при хворобі Рейтера: механізми формування

Л.М. Пасієшвілі

В роботі наведені результати змін в показниках неспецифічного імунітету та вмісту прозапальних цитокінів при хворобі Рейтера. Показано, що загострення процесу супроводжується пригніченням неспецифічного клітинного імунітету та активацією медіаторів запалення (цитокінів). Одночасно спостерігається зменшення вмісту заліза сироватки крові, що є причиною анемії. Розглядаються механізми її виникнення, серед яких: токсична поразка кісткового мозка, ураження шлунку зі змінами рН середі при гелікобактер-позитивному гастриті, антиоксидантна недостатність та цитокінзалежні механізми патогенезу, що приводять до формування перерасподілення заліза, внаслідок чого є зниження синтезу гемоглобіну.

Iron deficiency anemia at the patients by Reiter's disease: the mechanisms of formation

L.M. Pasiyeshvili

In this article the results of changes of parameters of nonspecific immunity and levels of proinflammatory cytokines are given at Reiter's disease. It is shown, that the aggravation of process is accompanied by a depression of nonspecific cell immunity and activation of mediators of inflammation (cytokines). The reduction of a level of iron in serum of blood is simultaneously observed. It is the reason of anemia. The mechanisms of its occurrence are considered. It is a toxic injure of hematoplasty or an injure of stomach with acidity disorders at Hp-positive gastritis or activation of free - radical oxidation or superproduction of proinflammatory cytokines. The given infringements cause redistribution of iron.