

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С ИНФЕКЦИЕЙ *CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE*

Шаруба С.В.

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

**Реферат.** Последние научные данные указывают на то, что успешность терапии ревматоидного артрита зависит не только от своевременной диагностики и последующего раннего назначения базисных противовоспалительных препаратов, но и эрадикации имеющихся артритогенных инфекционных агентов, которые могут влиять на дальнейшее течение и эффективность лечения заболевания. Одним из таких возбудителей, по мнению ряда исследователей, является широко распространенный респираторный патоген *Chlamydomphila pneumoniae*.

**Ключевые слова:** антибактериальная терапия, ревматоидный артрит, *Chlamydomphila pneumoniae*.

**Введение.** Терапия ревматоидного артрита всегда являлась достаточно сложной задачей. Ее эффективность во многом зависит от возможностей своевременной диагностики и раннего назначения базисных противовоспалительных препаратов с целью достижения ремиссии или I ст. активности заболевания, т. н. лечения до достижения цели (treat-to-target) [1]. Традиционно применяемые средства не всегда позволяли добиться таких результатов. Ситуация улучшилась в XXI в., когда были разработаны и внедрены в клиническую практику моноклональные антитела, ингибирующие важнейшие провоспалительные цитокины или эффекторные клетки иммунной системы [2]. Тем не менее гетерогенность такого грозного заболевания как ревматоидный артрит зачастую обуславливает отсутствие или слабый эффект даже от применения биологических агентов и нередко в сочетании с традиционными базисными противовоспалительными средствами. Некоторые варианты ревматоидного артрита не отвечают на данную терапию вследствие того, что в отсутствие этиотропной терапии эффективно контролировать заболевание лишь адекватной патогенетической терапией не всегда возможно. Этиология ревматоидного артрита на сегодняшний день мало изучена. Однако вирусно-бактериальная теория до сих пор остается актуальной. В этой связи наибольшее внимание исследователей привлекает хламидийная инфекция. Доказано, что представители семейства *Chlamydiaceae* способны запускать и поддерживать воспалительный процесс в костно-суставной системе благодаря их структурно-функциональным особенностям, а именно способности к длительной персистенции в органах и тканях, наличию собственной антииммунной стратегии, уникальному жизненному циклу, состоящему из внутриклеточной и внеклеточной фаз [3, 4]. Неспособность иммунной системы элиминировать данные возбудители и постоянная стимуляция ее антигенами этих бактерий при наличии генетической предрасположенности способствует неконтролируемой аутоиммунной агрессии к собственным антигенам соединительной ткани с развитием воспалительных заболеваний суставов (реактивных артритов, спондилоартритов и ревматоидного артрита) [5]. Наиболее изученным в данном аспекте представителем семейства *Chlamydiaceae* является *Chlamydia trachomatis*. Однако по последним научным данным возбудителя внебольничных пневмоний с видовым названием *Chlamydomphila pneumoniae* также следует рассматривать как триггерного агента развития воспалительных артропатий, в частности ревматоидного артрита [6]. Учитывая вышеизложенное, справедливо предположить, что включение антибактериальной терапии в схемы лечения пациентов с ревматоидным артритом, ассоциированным с инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae*, может увеличить эффективность терапии.

**Цель работы** — оценка эффективности антибактериальной терапии ревматоидного артрита, ассоциированного с инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae*.

**Материалы и методы.** В Республиканском ревматологическом центре были обследованы 16 пациентов обоего пола (11 женщин и 5 мужчин) с диагнозом «ревматоидный артрит, ассоциированный с инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae*». Обследование пациентов включало: опрос, объективный осмотр, общий анализ крови, биохимический анализ крови, полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР) соскобов из полости рта и уретры (цервикального канала), образцов синовиальной жидкости, иммуноферментный анализ крови (ИФА).

Диагноз «ревматоидный артрит» был выставлен согласно критериям Американского колледжа ревматологии — ACR (1987) и Европейской противоревматической лиги — EULAR (2010). Связь ревматоидного артрита с данной инфекцией подтверждалась методом обнаружения ДНК возбудителя в соскобах из полости рта, уретры, образцах синовиальной жидкости или определением специфических антител в крови методом ИФА. В полости рта *Chlamydomphila pneumoniae* была выявлена у 11 пациентов, в синовиальной жидкости — у 2, видоспецифические антитела IgA и IgG в диагностическом титре обнаружены у 2 пациентов и у 1 пациента возбуди-

тель найден в материале из полости рта и в уретральном соскобе одновременно. У всех пациентов были исключены другие возможные артритогенные инфекции: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Yersinia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *HSV*, *CMV*, *EBV*.

Средний возраст пациентов составил 47,3 года (39,2–55,5). Средняя длительность заболевания — 2,0 года (0,6–3,4). Из 16 пациентов 13 имели серопозитивный вариант и 3 пациента — серонегативный вариант ревматоидного артрита. Артрит с лихорадкой протекал у 9 пациентов из 16. Других внесуставных проявлений инфекции ни у одного пациента выявлено не было. Для лечения ревматоидного артрита 6 пациентов уже принимали базисные противовоспалительные средства или глюкокортикостероиды перорально и 10 пациентов — нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). После верификации диагноза назначалась следующая терапия:

1. Антибактериальная (последовательное назначение 3-х антибактериальных препаратов по 10 дней каждый из следующих групп: макролиды, фторхинолоны, тетрациклины). Схема антибиотикотерапии соответствовала рекомендациям лечения пациентов с реактивными артритами урогенной (хламидийной) этиологии согласно клиническому протоколу Министерства здравоохранения РБ № 522 от 10.05.2012.

2. Нестероидные противовоспалительные средства в среднетерапевтических дозах в течение длительного времени.

3. Глюкокортикостероиды внутрисуставно по показаниям.

Отменялись все ранее назначенные базисные противовоспалительные средства, кроме сульфасалазина. Пациенты, принимавшие глюкокортикостероиды, продолжали их прием с постепенным уменьшением дозы до полной отмены препарата в течение всего срока наблюдения (таблица 1).

Таблица 1. — Лекарственная терапия пациентов с ревматоидным артритом

Лекарственное средство	Количество пациентов
Азитромицин	11
Левифлоксацин	13
Доксициклин	13
Офлоксацин	3
Спирамицин	4
Джозамицин	1
Кларитромицин	1
Глюкокортикостероиды внутрисуставно	2
Глюкокортикостероиды перорально	4
Сульфасалазин	2
НПВС	16

Эффективность терапии ревматоидного артрита оценивалась по динамике лихорадочного синдрома, оценке боли пациентом по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в мм, утренней скованности в суставах, выраженной в мин, числу болезненных и припухших суставов, определением ДНК возбудителя методом ПЦР в реальном времени или титров антител методом ИФА крови, уровню СОЭ, С-реактивного протеина, а также по индексу активности заболевания DAS28 и критериям эффективности терапии EULAR.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ MS Excel и Statistica 10 (серийный номер: VXXR207F383402FA-V). Нормальность распределения изучаемых признаков оценивалась по критерию Холмгорова–Смирнова. Достоверность отличий параметрических данных по t-критерию Стьюдента. Непараметрических данных: количественных — по критерию Вилкоксона и качественных данных — по критерию Фишера для связанных групп.

**Результаты и их обсуждение.** Через 60 дней после окончания курса антибактериальной терапии все пациенты проходили контрольное обследование на наличие инфекции *Chlamydia pneumoniae* методом ПЦР в соскобах из полости рта, уретры, образцах синовиальной жидкости или проведением ИФА крови. В итоге ДНК возбудителя не обнаружена ни у одного пациента (таблица 2).

До назначения терапии видоспецифические иммуноглобулины А и G к инфекции *Chlamydia pneumoniae* методом ИФА крови были выявлены у 2 пациентов. После курса антибиотикотерапии у них в повышенном титре сохранялся только IgG как свидетельство перенесенной инфекции (таблица 3).

Также с целью оценки эффективности терапии учитывались клинические данные: динамика лихорадочного синдрома, длительность утренней скованности в суставах, динамика боли по ВАШ. Учитывались показатели общего анализа крови (общее количество лейкоцитов, СОЭ по Вестергрену) и биохимического анализа крови (содержание С-реактивного протеина) пациентов до и после лечения.

Таблица 2. — Результаты обследования пациентов на наличие инфекции *Chlamydophila pneumoniae* до и после лечения

Метод исследования	Количество пациентов с положительным результатом до лечения	Количество пациентов с положительным результатом после лечения
ПЦР соскобов из полости рта (уретры)	12	0
ПЦР синовиальной жидкости	2	0

Таблица 3. — Динамика титров антител к инфекции *Chlamydophila pneumoniae* до и после лечения

	Титры антител до лечения, Ед/мл	Титры антител после лечения, Ед/мл	Референтные значения, Ед/мл
Первый пациент	IgA — 1,36 IgG — 121,33	IgA — 0,75 IgG — 95,99	IgA $\geq$ 1,1 — положительный IgG $\geq$ 22 — положительный
Второй пациент	IgA — 1,22 IgG — 69,48	IgA — 0,16 IgG — 67,35	

Нормализации температуры тела удалось добиться у 8 лихорадящих пациентов из 9. Продолжающееся повышение температуры тела у 1 пациента после лечения, по-видимому, обусловлено тем, что он прекратил прием противовоспалительных средств сразу после окончания курса антибактериальной терапии.

Было выявлено статистически и клинически значимое снижение общего количества лейкоцитов в крови пациентов до и после лечения (М до лечения  $9,2 \times 10^9/\text{л}$ , после — М  $8,4 \times 10^9/\text{л}$ ). Уменьшение утренней скованности в суставах (в среднем на 37 мин). Уменьшение боли в суставах по ВАШ (в среднем на 29,8 мм). Уменьшение СОЭ и содержания С-реактивного протеина (в среднем СОЭ на 10,2 мм/ч, С-реактивного протеина на 30,4 мг/л). Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4. — Клинико-лабораторные данные пациентов с ревматоидным артритом, ассоциированным с инфекцией *Chlamydophila pneumoniae* до и после лечения

Признак	До лечения	После лечения	Значение p
Лихорадка	9	1	<0,005
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	М 9,2 (6,0–12,4)	М 8,3 (6,7–9,9)	<0,001
Утренняя скованность, мин	Ме 60,0 (30,0–60,0)	М 23,1 (8,4–37,7)	<0,001
Оценка боли пациентом по ВАШ, мм	М 60,6 (47,2–74,0)	М 30,8 (14,7–46,8)	<0,001
Содержание С-реактивного протеина в крови, мг/л	М 46,7 (10,6–82,8)	М 16,3 (0–36,1)	<0,005
СОЭ по Вестергрену, мм/ч	М 32,2 (17,9–46,4)	М 22,0 (12,1–31,8)	<0,001

По результатам определения числа болезненных и припухших суставов по методике 28/28, величине СОЭ и содержанию С-реактивного протеина в крови рассчитывался основной индекс активности ревматоидного артрита DAS28 до и после терапии с последующей оценкой эффективности лечения ревматоидного артрита по критериям EULAR.

Согласно DAS28, ремиссии или I ст. активности заболевания удалось достичь 8 пациентам из 16. Хороший эффект терапии по критериям EULAR отмечен у 8 пациентов из 16, умеренный эффект — у 5 и лишь у 3 пациентов, согласно этим критериям, терапия была неэффективной (исходное значение индекса DAS28 у них соответствовало высокой активности заболевания).

Из 6 пациентов, принимавших базисную противовоспалительную терапию или глюкокортикостероиды без значимого эффекта до назначения антибактериальной терапии, 4 пациента достигли I ст. активности заболевания после ее окончания. Результаты представлены в таблицах 5, 6.

Таблица 5. — Активность заболевания у пациентов с ревматоидным артритом согласно индекса DAS28 до и после лечения

Количество пациентов	Значение DAS28			
	<2,6 (ремиссия)	<3,2 (низкая активность)	от 3,2 до 5,1 (умеренная активность)	>5,1 (высокая активность)
До лечения	0	1	8	7
После лечения	5	3	6	2

Таблица 6. — Эффективность терапии пациентов с ревматоидным артритом согласно критериев Европейской противоревматической лиги (DAS28)

	Хороший эффект (уменьшение DAS28 >1,2 при конечном значении индекса <3,2)	Умеренный эффект (уменьшение DAS28 > 0,6<1,2 при конечном значении индекса <3,2 –5,1)	Без эффекта (уменьшение DAS28 <0,6 или от 0,6–1,2 при конечном значении индекса >5,1)
Количество пациентов	8	5	3

**Заключение.** Вышеизложенное позволяет сделать выводы, что месячный курс антибактериальной терапии с последовательным назначением препаратов 3-х групп (макролиды, фторхинолоны, тетрациклины) эффективен в лечении пациентов с ревматоидным артритом, ассоциированным с инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae*. Эрадикации возбудителя удалось добиться у всех 16 пациентов. Данная терапия приводит к улучшению как клинических (нормализации температуры тела, уменьшению числа болезненных и припухших суставов, утренней скованности и боли в них), так и лабораторных показателей (снижение лейкоцитов в крови, содержания С-реактивного белка, СОЭ), что позволяет достигнуть ремиссии или I ст. активность заболевания (8 пациентов из 16 согласно индексу DAS28). Данная терапия эффективна в половине случаев (у 8 пациентов из 16 по критериям EULAR) и показана этой категории пациентов.

#### Литература

1. Насонов, Е.Л. Рекомендации EULAR по лечению ревматоидного артрита – 2013: общая характеристика и дискуссионные проблемы / Е.Л. Насонов, Д.Е. Каратеев, Н.В. Чичасова // Науч.-практ. ревматология. — 2013. — № 6. — С. 609–622.
2. Насонов, Е.Л. Ревматология: национальное руководство / Е.Л. Насонов, В.А. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 720 с.
3. Hammerschlag, M.R. The intracellular life of *Chlamydiae* / M.R. Hammerschlag // Semin. Pediatr. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 13, № 4. — P. 239–246.
4. Karyagina, A.S. Effector Proteins of *Chlamydiae* / A.S. Karyagina, A.V. Alexeevsky, S.A. Spirin // Mol. Biol. — 2009. — Vol. 43, № 6. — P. 897–916.
5. *Chlamydia pneumoniae* present in the human synovium are viable and metabolically active / H.C. Gerard [et al.] // Microb. Pathog. — 2000. — Vol. 29, № 1. — P. 17–24.
6. Сорока, Н.Ф. Инфекция *Chlamydomphila pneumoniae* при ревматических заболеваниях / Н.Ф. Сорока, С.В. Шаруба // Здоровоохранение. — 2015. — № 10. — С. 69–78.

### THE EFFICACY OF ANTIBIOTIC THERAPY OF RHEUMATOID ARTHRITIS ASSOCIATED WITH CHLAMYDOMPHILA PNEUMONIAE INFECTION

Sharuba S.V.

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

Recent scientific findings indicate that successful treatment of rheumatoid arthritis not only depends on timely diagnosis and subsequent early administration disease-modifying antirheumatic drugs, but also the eradication of the existing arthritogenic infectious agents that can influence the further course of the disease and effectiveness of treatment. One of these agents, in the opinion of some researchers, is a widespread respiratory pathogens *Chlamydomphila pneumoniae*. The aim of this study to assess the efficacy of antibiotic therapy in patients with rheumatoid arthritis, associated with *Chlamydomphila pneumoniae* infection.

**Keywords:** antibiotic therapy, rheumatoid arthritis, *Chlamydomphila pneumoniae*.

Поступила 13.06.2016