

УДК [616.72-002.77+616.711-002]-06:616.24-002:616.983

Роль инфекций *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* при поражении легких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом

Федорович С. Е.

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

Реферат. Цель исследования заключалась в том, чтобы дать оценку роли легочных инфекций *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* при поражении легких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом. В исследовании приняли участие 172 пациента: 82 пациента со спондилоартритами и 90 пациентов с ревматоидным артритом. Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц. Пациентам выполняли мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки, методом иммуноферментного анализа определяли наличие в сыворотке крови антител классов G и M к *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Присутствие антител класса M к *Chlamydomphila pneumoniae* проявлялось высокой лабораторной активностью по величине СОЭ, СРБ, фибриногена и низкой иммунологической активностью по величине антител к циклическому цитруллинированному пептиду и интерлейкина-10. Присутствие антител класса M к *Chlamydomphila pneumoniae* преимущественно определялось при локальных поражениях легких у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом.

Ключевые слова: спондилоартриты, ревматоидный артрит, поражения легких, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*.

Введение. Среди возбудителей легочных инфекций микроорганизмы *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* занимают особое место вследствие своеобразия своего цикла развития. *Chlamydomphila pneumoniae* является облигатным внутриклеточным патогеном, цикл ее развития состоит из чередования функционально, морфологически и метаболически различных форм — элементарных и ретикулярных телец [1]. *Mycoplasma pneumoniae* представляет собой мембрано-ассоциированный микроорганизм, обладает выраженным полиморфизмом, способна к саморепликации [2]. В настоящее время известно, что *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* могут длительно персистировать в клетках восприимчивого организма [1, 2]. С этой способностью *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* связывают их возможное участие в формировании патологического иммунного ответа при многих, в том числе ревматических болезнях. *Legionella pneumophila* является факультативным внутриклеточным патогеном, широко распространена в природных водоемах и в системах, связанных с циркуляцией воды. В настоящее время для *Legionella pneumophila*, в отличие от *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, отсутствуют данные о способности к носительству и персистенции.

Спондилоартриты (СПА) и ревматоидный артрит (РА) относятся к системным воспалительным заболеваниям суставов и позвоночника. Системное аутоиммунное воспаление, лежащее в основе патогенеза СПА и РА, возникает в восприимчивом организме под воздействием триггерных факторов, которыми в том числе могут служить инфекции [3]. Роль *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* при ревматических болезнях продолжает являться предметом изучения в мировой науке [4, 5]. Интересным представляется анализ особенностей течения и клинических проявлений СПА и РА при обнаружении у пациентов со СПА и РА антител различных классов к вышеперечисленным инфекциям. С учетом факта, что *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* являются респираторными патогенами, необходимо уточнить их роль в развитии поражений легких как системных проявлений заболевания у пациентов со СПА и РА. Все вышеперечисленное выше явилось основанием для проведения данного исследования.



Цель работы — оценка роли легочных инфекций *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* при поражении легких у пациентов со СпА и РА.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 172 пациента со СпА и РА в возрасте от 18 до 68 лет, из них: 94 — мужчины и 78 — женщины. Контрольную группу составили 26 практически здоровых лиц в возрасте от 23 до 70 лет — 12 мужчин и 14 женщин. Характеристика пациентов со СпА, РА и лиц контрольной группы представлена в таблицах 1, 2.

Таблица 1 — Клиническая характеристика пациентов со спондилоартритами ($n = 82$) и ревматоидным артритом ($n = 90$)

Характеристика	СпА, $n = 82$	РА, $n = 90$
Соотношение мужчины: женщины	2:1	1:1,3
Возраст, лет, Ме (25 %–75 %)	43,0 (33,0–53,0)	51,5 (40,0–59,0)
Длительность болезни, лет, Ме (25 %–75 %)	10,0 (5,0–16,0)	6,0 (2,0–13,0)
Форма для СпА, n (%):		
аксиальный	14 (17,1)	—
периферический	68 (82,9)	—
Серовариант для РА, n (%):		
серопозитивный	—	80 (88,9)
серонегативный	—	10 (11,1)
Активность, n (%):		
низкая	6 (7,3)	8 (8,9)
умеренная	27 (32,9)	33 (36,7)
высокая	49 (59,8)	49 (54,4)
Стадия, n (%):		
1-я стадия	0	7 (7,8)
2-я стадия	21 (25,6)	34 (37,8)
3-я стадия	37 (45,1)	23 (25,5)
4-я стадия	24 (29,3)	26 (28,9)

Таблица 2 — Характеристика лиц контрольной группы ($n = 26$)

Характеристика	Значение
Соотношение мужчины : женщины	1 : 1,2
Возраст, лет, Ме (25 %–75 %)	44,0 (34,0–56,0)

Перед включением в исследование все пациенты и лица контрольной группы подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Среди пациентов проводили опрос и объективный их осмотр. Наличие поражений легких у пациентов со СпА и РА определяли при проведении мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (МСКТ ОГК). Исследование проводили на компьютерном томографе Light Speed 32 pro, производства General Electric (США). Характер поражения легких описывали как поражение паренхимы легких, интерстиция, бронхиального дерева, плевры.

У пациентов и лиц контрольной группы наличие маркеров легочных инфекций *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* определяли путем проведения иммуноферментного исследования сыворотки крови пациентов на иммуноглобулины G (IgG) и иммуноглобулины M (IgM) к *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Иммуноферментный анализ (ИФА) проводили с использованием наборов реактивов SeroCP IgM, SeroCP IgG и SeroMP IgM, SeroMP IgG для качественного и полуколичественного определения специфических IgM и IgG антител к *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, производства Savyon Diagnostics (Израиль). Для полуколичественного определения специфических IgM и IgG антител к *Legionella pneumophila* использовали наборы Anti-Legionella pneumophila ELISA (IgM) и Anti-Legionella pneumophila ELISA (IgG), производства Euroimmun (Германия). Содержание антител в сыворотке крови измеряли в единицах, указанных в инструкциях производителей. Согласно инструкциям производителей для интерпретации результатов использовали качественную оценку выполненных тестов.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10. При распределении количественных признаков, отличным от нормального, результаты представляли в виде медиан и межквартильных интервалов 25 и 75 (Ме (25 %–75 %)). Сравнение двух независимых групп по количественному признаку проводили с использованием критерия Манна – Уитни. При сравнении двух и более групп по качественному бинарному признаку применяли построение и анализ таблиц сопряженности с расчетом критерия χ^2 Пирсона, критерия χ^2 с поправкой Йетса, точного критерия Фишера. Различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Методом ИФА в сыворотке крови пациентов со СпА и РА и лиц контрольной группы были обнаружены специфические антитела классов IgM и IgG к *Chlamydomorphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*. Доли обнаружения положительных антител классов IgM и IgG к *Chlamydomorphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* у пациентов со СпА, РА и лиц контрольной группы представлены на рисунках 1, 2, 3.

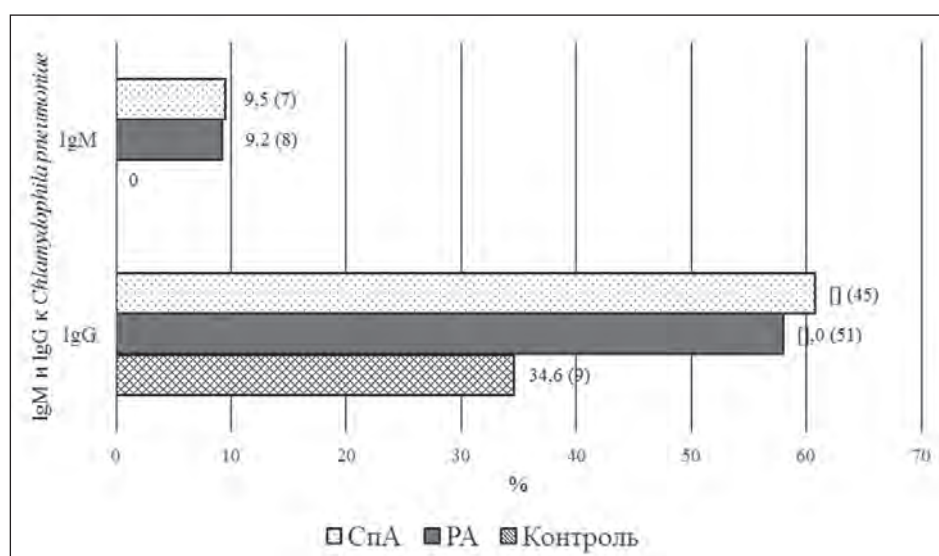


Рисунок 1 — Доли обнаружения IgM и IgG к *Chlamydomorphila pneumoniae* у пациентов со спондилоартритами ($n = 74$), ревматоидным артритом ($n = 87$) и лиц контрольной группы ($n = 26$), % (n)

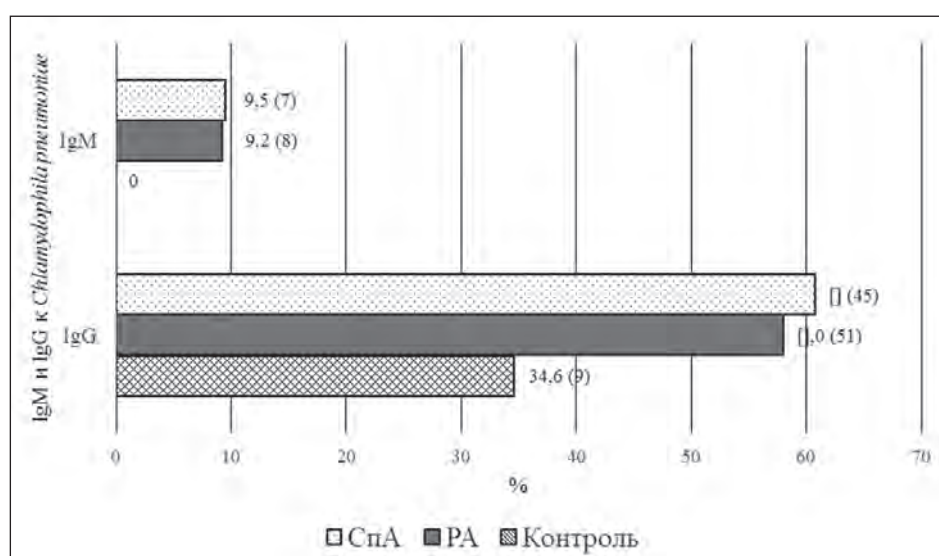


Рисунок 2 — Доли обнаружения IgM и IgG к *Mycoplasma pneumoniae* у пациентов со спондилоартритами ($n = 74$), ревматоидным артритом ($n = 87$) и лиц контрольной группы ($n = 26$), % (n)

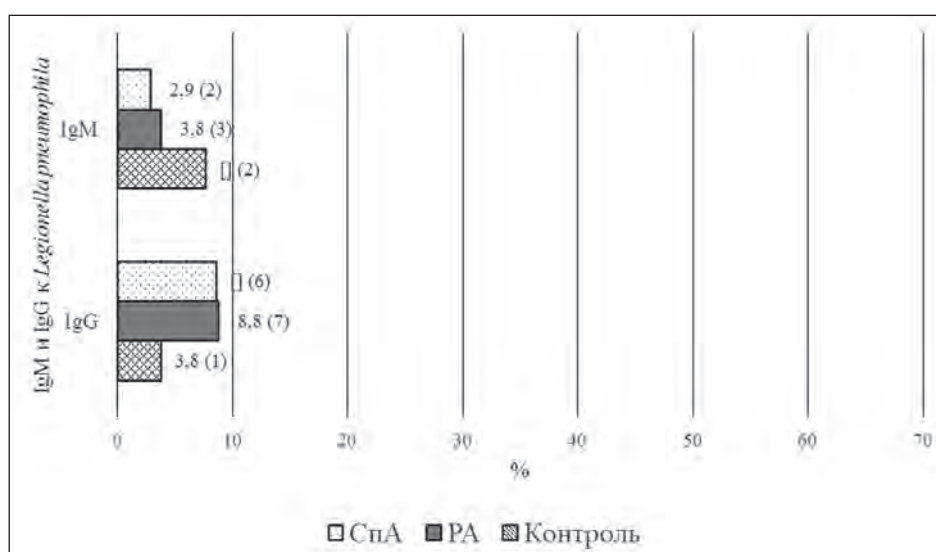


Рисунок 3 — Доли обнаружения IgM и IgG к *Legionella pneumophila* у пациентов со спондилоартритами ($n = 70$), ревматоидным артритом ($n = 80$) и лиц контрольной группы ($n = 26$), % (n)

Как следует из рисунков 1, 2, 3, в группах пациентов со СпА и РА иммунологические маркеры инфекции *Chlamydomphila pneumoniae* были обнаружены чаще, чем иммунологические маркеры инфекций *Mycoplasma pneumoniae* и *Legionella pneumophila*. Следует отметить также, что антитела класса IgG ко всем определяемым инфекциям были обнаружены чаще, чем антитела класса IgM. Антитела класса IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* были обнаружены у 7 пациентов со СпА, 8 пациентов с РА и отсутствовали у лиц контрольной группы. Антитела класса IgM к *Mycoplasma pneumoniae* были обнаружены у одного пациента со СпА, у одного пациента с РА и также отсутствовали у лиц контрольной группы. Антитела класса IgM к *Legionella pneumophila* были обнаружены у двух лиц контрольной группы и у 5 пациентов со СпА и РА.

При проведении множественных сравнений в группах пациентов со СпА, РА и контрольной группы были выявлены различия по доле обнаружения антител класса IgG к *Mycoplasma pneumoniae*. У пациентов со СпА антитела IgG к *Mycoplasma pneumoniae* были обнаружены значительно чаще, чем у пациентов с РА и лиц контрольной группы: $\chi^2 = 15,57$; $p < 0,001$; χ^2 с поправкой Йетса равен 8,59; $p = 0,003$; $F = 6,28$; $p = 0,006$. Различий по доле обнаружения антител классов IgM и IgG к *Chlamydomphila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, а также по доле обнаружения антител IgM к *Mycoplasma pneumoniae* при сравнении групп пациентов со СпА, РА и лиц контрольной группы выявлено не было.

Наличие у пациентов со СпА и РА маркеров перенесенной инфекции антител класса IgG к *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* проявлялось некоторыми особенностями суставного синдрома и респираторными жалобами. У пациентов с РА при наличии IgG к *Chlamydomphila pneumoniae* значительно чаще отмечалось вовлечение в воспалительный процесс 5-го пальца стоп: $F = 4,36$; $p = 0,032$. Пациентов с РА при наличии IgG к *Mycoplasma pneumoniae* значительно реже беспокоило поражение суставов нижних конечностей: $\chi^2 = 12,28$; $p < 0,001$. Пациентов с РА при наличии IgG к *Chlamydomphila pneumoniae* значительно реже беспокоила боль в горле либо осиплость голоса: $F = 4,86$; $p = 0,031$.

Пациентов со СпА при наличии IgG к *Chlamydomphila pneumoniae* значительно реже беспокоил кашель: $\chi^2 = 4,65$; $p = 0,031$. Так же, как и пациентов с РА, пациентов со СпА при наличии IgG к *Chlamydomphila pneumoniae* значительно реже беспокоила боль в горле либо осиплость голоса: $F = 6,56$; $p = 0,021$. При наличии IgG к *Mycoplasma pneumoniae* у пациентов со СпА чаще поражались пястно-фаланговые и проксимальные межфаланговые суставы кистей: $\chi^2 = 5,13$; $p = 0,024$. При наличии IgG к *Mycoplasma pneumoniae* у пациентов со СпА чаще встречались респираторные жалобы: $\chi^2 = 5,29$; $p = 0,021$.

Обнаружение у пациентов со СпА и РА маркеров перенесенной инфекции IgG к *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* не сопровождалось изменениями лабораторной и иммунологической активности болезни.

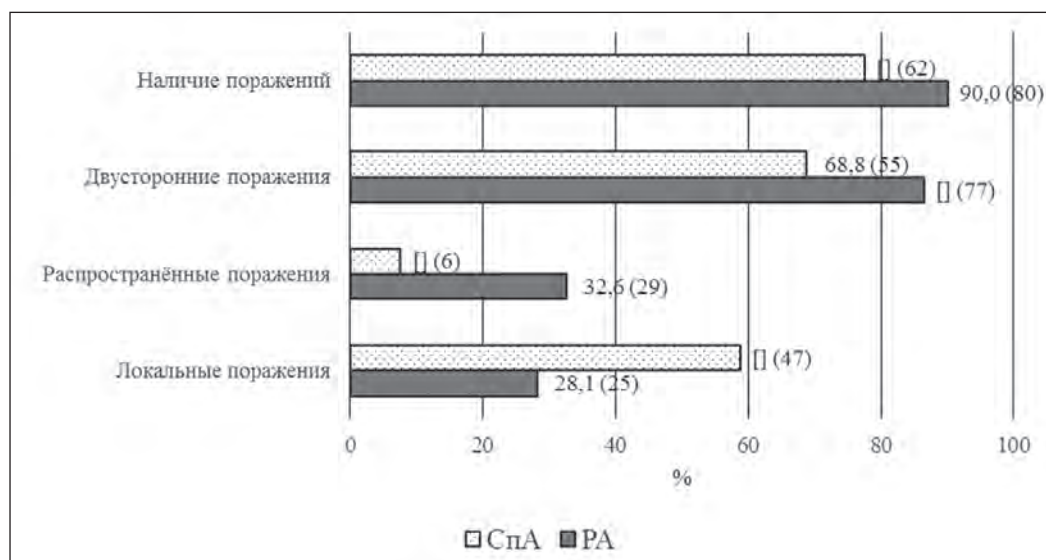


Рисунок 4 — Распространённость поражений легких у пациентов со спондилоартритами (n = 80) и ревматоидным артритом (n = 89), % (n)

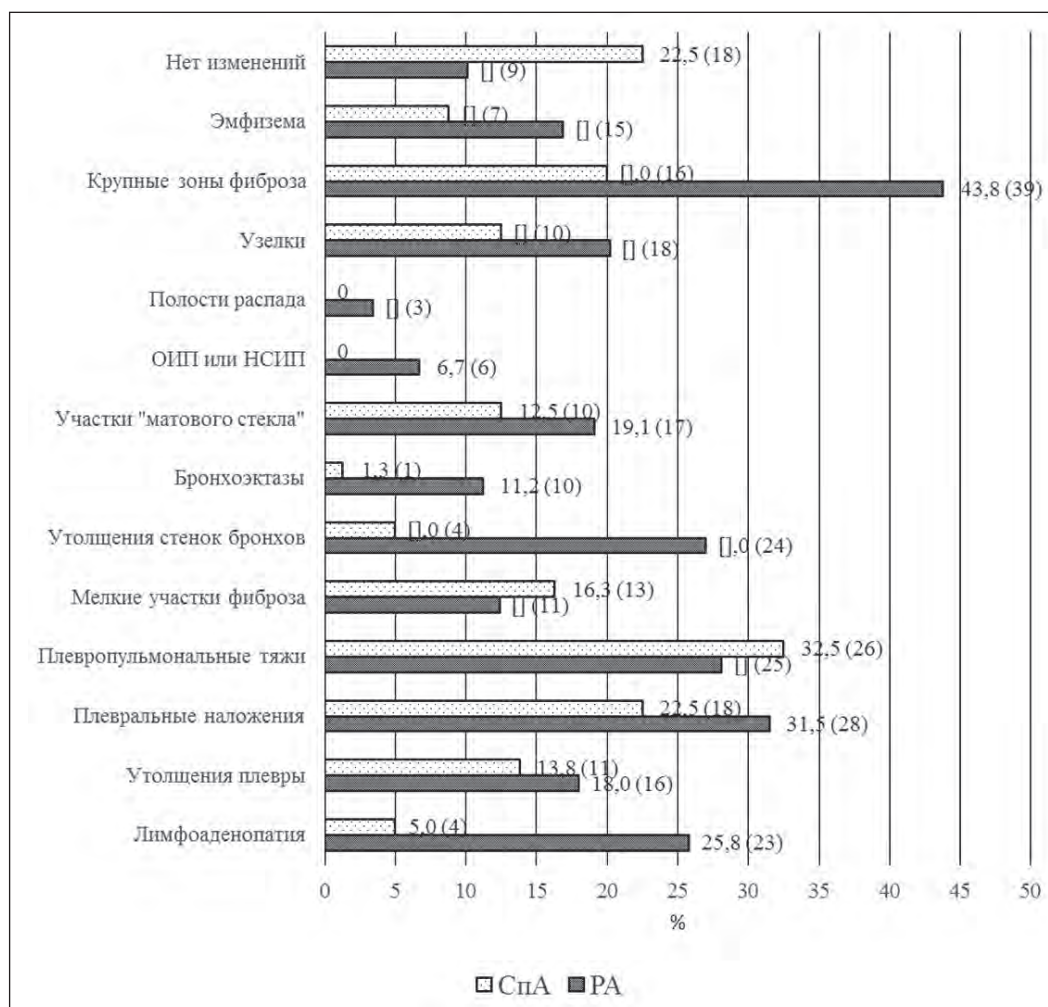


Рисунок 5 — Характер поражений легких у пациентов со спондилоартритами (n = 80) и ревматоидным артритом (n = 89), % (n)

Маркеры острой фазы инфекции антитела класса IgM к *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* обнаруживались реже, чем антитела класса IgG к данным инфекциям. У пациентов со СпА и РА наличие антител IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* чаще сопровождалось субфебрильной температурой тела: $\chi^2 = 3,92$; $p = 0,048$. Особенностей суставного синдрома, респираторных жалоб при наличии IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* выявлено не было. Однако наличие IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* у пациентов со СпА и РА сопровождалось высокой лабораторной активностью болезни. Так, у пациентов со СпА, РА и наличием антител IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* были отмечены значимо более высокие значения СОЭ (46,0 (33,0–68,0) к 29,0 (14,0–54,0); $U = 672,0$; $p = 0,021$), СРБ (65,4 (7,8–90,0) к 17,1 (6,1–41,1); $U = 650,0$; $p = 0,020$), фибриногена (5,0 (4,4–6,6) к 3,6 (3,3–5,0); $U = 232,0$; $p = 0,011$). Необходимо отметить, что наличие у пациентов со СпА и РА IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* сопровождалось более низкой иммунологической активностью болезни. Так, у пациентов с РА был отмечен значимо более низкий уровень антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП): 4,1 (0,5–100,0) к 131,8 (20,5–200,0); $U = 184,5$; $p = 0,007$. У пациентов со СпА и РА отмечен также значимо более низкий уровень интерлейкина-10 (ИЛ-10): 5,0 (4,0–6,0) к 10,2 (5,6–13,9); $U = 87,5$; $p = 0,038$. Интересным представляется и тот факт, что у пациентов с РА антитела IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* значимо чаще обнаруживались при серонегативном варианте РА ($F = 5,86$; $p = 0,046$) и значимо реже при серопозитивном варианте РА при одновременном наличии у пациентов ревматоидного фактора и АЦЦП ($F = 9,21$; $p = 0,006$). Антитела класса IgM к *Mycoplasma pneumoniae* были обнаружены только у двух пациентов со СпА и РА, поэтому провести сравнительный анализ особенностей, связанных с их наличием у пациентов, не представлялось возможным.

По данным МСКТ, поражения легких были обнаружены у 90,0 % пациентов с РА и 77,5 % пациентов со СпА. Распространенность и характер поражения легких у пациентов со СпА и РА представлены на рисунках 4, 5.

Как следует из рисунков 4, 5, у пациентов со СпА и РА были обнаружены различные варианты поражений легких, такие как эмфизема легких, мелкие фиброзные изменения и крупные зоны фиброза, поражения бронхиального дерева в виде утолщения стенок бронхов и бронхоэктазов, поражения паренхимы легких в виде узелков, плотностей по типу «матовое стекло», различные варианты поражений плевры. Только у пациентов с РА были обнаружены полости распада в легких, изменения, свойственные обычной или неспецифической интерстициальной пневмонии (ОИП или НСИП). Исходя из приведенных данных, у пациентов с РА чаще встречались распространенные варианты поражений легких, в то время как у пациентов со СпА чаще были обнаружены локальные варианты поражений легких.

Анализ обнаружения антител классов IgM и IgG к *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* при различных вариантах поражений легких у пациентов со СпА и РА продемонстрировал, что ни один из вариантов поражений легких не ассоциируется с наличием у пациентов IgM и IgG к *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Установлено, что IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* значимо чаще выявляются при локальном характере поражения легких у пациентов со СпА и РА: $F = 5,01$; $p = 0,025$.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование позволило сделать следующие выводы:

- Доля обнаружения антител классов IgM и IgG к *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, оказалась сравнима у пациентов со спондилоартритами, ревматоидным артритом и у лиц контрольной группы. Различия коснулись только обнаружения антител класса IgG к *Mycoplasma pneumoniae*, у пациентов со спондилоартритами они были обнаружены чаще.

- Наличие у пациентов со спондилоартритами и ревматоидным артритом антител классов IgG к *Chlamydomphila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* проявлялось некоторыми особенностями суставного синдрома и респираторными жалобами, а именно: более частым поражением суставов кистей у пациентов со спондилоартритами и более редким поражением суставов нижних конечностей у пациентов с ревматоидным артритом. Пациентов со спондилоартритами и с ревматоидным артритом при наличии данных антител значимо реже беспокоила боль в горле либо осиплость голоса.

- Наличие у пациентов со спондилоартритами и с ревматоидным артритом антител классов IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* проявлялось более высокой лабораторной активностью болезни по уровню СОЭ, СРБ, фибриногена и более низкой иммунологической активностью по уровню АЦЦП и интерлейкина-10. У пациентов с ревматоидным артритом антитела класса IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* значимо чаще обнаруживались при серонегативном варианте ревматоидного артрита и значимо реже — при серопозитивном варианте ревматоидного артрита при одновременном наличии у пациентов ревматоидного фактора и АЦЦП.

Антитела классов IgM и IgG к *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* не ассоциировались ни с одним из вариантов поражений легких у пациентов со спондилоартритами и с ревматоидным артритом. Антитела класса IgM к *Chlamydomphila pneumoniae* значимо чаще были обнаружены при локальном характере поражений легких у данной категории пациентов.

Литература

1. Bailey, L. Infection biology of *Chlamydia pneumoniae* / L. Bailey. — Umea: Umea University, 2008. — 80 p.
2. Аверьянов, А. В. Хламидийная и микоплазменная инфекция при патологии нижних дыхательных путей / А. В. Аверьянов // Лечебное дело. — 2009. — № 4. — С. 52–62.
3. Насонов, Е. Л. Ревматология: национальное руководство / Е. Л. Насонов, В. А. Насонова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 737 с.
4. *Chlamydia* and chronic arthritis / J. D. Carter [et al.] // Annals of Medicine. — 2012. — Vol. 44, № 8. — P. 784–792.
5. Relationship between rheumatoid arthritis and *Mycoplasma pneumoniae*: a case-control study / A. S. Ramirez [et al.] // Rheumatology. — 2005. — Vol. 44, № 7. — P. 912–914.

The role of *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* in patients with spondyloarthrites and rheumatoid arthritis in combination with lung involvement

Fedorovich S. E.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The objective of the study was to assess the role of lung infection agents *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* in patients with spondyloarthrites and rheumatoid arthritis in combination with lung involvement. The research included 172 patients: 82 patients with spondyloarthrites and 90 patients with rheumatoid arthritis. The control group consisted of 26 almost healthy men and women. The multispiral computer tomography of thorax was performed. The presence of *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* IgG and IgM antibodies in blood was determined by enzyme immunoassay. The presence of *Chlamydomphila pneumoniae* IgM antibodies was accompanied by high laboratory activity calculated by ESR, CRP and fibrinogen levels, low immunological activity calculated by anticitrullinated protein antibodies and interleukin-10 levels. The *Chlamydomphila pneumoniae* IgM antibodies were found in patients with spondyloarthrites and rheumatoid arthritis mainly in combination with local lung involvement.

Keywords: spondyloarthrites, rheumatoid arthritis, lung involvement, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*.

Поступила 11.07.2021