



**ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ  
АРТРИТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С  
ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

**Шаруба С.В.,**

**кандидат медицинских наук ассистент**

**Резюме**

Хламидийная инфекция, обладая артритогенным потенциалом, способна индуцировать возникновение различных форм артритов (реактивный артрит, спондилоартриты, ревматоидный артрит). В некоторых ситуациях она является триггером, индуцирующим иммуновоспалительный или аутоиммунный процесс в организме, с последующими проявлениями в виде различных вариантов суставного синдрома. В других случаях инфекция может длительно персистировать в синовиальной оболочке суставов и не только способствовать возникновению артрита, но и влиять на его дальнейшее течение.

При развитии суставного синдрома и подтверждении наличия хламидийной инфекции в очагах первичного внедрения (мочеполовые пути, верхние дыхательные пути) или в синовии суставов обязательным этапом в лечении таких пациентов является использование антибиотиков с целью эрадикации возбудителя. Однако такая терапия представляет собой непростую задачу, поскольку до сих пор не установлены наиболее эффективные схемы применения антибактериальных лекарственных средств.

**Ключевые слова:** антибактериальная терапия, хламидийная инфекция, артриты

Хламидии обладают достаточно большим видовым разнообразием. Из них только 2 возбудителя играют определенную этиологическую роль в возникновении различных форм артритов у человека – *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae* (прежнее название *Chlamydophila pneumoniae*). Все представители данного семейства являются облигатными внутриклеточными патогенами, которые используют клетки хозяина для своей защиты и воспроизводства. Развитие хламидийной инфекции в макроорганизме проходит ряд последовательных этапов, понимание которых раскрывает причины частых неудач антибиотикотерапии.

Хламидии имеют бифазный цикл развития. Различают внеклеточную форму возбудителя (элементарное тельце), которая метаболически инертна и практически нечувствительна к антибиотикам и внутриклеточную форму (ретикулярное тельце), в которой, при наличии благоприятных условий в

клетке хозяина, идут процессы репликации и синтеза белка. Именно внутриклеточная форма, находящаяся в фазе роста и развития, является точкой приложения для антибактериальных лекарственных средств.

Попав в организм хозяина, элементарное тельце взаимодействует с клетками эпителия мочеполового тракта или верхних дыхательных путей. Инвазия и последующее прикрепление возбудителя к наружной мембране клеточной стенки происходит с помощью связывающих белков и является ключевым моментом развития хламидийной инфекции.

Во время второй фазы рецепторного взаимодействия в клетку передается сигнал, вызывающий ремоделирование белков цитоскелета и последующий эндоцитоз элементарного тельца. В итоге образуется инклюзионная мембрана (мембрана включения), расположенная непосредственно поверх клеточной стенки возбудителя. Данная структура не распознается как чужеродная за счет эффекторных молекул микроорганизма.

В процессе инвазии возбудитель взаимодействует с мембранными компонентами клеток организма-хозяина посредством белков семейства Inc, которые являются ключевыми элементами, препятствующими его слиянию с лизосомой. В дальнейшем в элементарном тельце начинают активно протекать процессы синтеза белка, что обеспечивает рост микроорганизмов и формирование ретикулярного тельца. Через 36-48 часов некоторые ретикулярные тельца уменьшаются в размерах и через промежуточные формы реорганизуются в новые элементарные тельца, которые потом выходят наружу, путем лизиса мембраны клетки и ее гибели. Весь цикл занимает от 3 до 4 суток.

Метаболическая активность ретикулярных телец динамична и зависит от многих факторов: содержания кислорода в клетке, уровня триптофана, железа,  $\gamma$ -интерферона, влияния антибиотиков. При возникновении неблагоприятных условий для микроорганизма, ретикулярные тельца трансформируются в крупные аберрантные включения, в которых биосинтетические процессы практически останавливаются, и возбудитель входит в фазу персистенции. В состоянии персистенции сокращается экспрессия главного белка наружной мембраны, протеина 60-кДА и липополисахарида бактерий, и повышается экспрессия Hsp60 (heat shock protein 60). Кроме того, активируются гены OmpA (outer membrane protein A) и OmpB (outer membrane protein B), и супрессируются ftsK (factor translocation K) и ftsW (factor translocation W). В фазе персистенции эффективность современных схем антибактериальной терапии близка к нулю.

Hammerschlag M, с соавт. описали персистенцию *Chlamydia pneumoniae* у 5 пациентов после перенесенной острой инфекции в течение 11 месяцев. У 2-х из этих пациентов она сохранялась на протяжении 7-9 лет [1].

При артритах, ассоциированных с хламидийной инфекцией, возбудитель присутствует в полости сустава чаще всего в персистирующем состоянии. При данной форме инфекции патоген не подвергается действию антибактериальных лекарственных средств, при этом непосредственно проводимая антибиотикотерапия может являться стресс-фактором, запускающим

процессы, приводящие к «выпадению» хламидий из цикла элементарное тельце – ретикулярное тельце.

Еще одной проблемой антибактериальной терапии хламидийной инфекции является устойчивость возбудителя к той или иной группе антибактериальных лекарственных средств. Можно выделить минимум 3 разновидности механизмов, приводящих к резистентности хламидий к антибиотикам. Это морфологические особенности данного вида, рода или семейства. Наличие генов, кодирующих специальные белки, которые могут либо разрушать антибиотик, либо модифицировать клеточные элементы, делая невозможным проникновение препарата в клетку. Третья группа механизмов обусловлена возникновением точечных мутаций в генах, кодирующих мишени для антибиотиков. Хламидии чувствительны к 4 классам антибактериальных лекарственных средств: макролидам, фторхинолонам, тетрациклинам и ансамицинам (рифампицин). Тем не менее формирование аберрантных (резистентных) форм возбудителя наблюдается при культивировании культур с представителями всех 4 классов химиопрепаратов.

На сегодняшний день установлен ряд генов, которые обуславливают антибиотикорезистентность *Chlamydia trachomatis*. Устойчивость *Chlamydia trachomatis* к тетрациклинам связана с наличием tet-M гена. Нечувствительность к макролидам обусловлена erm-геном. Наличие данных генетических маркеров свидетельствует о трансформации рибосом бактериальной клетки и снижению сродства антибиотика к ним. Устойчивость к фторхинолонам детерминирована gyrA и parC участками генов [2]. Учитывая такое разнообразие механизмов антибиотикорезистентности очевидно, что тестирование изолятов возбудителя на наличие данных генетических маркеров может быть полезно в клинической практике, но не решает проблему выявления резистентности бактерий к химиопрепаратам.

Долгий цикл развития хламидий (несколько суток), защищенность возбудителя биологическими барьерами и способность к персистенции обосновывают назначение длительной антибактериальной терапии артритов, ассоциированных с хламидийной инфекцией, с использованием антибиотиков разных групп в бактерицидных дозировках.

Согласно клиническому протоколу диагностики и лечения пациентов с ревматическими заболеваниями №522 от 10.05.2012, действующему в Республике Беларусь, лечение хламидиоассоциированного (*Chlamydia trachomatis*) реактивного артрита должно проводиться с использованием макролидов, фторхинолонов или тетрациклинов не менее 1 месяца одним антибиотиком, но возможен и последовательный прием антибактериальных лекарственных средств из каждой группы в течение 10 дней в случае наличия урогенитальной микст-инфекции [3]. Лечение урогенных реактивных артритов в Российской Федерации проводится аналогично.

В терапии артритов, ассоциированных с инфекцией *Chlamydia pneumoniae*, указанные группы антибиотиков тоже эффективны. Исследование, проведенное в Республиканском ревматологическом центре РБ на выборке из 87 пациентов с различными формами артритов (реактивный артрит, спонди-

лоартрит, ревматоидный артрит), ассоциированными с инфекцией *Chlamydia pneumoniae*, показало наличие ответа на антибактериальную и противовоспалительную терапию у 66,7% пациентов с реактивным артритом, у 56,7% пациентов с ревматоидным артритом, у 78,9% со спондилоартритом к 3 месяцу лечения. Через 7 месяцев эффект совместного применения антибиотиков и противовоспалительных лекарственных средств наблюдался у 46,2% пациентов с реактивным артритом, у 36,8% со спондилоартритом и у 20,0% пациентов с ревматоидным артритом. Следует отметить, что использование только патогенетической терапии не приводило к снижению активности заболевания у данных категорий пациентов [4].

Проблему антибиотикотерапии персистирующей хламидийной инфекции при воспалительных заболеваниях суставов пытались решить и зарубежные исследователи. В мировой литературе обращает на себя внимание проспективное рандомизированного двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, проведенное Картером с соавт. в 2010 г. Изучалась комбинированная терапия рифампицином (300 мг в сутки) и доксициклином (100 мг дважды в сутки) или азитромицином (500 мг два раза в сутки в течение 5 дней, а затем по 500 мг дважды в неделю) в течение 6 месяцев у пациентов с реактивным артритом, индуцированным *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae*. Хороший ответ на терапию был обнаружен у 63% пациентов по сравнению с 22% пациентов контрольной группы. Полная ремиссия достигнута в 20% случаев. В группе плацебо в ремиссии не оказалось ни одного пациента. Проведение контрольного тестирования образцов синовиальной жидкости методом полимеразной цепной реакции на наличие хламидийной инфекции показало значительно большее число отрицательных пациентов в группе, получавшей лечение, нежели в контрольной группе. Из 2-х вариантов комбинаций антибиотиков наибольшая эффективность была обнаружена у азитромицина и рифампицина [5].

Следует акцентировать внимание на том, что зарубежные авторы применяли комбинацию антибактериальных лекарственных средств и использовали их непрерывно в течение 6 месяцев, а не назначали препараты последовательно в виде монотерапии. По мнению профессора Литвякова А.М., который также занимался проблемами антибактериальной терапии реактивных артритов в Республике Беларусь, такой выбор антибиотиков и продолжительности их использования зарубежными исследователями обусловлен тем, что персистенцию хламидий следует рассматривать как доминирующее состояние на протяжении всего жизненного цикла возбудителя. Воздействие антибактериальными лекарственными средствами на сам микроорганизм неэффективно, поэтому альтернативной мишенью для антибиотиков является инфицированная клетка. Длительный комбинированный прием макролидов, тетрациклинов и рифампицина способен запускать Fas-зависимый апоптоз клетки-хозяина. В итоге вслед за ней гибнет и сам возбудитель, лишившись субстратов для своего развития.

Методика длительной антибиотикотерапии артритов несколькими лекарственными средствами по методу Картера была применена профессором Литвяковым А.М. и в Республике Беларусь. В исследовании участвовали па-

циенты с реактивным артритом. Урогенитальная хламидийная инфекция верифицировалась методом полимеразной цепной реакции. Схема антибактериальной терапии включала прием внутрь азитромицина в дозе 1000 мг ежедневно в течение первых двух дней, затем по 500 мг дважды в неделю, а со второго дня использования азитромицина пациенты дополнительно принимали внутрь 450 мг рифампицина ежедневно. Продолжительность лечения составила 9 месяцев. В результате у 94 из 96 пациентов с первично диагностированным реактивным артритом, ассоциированным с инфекцией *Chlamydia trachomatis*, в течение 3 лет после приема антибактериальных препаратов отсутствовали симптомы артрита. У 60 из 67 пациентов с хроническим реактивным артритом, после проведенной антибиотикотерапии рецидивы заболевания отсутствовали в течение 3 лет [6]. В дальнейшем аналогичных исследований больше не проводилось.

Перед практикующими специалистами, занимающимися лечением артритов, ассоциированных с хламидийной инфекцией, по-прежнему стоят вопросы выбора антибиотика и его дозировки, длительности применения антибактериальных лекарственных средств, необходимости проведения повторных курсов антибиотикотерапии. На сегодняшний день можно изложить лишь общие рекомендации по антибактериальной терапии хламидийных артритов. Антибиотики следует назначать в бактерицидных дозировках. Обосновано применять антибактериальные препараты с разными механизмами действия в течение всего курса лечения. Возможно комбинированное назначение антибиотиков разных групп. Курс лечения должен быть длительным (не менее 1 месяца). Проведение повторных курсов антибиотикотерапии возможно и должно решаться в индивидуальном порядке с учетом клинической ситуации.

## Литература

1. Hammerschlag MR. The intracellular life of chlamydiae. *Semin in Pediatr Infect Dis.* 2002;13(4):239–248.
2. Костюк С.А., Кулага О.К., Костин Г.М. и др. Генетическая резистентность *Chlamydia trachomatis* к тетрациклинам, макролидам и фторхинолонам. *Рецепт.* 2006;50(6):41-46.
3. Клинический протокол диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с ревматическими заболеваниями при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения: 8 Приложение к приказу МЗ РБ № 522 от 10.05.2012. Минск:МЗ РБ, 2012:149 с.
4. Шаруба С.В. Воспалительные заболевания суставов и позвоночника, ассоциированные с инфекцией *Chlamydia pneumoniae*: дис. канд. мед. наук : 14.01.22. С.В. Шаруба. Минск, 2020:134с.
5. Carter JD, et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis and Rheum.* 2010;62(5):1298–1307.
6. Литвяков А.М. и др. Эффективность комбинации азитромицина и рифампицина в этиопатогенетическом лечении хламидийного реактивного артрита. *Достижения фунда-*

**Внутренние болезни сегодня : сб. науч. тр., посвящ. 100-летию УО БГМУ**

ментальной, 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: 203–206.