

Результаты применения различных вариантов антибиотикотерапии в комплексном лечении артритов, ассоциированных с инфекцией *Chlamydia pneumoniae*

Шаруба С. В.

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

Реферат. Одной из нерешенных проблем современной ревматологии является терапия артритов, ассоциированных с хламидийной инфекцией. В лечении данной патологии обосновано применение не только иммуносупрессивных и противовоспалительных лекарственных средств, но и антибактериальной терапии, направленной на эрадикацию артритагенного возбудителя. Однако истинное место антибиотиков в лечении таких заболеваний на сегодняшний день окончательно не определено. В данной статье представлены результаты использования разных схем антибактериальной терапии у пациентов с реактивным артритом, спондилоартритом и ревматоидным артритом, ассоциированными с инфекцией *Chlamydia pneumoniae*.

Ключевые слова: реактивный артрит, спондилоартрит, ревматоидный артрит, инфекция *Chlamydia pneumoniae*, антибактериальная терапия.

Введение. Реактивный артрит (РеА), спондилоартрит (СпА) и ревматоидный артрит (РА) являются наиболее распространенными ревматическими заболеваниями суставов и позвоночника. Данная патология относится к группе иммуновоспалительных заболеваний, развивающихся у лиц, имеющих генетическую предрасположенность в виде ассоциации преимущественно с антигенами главного комплекса гистосовместимости тканей, из которых HLA-B27 антиген обнаруживается наиболее часто [1].

В отличие от патогенеза этиология РеА, СпА и РА изучена недостаточно. Артритагенная инфекция является одним из факторов, играющих роль в возникновении и прогрессировании этих заболеваний. Многолетний клинический опыт, а также развитие серологических, микробиологических и молекулярно-генетических методов диагностики позволили определить ряд микроорганизмов, которые могут являться триггерными агентами РеА, СпА, РА, а именно: *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*), *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*), *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *Schigella flexneri*. Продолжает изучаться роль *Clostridium difficile*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* в возникновении воспалительных заболеваний суставов и позвоночника. Наиболее многочисленные данные подтверждают причастность инфекции к возникновению РеА, что нашло отражение в результатах консенсуса, достигнутого ревматологами на 4-м Международном рабочем совещании по РеА (Берлин, Германия, 1999 г.) [2]. Это способствовало разработке новых вариантов медикаментозной терапии артритов с обязательным включением антибактериальных лекарственных средств.

На сегодняшний день обоснованным считается использование антибиотиков только у пациентов с РеА, индуцированным урогенитальной хламидийной инфекцией, что нашло отражение в протоко-



лах и рекомендациях как в странах СНГ, так и за рубежом. Антибактериальная терапия пациентов с РеА, ассоциированным с инфекцией *C. trachomatis* в Республике Беларусь регламентирована Клиническим протоколом диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с ревматическими заболеваниями от 10 мая 2012 г. № 522. Однако не всегда применение антибиотиков способно привести к эрадикации возбудителя и повлиять на течение заболевания. До настоящего времени не определены наиболее эффективные препараты и режимы их назначения, что вызывает значительные трудности у специалистов, занимающихся лечением данной патологии.

Кроме *C. trachomatis*, индуцировать артрит может и *C. pneumoniae*. Этот возбудитель — причина острых респираторных инфекций, 10–15 % внебольничных пневмоний, а также около 5–10 % острых бронхитов и синуситов. Многочисленные научные исследования выявили ассоциацию микроба с болезнями сердечно-сосудистой системы, нервной системы, дыхательной системы, патологией желудочно-кишечного тракта и некоторыми ревматическими заболеваниями (РеА, СпА, РА) [3, 4]. Наличие инфекции *C. pneumoniae* у пациентов с артритами обосновывает использование антибактериальной терапии. Однако в таких случаях при выборе антибиотика и длительности его назначения ориентироваться можно лишь на результаты немногочисленных клинических исследований, поскольку ни протоколов, ни рекомендаций не существует.

Цель работы — оценка результатов применения различных вариантов антибиотикотерапии в комплексном лечении артритов, ассоциированных с инфекцией *C. pneumoniae*.

Материалы и методы. В исследование были включены 55 пациентов с РеА, СпА и РА, из них 30 (54,5 %) женщин и 25 (45,5 %) мужчин. Возраст пациентов варьировал от 18 до 68 лет. Медиана длительности суставного синдрома до включения в исследование составила 2,0 (0,7–4,0) года. Диагноз РеА устанавливался согласно классификационным критериям РеА, выработанным экспертами по итогам рабочего совещания (Берлин, 1999). СпА диагностировали согласно критериям СпА В. Амор с соавт. (1990). Для верификации РА использовали критерии ACR/EULAR 2010.

Ассоциацию РеА, СпА и РА с инфекцией *C. pneumoniae* подтверждали методом обнаружения ДНК возбудителя в соскобах эпителия из верхних дыхательных путей, уретры, цервикального канала, синовиальной жидкости и/или определением специфических антител IgM, IgA, IgG в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Обнаружение диагностических титров IgM и IgG, а также IgA и IgG подтверждало наличие инфекции *C. pneumoniae*.

Одновременно проводилась дифференциальная диагностика с другими формами артритов (инфекционного и неинфекционного генеза) по следующему плану:

исключалась инфекция *C. trachomatis* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени в соскобах эпителия из верхних дыхательных путей, уретры, цервикального канала, образцах синовиальной жидкости, методом ИФА или посевом на среду McCoу;

для диагностики артритогенных возбудителей кишечных инфекций (иерсинии, сальмонеллы, шигеллы) использовался серологический метод, если в анамнезе были указания на диарею или учащение стула и изменение его консистенции, предшествовавшие развитию артрита;

пациенты с укусом клеща в анамнезе обследовались на лайм-боррелиоз методом ИФА;

также участники исследования тестировались на такие инфекции, как *Trichomonas vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, цитомегаловирус, вирус Эбштейна-Барр, вирус простого герпеса 1–2. При этом бактериальные патогены определялись методом ПЦР в реальном времени в соскобах из уретры, цервикального канала, герпесвирусные инфекции — методом ИФА.

Все пациенты прошли клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Клиническое обследование включало:

- измерение температуры тела электронным термометром;
- осмотр по органам и системам с целью выявления вовлечения их в патологический процесс основным заболеванием и регистрация проявлений сопутствующей патологии;
- определение выраженности болевого синдрома и активности заболевания по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в мм, определение числа болезненных суставов (ЧБС) и числа припухших суставов (ЧПС) по методике 66/68, выявление деформации суставов;
- определение изменений периартикулярных тканей (наличие энтезопатий, бурситов, тендинитов или теносиновитов).

Лабораторные исследования включали:

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови (общий белок, общий холестерин, АЛТ, АСТ, мочевая кислота, мочевины, креатинин, глюкоза, антистрептолизин-О, С-реактивный белок) для уточнения активности заболевания и мониторинга за состоянием внутренних органов на фоне последующей терапии;



- определение антител к циклическому цитруллинированному полипептиду и ревматоидного фактора;
- общий анализ мочи;
- посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам (пациенты с лейкоцитурией);
- мазок из глотки и зева на флору (пациенты с клиническими признаками воспаления верхних дыхательных путей);
- определение HLA-B27 антигена у лиц со СпА.

Инструментальные исследования включали:

- рентгенографию пораженных суставов и отделов позвоночника;
- сцинтиграфию скелета, КТ, МРТ, УЗИ суставов и внутренних органов с целью уточнения диагноза, электрокардиографию (по показаниям).

После завершения обследования пациента и верификации диагноза назначался курс антибактериальной терапии продолжительностью 20–30 дней. Все антибиотики применялись в среднетерапевтических дозировках. Поскольку лечение инфекции *S. pneumoniae*, ассоциированной с артритами, не разработано, при выборе антибактериальных средств и длительности их назначения руководствовались результатами исследования комбинированной антибиотикотерапии хронического РеА, индуцированного *S. pneumoniae* и *S. trachomatis*, проведенного J. D. Carter с соавт., а также рекомендациями, существующими в странах СНГ, по лечению бронхолегочной патологии, вызываемой данным возбудителем [5, 6]. Согласно этим рекомендациям используются антимикробные средства, обладающие наибольшей активностью в отношении *S. pneumoniae* (макролиды, фторхинолоны, тетрациклины). Продолжительность лечения должна составлять не менее 2–3 недель. Данная терапия была одобрена этическими комитетами УО «Белорусский государственный медицинский университет» и УЗ «9-я городская клиническая больница».

Противовоспалительная и патогенетическая терапия, которую принимали пациенты, была назначена на предшествующих этапах лечения (минимум за 1,5 месяца до включения в исследование) и на протяжении всего периода наблюдения не менялась. В дополнение к основному лечению всем участникам исследования был назначен противогрибковый препарат флуконазол в дозе 150 мг один раз в 4 дня на время антибиотикотерапии.

Длительность наблюдения каждого пациента составила 7–8 месяцев. Этот временной промежуток включал в себя три визита.

Визит 1 (исходная точка) включал в себя следующее:

- клиническое, лабораторное и инструментальное обследование;
- уточнение диагноза;
- назначение антибактериальной терапии.

Визит 2 (контрольная точка T₁) — через 3 месяца от начала курса антибактериальной терапии включал в себя следующее:

- контрольное обследование пациента на наличие инфекции *S. pneumoniae* методом ПЦР;
- клиническое обследование пациента;
- общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи;
- рентгенографию суставов и позвоночника, сцинтиграфию скелета, КТ, МРТ, УЗИ суставов и внутренних органов, электрокардиографию (по показаниям);
- консультации смежных специалистов по показаниям и коррекцию лечения.

Временной отрезок в 3 месяца от начала антибактериальной терапии для проведения визита 2 (точка T₁) был выбран для того, чтобы исключить ложноотрицательный результат контрольного обследования пациентов на наличие инфекции *S. pneumoniae* методом ПЦР после приема антибиотиков. Оценка ремиссии артрита по критериям Американской коллегии ревматологов (АКР) проводится не ранее двух месяцев после лечения.

Визит 3 (контрольная точка T₂) — через 4 месяца после визита 2 проводился по тому же плану, что и предыдущий.

Статистический анализ данных и обработка результатов исследования проводились с использованием программ Microsoft®Office Excel 2010 и Statistica 10 (лицензионный № BXXR207F383402-FA-V).

Результаты и их обсуждение. В зависимости от варианта антибиотикотерапии, назначенного пациентам с артритами, ассоциированными с инфекцией *S. pneumoniae*, было выделено три подгруппы обследуемых. Первую подгруппу (П1) составили 25 пациентов, принимавших азитромицин → фторхинолон → доксициклин, вторую (П2) — 16 пациентов, принимавших джозамицин → фторхинолон →

доксциклин и третью (П3) — 14 пациентов, принимавших эритромицин (спирамицин, мидекамицин) → фторхинолон → доксициклин.

Для выявления наиболее эффективного варианта антибиотикотерапии в данных подгруппах был осуществлен анализ динамики клинических и лабораторных данных с последующим их сравнением исходно и в точках T_1 и T_2 .

В итоге в подгруппе пациентов, получавших джозамицин → фторхинолон → доксициклин, установлено значимо большее уменьшение активности заболевания по ВАШ в мм в точках T_1 и T_2 , а также уровня С-реактивного белка в точке T_2 в сравнении с обследуемыми, принимавшими азитромицин → фторхинолон → доксициклин. Причем противовоспалительная терапия пациентов обеих групп значимо не отличалась. В динамике других показателей статистической разницы получено не было (таблицы 1 и 2).

Таблица 1 — Сравнение клинических и лабораторных показателей активности заболевания в подгруппах П1 и П2 в точке T_1 , $M \pm m$, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показатель	П1, $n = 25$	П2, $n = 16$	Статистическая значимость различий
Лихорадка	3	2	$F = 0,01; p = 0,659$
Периартрит	5	4	$F = 0,01; p = 0,625$
ЧБС	1,0 (1,0–4,0)	0,5 (0,0–4,0)	$U = 159,0; p = 0,266$
ЧПС	$3,0 \pm 0,95$	$1,5 \pm 0,42$	$p = 0,22$
ВАШ активности заболевания, мм	$45,0 \pm 6,11$	$26,6 \pm 5,71$	$p = 0,045$
СОЭ, мм/ч	$31,0 \pm 6,28$	$23,1 \pm 5,34$	$p = 0,381$
СРБ, мг/л	$20,1 \pm 5,21$	$10,2 \pm 4,48$	$p = 0,193$

Таблица 2 — Сравнение клинических и лабораторных показателей активности заболевания в подгруппах П1 и П2 в точке T_2 , $M \pm m$, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показатель	П1, $n = 25$	П2, $n = 16$	Статистическая значимость различий
Лихорадка	2	1	$F = 0,01; p = 0,666$
Периартрит	3	3	$F = 0,01; p = 0,434$
ЧБС	1,0 (0,0–6,0)	0,0 (0,0–2,5)	$U = 152,0; p = 0,275$
ЧПС	1,0 (0,0–3,0)	0,0 (0,0–2,0)	$U = 157,5; p = 0,347$
ВАШ активности заболевания, мм	$41,0 \pm 6,1$	$21,3 \pm 5,7$	$p = 0,03$
СОЭ, мм/ч	$33,6 \pm 5,41$	$21,3 \pm 5,1$	$p = 0,125$
СРБ, мг/л	12,5 (2,5–50,2)	3,3 (1,9–7,1)	$U = 107,5; p = 0,044$

Сравнение динамики клинико-лабораторных данных у пациентов, получавших азитромицин → фторхинолон → доксициклин и эритромицин (спирамицин, мидекамицин) → фторхинолон → доксициклин, в точке T_1 показала значимо большее уменьшение активности заболевания по ВАШ в мм и ЧБС у пациентов второй подгруппы. В динамике других клинико-лабораторных данных между пациентами указанных групп значимых отличий также получено не было (таблица 3).

Таблица 3 — Сравнение клинических и лабораторных показателей активности заболевания в подгруппах П1 и П3 в точке T_1 , $M \pm m$, Me (Q_{25} – Q_{75})

Показатель	П1, $n = 25$	П3, $n = 14$	Статистическая значимость различий
Лихорадка	3	2	$F = 0,01; p = 0,6$
Периартрит	5	–	$F = 0,01; p = 0,408$
ЧБС	1,0 (1,0–4,0)	0,0 (0,0–2,0)	$U = 107,0; p = 0,04$
ЧПС	$3,0 \pm 0,95$	$1,78 \pm 1,0$	$p = 0,398$
ВАШ активности заболевания, мм	$45,0 \pm 6,11$	$22,1 \pm 5,36$	$p = 0,016$
СОЭ, мм/ч	$31,0 \pm 6,28$	$33,8 \pm 3,79$	$p = 0,788$
С-реактивный белок, мг/л	$20,1 \pm 5,21$	$11,3 \pm 3,79$	$p = 0,287$

Через 7 месяцев терапии (точка T₂) в группе пациентов, которые прошли курс лечения эритромицином (спирамицином, мидекамицином) → фторхинолоном → доксициклином, значительно уменьшилась активность заболевания по ВАШ в мм, ЧБС и уровень С-реактивного белка по сравнению с обследуемыми, получавшими азитромицин → фторхинолон → доксициклин (таблица 4).

Таблица 4 — Сравнение клинических и лабораторных показателей активности заболевания в подгруппах П1 и П3 в точке T₂, M ± m, Me (Q₂₅–Q₇₅)

Показатель	П1, n = 25	П3, n = 14	Статистическая значимость различий
Лихорадка	2	0	F = 0,03; p = 0,404
Периартрит	3	4	F = 0,04; p = 0,193
ЧБС	1,0 (0,0–6,0)	0,0 (0,0–0,0)	U = 103,0; p = 0,032
ЧПС	1,0 (0,0–3,0)	0,0 (0,0–2,0)	U = 132,5; p = 0,261
ВАШ активности заболевания, мм	41,0 ± 6,1	22,7 ± 5,18	p = 0,044
СОЭ, мм/ч	33,6 ± 5,41	35,3 ± 9,1	p = 0,866
С-реактивный белок, мг/л	27,8 ± 6,42	9,4 ± 3,31	p = 0,038

Заключение. Представленные результаты показывают, что при выборе вариантов антибактериальной терапии для эрадикации инфекции *S. pneumoniae* у пациентов с артритами менее предпочтительно использование схем с включением азитромицина (обнаружено значимое большее уменьшение активности заболевания по ВАШ, ЧБС и уровня С-реактивного белка в контрольных точках в подгруппах пациентов не использовавших азитромицин).

В более ранних исследованиях профессор J. D. Carter с соавт. и профессор А. М. Литвяков с соавт. наоборот показали высокую эффективность курсов антибиотикотерапии с применением азитромицина, однако режимы назначения лекарственных средств были другими (антибиотики назначались в комбинации на протяжении 6 месяцев и более) [7].

Таким образом, проблема антибактериальной терапии хламидийной инфекции, ассоциированной с артритами по-прежнему остается чрезвычайно сложной и далекой от окончательного решения. Необходимо проведение не одного исследования, с большим числом пациентов и использованием более строгих схем назначения антибактериальных лекарственных средств, чтобы получить результаты, которые можно будет обоснованно использовать в повседневной работе практикующему врачу.

Литература

1. Ревматология. Национальное руководство / Ассоц. мед. о-в по качеству; под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 714 с.
2. 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, 1999 / J. Braun [et al.] // The J. of Rheumatol. — 2000. — Vol. 27, № 9. — P. 2185–2192.
3. Лобзин, Ю. В. Хламидийные инфекции. Диагностика, клиника, лечение и реабилитация: рук. для врачей / Ю. В. Лобзин, А. Л. Позняк, С. Н. Сидорчук. — СПб.: Фолиант, 2010. — 488 с.
4. Detection of Chlamydia pneumoniae in patients with arthritis: significance and diagnostic value / C. Contini [et al.] // Rheumatol. Int. — 2011. — Vol. 31, № 10. — P. 1307–1313.
5. Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial / J. D. Carter [et al.] // Arthritis and Rheum. — 2010. — Vol. 62, № 5. — P. 1298–1307.
6. Манзенюк, И. Н. Chlamydia pneumoniae [Электронный ресурс] / И. Н. Манзенюк, М. С. Воробьева; Гос. науч.-исслед. ин-т стандартизации и контроля мед. иммунобиол. препаратов им. Л. А. Тарасевича // Медико-биол. союз. — Режим доступа: <http://mbu.ru/publikaczii/244.html>. — Дата доступа: 15.05.2021.
7. Эффективность комбинации азитромицина и рифампицина в этиопатогенетическом лечении хламидийного реактивного артрита / А. М. Литвяков [и др.] // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 73-й науч. сес. ВГМУ, Витебск, 29–30 янв. 2018 г. / Витеб. гос. мед. ун-т; под ред.: А. Т. Щастного. — Витебск, 2018. — Ч. 1. — С. 203–206.



The results of using various antibiotic therapy options in the complex treatment of arthritis associated with chlamydia pneumoniae infection

Sharuba S. V.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

One of the unsolved problems of modern rheumatology is the therapy of arthritis associated with chlamydial infection. In the treatment of this pathology, the use of not only immunosuppressive and anti-inflammatory drugs, but also antibacterial therapy aimed at eradication of the arthritogenic pathogen. However, the true place of antibiotics in the treatment of such diseases is currently not clear. This article presents the results of using different antibiotic therapy regimens in patients with reactive arthritis, spondyloarthritis, and rheumatoid arthritis associated with *Chlamydia pneumoniae* infection.

Keywords: reactive arthritis, spondyloarthritis, rheumatoid arthritis, *Chlamydia pneumoniae* infection, antibiotic therapy.

Поступила 23.06.2021