

Шаруба С.В.

СПОНДИЛОАРТРИТ И ИНФЕКЦИЯ

CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Введение

Спондилоартриты относятся к одним из наиболее значимых иммуновоспалительных заболеваний суставов и позвоночника у ревматологических пациентов. Это большая гетерогенная группа заболеваний, с неуточненной этиологией, имеющих наследственную предрасположенность и развивающихся чаще у мужчин молодого возраста. Устаревшее название данной группы артропатий - серонегативные спондилоартриты, что подразумевало под собой такой признак как отсутствие в крови специфичных серологических маркеров. Этиологически спондилоартриты считаются мультифакториальными заболеваниями, причем в этиопатогенезе некоторых из них инфекция *Chlamydomphila pneumoniae* играет значительную роль.

В группу спондилоартритов (СпА) относят следующие нозологические формы иммуновоспалительных заболеваний периферических суставов и позвоночника: реактивный СпА, анкилозирующий спондилит (АС), недифференцированный спондилоартрит (НСпА), псориатический артрит, энтеропатические артриты (при язвенном колите и болезни Крона, Уиппла). Обсуждается принадлежность к СпА синдрома SAPHO, HLA-B27-ассоциированного увеита/иридоциклита, синдрома SEA (Seronegative Enthesopathy and Arthropathy syndrome) - серонегативный энтезопатический и артропатический синдром.

Для заболеваний этой группы характерна наследственная предрасположенность, ассоциация с HLA-B27 антигеном, молодой возраст, преимущественно мужской пол, воспалительная боль в спине вследствие спондилоартрита или спондилита, поражение периферических суставов, энтезопатии и серонегативность по ревматоидному фактору (РФ), поражение глаз в форме увеита

та, иридоциклита, а также возможное вовлечение в патологический процесс аорты, клапанов сердца, миокарда и перикарда, почек. Отсутствие специфических лабораторных маркеров обусловило длительное существование термина «серонегативный спондилоартрит», которое объединяло указанные заболевания в одну группу и на сегодняшний день устарело.

Верификация диагноза СпА достаточно сложна, особенно такой клинической формы, как АС. Наибольшие трудности представляет проведение дифференциальной диагностики воспалительного болевого синдрома в области спины и шеи с неврологическими заболеваниями. Поэтому многие пациенты с АС длительное время наблюдаются неврологами, а к ревматологу попадают только в далеко зашедшей стадии заболевания, когда имеются необратимые изменения в позвоночнике с его выраженной функциональной недостаточностью, а противовоспалительная терапия уже малоэффективна. Тем не менее, даже при своевременной постановке диагноза и назначении адекватного лечения, замедлить прогрессирование воспаления в соединительной ткани традиционными противовоспалительными средствами представляет собой сложную задачу.

Ситуация значительно улучшилась, когда в клиническую практику вошли генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) иммуносупрессивного таргетного действия. Блокаторы рецепторов к α -ФНО (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб) доказали свою высокую эффективность в лечении АС, СпА, ассоциированных с воспалительными заболеваниями кишечника, псориазического СпА, HLA-B27 - ассоциированного увеита/иридоциклита и являются препаратами выбора во всем мире [1-4]. Однако клинический опыт свидетельствует, что даже на фоне приема указанных препаратов, у ряда пациентов со СпА сохраняются боли и припухание суставов, рецидивируют синовиты коленных суставов, периодически появляется субфебрилитет и сохраняется лабораторная активность заболевания. Кроме того, высокая стоимость данных препара-

ратов, необходимость их длительного (годами) приема в режимах, рекомендуемых производителем, лимитирует широкое применение их в нашей стране.

Что касается СпА, ассоциированных с инфекцией, то практический опыт показывает, что успешная терапия данных форм воспалительных заболеваний суставов и позвоночника с помощью ГИБП возможна только после успешной ликвидации инфекции. В противном случае назначение ГИБП приводит к противоположному эффекту, то есть обострению заболевания с появлением лихорадки, рецидивированию синовитов и высокой воспалительной активностью по данным лабораторных методов исследования, при этом трудно поддающихся купированию.

Инфекция, которая может инициировать и поддерживать воспалительный процесс в суставах и позвоночнике одинакова и для СпА и для реактивных артритов (РеА). Мы считаем, что следует все же различать эти клинические формы, несмотря на то, что РеА также относят к группе серонегативных СпА. Поскольку для истинного СпА воспаление позвоночника (позвонков или их суставов) является обязательным и ведущим синдромом в клинической картине в сравнении с периферическими суставами и, напротив, при РеА поражаются только периферические суставы и периартикулярные ткани, а из суставов осевого скелета возможно вовлечение в патологический процесс только крестцово-подвздошных сочленений, причем воспаление носит, как правило, односторонний или асимметричный характер и воспалительная боль в спине не является обязательным, и уж, тем более, ведущим симптомом заболевания. Односторонний сакроилеит при РеА преимущественно протекает бессимптомно и, как правило, является случайной рентгенологической находкой, а если и проявляется болевыми ощущениями в области крестца, то умеренно выраженными и быстро затухающими на фоне проведения традиционной терапии НПВС, что для СпА совсем не характерно. Воспалительная боль при СпА в области крестцово-

подвздошных суставов упорна, трудно поддается лечению НПВС и склонна к рецидивированию.

Если вернуться к этиологии данных заболеваний, то следует отметить, что иерсинии, шигеллы, сальмонеллы, кампилобактер и хламидии являются артритогенными штаммами, которые и индуцируют иммуновоспалительный процесс при данной патологии. Хламидийная инфекция обладает способностью длительно сохраняться в организме (персистировать), ускользая от влияния факторов иммунной системы. СпА, ассоциированный с инфекцией, начинается с попадания возбудителей в клетки хозяина в местах первичного внедрения, к которым относится урогенитальный или респираторный тракт. Из этих очагов микроорганизмы, пройдя фазовый цикл развития, диссеминируют в клетках системы макрофагов в суставы или другие органы. В синовиальной оболочке и суставной жидкости патогены и их антигены персистируют, вызывая развитие перманентного воспалительного процесса. Участие инфекции в реализации СпА находит свое подтверждение в выявлении их ДНК и мРНК, антител к ним в синовиальной ткани и синовиальной жидкости, нуклеиновых кислот бактерий в моноцитах периферической крови пациентов [5].

Все СпА имеют доказанную генетическую предрасположенность, которая четко прослеживается в связи с частой ассоциацией данных заболевания с HLA-B27 антигеном, который при этой патологии выявляется у 50-90% пациентов. Он повышает восприимчивость к артритогенным микробам, определяет характер течения заболевания и способствует персистенции инфекции. В этом плане имеет значение и неадекватный ответ CD4+Т-лимфоцитов на инфекцию и особенности продукции провоспалительных цитокинов, что лежит в основе неэффективного иммунного ответа.

Микроорганизм *Chlamydophila pneumoniae* (*C. pneumoniae*) в сравнении с *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) относительно новый триггерный агент СпА и РеА. Первое сообщение об артритогенности данного возбудителя дати-

руется 1993 годом, когда был зарегистрирован случай пневмонии, миокардита, узловой эритемы и олигоартрита у 37-летнего HLA-B27 отрицательного мужчины, вызванные инфекцией *S. pneumoniae*. Пациент полностью выздоровел через 4 месяца [6]. В дальнейшем исследователями было показано, что в образцах синовиальной ткани и синовиальной жидкости пациентов с РеА, ревматоидным артритом (РА), недифференцированным моноартритом и недифференцированным олигоартритом (НОА) обнаруживается ДНК *S. pneumoniae*, правда реже, чем ДНК *S. trachomatis* [7,8,9]. Так, по сообщению Ardeniz et al., у пациента с общим переменным иммунодефицитом, после острой респираторной инфекции, развился РеА. Поиск инфекционного агента выявил *S. pneumoniae* в соскобе из носоглотки и мокроте методом ПЦР и культурально в синовиальной жидкости [10]. Gerard et al., проанализировали СЖ пациентов с РеА, НОА методом ПЦР обратной транскрипции и обнаружили ДНК, рРНК и мРНК *S. pneumoniae*, доказав таким образом, что данная инфекция не только жизнеспособна в суставе, но и метаболически активна, и в 13% случаев является этиологическим агентом воспалительных артропатий, а именно РеА, НОА, РА и СпА [11].

Carter et al., обнаружив ДНК возбудителя в синовиальной ткани пациентов с хроническим недифференцированным СпА, заключили, что данный микроорганизм можно считать этиологическим агентом указанной патологии [12]. Contini et al., исследовали образцы синовиальной жидкости и моноциты периферической крови 28 пациентов с РеА, НОА, РА, АС, SAPHO-синдромом. В СЖ и моноцитах периферической крови ДНК *S. pneumoniae* обнаружена у 5 пациентов. В крови и синовиальной жидкости пациентов с НОА и АС методом ПЦР в реальном времени была выявлена мРНК возбудителя, кроме того получен рост бактерии на питательных средах при совместном культивировании этих образцов, что подтверждало жизнеспособность возбудителя [13].

Feng et al., в исследовании случай-контроль 79 пациентов с АС выявили значимое повышение в крови антител (IgA, IgM и IgG) к *S. pneumoniae* по сравнению с контролем. Причем повышение IgM коррелировало с активностью заболевания [14].

Вышеперечисленные результаты исследований содержат убедительные данные о способности инфекции *S. pneumoniae* индуцировать разнообразную иммуновоспалительную суставную патологию и в частности СпА. Учитывая данный факт, становится очевидным, что перед назначением традиционной патогенетической и противовоспалительной терапии пациенты с СпА должны быть обследованы на наличие у них артритогенных инфекций, в том числе инфекцию *S. pneumoniae* методом ПЦР. В дальнейшем это поможет выбрать более эффективную стратегию лечения СпА до достижения ремиссии, заключающуюся в назначении не только противовоспалительных средств, но и антибактериальных препаратов с целью эрадикации обнаруженного патогена.

Литература

1. Румянцева О.А., Бочкова А.Г., Урумова М.М., и др. Клинический опыт лечения этанерцептом больных анкилозирующим спондилитом. Научно-практическая ревматология. 2018;56(2):189-195.
2. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Усачева Ю.В., и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуновоспалительных ревматических заболеваний. Научно-практическая ревматология. 2017;55(2):201-210.
3. Муравьев, Ю.В. Несвоевременные мысли о применении генно-инженерных биологических препаратов при ревматических болезнях. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):361-366.
4. Кундер, Е. В. Достижение ремиссии при аксиальном спондилоартрите. Здоровоохранение. 2014;12:76-80.
5. Zeidler H., Hudson A.P. Causality of Chlamydiae in arthritis and spondylarthritis: a plea for increased translational research. Curr. Rheum. Rep. 2016;18(9):10. doi: 10.1007/s11926-015-0559-3.
6. Gran J.T., Hjetland R., Andreassen A.H., et al. Pneumonia, myocarditis and reactive arthritis due to Chlamydia pneumoniae. Scand. J. Rheum. 1993;22(1):4-43.
7. Braun J., Laitko S., Treharne J., et al. Chlamydia pneumoniae - a new causative agent of reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis. Ann. Rheum. Dis. 1994;53(2):100-105.
8. Wilkinson N.Z., Kingsley G.H., Sieper J., et al. Lack of correlation between the detection of Chlamydia trachomatis DNA in synovial fluid from patients with a range of rheumatic diseases and the presence of an antichlamydial immune response. Arthritis Rheum. 1998;41(5):845-854.

- 9.Schumacher H.R., Gérard Jr., Arayssi H.C., et al. Lower prevalence of Chlamydia pneumoniae DNA compared with Chlamydia trachomatis DNA in synovial tissue of arthritis patients. *Arthritis Rheum.* 1999;42(9):1889-1893.
- 10.Ardeniz, O. Chlamydia pneumoniae arthritis in a patient with common variable immunodeficiency. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2005;94(4):504-508.
- 11.Gerard H.C., Schumacher H.R., El-Gabalawy H., et al. Chlamydia pneumoniae present in the human synovium are viable and metabolically active. *Microb. Pathog.* 2000;29(1):17-24.
- 12.Carter J., Gérard H., Espinoza L., et al. Chlamydiae as Etiologic Agents for Chronic Undifferentiated Spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(5):1311–1316.
- 13.Contini C., Grilli A., Badia L., et al. Detection of Chlamydophila pneumoniae in patients with arthritis: significance and diagnostic value. *Rheumatol. Int.* 2011;31(10):1307-1313.
- 14.Feng X.G., Xu X.J., Ye S., et al. Recent Chlamydia pneumoniae infection is highly associated with active ankylosing spondylitis in a Chinese cohort. *Scand. J. Rheumatol.* 2011;40(4):289-291.

Репозиторий БГМУ