

**РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С РЕАКТИВНЫМИ ХЛАМИДИОИНДУЦИРОВАННЫМИ АРТРОПАТИЯМИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ**

Варонько И.А., Григорчук И.П.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Реферат. Реактивная хламидиоиндуцированная артропатия является одной из наиболее частых форм патологии суставов у пациентов молодого возраста. Механизмы иммунной защиты от хламидийной инфекции и патогенез поражения суставов на фоне ее течения до конца неясны. Традиционной стратегией лечения реактивных артропатий является противовоспалительная терапия. Однако в последнее время все больший интерес вызывает включение антибиотиков в схемы лечения этой патологии. В работе поставлена цель — изучить эффективность лечения реактивных хламидиоиндуцированных артропатий в зависимости от течения хламидийной инфекции (острый или персистирующий вариант), иммунного статуса пациента (наличие или отсутствие антихламидийных антител) и достижения эрадикации *C. trachomatis*.

Ключевые слова: реактивные хламидиоиндуцированные артропатии, *C. trachomatis*, антихламидийные антитела, эрадикация хламидий.

Введение. Урогенные инфекции, вызванные *C. trachomatis*, могут приводить к развитию острого воспалительного процесса в суставах, который у некоторых пациентов хронизируется, приобретая черты персистирующей артропатии, нередко сопряженной с деструкцией различных структур сустава и необратимыми изменениями периартикулярных тканей. Механизмы развития реактивных хламидиоиндуцированных артропатий до конца неясны. Исследования последних лет показали, что имеются фундаментальные различия в биологии хламидийной инфекции при остром и персистирующем течении процесса, равно как различаются и механизмы иммунной защиты от *C. trachomatis* в случаях первичной и вторичной рецидивирующей или персистирующей инфекции [1]. Это обосновывает различные подходы к лечению хламидиоиндуцированных артропатий при остром и хроническом течении, однако достаточной информации по этому вопросу в доступной литературе не обнаружено.

Механизмы иммунной защиты от хламидийной инфекции до конца не установлены. Поскольку *C. trachomatis* является облигатным внутриклеточным патогеном, основная роль в защите организма от этого вида инфекции отводится клеточному иммунному ответу, тогда как значение антител и/или В-клеток считают ограниченным. Однако исследования последних лет показали, что гуморальный иммунитет играет существенную роль в освобождении организма от хламидийной инфекции: антихламидийные антитела способны напрямую разрушать элементарные тельца хламидий, участвовать в предотвращении диссеминации бактерий из урогенитального очага первичной инфекции, осуществлять иммунную защиту против реинфекции *C. trachomatis* [2]. В связи с этими данными интересным представляется изучение влияния антител к хламидиям на эффективность комплексного лечения хламидиоиндуцированных артропатий.

Текущие стратегии лечения хламидиоиндуцированных артропатий направлены прежде всего на купирование воспалительного процесса и включают применение НПВП, медленно действующих противоревматических препаратов (сульфасалазина и др.), глюкокортикостероидных гормонов, генно-инженерных биологических препаратов, ингибирующих основные провоспалительные цитокины (ФНО, ИЛ-6). Однако даже при комбинированном назначении эта терапия далеко не всегда оказывается эффективной. Последние 20 лет пристальное внимание исследователей привлечено к оценке эффективности включения в лечение реактивных артритов антибактериальных препаратов, разработке схем и режимов их применения. Результаты использования антибиотиков в лечении хламидиоиндуцированных артропатий ограничены и весьма противоречивы [3].

Цель работы — изучение эффективности лечения реактивных хламидиоиндуцированных артропатий в зависимости от длительности заболевания; оценка результатов лечения в зависимости от присутствия антихламидийных антител в сыворотке крови и достижение эрадикации возбудителя в процессе лечения.

Материалы и методы. Работа основана на анализе результатов клинико-лабораторного, микробиологического и иммуногенетического обследования 180 пациентов с реактивными хламидиоиндуцированными артропатиями, находившихся под наблюдением в Республиканском центре ревматологии. Диагноз реактивных хламидиоиндуцированных артропатий устанавливали согласно диагностическим критериям, выработанным экспертами по итогам рабочего совещания (Берлин, 1999) [4]. Соотношение мужчин и женщин в исследуемой группе было 1:1,4. Возраст пациентов варьировал от 15 до 58 лет (средний возраст — 34 ± 11 лет). Продолжительность суставного синдрома до включения в исследование в среднем составила $2,5 \pm 0,6$ года. По длительности симптомов поражения суставов всех пациентов разделили на лиц с острым течением заболевания (суставной синдром до полугода) — 69 (39%) человек и с хроническим (продолжительность болезни более 6 мес.) — 111 (61%) человек.

Хламидийная инфекция подтверждена у всех лиц, включенных в исследование. Всем пациентам применяли одинаковую схему антибактериальной терапии: антибиотики макролидной группы — 10 дней, затем без перерыва фторхинолоны — 10 дней, затем тетрациклины — 10 дней. Вся схема занимала в общей сложности 30 дней. Такой принцип был выбран нами во избежание формирования устойчивости возбудителя к одной из групп антибиотиков. Из группы макролидов использовались азитромицин — 1 г/сут, кларитромицин — 1 г/сут и рокситромицин — 0,45 г/сут; фторхинолонов — офлоксацин — 0,8 г/сут, ломефлоксацин — 0,8 г/сут; тетрациклинов — доксициклин — 0,2 г/сут.

С учетом суставного синдрома все пациенты принимали внутрь нестероидные противовоспалительные препараты в терапевтических дозах. Глюкокортикостероидные гормоны перорально в дозе от 5 до 15 мг/сут в пересчете на преднизолон получали 93 пациента (52%). Треть пациентов (62 человека) принимали длительно действующие противовоспалительные препараты (сульфасалазин в дозе 2 г/сут). Таким образом, сравниваемые группы были сопоставимы по объему и частоте назначения противовоспалительной, антибактериальной и базисной терапии.

Хламидийный антиген обнаруживали с использованием культуры клеток McCoу («золотой стандарт») или определением антигена с помощью ПЦР. Антихламидийные антитела в сыворотке крови классов IgM, IgA, IgG выявляли с помощью иммунофлюоресцентного анализа (ИФА) с использованием тест-систем «Clark» (США) и «Вектор-Бест» (РФ). Контрольное обследование после лечения на наличие хламидийной инфекции проводили двумя методами у каждого пациента: культивированием в среде McCoу или определением антигена с помощью ПЦР. Работу с системами и оценку результатов проводили согласно прилагаемым разработчиками инструкциям.

Для оценки эффективности лечения анализировали следующие показатели: число припухших суставов, число болезненных суставов, оценка боли по визуальной аналоговой шкале, общая оценка активности заболевания пациентом, общая оценка активности болезни врачом, уровень СОЭ и СРБ. Используя данные параметры, определяли интегративный показатель эффективности лечения по критериям Американской коллегии ревматологов (ACR 20/50/70), разработанный для оценки эффективности терапии ревматоидного артрита [5].

Контроль эффективности лечения на основании клинических и лабораторных параметров проводился через 1 мес. после окончания курса антибиотикотерапии у 162 пациентов.

Анализ результатов исследования проводили с использованием компьютерных программ Microsoft Excel и Stata 8. Полученные результаты представлены в виде абсолютных и относительных величин. Достоверность различий выборок оценивали методами непараметрической статистики с использованием критерия согласия χ^2 . С целью установления возможной связи между исследуемыми параметрами применяли дисперсионный анализ. Уровень значимости различий был принят равным 95% ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. При сравнении ответа на лечение в группах пациентов с различной продолжительностью суставного поражения показано, что эффективность лечения была значительно выше у па-

циентов с острым течением заболевания, чем среди лиц с хроническим течением ($\chi^2 = 74,8$; $p < 0,001$). При продолжительности заболевания до 6 мес. 70%-го улучшения по критериям ACR достигло подавляющее большинство пациентов (98%) и лишь в 2% случаев отмечалось 20% улучшение. При хроническом течении (продолжительность поражения суставов более 6 мес.) 70%-е улучшение отмечено лишь у 27% пациентов, улучшение на 50% — у трети обследованных и наиболее часто — в 43% случаев — 20% улучшение.

Для уточнения действия антибактериальной терапии в схеме лечения реактивных хламидиоиндуцированных артропатий была выделена группа из 70 пациентов, принимавших только антибиотики. Среди них примерно поровну было лиц с острым и с хроническим течением заболевания (37 и 33 пациента соответственно). Эффективность терапии антибиотиками в зависимости от продолжительности болезни представлена на рисунке 1.

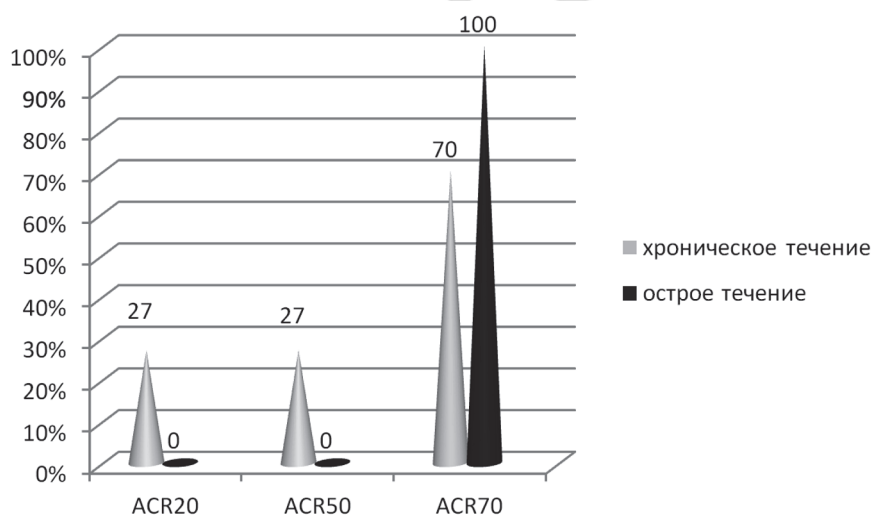


Рисунок 1. — Эффективность лечения только антибиотиками в зависимости от длительности болезни

Тогда как у всех пациентов с острым течением после окончания лечения антибиотиками достигнуто 70% улучшение по критериям ACR, среди пациентов с хроническим течением этот результат достигнут менее чем у половины пациентов. В 27% случаев при хроническом течении отмечалось улучшение клинико-лабораторных параметров на 50% и у такого же количества пациентов — лишь на 20% по сравнению с исходным уровнем.

Принимая во внимание полученные результаты, становится очевидным, что эффект антибактериальной терапии существенно зависел от продолжительности болезни: чем длительнее протекало заболевание, тем меньшее значение в терапии имели антибиотики. Достоверность различий достигла $\chi^2 = 27,2$ ($p < 0,001$).

Другой гипотезой, подвергшейся проверке в ходе исследования, стало предположение о влиянии наличия у пациентов антихламидийных антител на эффективность терапии. Анализ проведен у 83 пациентов. Выявлена прямо пропорциональная зависимость эффективности лечения от наличия антихламидийных антител (уровень зависимости достоверно высок — $p < 0,001$). Лица с отсутствием всех классов антител к хламидиям в сыворотке крови на 14% хуже отвечали на предложенную терапию при прочих равных условиях, чем серологически позитивные пациенты. Это может объясняться прямым связывающим действием антител, элиминирующих элементарные тельца возбудителя из организма, и служить показателем адекватно работающей иммунной системы. Это предположение подтверждается еще и тем, что эрадикация хламидийной инфекции через 1 мес. после окончания антибактериальной терапии произошла у 18 (38%) из числа серопозитивных пациентов и только у 7 (23%) серологически негативных лиц.

Большой интерес вызывает изучение влияния эрадикации возбудителя на дальнейшее течение реактивных хламидиоиндуцированных артропатий и на эффективность комплексного лечения этой патологии.

Контрольное обследование на наличие хламидийной инфекции после курса антибактериальной терапии прошли 138 пациентов. У 63 человек (46%) произошла эрадикация *C. trachomatis*.

При исследовании зависимости эрадикации *C. trachomatis* от продолжительности заболевания получены следующие результаты. При длительности заболевания до 6 мес. добиться эрадикации возбудителя после антибактериальной терапии удалось в 72% случаев, менее чем у трети пациентов отмечено сохранение признаков инфекции по результатам контрольного обследования. В группе пациентов с хроническим течением месячный курс применения антибиотиков привел к эрадикации *C. trachomatis* лишь у 34% пациентов, у большинства же лиц инфекция продолжала персистировать. Таким образом, с увеличением периода болезни уменьшается доля эрадикации ХИ ($\chi^2 = 17,6$; $p = 0,001$, p -оценка теста Фишера $< 0,001$).

Еще один важный вопрос — зависела ли эффективность комплексной терапии от эрадикации возбудителя. Полученные результаты систематизированы на рисунке 2.

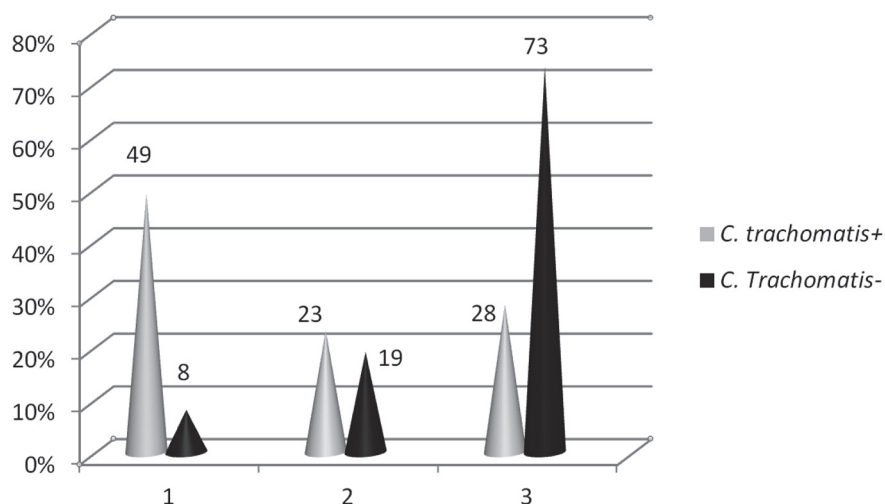


Рисунок 2. — Зависимость эффективности лечения пациентов с реактивными хламидиоиндуцированными артропатиями от эрадикации *C. trachomatis*

Как видно, эффективность лечения прямо пропорциональна эрадикации *C. trachomatis* ($\chi^2 = 33,8$; $p < 0,001$). Это подтверждает высокую значимость эрадикации возбудителя для результата терапии, а значит и назначения антибиотиков в лечении реактивных хламидиоиндуцированных артропатий.

В какой-то степени это обеспечивает столь яркую зависимость эффективности лечения заболевания антибиотиками от продолжительности реактивной хламидиоиндуцированной артропатии: чем дольше организм существует с инфекцией, тем больше возбудитель использует способов мимикрии и хронизации, тем менее эффективны возможности иммунной системы и антибиотикотерапии для элиминации инфекционного агента.

Логичным является вывод о том, что клиническая эффективность лечения пациентов с реактивными хламидиоиндуцированными артропатиями зависит от достижения эрадикации возбудителя, а та в свою очередь — от иммуногенности хламидийного антигена. С течением времени антиген, сосуществуя с макроорганизмом, может видоизменяться, в т. ч. и в связи с действием антибиотиков, приобретая способность различными способами избегать действия антибактериальной терапии, но сохраняя влияние на механизмы развития заболевания.

Заключение. Результаты лечения пациентов с реактивными хламидиоиндуцированными артропатиями зависят от варианта течения заболевания, наличия или отсутствия антихламидийных антител и эрадикации возбудителя.

1. Значительно хуже исходы лечения у пациентов с большей (свыше 6 мес.) продолжительностью заболевания, отсутствием антихламидийных антител в сыворотке крови, сохраняющейся триггерной инфекцией.

2. С течением времени инфекционный агент, по-видимому, теряет свою актуальность и все меньше влияет на эффективность комплексного лечения реактивных хламидиоиндуцированных артропатий. В связи с этим важным представляется раннее и адекватное лечение инфекции *C. trachomatis* с обязательным контролем излеченности.

Литература

1. Villareal, C. Persistent Chlamydiae and chronic arthritis / C. Villareal, J.A. Whittum-Hudson, A.P. Hudson // *Arthritis Res.* — 2002. — Vol. 4, № 1. — P. 5–9.
2. Li, L.-X. A re-evaluation of the role of B cells in protective immunity to Chlamydia infection / L.-X. Li, S.J. McSorley // *Immunol Lett.* — 2015. — Vol. 164, № 2. — P. 88–93.
3. Combination antibiotics for the treatment of Chlamydia-induced reactive arthritis: is a cure sight? / J.D. Carter [et al.] // *Int. J. Clin. Rheumatol.* — 2011. — Vol. 6, № 3. — P. 333–345.
4. On the difficulties of definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, July 3–6, 1999 / J. Braun [et al.] // *Rheumatology.* — 2000. — Vol. 27, № 9. — P. 2185–2192.
5. The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. The Committee on Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials / D.T. Felson [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 1993. — Vol. 36, № 6. — P. 729–740.

TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH REACTIVE CHLAMYDIA-INDUCED ARTHROPATHIES DEPENDING ON DISEASE DURATION AND ANTIBIOTICS THERAPY

Varonko I.A., Grigortchouk I.P.

Educational Establishment “The Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belarus

Reactive *Chlamydia*-induced arthropathy is one of the most frequent joint diseases in young patients. Mechanisms of protective immunity against *C. trachomatis* and pathogenesis of joint damage due to this infection remain unclear.

Current treatment strategy in patients with reactive arthropathy includes mainly anti-inflammatory therapies. But recently antibiotics become of great interest. The aim of the present study was to assess the treatment efficacy according to course of *C. trachomatis* infection (acute or persistent form), patient immune status (presence or absence of antichlamidial antibodies) and eradication of *C. trachomatis* in patients with reactive *Chlamydia*-induced arthropathy.

Keywords: reactive *Chlamydia*-induced arthropathy, *C. trachomatis*, antichlamidial antibody, *Chlamydia* eradication.

Поступила 02.06.2016