

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ВНУТРИСУСТАВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ХЛАМИДИЯ-ИНДУЦИРОВАННЫМ РЕАКТИВНЫМ АРТРИТОМ

Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России,
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова

В обзоре рассмотрены современные представления о реактивном артрите (РеА) как о иммуноопосредованном синовите, возникающем в результате бактериальной инфекции, длительно персистирующей внутри сустава. Комплексные механизмы, приводящие к развитию РеА, основываются на взаимодействии между артритогенным, бактериальным агентом и макроорганизмом. Возможности клеток макроорганизма элиминировать артритогенные антигены, определяемые в том числе факторами генетической предрасположенности (HLA-B27), определяют иммунопатогенез РеА. Более глубокое понимание механизмов патогенеза хламидия-ассоциированного реактивного артрита позволит выработать наиболее рациональные подходы к терапии этого заболевания.

Ключевые слова: хламидия-ассоциированный реактивный артрит, HLA-B27, провоспалительные цитокины.

Согласно общепринятой классификации, реактивный артрит (РеА) характеризуется как негнойный синовит, развивающийся после внесуставной инфекции, чаще всего урогенитального или желудочно-кишечного тракта. Однако многочисленные исследования последнего времени по выявлению бактериальных компонентов (бактериальной ДНК или РНК) в суставах пациентов с РеА привели к пересмотру этого определения. Корректнее было бы охарактеризовать РеА как иммуноопосредованный синовит, возникающий в результате скрытой бактериальной инфекции. При этом внутри суставов сохраняется персистенция бактериальных антигенов, синтезируемых метаболически активными бактериями, как в пределах суставов, так и вне них [9].

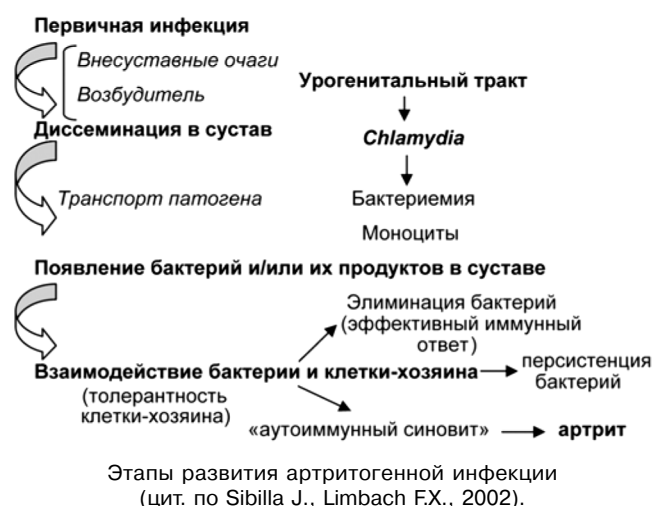
Согласно современным представлениям, рядом авторов была предложена классификация РеА на HLA-B27-ассоциированные и HLA-B27-неассоциированные формы [30, 37]. Реактивные артриты, возникающие в результате стрептококковой инфекции, болезни Лайма, вирусных инфекций, были отнесены к HLA-B27-неассоциированным. К HLA-B27-ассоциированным реактивным артритам относятся заболевания, ассоциированные с бактериями родов *Campylobacter*, *Chlamydia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*.

Тесно связанные с факторами генетической предрасположенности особенности развития иммунного ответа, направленного на элиминацию инфекционного триггера, определяют патогенез заболевания. С *Chlamydia trachomatis* связано развитие наиболее частого варианта РеА – урогенного, на долю которого приходится 50–75 % случаев [2]. *Chlamydia trachomatis* является облигатным внутриклеточным парази-

том, тропным к эпителию мочеполового тракта, где и локализуются первичные очаги инфекции. В редких случаях в фаголизосомной системе клетки-хозяина происходит окончательная деструкция хламидий. Для этого необходима полная мобилизация интерфероновой и циткиновой систем клетки, а также ее гидролитического и антимикробного потенциала. Чаще всего имеет место реализация репродуктивного цикла хламидий, что, в конечном итоге, может привести к формированию вторичных очагов инфекции. Диссеминация хламидий из первичного очага происходит лимфогенным и гематогенным путями [3] во время бактериемии и, возможно, с инфицированными моноцитами [9].

Развитие РеА осуществляется с привлечением множества механизмов [33]. Центральными аспектами являются: присутствие бактерий или их продуктов в суставе, взаимодействие бактерий с клеткой-хозяином, эффективность локального иммунного ответа, направленного на элиминацию возбудителя (рисунок). На реализацию последнего существенное влияние оказывают генетическая предрасположенность макроорганизма, связанная, прежде всего, с наличием или отсутствием антигенов HLA-B27, и различные способы ускользания хламидий от иммунного ответа.

Рассмотрим подробнее основные аспекты патогенеза РеА, индуцированного хламидийной инфекцией. Присутствие хламидий в суставах пациентов с РеА было доказано с использованием различных современных методов диагностики. Интактные элементарные тельца обнаружены при электронной микроскопии синовиальных биоптатов, ДНК хламидий – при гибридации *in situ* [11], мРНК – при проведении ПЦР с



обратной транскриптазой [35]. Показано, что во время ремиссии заболевания бактериальная нагрузка снижается до 20 % от таковой при активном течении, однако метаболическая активность бактерий сохраняется [14]. Установлено, что основными клетками-мишенями при развитии хламидийного поражения суставов являются синовиоциты [17] и моноциты-макрофаги [7], становясь при этом естественным резервуаром хламидий в организме.

При инфицировании взаимодействие хламидий с клетками-хозяина направлено на снижение экспрессии антигенпрезентирующих молекул, подавление апоптоза инфицированных клеток макроорганизма и, возможно, на индукцию апоптоза Т-клеток. Подавление апоптоза инфицированных моноцитов происходит в результате ингибирования освобождения митохондриального цитохрома С и также путем прямого связывания бактериальных продуктов с доменом клеточной смерти молекул семейства рецептора TNF- α [38]. В то же время, в исследованиях *in vitro* показана способность макрофагов, инфицированных хламидиями, индуцировать TNF-опосредованный апоптоз Т-клеток [18].

С другой стороны — хламидии стимулируют синтез инфицированными клетками провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-1, IFN- α). Захват элементарных телец моноцитами-макрофагами активирует эти клетки. Процессинг и презентация бактериальных антигенов дендритными и другими антигенпрезентирующими клетками приводит к развитию Т- и В-клеточного иммунного ответа. Хламидии способны поликлонально стимулировать Т- и В-лимфоциты человека и экспериментальных животных к секреции цитокинов, что в дальнейшем приводит к развитию воспалительных процессов в тканях [22].

Спектр хламидийных антигенов, способных активировать CD4⁺-лимфоциты и запустить дальнейшее развитие иммунного ответа, достаточно ограничен [27]. Главной мишенью Т-клеточного иммунного ответа является бактериальный белок hsp60, белок теплового шока, который имеет высокую степень гомологии с hsp60 человека. Кросс-реактивность Т-лимфоцитов, направленная на аутологичный hsp60, обсуждается как основная причина развития аутоиммунных реакций в патогенезе РеА [34]. Хламидийный hsp60, белок гистонов Hc1 и белок поверхностной мембраны OMP (Omp2) были определены как основные мишени CD4⁺-клеток [15].

Внутрисуставной иммунный ответ реализуется, главным образом, антиген-специфическими CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитами. Эти клетки определяются в синовиальной жидкости и синовиальной мембране и могут участвовать как в элиминации возбудителя, так и в осуществлении аутоиммунного воспаления. Таким образом, важнейшим шагом для понимания патогенеза РеА является определение клеток-мишеней для Т-клеточного ответа [34]. На ранней фазе заболевания бактериальные компоненты индуцируют развитие CD4⁺-Т-клеточного ответа, направленного на элиминацию хламидий. Позже вовлекаются CD8⁺-лимфоциты. Возможно, что HLA-B27-рестриктивные аутореактивные цитотоксические Т-клетки поддерживают воспалительный процесс уже после элиминации инфекционного агента [28]. Такие аутореактивные CD8⁺-лимфоциты были выявлены у пациентов с анкилозирующим спондилитом [12]. Роль гуморальных механизмов в формировании аутоиммунных реакций до конца не ясна, однако аутоантитела к тканям предстательной железы, синовиальной оболочки суставов были выявлены у подавляющего большинства пациентов с болезнью Рейтера [1].

Баланс про- и противовоспалительных цитокинов предопределяет развитие РеА [9, 20]. Эффективную элиминацию хламидий обеспечивают провоспалительные цитокины (IFN- γ , IL-2, IL-12). Тогда как продукция Th2-цитокинов (IL-4, IL-10) может приводить к длительной бактериальной персистенции в суставах. До сих пор не ясно, что направляет изменение баланса Th1-, Th2-цитокинов в ту или иную сторону, возможно, некоторую роль в этом играют факторы генетической предрасположенности, такие как полиморфизм генов цитокинов. В работе было отмечено, что генотип TNF- α , ассоциированный с низкой продукцией этого цитокина, встреча-

ется среди пациентов с РеА значительно чаще, чем в остальной популяции [30]. Результаты исследований позволили высказать предположение о регуляторной роли $\gamma\alpha$ Т-клеток при формировании внутрисуставного воспаления при РеА, доказано, что именно эти клетки экспрессировали TGF- β 2 без дополнительной стимуляции [4].

К настоящему времени было проведено большое число исследований по сравнительному анализу содержания цитокинов в синовиальной жидкости пациентов с РеА и другими воспалительными и невоспалительными заболеваниями суставов. Были использованы методы молекулярно-генетического анализа для оценки экспрессии мРНК-цитокинов и иммуноферментного анализа для оценки их концентрации, однако полученные результаты оказались крайне противоречивы. Так, в одной из работ авторы изучали цитокиновый профиль (IL-1b, TNF- α , IL-6, IL-1ra, sTNFr p75) в сыворотке и синовиальной жидкости у пациентов с хламидия-индуцированным РеА, недифференцированным олигоартритом и ревматоидным артритом [10]. Исследователям не удалось выявить различия между группами. В работах других авторов, сравнивавших группы пациентов с РеА и ревматоидным артритом, было выявлено значительное преобладание Th1-цитокинов (IFN- γ) и низкий уровень IL-4 у пациентов с РеА [13, 16]. Однако также есть сообщения о повышенном содержании в синовиальной жидкости и синовиальной мембране Th2-цитокинов (IL-4 и IL-10) и низком уровне Th1-цитокинов (IFN- γ , TNF- α) у пациентов с реактивным артритом по сравнению с группой больных с РА [36].

В другом исследовании ученые оценивали содержание цитокинов IL-10, IL-12, IL-18, IFN- γ , TNF- α в синовиальной жидкости в группах пациентов с РеА, ревматоидным артритом и остеоартритом [25]. Кроме того, авторы попытались оценить взаимосвязь уровня продукции цитокинов и наличия антигена HLA-B27 в пределах группы хламидия-индуцированного РеА. В группе пациентов с РеА по сравнению с остальными было выявлено достоверное снижение концентрации IL-10 при сопоставимом уровне IFN- γ . Однако у HLA-B27+-пациентов с хламидия-индуцированным РеА концентрация этого цитокина была достоверно ниже, чем у HLA-B27-лиц. Причем, в группе HLA-B27+-пациентов определяемый уровень IFN- γ выявлялся только в 38 %, тогда как в группе HLA-B27 – в 100 %. Кроме того, исследователи отметили тенденцию к снижению концентрации TNF- α у HLA-B27+-пациентов. Схожие результаты были

получены в другой работе [23]. Выявленная исследователями низкая концентрация в синовиальной жидкости IFN- γ у HLA-B27+-пациентов по сравнению с HLA-B27- связывалась с хронизацией артрита. По их наблюдениям, проводимым в динамике в течение 3 лет, низкий уровень IFN- γ , отмеченный у HLA-B27+-пациентов с хламидия-индуцированным артритом, приводил к хронизации заболевания. Как известно, IFN- γ играет решающую роль в элиминации внутриклеточных возбудителей. Он активирует эффективный фагоцитоз элементарных телец *Chlamydia trachomatis* макрофагами [19]. В исследованиях *in vitro* был показан дозо-зависимый эффект IFN- γ на рост и дифференцировку возбудителя [5, 6]. Низкий уровень IFN- γ в синовиальной жидкости HLA-B27+-пациентов является возможной причиной персистенции инфицированных клеток, депонирующих антиген, который стимулирует и поддерживает иммунное воспаление.

Пониженная продукция IFN- γ является следствием особенностей развития иммунного ответа с участием молекул HLA-B27 [24]. Это показано в исследовании, в котором определяли уровень экспрессии Т-клетками синовиальной жидкости мРНК IFN- γ у HLA-B27+-пациентов с анкилозирующим спондилитом и двумя группами здоровых лиц HLA-B27+ и HLA-B27-. Была выявлена сниженная экспрессия IFN- γ у HLA-B27+-лиц, как больных, так и здоровых, по сравнению с HLA-B27-группой.

Роль HLA-B27 в патогенезе РеА несомненна, хотя до конца не изучена. Взаимосвязь HLA-B27 и РеА иллюстрируется тем фактом, что это заболевание встречается в 5 раз чаще у HLA-B27+-лиц, чем в общей популяции. О возможных механизмах участия этих молекул в развитии воспалительных заболеваний суставов существуют ряд гипотез, представленных в таблице [29].

HLA-B27 является антигеном гистосовместимости I класса (МНС I). На сегодняшний день известны уже 25 аллелей HLA-B27-антигена. Функция МНС I заключается в презентации эндогенных пептидов $\alpha\beta$ Т-клеточным рецепторам CD8+-цитотоксических Т-лимфоцитов.

В ряде исследований было выявлено сходство аминокислотных последовательностей HLA-B27 и белков бактерий *Yersinia* и *Shigella* [31]. Эти находки явились основанием для построения гипотезы о «молекулярной мимикрии» – явлении, при котором иммунный ответ на антигены возбудителя переориентируется на собственные антигены. Такой иммунный ответ может приводить к формированию неэффектив-

Предполагаемые механизмы взаимосвязи HLA-B27 с развитием спондилоартритов (цит. по Bilenki L., 2005)

Гипотеза	Предполагаемый механизм
Тимическая селекция Т-клеточного репертуара Артритогенный пептид	Селекция популяций артритогенных Т-клеток
Уникальные биологические свойства Способность к изменению строения HLA-B27 может участвовать в презентации пептидов CD4+-клеткам Молекулярная мимикрия	Аутоагрессия HLA-B27 рестриктированных цитотоксических Т-клеток, направленная против тканей суставов Некоторые биохимические свойства молекул HLA-B27 могут предрасполагать к развитию заболевания Непарный цистеин в позиции 67 может изменять иммуногенные свойства HLA-B27 При некоторых условиях CD4+-лимфоциты могут распознавать пептиды, связанные с HLA-B27, на поверхности инфицированных клеток
Рецепторная гипотеза	Сходство в строении молекул HLA-B27 и некоего бактериального эпитопа приводит к развитию перекрестного гуморального ответа – синтезу аутоантител Микроорганизм может распознавать определенные молекулы главного комплекса совместимости и использовать их для проникновения в клетку
Сцепленность с генами, ассоциированными с заболеванием	HLA-B27 может выступать как маркер неких сцепленных генов, определяющих предрасположенность к развитию заболевания

ного антибактериального ответа, с одной стороны, и к появлению аутоиммунных реакций – с другой. Возможно, с этим явлением связана высокая частота встречаемости HLA-B27 у пациентов с ReA, индуцированным *Shigella*.

Существует теория «артритогенного пептида», согласно которой HLA-B27 является единственной из молекул MHC I, способной представлять артрит-индуцирующий пептид или пептиды Т-цитотоксическим лимфоцитам. Известно, что артритогенный пептид является компонентом клеточной стенки этиотропных бактерий, а для аутоиммунных процессов характерно образование антител, реагирующих как с антигенами микроорганизмов, так и перекрестно с поврежденными собственными тканями. На сегодняшний день известны около 60 хламидийных пептидов, которые в соответствии со своей аминокислотной последовательностью могут связываться с молекулой HLA-B27.

Биологические особенности строения HLA-B27, в частности наличие непарной аминокислоты, явились основанием для построения гипотез об уникальных свойствах этих молекул. Отмечено, что тяжелая цепь HLA-B27 обладает непарным цистеином в позиции 67 антиген-связывающей щели, что может приводить к формированию гомодимерных и гетеродимерных форм, которые последовательно распознаются TCR CD4+-Т-лимфоцитов [21, 26]. Такие димеры могут связывать пептиды и стимулировать CD4+-клетки, что совершенно не свойственно MHC I. Выявление этого уникального свойства молекул HLA-B27 позволяет пролить свет на вопрос о том, как объясняется ассоциация молекул MHC I и заболеваний, основная роль в развитии которых отводится Т-хелперным клеткам [9, 39].

Тем не менее, по мнению ряда исследователей [9, 20], определение HLA-B27 в скрининговых исследованиях не имеет смысла. HLA-B27 присутствует у 8 % здоровых кавказоидов. По данным эпидемиологических исследований, выявление HLA-B27 в случаях, когда триггерными агентами являются *Salmonella*, *Campylobacter* или *Chlamydia*, не превышает 50 и 80 % при *Shigella*-индуцированном ReA. Однако наличие HLA-B27 у пациентов с ReA является негативным прогностическим фактором [8]. В группе пациентов HLA-B27+ выше частота развития сакроилеита, экстраартикулярных очагов воспаления и персистирующей артропатии [31].

Заключение

Хламидия-индуцированный реактивный артрит – иммуноопосредованное заболевание, связанное с неспособностью макроорганизма полностью элиминировать возбудитель. Функциональная недостаточность моноцитарно-макрофагального звена, факторы генетической предрасположенности, реализация хламидиями механизмов ускользания от иммунного ответа приводят к развитию этого заболевания.

Немалая роль в патогенезе ReA отводится цитокинам. Сдвиг баланса про- и противовоспалительных цитокинов в сторону вторых не обеспечивает эффективную элиминацию внутриклеточного патогена и создает условия для длительной персистенции возбудителя.

Сходство строения бактериального белка hsp60 и аутологичного белка теплового шока человека может являться основой для развития аутоиммунных реакций.

Наличие антигена HLA-B27 может усугубить течение заболевания. Многочисленные гипотезы, основанные на результатах лабораторных

исследований, призваны объяснить взаимосвязь HLA-B27 и патогенетических процессов при РеА. Основная из них – гипотеза о «молекулярной мимикрии» – антигенном сходстве молекул HLA-B27 и некоего бактериального эпитопа, результатом которого является развитие аутоиммунных реакций.

Существуют сообщения о взаимосвязи низкой продукции провоспалительных цитокинов внутри суставов с наличием HLA-B27 [23–25]. Как уже отмечалось выше, недостаточность продукции провоспалительных цитокинов у HLA-B27+-пациентов приводит к неэффективному иммунному ответу на внутриклеточный патоген, длительной персистенции возбудителя и, вследствие этого, к формированию новых очагов воспаления с попаданием в них инфицированных моноцитов. Клинические наблюдения за HLA-B27+-пациентами свидетельствуют о более частом развитии в этой группе больных экстраартикулярных манифестаций [9].

Более глубокое понимание механизмов патогенеза хламидия-ассоциированного реактивного артрита позволит выработать наиболее рациональные подходы к терапии этого заболевания.

Литература

1. Ковалев Ю.Н. Роль иммунных нарушений в патогенезе, клинике и патогенетическая терапия болезни Рейтера : автореф. дис.... д-ра мед.наук. – М., 1987. – 31 с.
2. Кошкин С.В. Урогенитальный хламидиоз: клинико-иммунол. характеристика, иммуногенет. маркеры, вопр. прогноза и лечения : автореф. дис. ... д-ра мед.наук. – М., 2010. – 48 с.
3. Лобзин Ю.В., Позняк А.Л., Сидорчук С.Н. Хламидийные инфекции: диагностика, клиника, лечение, реабилитация: руководство для врачей. – СПб.: Фолиант, 2010. – 488 с.
4. Alpha beta but not gamma delta T cell clones in synovial fluids of patients with reactive transcription of tumor necrosis factor α and interferon γ / M. Rühl, J. Gu, D. Baeten [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 1673–1676.
5. Beatty W.L., Byrne G.I., Morrison R.P. Morphologic and antigenic characterization of interferon gamma-mediated persistent Chlamydia trachomatis infection in vitro // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1993. – Vol. 90. – P. 3998–4002.
6. Beatty W.L., Byrne G.I., Morrison R.P. Repeated and persistent infection with Chlamydia and the development of chronic inflammation and disease // *Trends Microbiol.* – 1994. – Vol. 2. – P. 94–98.
7. Chlamydia and inflammatory arthritis / H.C. Gerard, J.A. Whittum Hudson, H.R. Schumacher, A.P. Hudson // *Focus on arthritis research.* – Columbus F : New York : Nova Science Publishers, 2004. – P. 175–199.
8. Cobert R.A. HLA-B27 misfolding: a solution to the spondyloarthropathy conundrum? // *Mol. Med. Today.* – 2000. – Vol. 6. – P. 224–230.
9. Colmegna I., Cuchacovich R., Espinoza L.R. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2004. – Vol. 17, N 2. – P. 348–369.
10. Cytokine profile in serum and synovial fluid of arthritis patients with Chlamydia trachomatis infection / M.C. Jendro, E. Raum, S. Schnarr [et al.] // *RheumatolInt.* – 2005. – Vol. 25, N 1. – P. 37–41.
11. Detection of Chlamydia trachomatis DNA in joints of reactive arthritis patients by polymerase chain reaction / D. Taylor-Robinson, C.B. Gilroy, B.J. Thomas, A.C.S. Keat // *Lancet.* – 1992. – Vol. 340. – P. 81–82.
12. Fiorello M.T., Maragno M., Butler R. T-cell auto-reactivity to an HLA-B27 restrictive self-epitope correlates with ankylosing spondylitis // *J. Clin. Investig.* – 2000. – Vol. 106. – P. 47–53.
13. Gamma interferon and interleukin-10 gene expression in synovial tissues from patients with early stages of Chlamydia-associated arthritis and undifferentiated oligoarthritis and from healthy volunteers / S. Kotake, H.R. Schumacher, T.K. Arayssi [et al.] // *InfectImm.* – 1999. – Vol. 67. – P. 2682–2686.
14. Gerard H.C., Carter J.D., Hudson A.P. Chlamydia trachomatis is present and metabolically active during the remitting phase in synovial tissues from patients with chronic Chlamydia-induced reactive arthritis // *Am. J. Med. Sci.* – 2012. – Sep. – P. 38–42.
15. Identification and characterization of a DR4-restricted T cell epitope within Chlamydia heat shock protein 60 / K.H. Deane, R.M. Jecock, J.H. Pearce, J.S. Gaston // *Clin. Exp. Immunol.* – 1997. – Vol. 109. – P. 439–445.
16. Increased synovial fluid levels of interleukin-12, sCD25 and sTNF-RII/sTNF-RI ratio delineate a cytokine pattern characteristic of immune arthropathies / C. Ribbens, B. Andre, O. Kaye [et al.] // *Eur. Cytokine Netw.* – 2000. – Vol. 11. – P. 669–676.
17. Inman R.D., Chiu B. Synoviocyte-packaged Chlamydia trachomatis induces a chronic aseptic arthritis // *J. Clin. Invest.* – 1998. – Vol. 102. – P. 1776–1782.
18. Jendro M.C., Deutsch T., Korber B. 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.
19. Kaufmann S.H., Kaplan G. Immunity to intracellular bacteria // *Res. Immunol.* – 1996. – Vol. 147. – P. 487–489.
20. Kwiatkowska B., Filipowicz-Sosnowska A. Reactive arthritis // *Pol. Arch. Med. Wewn.* – 2009. – Vol. 119. – P. 60–65.
21. Leukocyte receptor complex-encoded immunomodulatory receptors show different specificity for alternative HLA-B27 structures / R.L. Allen, T. Pain, A. Haude [et al.] // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 167. – P. 5543–5547.
22. Levitt D., Bard J. The immunobiology of Chlamydia // *Immunol. Today.* – 1987. – Vol. 8. – P. 246–249.

23. 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 / J. Braun, Z. Yin, I. Spiller [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 1999. – Vol. 42. – P. 2039–2044.
24. Low T cell production of TNFalpha and IFNgamma in ankylosingspondilitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism / M. Rudwaleit, S. Siebert, Z. Yin [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2001. – Vol. 60. – P. 36–42.
25. Lower level of synovial fluid interferon-g in HLA-B27 positive than in HLA-B27 negative patients with Chlamydia trachomatis reactive arthritis / S. Bas, T.K. Kvien, N. Buchs [et al.] // *Rheumatology.* – 2003. – Vol. 42, N 3. – P. 461–467.
26. Lymphoblastoid cells express HLA-B27 homodimers both intracellularly and at the cell surface following endosomal recycling / L.A. Bird, C.A. Peh, S. Kollnberger [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2003. – Vol. 33. – P. 748–759.
27. Matyszak M.K. Young J.L., Gaston J.S. Uptake and processing of Chlamydia trachomatis by human dendritic cells // *Eur. J. Immunol.* – 2002. – Vol. 32. – P. 742–751.
28. Multiple T cell expansions are found in the blood and synovial fluid of patients with reactive arthritis / R.L. Allen, G.M.A. Gillespie, F. Hall [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1997. – Vol. 24. – P. 1750–1757.
29. NK T cell activation promotes Chlamydia trachomatis infection in vivo / L. Bilenki, S. Wang, J. Yang [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 175, N 5. – P. 3197–3206.
30. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3-6, 2000 / J. Braun, G. Kingsley, D. van der Hijde, J. Sieper // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 2185–2192.
31. Reactive arthritis in patients attending an urban sexually transmitted disease clinic / E. Rich, E.W. Hook, G.S. Alarcon, L.W. Moreland // *Arthritis Rheum.* – 1996. – Vol. 39. – P. 1172–1177.
32. Reactive arthritis triggered by Yersinia enterocolitica: a review of 18 pediatric cases / G. Taccetti, S. Trapani, M. Ermini, F. Falcini // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1994. – Vol. 12. – P. 681–684.
33. Sibilla J., Limbach F.X. Reactive arthritis or chronic infectious arthritis? // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61. – P. 580–587.
34. Sieper J., Braun J., Kingsley G.H. Report on the fourth international workshop on reactive arthritis // *Arthritis Rheum.* – 2000. – Vol. 43. – P. 720–734.
35. Sigal L.H. Update on reactive arthritis // *Bull. Rheum. Dis.* – 2001. – Vol. 50. – P. 1–4.
36. The elevated ratio of interferon gamma-/interleukin-4-positive T cells found in synovial fluid and synovial membrane of rheumatoid arthritis patients can be changed by interleukin-4 but not by interleukin-10 or transforming growth factor beta / Z. Yin, S. Siebert, L. Neure [et al.] // *Rheumatology.* – 1999. – Vol. 38. – P. 1058–1067.
37. Toivanen P., Toivanen A. Two forms of reactive arthritis? // *Ann. Rheum. Dis.* – 1999. – Vol. 58. – P. 661–664.
38. Yli-Kerttula T., Luukkainen R., Yli-Kerttula U. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 59. – P. 565–570.
39. Yu D., Kuipers J.G. Role of bacteria and HLA-B27 in the pathogenesis of reactive arthritis // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* – 2003. – Vol. 29. – P. 21–36.