

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ИНСТИТУТ ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ  
И ПЕРЕПОДГОТОВКИ КАДРОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

КАФЕДРА КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И ФАРМАКОТЕРАПИИ

**А. Г. Захаренко**

# **АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ РЕАКТИВНЫХ АРТРИТОВ**

Учебно-методическое пособие

Рекомендовано учебно-методическим объединением  
в сфере дополнительного образования взрослых  
по направлению образования «Здравоохранение»



Минск БГМУ 2025

УДК 616.72-002-085.281.9(075.9)

ББК 54.181.2+52.817.211.1я78

3-38

Рецензенты: д-р мед. наук, проф., зав. каф. общей и клинической фармакологии Гомельского государственного медицинского университета Е. И. Михайлова; каф. общей и клинической фармакологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета

**Захаренко, А. Г.**

3-38 Антибактериальная терапия реактивных артритов : учебно-методическое пособие / А. Г. Захаренко. – Минск : БГМУ, 2025. – 48 с.

ISBN 978-985-21-1982-5.

Освещена актуальность и социальная значимость реактивного артрита, приводящего к инвалидизации молодых людей трудоспособного возраста. Обращается особое внимание на сложности в диагностике и лечении данного заболевания. Делается акцент на особенностях биологии хламидий, методах диагностики, позволяющих выявить латентные (персистирующие) формы хламидий для успешной антибактериальной терапии. Приводятся сведения о резистентности хламидий к антибиотикам, о современных подходах к лечению хронической хламидийной инфекции, рассматривается характеристика антибиотиков, используемых для антибактериальной терапии заболевания.

Предназначено для слушателей, осваивающих содержание образовательных программ переподготовки по специальности «Клиническая фармакология», повышения квалификации врачей общей практики, врачей-ревматологов, врачей-терапевтов, врачей — клинических фармакологов, клинических ординаторов и врачей-интернов.

**УДК 616.72-002-085.281.9(075.9)**

**ББК 54.181.2+52.817.211.1я78**

**ISBN 978-985-21-1982-5**

© Захаренко А. Г., 2025

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2025

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ИФА — иммуноферментный анализ  
ЛПС — липополисахарид  
МБК — минимальная бактерицидная концентрация  
МПК — минимальная подавляющая концентрация  
НГУ — негонококковый уретрит  
ПЦР — полимеразная цепная реакция  
РеА — реактивный артрит  
РИФ — реакция иммунофлюоресценции  
РТ — ретикулярное тельце  
СЖ — синовиальная жидкость  
ЭТ — элементарное тельце

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время становится все более очевидным, что заболевания костно-суставного аппарата существенно ухудшают качество жизни людей из-за постоянных болей, нарушения функциональной активности, потери свободы перемещения, отягощая тем самым жизнь не только самого пациента и его семьи, но и общества в целом. Наибольшее распространение среди воспалительных заболеваний суставов имеют ревматоидный артрит и спондилоартропатии, которые встречаются с примерно одинаковой частотой (0,5–1,2 %). В группе спондилоартропатий выделяется реактивный артрит (РеА), который развивается у 1–3 % пациентов, страдавших уретритами. Во всем мире увеличивается заболеваемость населения РеА, особенно среди лиц молодого возраста. В настоящее время в ревматологических стационарах пациенты с РеА вышли по частоте на «почетное» третье место. Проблема стрептококковых инфекций (острая ревматическая лихорадка) сменилась проблемой хламидийных инфекций (артриты, пневмонии, урогенитальная патология). Последствия несвоевременно выявленной и нелеченой хламидийной инфекции наносят значимый экономический и демографический ущерб обществу и оцениваются огромными суммами.

Ежегодно в мире регистрируется более 90 млн случаев заболевания мочеполовым хламидиозом. Только в США каждый год по этому поводу обращаются за медицинской помощью 3–4 млн человек. Как следствие — рост заболеваемости хламидиоиндуцированными артропатиями в последнее время, в том числе и в Республике Беларусь.

Сложности достижения консенсуса по вопросам определения болезни и диагностических исследований при РеА были отражены в опубли-

кованных результатах дискуссии на основе опросника, подготовленного к 4-му Международному рабочему совещанию по реактивным артритам (Берлин, Германия, 3–6 июля 1999 г.). Было отмечено, что группа реактивных артропатий клинически очень разнородна. Встречаются артралгии, поражение позвоночника, энтезопатии и артриты, нередко пациенты инвалидизируются вследствие осложнений заболеваний.

Вопрос этиотропной терапии урогенитального хламидиоза как причины артропатии на сегодняшний день тоже является дискуссионным во всем мире. Нередко встречается ситуация, когда патологический процесс стараются излечить на протяжении 7–10 дней антибактериальной терапии, порой без учета чувствительности, не отдавая отчет, что имеет место осложненный хламидиоз. До сих пор не определены оптимальные сроки терапии для различных форм и видов течения реактивных артропатий. Вследствие этого врачи сталкиваются только с хронизацией процесса.

Для лечения суставного синдрома беспорядочно применяются глюкокортикостероиды, что осложняет лечение инфекции, являющейся причиной патологии. Не определено место длительно действующих базисных противовоспалительных препаратов. Таким образом, реактивные хламидия-индуцированные артропатии являются актуальной, мало разработанной проблемой современной ревматологии.

## ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О РЕАКТИВНЫХ АРТРИТАХ

РеА («реактивные артропатии» по МКБ-10) определяют как стерильные (негнойные) заболевания суставов, развивающиеся в ответ на внесуставную инфекцию, при которой предполагаемый причинный агент не может быть выделен на обычных искусственных питательных средах. Их подразделяют на следующие группы:

- урогенитальные (возбудители — хламидии (*C. trachomatis*), ассоциация с ВИЧ-инфекцией);
- постэнтероколитические (возбудители — иерсинии, сальмонеллы, кампилобактер, шигеллы).

Для этих заболеваний характерна ассоциация с HLA-B27.

Далее представлено определение согласно Национальным рекомендациям по ревматологии 2020 г.

Реактивные артриты — это иммуновоспалительные заболевания суставов, развивающиеся в ответ на определенную внесуставную урогенитальную и кишечную инфекцию. Делятся на урогенитальные (возбудитель *C. trachomatis*) — 75–85 % случаев — и постэнтероколитические (возбудители *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella flexneri*). Нередка ассоциация с антигеном гистосовместимости HLA-B27.

Впервые обнаружил связь между артритом и инфекцией мочеполового тракта еще Гиппократ в IV в. до н. э., описывая случай дебюта симптомов подагры у молодого человека после полового акта (тогда термином «подагра» обозначались все случаи острого артрита). Из исторических документов также известно, что Христофор Колумб страдал артритом, сопровождавшимся воспалением глаз. В 1818 г. Бенджамин Броди впервые описал классическую триаду симптомов (уретрит, артрит, конъюнктивит) у 5 пациентов. Идентификация гонококков А. Л. Нейссером в 1879 г. способствовала выделению «негонококковых артритов» из группы артритов, обусловленных диссеминацией гонококковой инфекции. Связь артрита с дизентерией была обнаружена практически одновременно в 1916 г. во Франции (Fiessinger и Leroу описали 4 случая сочетания уретрита, артрита и конъюнктивита с диареей под общим наименованием «окуло-уретро-синовиальный синдром») и в Германии, где Г. Рейтер описал подобный клинический синдром у молодого солдата. Эпоним «синдром Рейтера» получил широкое распространение в научном мире после публикации статьи с таким термином в 1942 г. Однако позднее выяснилось, что во время Второй мировой войны Г. Рейтер участвовал в проведении бесчеловечных медицинских экспериментов над заключенными концлагерей. Эти факты послужили основанием к тому, чтобы ряд медицинских организаций переименовал данный синдром в «реактивный артрит».

Классификационные критерии РеА выработаны экспертами по итогам рабочего совещания (Берлин, 1999).

#### **Классификационные критерии реактивных хламидия-индуцированных артритов:**

1. Большие критерии:
  - а) артрит (2 из 3):
    - асимметричный;
    - моно- или олигоартрит;
    - нижние конечности;
  - б) предшествующая клинически проявляющаяся инфекция:
    - уретрит (дизурия или выделения в течение 1 дня, от 3 дней до 6 недель перед артропатией).
2. Малые критерии:
  - а) доказательство инфекции-триггера:
    - положительные результаты ПЦР в моче или в соскобе из уретры/шейки матки на *Chlamydia trachomatis*;
  - б) доказательство персистирующей синовиальной инфекции:
    - положительная иммуногистология (редко используется в клинической практике, слишком трудоемка);
    - положительный результат ПЦР на хламидии.

3. Дополнительная классификация РеА:

- острый ( $\leq 6$  мес.);
- хронический ( $> 6$  мес.).

Критерии исключения: другие ревматические заболевания должны быть исключены на основании клинического анамнеза и обследования.

4. Достоверность диагноза РеА:

- достоверный (определенный): наличие первого и второго больших критериев и соответствующего малого критерия;
- вероятный: наличие первого и второго больших критериев, но отсутствуют малые критерии; или имеется первый большой критерий и один малый или более малых критериев.

Во многих публикациях под хламидийной инфекцией подразумевается исключительно *Chlamydia trachomatis*. Но в последнее время появились работы, указывающие на большую роль в патогенезе болезней суставов *Chlamydophila pneumoniae*, которые встречаются не менее часто и проявляют себя разнообразной патологией. *Chlamydia trachomatis* — общепризнанный и наиболее частый триггерный агент урогенных РеА. В литературе появились новые сведения по биологии, патогенезу и особенностям клинических проявлений РеА, ассоциированного с *Chlamydophila pneumoniae*.

Этиология РеА представлена в табл. 1.

Таблица 1

Этиология РеА  
(Т. В. Казакова, М. А. Рашид, Н. А. Шостак, Н. Ю. Карпова, 2010)

Локализация инфекции	Возбудители	
	Вероятные	Возможные
Мочеполовой тракт	<b><i>Chlamydia trachomatis</i></b>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i> . <i>Mycoplasma fermentans</i> . <i>Mycoplasma genitalium</i> . <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Желудочно-кишечный тракт	<b><i>Shigella flexneri</i>.</b> <b><i>Salmonella enteritidis</i>.</b> <b><i>Salmonella typhimurium</i>.</b> <b><i>Yersinia enterocolitica</i>.</b> <b><i>Yersinia pseudotuberculosis</i>.</b> <b><i>Campylobacter jejuni</i></b>	<i>Escherichia coli</i> . <i>Cryptosporidium</i> . <i>Entamoeba histolytica</i> . <i>Giardia lamblia</i> . <i>Brucella abortus</i> . <i>Clostridium difficile</i>
Дыхательный тракт	<i>Streptococcus pyogenes</i> . <i>Chlamydia pneumoniae</i> . <i>Chlamydia psittaci</i>	—

*Примечание.* Выделенные жирным шрифтом микроорганизмы зависимы от наличия HLA-B27.

## БИОЛОГИЯ ХЛАМИДИЙ

Биология хламидий трахоматис и хламидофил пневмония в целом совпадает, имеются незначительные отличия, о которых целесообразно знать из обзоров зарубежной литературы для понимания сложности диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с ними. Роль хламидий трахоматис в патогенезе РеА не вызывает сомнений и достаточно освещена в литературе. Хламидофилы пневмония чаще ассоциируются с респираторным хламидиозом, хотя последние исследования говорят о высокой частоте выявления данного возбудителя в синовиальной жидкости и оболочке суставов при РеА.

*Chlamydomphila pneumoniae* (прежнее название — *Chlamydia pneumoniae*) относится к роду *Chlamydomphila*, семейству *Chlamydiaceae*, порядку *Chlamydiales*. Данный возбудитель впервые был выделен в 1965 г. из конъюнктивы больного ребенка на Тайване и назван «Агент TW-183».

В 1983 г. американские ученые из смыва носоглотки больного фарингитом выделили идентичный возбудитель — AR-39. В дальнейшем этот инфекционный агент получил название TWAR (The Taiwan Acute Respiratory Agency). В 1985 г. американские и финские ученые установили, что данный возбудитель вызывает легко протекающие пневмонии и острые респираторные инфекции. Он был отнесен к хламидиям и получил видовое название *Chlamydia pneumoniae*.

В 1999 г. с помощью методов рестрикции и молекулярной гибридизации проведено исследование генома и систематики хламидий и родственных им микроорганизмов. В результате предложена новая классификация хламидий, базирующаяся на анализе *Chlamydomphila pneumoniae*, а также на фенотипических и экологических отличиях. Геном *Chlamydomphila pneumoniae* больше генома *Chlamydia trachomatis*, включает 1 230 230 нуклеотидов и кодирует 1052 протеина. Гомология геномов двух инфекций составляет всего 10 %, изоляты *Chlamydomphila pneumoniae*, выделенные у людей, не содержат плазмид. Протеиновый профиль *Chlamydomphila pneumoniae* отличается от протеинового профиля других представителей семейства. Кроме того, элементарные тельца *Chlamydomphila pneumoniae* биовара TWAR чаще имеют грушевидную форму.

Генетическая и биологическая неоднородность вида *Chlamydomphila pneumoniae* позволила выделить 3 биовара: человеческий (TWAR), а также Koala и Equin, выделенные у животных. Исходя из вышеизложенного, в новой классификации хламидийной инфекции появились 2 рода: *Chlamydia* и *Chlamydomphila*. В род *Chlamydia* вошли *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia muridarum*. В род *Chlamydomphila* — *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci*, *Chlamydomphila pecorum*, *Chlamydomphila abortus*, *Chlamydomphila caviae* и *Chlamydomphila felis*.

*Chlamydomphila pneumoniae* — облигатный внутриклеточный грамотрицательный патоген, имеющий двухфазный цикл развития и существующий в виде двух форм: элементарного тельца (ЭТ) и ретикулярного тельца (РТ). Бактерии имеют грушевидную или округлую форму, двухслойную клеточную стенку, состоящую из наружного мембранного комплекса. Он включает термостабильный липополисахарид (ЛПС), белки (МОМР, Отр2 и Отр3), а также семейство полиморфных мембранных протеинов (РтрБ). ЛПС *Chlamydomphila pneumoniae* сходен с ЛПС грамотрицательных бактерий и локализуется поверхностно на элементарных и ретикулярных тельцах. С ним ассоциирован МОМР — основной белок наружной мембраны, который посредством дисульфидных связей обеспечивает структурную целостность наружной мембраны, а также принимает участие в образовании проницаемых каналов и закрыт для ЛПС, что обеспечивает его низкую иммуногенность. Отр3 формирует внутренний слой клеточной стенки, а Отр2 является анкерным белком между внутренней и наружной мембраной. Белки РтрБ экспонированы на поверхностной мембране и выполняют структурную функцию. Они объединены в 6 субтипов — А, В, С, D, E, H, с которыми связывают иммуногенность *Chlamydomphila pneumoniae*.

Также с наружной мембраной ассоциировано семейство белков теплового шока HSP10, HSP60, HSP70. Они видоспецифичны, консервативны, иммуногенны и экспрессируются на протяжении всего жизненного цикла бактерии. Методом иммуноблоттинга был идентифицирован также видоспецифический протеин 54 кДа, принимающий участие в иммунном ответе, и ряд других факторов вирулентности. Каждое ЭТ *Chlamydomphila pneumoniae* обладает плотным эксцентричным ядром и цитоплазмой с рибосомами и включениями. Как ЭТ, так и РТ имеют выступающие над поверхностью цилиндрические пикообразные выступы, через которые они контактируют с цитоплазмой клетки хозяина.

**Цикл развития *Chlamydomphila pneumoniae*.** Хламидии имеют двухфазный цикл развития, в котором возбудитель находится в виде двух основных форм. Первая — внеклеточная инфекционная форма, которая называется элементарным тельцем, имеет средний размер 0,3 мкм, метаболически инертна, малочувствительна к антибиотикам, ядерный материал конденсирован гистоноподобными белками Hc1 и Hc2, а также генными продуктами hctA и hctB. Вторая — ретикулярное тельце — метаболически активная, неинфекционная, чувствительная к антибиотикам форма существования хламидофилы, имеющая размеры до 2 мкм, гомогенный ядерный материал и рыхлую гранулированную цитоплазму. При переходе РТ в ЭТ можно выделить промежуточные формы хламидофилы.

Попав в организм хозяина, инфекционная форма хламидофилы (ЭТ) прикрепляется к клеткам посредством электростатических взаимодействий

с гликозаминогликанами (гепаран сульфат). Эта фаза прикрепления занимает по времени 5 мин. Затем наступает фаза рецепторного взаимодействия с клеткой-хозяином. Предполагается, что роль рецепторов со стороны клеток выполняют маннозосодержащие олигосахара, в частности маннозо-6-фосфат и инсулиноподобный фактор роста. К белкам клеточной стенки хламидофил, участвующих в прикреплении к клетке, относятся MOMP, Otp2, HSP70 и PrnpD/Prnp2. Рецепторная фаза взаимодействия длится 25 мин, за это время в клетку передается сигнал, который вызывает ремоделирование белков цитоскелета с последующим эндоцитозом ЭТ. Эндоцитоз ЭТ начинается с процесса интернализации хламидофилы, который, вероятно, может протекать по двум механизмам: паразитопосредованному и липидопосредованному.

Эндоцитоз начинается после фосфорилирования ряда киназ клетки хозяина (PI3, MEK-ERK) и АТФ-аз, которые регулируют процессы реорганизации актина в эукариотической клетке. Результатом является транзиторная микровиллярная гипертрофия и эндоцитоз. Эта стадия занимает по времени 2 ч. Интернализированное ЭТ превращается в патогенную модифицированную фагосому и называется внутриклеточным включением, которое уже имеет 3 мембраны, отделяющие его от окружающей среды: мембрану клетки-хозяина и собственную двухслойную клеточную стенку, что обеспечивает надежную защиту хламидофилы. Оказавшись в клетке, ЭТ мигрирует в зону аппарата Гольджи, не сливаясь с лизосомами клетки-хозяина.

В мембране включений находится группа специфичных для хламидофил протеинов, которые получили название «мембранные белки включений». У *Chlamydomorphila pneumoniae* обнаружено до 90 таких белков. Предполагается, что они необходимы для транспорта везикул, развития включений, предотвращения слияния включений с лизосомами клетки и их последующей гибели, транспорта необходимых метаболитов, передачи сигналов и превращения ЭТ – РТ – ЭТ. Через 8 ч в ЭТ начинают активно протекать процессы синтеза белка, что обеспечивает рост хламидофил. Активируются процессы репликации, и ЭТ превращается в РТ. После накопления генетического материала происходит бинарное деление РТ. В активной фазе роста и размножения возбудители нуждаются в энергии АТФ, аминокислотах и железе, которые они получают от клетки-хозяина. Через 36–48 ч некоторые РТ уменьшаются в размерах и через промежуточные формы реорганизуются в ЭТ. Заканчивается процесс полным заполнением цитоплазмы клетки-хозяина микробными включениями. В дальнейшем вновь образованные ЭТ выходят наружу путем лизиса мембраны клетки и ее гибели или формируется крупная вакуоль с ЭТ с последующим ее экзоцитозом. В результате клетка остается жизнеспособной с остаточными включениями в ней. Весь цикл занимает 72–92 ч.

Хламидофилы имеют уникальную структуру, называемую системой секреции 3-го типа (Т3SS), которая есть у всех грамотрицательных бактерий.

Она состоит из организованного определенным образом в клеточной стенке 271 белка, который позволяет микроорганизму прямо внедрять эффекторные молекулы в цитоплазму клетки-хозяина с целью модуляции ее функции по пути, выгодному для бактерии. В основе системы лежит инжектосома, или «молекулярный шприц», состоящий из 20–25 протеинов. Якорная часть является основанием и имеет вид колец, фиксированных в мембране. Она обеспечивает реорганизацию секреторной части и поддерживает ее энергетически.

От базальной части отходит внутренний стержень, соединяющий ее с иглой или наружной частью, которая в виде иглы выступает над поверхностью клеточной стенки хламидий. Одна бактерия имеет несколько сот комплексов такой системы в мембране. В ее состав входит также АТФ-аза, снабжающая комплекс энергией. Секреторные протеины *Chlamydomphila pneumoniae* (Inc<sub>s</sub>, Cpn0572, Cpn0761, Cpn0705, Cpn0703, Cpn0661, Cpn0708, Cpn1004) вне секреции связаны с шаперонами или свободно находятся в цитоплазме. Шапероны имеют сродство к одному или нескольким протеинам и, связываясь с ними, образуют транслокон. Основной их функцией является транспорт секреторных белков к системе секреции, предотвращение преждевременных взаимодействий между компонентами T3SS. Как только поступает сигнал, они связываются системой секреции и вводятся в хост-клетку.

Эффекторные протеины манипулируют клеткой разными путями. Наиболее примечательный путь — стимуляция поглощения клеткой бактерии, что непосредственно влияет на механизм полимеризации актина хост-клетки. Их функция также состоит в препятствовании слиянию фагосомы и лизосомы, обеспечении выживания патогена внутри. Кроме того, эти белки вмешиваются в клеточный цикл, таким образом регулируя апоптоз клетки путем активации каспаз или инактивации NF-κB и MAP-киназ. Inc-протеины подавляют защитные силы хост-клетки и обеспечивают транспортировку компонентов, необходимых для паразита.

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ИНФЕКЦИИ *CHLAMYDOMPHILA PNEUMONIAE***

Источником инфекции является больной или бактерионоситель. Путь передачи — воздушно-капельный, механизм — аэрозольный. *Chlamydomphila pneumoniae* передается с отделяемым носоглотки при кашле, чихании, разговоре, поцелуях. Имеет тропность к эпителиальным клеткам, сосудистому эндотелию, гладкомышечным клеткам, лейкоцитам, нейроэпителиальным клеткам, кардиомиоцитам. Возбудитель очень неустойчив в окружающей среде. На хламидофилу губительно действуют ультрафиолетовые лучи короткого и длинного диапазонов, высокая температура и дезинфектанты. Так, ЭТ теряет

инфекционность в течение 24–36 ч при температуре 35–37 °С и в течение 1 мин при 95 °С. При 18–19 °С жизнеспособность сохраняется в течение 1 сут и более. Раствор хлорамина (0,5 %) не способен инактивировать хламидофилы даже при экспозиции 10 мин, но 2%-ный раствор хлорамина вызывает гибель бактерий в течение 1 мин. Чувствительность хламидофилы к другим дезинфектантам, применяемым в стандартных концентрациях, также высокая.

Попадая в восприимчивый организм, *Chlamydomphila pneumoniae* поражает эпителий слизистых оболочек верхних дыхательных путей, глотки, придаточных пазух носа и среднего уха. Инкубационный период точно не установлен. Предполагается, что длительность его составляет 1 мес. и более. Резистентность к аэрозольному заражению непродолжительная, не более 6 мес. Формы инфекции: латентная первичная и вторичная (после перенесенного заболевания), острая и хроническая. Самостоятельного излечения, как правило, не происходит. После проникновения в клетку ЭТ либо уничтожается ею вследствие слияния фагосомы и лизосомы как наиболее редкий вариант, либо наступает фаза активного роста и деления, либо развивается персистенция. Через 48 ч после проникновения *Chlamydomphila pneumoniae* вызывает паралич ресничек эпителия слизистых оболочек, что способствует распространению возбудителя на нижележащие отделы респираторного тракта с проникновением патогена в альвеолоциты и легочные макрофаги, где хламидофила может персистировать длительное время.

С макрофагами, моноцитами, гранулоцитами, В- и Т-лимфоцитами *Chlamydomphila pneumoniae* может попадать сначала в лимфатическую систему, затем в кровь и разноситься по всему организму, проникая в сосуды, сердце, суставы, печень, селезенку, центральную нервную систему. В этих органах может возникать воспалительный процесс. По данным исследования F. Cirino и соавт., на каждые 10 000 клеток крови у здоровых доноров приходится 7,4 % нейтрофилов, 4,1 % моноцитов, 5,4 % базофилов и эозинофилов, инфицированных *Chlamydomphila pneumoniae*.

Суставы являются наиболее благоприятной средой для персистенции хламидийной инфекции, возможно, из-за наличия гипоксической среды, в условиях которой снижается эффективность гамма-интерферона и антибиотиков. Выявлена генетическая предрасположенность, обусловленная носительством эILON 4-аллеля гена аполилопротеина E (APOE), локализованного на 19-й хромосоме, и повышенным риском синовиальной инфекции *Chlamydomphila pneumoniae*. По-видимому, продукт экспрессии данного гена усиливает прикрепление ЭТ к клеткам-хозяевам.

В ответ на хламидийную инфекцию включаются механизмы как клеточного, так и гуморального иммунитета, направленные на эрадикацию хламидофил. На ранней стадии эпителиальные клетки синтезируют ИЛ-18, НК-ВК-2. Т-киллеры при хламидийной инфекции начинают активно

продуцировать гамма-интерферон. С одной стороны, белки хламидофил МОМР, ЛПС, Omp, HSP60, HSP10 активируют В- и Т-лимфоциты, выброс ими медиаторов воспаления. Так, HSP10 и HSP60 через Toll-рецепторы 2-го и 4-го типов способствуют выбросу Т-лимфоцитами провоспалительных цитокинов ФНО-а, ИЛ-1, ИЛ-6, гамма-интерферона, в синовиальной ткани — ИЛ-1р, ИЛ-10 и RANTES-хемокина, стимулирующих иммунные реакции, активацию Т-хелперов, образование цитотоксических лимфоцитов и продукцию В-лимфоцитами антител. С другой стороны, ЛПС хламидофил и HSP60 активизируют выработку ИЛ-10, который обладает иммуносупрессивным действием. Центральную роль в активации гуморального звена играет белок PmpD, вызывающий образование нейтрализующих антител.

Хламидофилы обладают собственной антииммунной стратегией, не позволяющей иммунной системе эффективно бороться с инфекцией. Эта стратегия заключается в том, что поверхностные мембранные протеины препятствуют слиянию включений с лизосомами макрофагов и тем самым их разрушению. Кроме того, *Chlamydomphila pneumoniae* вырабатывает белок CPAFpn, который вызывает деградацию эукариотических факторов транскрипции RFX-5 и USF-1, необходимых для HLA-экспрессии, презентации антигенов хламидофилы и иммунного распознавания. Под влиянием протеаз микроба происходит деградация ядерного фактора транскрипции NF-kB и сохраняется активность его ингибитора I-kB. Хламидофилы угнетают активность системы комплемента, снижая синтез фракций C3a и C5a, что приводит к слабому хемотаксису полиморфноядерных лейкоцитов. В синовии *Chlamydomphila pneumoniae* индуцирует экспрессию генов CTGF, ETV4, NR4A2, DUSP4, DUSP5 и GAS-1. Вследствие этого повышается выработка фибробластами стромелизина, коллагеназ (MMP-1, MMP-3, MMP-4 и MMP-9), активируется FAS-зависимый апоптоз синовиальных клеток.

## **ПЕРСИСТЕНЦИЯ CHLAMYDOMPHILA PNEUMONIAE**

Персистенция — это особое состояние хламидий, которое проявляется образованием aberrантных крупных жизнеспособных внутриклеточных включений, заполненных ядерным материалом со сниженной метаболической активностью и остановившимися процессами деления. В состоянии персистенции снижается экспрессия одних антигенов бактерии (МОМР, протеина 60-кДА, ЛПС) и повышается экспрессия других (HSP60).

Кроме того, активируются гены OmpA и OmpB и супрессируются *ftsK* и *ftsW*. Продуктами первых являются белки, отвечающие за ригидность клеточной стенки, вторых — отвечающие за процессы деления. В состоянии персистенции уменьшается метаболическая активность хламидофил, цикл

развития останавливается, отсутствует рост на средах, бактерия становится нечувствительной к антибиотикам, но сохраняет при этом жизнеспособность. Именно персистенция лежит в основе латентной хронической хламидийной инфекции. В опытах *in vitro* показано, что данное состояние возбудителя чаще всего вызывает неблагоприятное изменение условий окружающей среды, а именно: хламидофилы, несмотря на то что они бактерии, вызывают значительный выброс гамма-интерферона клетками иммунной системы. Как избыток, так и недостаток этого белка ведут к персистенции вследствие того, что гамма-интерферон активизирует индоламин-2,3-диоксигеназу — фермент, вызывающий деградацию триптофана, который необходим для синтеза МOMP.

Депривация железа, инфицированность фагом, нерациональное применение антибиотиков, к которым у *Chlamydomphila pneumoniae* отмечается низкая чувствительность, или назначение антибиотиков в неадекватных дозах также останавливают активный рост бактерии. В условиях удаления препаратов и увеличения содержания триптофана цикл развития патогена восстанавливается. В макрофагах наблюдается первичная персистенция, механизм которой не выяснен, так как она не корректируется введением ни триптофана, ни антител к гамма-интерферону.

Впервые длительное сохранение *Chlamydomphila pneumoniae* в носоглотке было описано М. R. Harngnerschlag и соавт. Это состояние выявлено у 5 пациентов после перенесенной острой инфекции в течение 11 мес., несмотря на длительное лечение различными антибиотиками. У 2 из этих пациентов инфекция сохранялась на протяжении 7–9 лет. Некоторые исследования свидетельствуют о том, что персистенцию стоит рассматривать как нормальное доминирующее состояние бактерий при их длительном существовании в организме. В этой фазе хламидофилы не выявляются культурально, одним из доступных методов диагностики является серологический. И хотя четкие серологические критерии хронической латентной инфекции *Chlamydomphila pneumoniae* не установлены, большинство авторов считают, что элевация титров IgA и IgG является маркером данного состояния. В этот период значительно повышается экспрессия хламидофилой HSP60, поэтому определение антител к нему является более значимым в плане диагностики хронической инфекции.

**Персистенция *C. trachomatis* не отличается от персистенции у *Chlamydomphila pneumoniae*.**

Ранние исследования:

- электронно-микроскопические признаки, детекция антигенов и ДНК при отсутствии результатов культуры и инфекционности;
- обнаружение хламидийных рРНК и иРНК методом обратной транскрипции и амплификации;

– в образцах синовиальной ткани при РеА (Н. С. Gerard, J. Rheumatol., 1998);

– в образцах тканей фаллопиевых труб при эктопической беременности (Н. С. Gerard, Fertil. Steril., 1998).

Факторы, индуцирующие персистенцию:

- антибактериальные препараты;
- дефицит аминокислот;
- дефицит железа;
- воздействие гамма-интерферона;
- фагоцитоз моноцитами;
- тепловой шок;
- инфицирование фагами.

## **РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИНФЕКЦИЕЙ CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE**

*Chlamydomphila pneumoniae* является одним из 5 патогенов, которые вносят наибольший вклад в формирование хронической патологии во всем мире. Перечень заболеваний, вызываемых инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae* или ассоциированных с ней, достаточно широк. Данный 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 (атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, миокардит, эндокардит, перикардит, кожный васкулит, аневризма), нервной системы (шизофрения, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, инфаркт мозга, менингит, менингоэнцефалит), дыхательной системы (назофарингит, отит, синусит, бронхит, пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких, рак легкого, синдром Лефгрена), патологией желудочно-кишечного тракта (билиарный цирроз печени). Для большинства из вышеперечисленных заболеваний считать *Chlamydomphila pneumoniae* этиологическим фактором не позволяет лишь неполное соответствие постулатам Коха и Хилла.

Что же касается ревматической патологии, то лишь в начале 90-х гг. прошлого столетия были описаны первые случаи ассоциации заболеваний с данной инфекцией. В 1993 г. зарегистрирован случай пневмонии, миокардита, узловатой эритемы и олигоартрита, вызванных инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae*, у 37-летнего (HLA-B27-отрицательного) мужчины. Пациент выздоровел полностью через 4 мес. В последующие годы появились сообщения о РеА, ассоциированных с данным микроорганизмом. В 1994 г. J. Braun и соавт., основываясь на серологическом исследовании и реакции

антиген-специфической пролиферации синовиальных лимфоцитов *in vitro*, впервые предложили считать *Chlamydomphila pneumoniae* новым этиологическим агентом РеА и недифференцированных олигоартритов. Впоследствии ряд авторов получили схожие результаты. Однако методы, которые использовали J. Braun и соавт., лишь косвенно подтверждали их заключение, так как сам микроорганизм в суставе обнаружен не был. N. Z. Wilkinson и соавт. изучили синовиальную жидкость (СЖ) у 54 пациентов с РеА и недифференцированным олигоартритом методом ПЦР на наличие ДНК *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydomphila pneumoniae*. В отличие от первого возбудителя, ДНК *Chlamydomphila pneumoniae* не была обнаружена ни в одном образце СЖ.

В дальнейшем некоторые авторы показали, что в образцах синовиальной ткани и СЖ у пациентов с РеА, ревматоидным артритом, недифференцированными моноартритами и олигоартритами ДНК *Chlamydomphila pneumoniae* все-таки обнаруживается, правда, реже, чем ДНК *Chlamydia*. Так, по сообщению O. Ardeniz и соавт., у пациента с общим переменным иммунодефицитом после острой респираторной инфекции развился РеА. Поиск инфекционного агента выявил *Chlamydomphila pneumoniae* в мазке из носоглотки и мокроте методом ПЦР и культурально — в СЖ. H. C. Gerard и соавт. проанализировали СЖ пациентов с РеА и недифференцированным артритом методом ПЦР обратной транскрипции и обнаружили ДНК, рРНК и мРНК хламидофилы, доказав таким образом, что *Chlamydomphila pneumoniae* не только жизнеспособна в суставе, но и метаболически активна. Данный патоген в 13 % случаев является этиологическим агентом воспалительных артропатий, а именно РеА, недифференцированных олигоартритов, ревматоидного артрита и спондилоартритов.

Другие исследователи, обнаружив ДНК возбудителя в синовиальной ткани пациентов с хроническим недифференцированным спондилоартритом, заключили, что данный микроорганизм можно считать этиологическим агентом этой патологии. A. Cascina и соавт. описали случай РеА и кожного васкулита, которые возникли на фоне респираторной инфекции. При этом связь с хламидофилой подтверждена серологически и методом гнездовой ПЦР. ДНК микроба обнаружена и в периферических моноцитах крови. S. Contini и соавт. исследовали образцы СЖ и моноциты периферической крови у 28 пациентов с РеА, недифференцированным артритом, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом, SAPHO-синдромом. ДНК *Chlamydomphila pneumoniae* в СЖ и моноцитах обнаружена у 5 пациентов. В крови и СЖ у пациентов с недифференцированным артритом и анкилозирующим спондилоартритом методом ПЦР в реальном времени выявлена мРНК возбудителя. Кроме того, получен рост бактерии на питательных средах при совместном культивировании этих образцов, что подтверждает жизнеспособность возбудителя.

Х. G. Feng и соавт. в исследовании случай – контроль у 79 пациентов с анкилозирующим спондилоартритом выявили значимое повышение в крови антител к *Chlamydomphila pneumoniae* по сравнению с контролем: IgG (88 % против 91,8 %), IgA (79,7 % против 20,5 %) и IgM (51,9 % против 31,5 %). Повышение IgM коррелировало с активностью заболевания. М. Fujita и соавт. выявили статистически значимое повышение уровня антихламидийного IgG у пациентов с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой. Н. Takeda и соавт. описали случай синдрома Стилла, ассоциированного с высоким титром антител IgG/IgA — 3,17/2,32 к *Chlamydomphila pneumoniae*. А. D. Wagner и соавт. иммуногистохимическим методом и методом ПЦР обнаружили инфекцию в биоптатах височной артерии у 8 из 9 пациентов с гигантоклеточным артериитом и ревматической полимиалгией, указав, что бактерия преимущественно локализуется в адвентициальном слое сосудов, в котором ее локализации соответствует повышенное количество дендритных клеток, играющих роль антигенпрезентирующих. Однако дальнейшее исследование М. J. Regan и соавт. биоптатов височной артерии у 90 пациентов с височным артериитом методом ПЦР не подтвердило значимость возбудителя в патогенезе данного заболевания. Только 1 % биопсий был положительным для гена *OmpA* и ни одного — для гена *16sPНК*. Не получены убедительные данные об ассоциации ювенильного ревматоидного артрита с данной инфекцией (табл. 2).

Таким образом, можно сделать вывод, что ***Chlamydomphila pneumoniae*** является этиологическим агентом или тесно ассоциирована с РеА, недифференцированными олигоартритами, ревматоидным артритом и спондилоартритами.

Таблица 2

Исследования, подтверждающие связь инфекции *Chlamydomphila pneumoniae* с ревматической патологией (Н. Ф. Сорока, С. В. Шаруба, 2015)

Автор	Патология	Количество пациентов	Материал для исследования	Методы диагностики хламидийной инфекции
J. T. Gran и соавт.	Пневмония, миокардит, узловатая эритема, олигоартрит	1	Кровь	Микроиммунофлюоресценция (МИФ)
J. Braun и соавт.	РеА	5	Кровь и СЖ	МИФ + антигенспецифическая пролиферация синовиальных лимфоцитов

Автор	Патология	Количество пациентов	Материал для исследования	Методы диагностики хламидийной инфекции
Н. R. Schumacher и соавт.	РеА, недифференцированный артрит, ревматоидный артрит	28	Синовиальная ткань и СЖ	ПЦР
Н. С. Gerard и соавт.	РеА	10	СЖ	ПЦР, ПЦР обратной транскрипции
Н. Takeda и соавт.	Болезнь Стилла	1	Кровь	МИФ
А. Cascina и соавт.	Кожный васкулит и РеА	1	Кровь, моноциты периферической крови и бронхоальвеолярная жидкость	МИФ + ПЦР
О. Ardeniz и соавт.	Общий переменный иммунодефицит и РеА	1	Кровь, СЖ	Культуральный, серологический
J. Carter и соавт.	Хронический недифференцированный спондилоартрит	26	Биоптаты синовиальной ткани, моноциты периферической крови	ПЦР
М. Fujita и соавт.	Ревматоидный артрит, системная красная волчанка	–	Кровь	МИФ
С. Contini и соавт.	Ревматоидный артрит, недифференцированный олигоартрит, анкилозирующий спондилоартрит, SAPHO-синдром	28	СЖ, биоптаты синовиальной ткани	ПЦР, ПЦР обратной транскрипции

## ПАТОГЕНЕЗ РЕАКТИВНЫХ АРТРИТОВ

В настоящее время РеА рассматривают как вариант иммунного ответа на инфекционный агент в мочеполовом тракте или в кишечнике в результате определенной иммунологической перестройки на фоне наличия HLA-B27 антигена 1-го класса главного комплекса гистосовместимости человека. При этом наиболее хорошо изучен и описан патогенез урогенного РеА хламидийной этиологии. В настоящее время положение о РеА как стерильных утратило свою актуальность.

Одним из важных достижений в изучении РеА является то, что инициирующие артрит микроорганизмы, в частности хламидии, диссеминируют в сустав. Доказательством этому служит обнаружение методом амплификации нуклеиновых кислот жизнеспособных хламидий в суставной оболочке и суставной жидкости. Несмотря на это, при рутинной диагностике хламидии из сустава выделить практически невозможно. Считается, что хламидии «рекрутируются» в сустав синовиальной оболочкой в составе макрофагов и дендритных клеток. Последние, вероятно, непосредственно в суставе стимулируют специфический Т-клеточный иммунный ответ. Это подтверждается тем, что синовиальная оболочка на 50 % состоит из макрофагов, так что в суставе, как правило, неизбежно захватывание из кровотока тех или иных частиц. Чаще это происходит в крупных и средних суставах (коленных, голеностопных), подвергающихся микротравмам в результате того, что они несут опорную нагрузку. По данным разных авторов, хламидии определяются в суставе с последующим культивированием в развивающихся куриных эмбрионах и в живых клетках более чем в половине случаев (53 %). При культивировании определяют как типичные, так и L-формы. И те и другие, таким образом, могут персистировать в синовиальной оболочке.

Экспериментальные работы, проведенные в институте ревматологии РАМН (г. Москва) и институте эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи РАМН, показали возможность инфицирования хламидиями не только эпителиальных клеток, но и клеток соединительной ткани, в частности фибробластов кожи человека и хондроцитов суставного хряща, и, следовательно, подтвердили способность этого микроорганизма развиваться в хрящевой ткани [15].

Жизнеспособные энтеробактерии, в частности иерсинии, также выделены из полости сустава. Этому фактору способствует, по данным последних исследований, нарушение барьерной функции стенки кишечника вследствие локальных воспалительных процессов. Большую роль в инициации воспаления в суставах играют макрофаги, которые способны синтезировать ряд цитокинов — ИЛ-1, ФНО- $\alpha$  — в ответ на стимуляцию их ЛПС, содержащимся в микроорганизмах. Установлено, что такой ЛПС содержат *Yersinia*, *Salmonella*,

*Shigella*, *Campylobacter*, *Chlamydia*. Подобный ЛПС обнаружен и в синовиальной оболочке при РеА. Подтверждением его участия является и обнаружение в сыворотках больных, страдающих РеА, увеличения концентрации IgA. Устойчивое увеличение концентрации IgA в сыворотке больных наблюдается и в случае, когда клиническая картина соответствует картине РеА, а микроорганизмы из кишечника и уретры не удается выделить. Для микроорганизмов, размножающихся внутриклеточно, в частности хламидий, большое значение имеет наличие так называемого белка теплового шока HSP60. Иммунное распознавание последнего макроорганизмом также сопровождается продукцией цитокинов. Очень важным является то, что эпитоп, выявленный у HSP60 *S. trachomatis*, совпадает с HSP60 *S. pneumoniae*. Последнее очень важно в связи с тем, что зачастую при встрече макроорганизма с урогенитальным хламидиозом макроорганизм может уже быть настроен на иммунный ответ, то есть происходит примирование иммунной системы, особенно в детском и юношеском возрасте.

Особая роль в патогенезе РеА отводится иммунным воспалительным процессам в суставах. Ответ Т-лимфоцитов в суставах на бактериальные антигены заключается в выработке цитокинов, которые контролируют воспаление и деструкцию тканей в суставах. Так, при РеА хламидийной этиологии выявлена спонтанная продукция гамма-интерферона, являющегося, с одной стороны, провоспалительным цитокином, с другой — цитокином, играющим роль в элиминации хламидий. Кроме того, при хламидийных артритах выявлено увеличение ИЛ-4, который поддерживает воспаление за счет реакции гиперчувствительности замедленного типа. При хламидийных артритах, кроме того, выявлено повышенное содержание в суставах ИЛ-10, -17, ИЛ-4 и ФНО- $\alpha$ . Последние три цитокина ответственны за разрушение хряща и развитие эрозий костной ткани. В ответ на инфекцию вырабатывают цитокины и клетки синовиальной оболочки — синовиоциты. Существует теория так называемой молекулярной мимикрии HLA-B27 и агентов, вызывающих артрит. Считают, что при этом вовлекаются в процесс и другие гены, находящиеся в неравновесном сцеплении с HLA-B27, включая и антигены класса 2 главного комплекса гистосовместимости. Участие HLA-B27 в генезе РеА доказывается и тем, что у ряда здоровых лиц, позитивных по B27, наблюдается увеличение синтеза IgM-антител при стимуляции иерсиниями и IgA-антител при стимуляции сальмонеллами. Считают также, что роль HLA-B27 скорее сводится к определяющему тяжести течения болезни персистенцию инфекционного агента и формированию хронического артрита [14].

## ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

Ранняя диагностика острых форм с помощью ПЦР достаточно информативна, чего нельзя сказать о выявлении возбудителя при развитии РеА (при этом заболевании всегда имеется генерализация хламидий и хроническое течение).

Методом ПЦР удается выявить *S. trachomatis* при количестве не менее 100 копий ДНК в 1 мл биологической пробы.

Выявлен новый вариант *S. trachomatis* (nvСТ), который имеет делецию размером 377 п. о. в регионе *orf3* (мутантный «шведский» вариант). ПЦР-тесты стандартными системами не выявляют данный тип возбудителя, как и бесплазмидные штаммы.

Сегодня имеются сведения о циркуляции как бесплазмидных штаммов, так и мутантного «шведского» варианта nvСТ, имеющего делецию в 377 п. о. в плазмидном участке *orf3*. Данная мутация захватывает участок гена, который наиболее широко использовался в качестве мишени в коммерческих тест-системах Roche и Abbott, применяемых ранее во многих диагностических лабораториях. Проведенные молекулярно-эпидемиологические исследования показали, что в первое время этот вариант обнаруживался только в Швеции (от 7 % до 64 % всех положительных случаев). С 2007 г. случаи выявления таких штаммов возбудителя начали регистрироваться в других странах: сначала в Дании, затем в Норвегии и во Франции. В августе 2008 г. случай инфицирования был обнаружен в Шотландии, в 2010 г. в Финляндии также были описаны 2 случая. В России единичные случаи обнаружения nvСТ были зарегистрированы в 2010 г., в 2012 г. — в Санкт-Петербурге, а в 2015 г. — в Саратовской области. В 2014 г. опубликованы данные о заражении nvСТ в Испании.

Существование бесплазмидных штаммов *S. trachomatis* также значительно снижает качество ПЦР-диагностики хламидиоза. Мультикопийная криптическая плазида, являющаяся диагностической мишенью, отсутствует у 1–16 % выделяемых культур хламидий, вызывающих урогенитальную инфекцию. Бесплазмидные штаммы, подобно плазмидосодержащим, обладают различной вирулентностью и способны вызывать хламидийную инфекцию. В таких случаях тест-системы ПЦР, направленные на выявление внехромосомной ДНК, дают ложноотрицательный результат.

В Республике Беларусь среди проанализированных проб, взятых у пациентов с урогенитальным хламидиозом, в  $45,7 \pm 4,4$  % образцов выявлены одна или несколько генетических мишеней патогена (фрагменты хромосомных генов *ompA* и *16s rРНК*, плазмидные участки *orf8* и *orf3*). Получены первичные данные о выявлении бесплазмидного (1 изолят;  $0,8 \pm 0,8$  %) и мутантного «шведского» вариантов (7 изолятов;  $5,5 \pm 2,0$  %) *S. trachomatis*.

Для повышения уровня молекулярно-генетической детекции патогена в случаях, при которых констатируются типичные клинические проявления уrogenитальной хламидийной инфекции, используют другие лабораторные методы (ИФА, культуральный, РИФ).

**Конкурентное ингибирование** — еще одна проблема, приводящая к снижению чувствительности ПЦР и возникающая при использовании наборов, предназначенных для одновременного обнаружения двух и более видов микроорганизмов. Если концентрация одного из патогенов в образце слишком велика, то в отношении других могут быть получены ложноотрицательные результаты. В таких случаях для достижения необходимой чувствительности следует использовать моноплексные методы, предназначенные для выявления только одного вида микроорганизмов.

Ингибиторами ПЦР могут быть гемоглобин крови, слизь или моча, которые могут попасть в пробу при заборе материала для исследования, вследствие чего резко снижается концентрация ДНК в образце и эффективность ее выделения. В биологических жидкостях женщины также возможно присутствие ингибиторов амплификации, образование которых зависит от гормонального фона менструального цикла. Присутствие таких ингибиторов максимально на 3-й неделе после менструации или в материале, полученном от беременных женщин. У мужчин также наблюдается ингибирование ПЦР (до 10 % случаев) соединениями, присутствующими в сперме. По опубликованным данным, недостаточное количество эпителиальных клеток также служит основной причиной (до 41 %) ложноотрицательных результатов, что может являться следствием неправильного взятия биологического материала.

В Республике Беларусь диагностика уrogenитального хламидиоза регламентируется приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 486 от 20.05.2009 г., в котором определены единые требования к забору, транспортировке и хранению клинического материала. В нем, аналогично Европейским рекомендациям, определено, что основными методами лабораторной диагностики являются методы амплификации нуклеиновых кислот. К ним относятся ПЦР, лигазная цепная реакция, реакция амплификации на основе нуклеотидной последовательности нуклеиновых кислот (NASBA), реакция изотермальной транскрипционной амплификации (TAS) и т. д. Метод культуры клеток, РИФ, ИФА рекомендуется использовать в научных целях и для верификации наличия возбудителя при репродуктивных нарушениях и костно-суставной патологии.

Диагностика хронических форм, а тем более подвергшихся лечению антибиотиками, с помощью ПЦР и РИФ малоинформативна. Необходимо проводить диагностику с помощью культурального метода (посева на клетки МакКоя) и дополнительно использовать методику определения антител к белку теплового шока 60 кД методом ИФА.

**Диагностика инфекции *Chlamydomphila pneumoniae*.** Не существует единого алгоритма обследования пациента с подозрением на инфекцию *Chlamydomphila pneumoniae*. В месте первичной локализации она проявляется в виде назофарингита, тонзиллита, бронхита, отита, синусита, пневмонии или протекает бессимптомно. Для подтверждения диагноза используют 3 группы методов: молекулярно-генетические, серологические и культуральные. Среди молекулярно-генетических методов диагностики приоритет отдается ПЦР обратной транскрипции и ПЦР в реальном времени. ПЦР обратной транскрипции 23sРНК субъединицы рибосом обладает высокой чувствительностью и специфичностью, сопоставимой с культуральным методом, с детекцией 1–10 инфекционных единиц. Кроме того, данное исследование позволяет не только детектировать генетический материал возбудителя, но и подтвердить его жизнеспособность и метаболическую активность. Методом ПЦР можно определить ядерный материал микроба в состоянии персистенции, когда заражение культур клеток просто бессмысленно.

Серологические методы выявляют видоспецифические иммуноглобулины классов А, М и G. В повседневной практике с этой целью применяют методы иммуноферментного анализа и МИФ. Последний как наиболее точный рекомендован к применению многими авторами и является своего рода стандартом в серологической диагностике данной инфекции. Культивирование *Chlamydomphila pneumoniae* — сложная задача. Для этих целей используют клеточные линии HeLa и Hep2. Но у культурального метода в диагностике инфекции есть и недостатки. Во-первых, до сих пор не выделена идеальная клеточная линия, во-вторых, в состоянии персистенции хламидофила роста не дает, так как останавливаются процессы деления клеток, что требует модификации, добавления нутриентов для стимуляции роста. Наиболее грамотный подход — это применение двух-трех технологически отличающихся методов или ПЦР. Учитывая тот факт, что у пациентов с РеА редко встречается моноинфекция (хламидии), чаще всего присутствуют трихомонады, могут выявляться иерсинии, микоплазмы, энтерококки, вирусы. Коинфекция затрудняет процессы эрадикации хламидий, поэтому нужна комплексная лабораторная диагностика.

Пациент с клиникой РеА должен обследоваться на ИППП. Обязательно методом ИФА исследование на ВИЧ, сифилис, гепатиты С и В. ИФА также выявляются хламидия трахоматис, иерсинии, боррелии, герпес 1-го и 2-го типа, хламидофила пневмония, микоплазма пневмония (Ig А, М, G). Методом ПЦР (соскоб из уретры и секрет предстательной железы) определяются хламидии, микоплазма гениталиум, уреоплазмы, гонококки, трихомонада, или используются тест-системы «Андрофлор» для мужчин и «Фемофлор» для женщин. Проводится бакпосев секрета предстательной железы или эякулята. При наличии синовита — пункция сустава и исследование синови-

альной жидкости методом ПЦР на те же возбудители, что и при соскобе из уретры. Если пациенту проводится артроскопия, тогда исследуется биоптат хряща методом ПЦР. Кроме того, учитывая, что персистирующие формы хламидий и трихомонад недостаточно часто выявляются методом ПЦР, необходимо провести культуральную диагностику данных возбудителей на клетках МакКоя (в случае отрицательного результата ПЦР). Исследование только соскоба из уретры на хламидии методом ПЦР является ошибкой и может повлечь страдания пациента из-за еще большего распространения хламидий по органам и тканям. Обследование должно быть только комплексным.

## РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ХЛАМИДИЙ

Поскольку хламидии — облигатные внутриклеточные паразиты, то оценка их антибиотикочувствительности возможна только в культуре ткани. Однако корреляция между результатами исследования чувствительности хламидии в культуре ткани и эффективностью лечения не установлена. Основное объективное препятствие для выявления такой корреляции — сложный и уникальный жизненный цикл микроорганизма. Хламидии существуют в двух морфологически и метаболически различных формах. Элементарные тельца метаболически не активны, не пролиферируют, существуют во внеклеточной среде, способны инфицировать клетки макроорганизма. После попадания внутрь эукариотических клеток элементарные тельца трансформируются в метаболически активные и пролиферирующие ретикулярные тельца. После интенсивной пролиферации ретикулярные тельца вновь трансформируются в элементарные, вызывают лизис инфицированной клетки хозяина и высвобождаются во внеклеточное пространство. Затем цикл развития повторяется.

Для оценки чувствительности хламидии к антибиотикам *in vitro* осуществляют инфицирование монослоя культуры клеток McCoу, через некоторое время к монослою добавляют культуральную среду с антибиотиками и продолжают инкубацию. Однако ни один из этапов исследования не стандартизован (хотя попытки стандартизации на международном уровне предпринимаются). Используют различные культуры клеток, различные величины инфицирующей дозы хламидий и методики инфицирования, антибиотики вносят в культуральную среду через различные интервалы времени после инокуляции хламидий. За минимальную подавляющую концентрацию (МПК) чаще всего принимают минимальную концентрацию антибиотика, предотвращающую формирование в монослое культуры тканей включений — ретикулярных телец (их формирование обычно регистрируют иммунофлюоресцентным методом).

Для оценки минимальной бактерицидной концентрации (МБК) инфицированный и инкубированный в присутствии антибиотиков монослой лизируют через различные промежутки времени, лизат используют для инфицирования интактного монослоя, таким образом оценивая наличие жизнеспособных хламидий. До сих пор не предложен референтный штамм хламидий, который можно было бы использовать для контроля качества исследований.

Вопрос обоснования критериев чувствительности и резистентности практически не разработан, поскольку штаммы с повышенным значением МПК антибиотиков выделяют достаточно редко, а данные о корреляции этого параметра с клинической эффективностью терапии крайне ограничены.

В последние годы для оценки активности антибиотиков используют детекцию в монослое инфицированных клеток хламидийной рРНК методом амплификации с обратной транскриптазой. Для большинства антибиотиков МПК, определяемая этим методом, оказывается выше, чем полученная при использовании классического культурального метода.

В целом следует признать, что исследования *in vitro* позволяют лишь качественно выявлять наличие у антибиотиков некой антихламидийной активности. К приводимым данным о величинах МПК и МБК необходимо относиться с некоторой осторожностью.

Результаты клинических испытаний также не имеют абсолютной ценности, так как оценку чувствительности хламидий в их ходе практически никогда не проводят. Оценку эрадикации хламидий осуществляют в различные сроки после окончания лечения (от недели до месяца), более отдаленные результаты не оценивают, причины неудач терапии не исследуют. Возможность персистенции хламидий (как вероятной причины рецидивов инфекции) привлекла внимание исследователей лишь в последние годы. Сложность доказательства существования персистирующей инфекции связана с тем, что попытки выделения жизнеспособных микроорганизмов культуральным методом оказываются безуспешными. Надежное доказательство сохранения в организме пациента жизнеспособных хламидий — обнаружение их рибосомальной и информационной РНК. Такие результаты получены у пациентов с болезнью Рейтера и трубным бесплодием.

Хотя достоверно известны и хорошо документированы случаи неэффективности терапии макролидами и доксициклином у пациентов с хламидийной инфекцией, выделяемые после применения антимикробных препаратов штаммы хламидий оказывались абсолютно чувствительными *in vitro* к использованным антибиотикам.

Такой феномен был впервые отмечен R. В. Jones с соавт., затем более подробно охарактеризован J. Somani с соавт. и получил название гетеротипической резистентности хламидий. При этом небольшая часть популяции хла-

мидий (< 1 %) проявляет множественную резистентность к антибиотикам, что проявляется выявлением аберрантных хламидийных включений в последующем пассаже. Эти изоляты отличаются низкой способностью к выживанию *in vitro*, и их не удается сохранить при дальнейшем субкультивировании.

В исследовании «Устойчивость *Chlamydia trachomatis* к антибиотикам *in vitro*: методологические аспекты и клиническое значение» (Е. В. Шипицына, А. М. Савичева, Т. А. Хуснутдинова, К. В. Шалепо, О. Ю. Мисюрина, В. М. Говорун, М. Домейка) было показано, что из 25 штаммов 10 были определены как устойчивые *in vitro* к доксициклину, 10 — к азитромицину, 11 — к джозамицину, 11 — к спирамицину и 11 — к офлоксацину. Множественную резистентность проявили 12 изолятов, причем 6 из них оказались устойчивыми ко всем протестированным антибиотикам. Показан гетеротипический характер резистентности: только небольшая часть популяции хламидий (< 1 %) выживала в присутствии высоких концентраций антибиотика. Сопоставлены результаты контрольных исследований с данными тестирования чувствительности хламидий к антибиотикам *in vitro*, и показано отсутствие связи между эффективностью антихламидийной терапии и гетеротипической резистентностью хламидий.

Так, 9 человек из 25 принимали препарат, к которому хламидии, выделенные до лечения, были устойчивы *in vitro*. Ни у одного из этих пациентов хламидии после лечения в культуре клеток не выделялись. Напротив, в единственном случае выделения хламидий в культуре клеток после лечения клинический изолят, полученный до лечения, был чувствительным к препарату, который использовался для антихламидийной терапии. Таким образом, **тестирование чувствительности хламидий к антибиотикам при выборе препарата для лечения хламидийной инфекции представляется нецелесообразным.**

Приведенные в табл. 3 данные позволяют сделать вывод: самой высокой подавляющей активностью в отношении хламидий обладают макролиды (кларитромицин, джозамицин, азитромицин), тетрациклины (доксициклин), фторхинолоны (моксифлоксацин, левофлоксацин), анзамицины (рифампицин). Данные антибиотики являются препаратами выбора для лечения реактивных артритов, ассоциированных с хламидиями. Кроме того, у макролидов, тетрациклинов и фторхинолонов (левофлоксацин) имеются противовоспалительные плеотропные эффекты, что делает их незаменимыми в современной антибактериальной терапии данного заболевания.

## Резистентность хламидий и хламидофил к антибиотикам

Антибиотик	МПК в отношении <i>C. trachomatis</i> , мг/л	МПК в отношении <i>C. pneumoniae</i> , мг/л
Аминогликозиды (гентамицин)	> 500	НД*
Пенициллины: – амоксициллин – ампициллин – пенициллин	2–4 и более 0,5–50 1–10	НД > 100 > 500
Цефалоспорины: – цефотаксим – цефтриаксон	≥ 64 8–16	НД НД
Карбапенемы (имипенем)	32	НД
Макролиды: – азитромицин – кларитромицин – эритромицин – джозамицин – рокситромицин	0,03–1,0 0,002–0,008 0,1–1,0 0,032 ≤ 0,125	0,06–1,0 0,004–0,25 0,01–0,25 0,25 0,125–0,25
Хинолоны: – налидиксовая кислота – ципрофлоксацин – офлоксацин – левофлоксацин – моксифлоксацин	> 50 0,5–2,0 1,0 0,25–0,5 0,06–1,125	НД 0,25–4,0 0,5–2,0 0,25–1,0 0,125–1,0
Тетрациклины: – тетрациклин – доксициклин	0,3 0,012–0,025	0,05–1,0 0,05–0,5
Сульфаниламиды и триметоприм: – сульфаметоксазол – триметоприм – ко-тримоксазол	50 > 100 0,03/0,6–32/640	> 500 > 400 > 400
Хлорамфеникол	2,0–4,0	НД
Клиндамицин	2–16	НД
Метронидазол	> 5000	НД
Рифампицин	0,005–0,25	0,005–0,031

\* НД — нет данных.

## ЛЕЧЕНИЕ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

В последнее время в литературе ведется дискуссия относительно вопроса терапии хламидиоза. Длительный инкубационный период, связанный с медленным размножением микроорганизма, скрытое течение заболевания, часто полное отсутствие выраженных клинических симптомов приводят к запоздалому обращению к врачу и затрудняют клиническую диагностику хламидиоза. Это в свою очередь ведет к формированию хронических форм хламидийной инфекции.

Основные проблемы лечения определяются следующими факторами: особенностями возбудителя; уникальным циклом развития; существованием персистентных форм; использованием лекарственных средств, хорошо проникающих в клетку и действующих только на хламидийные частицы; изменением клеточного и гуморального иммунитета; не до конца раскрытыми механизмами развития хронических, персистирующих форм болезни.

Неэффективная антибиотикотерапия может быть обусловлена разными причинами: наличием микст-инфекции, возможными дисбиотическими нарушениями микробиоценоза слизистых, нерациональным назначением разнообразных схем лечения и др.

До сих пор не определены оптимальные сроки терапии для различных форм и видов течения реактивных артропатий, неизвестны закономерности появления той или иной клинической картины заболевания. Специалистами предлагаются различные сроки антибиотикотерапии: от 2 недель до 6 месяцев. При этом неизвестно, пользоваться ли монотерапией или предпочесть частую смену антибиотиков. На сегодняшний день ревматологи ориентируются в назначении схем лечения на гинекологов и урологов, часто применяющих параллельное назначение 2 антибактериальных препаратов, порой усугубляющих побочные действия друг друга. Количество лекарственных средств, рекомендуемых пациенту, может увеличиваться до избыточного с целью снижения возможных токсических эффектов или вероятных осложнений после получения антибиотиков. Распространена и другая точка зрения: не желая навредить пациенту и недооценивая проблему, врачи предлагают низкодозовые и непродолжительные схемы. В результате пациент чувствует некоторое улучшение, не получая достаточной терапии. Должного контроля за излеченностью не проводится ввиду плохой информированности населения и дороговизны обследования, и в популяцию выбрасывается инфекционный агент, получивший антибиотик с возможным формированием к нему резистентности. Пациент же чаще всего приобретает хроническую форму заболевания, и бороться с ней придется уже значительно дольше и тяжелее. Также не уделяется должного внимания лечению половых партнеров.

В настоящее время остро стоит проблема адекватного лечения реактивной артропатии применительно к различным ее клиническим формам.

Все вышеизложенное обусловило насущную необходимость изучения проблемы реактивных хламидия-индуцированных артритов в плане разработки подходов к выделению основных клинических форм и оценке эффективности лечения при различных вариантах заболевания.

Существуют следующие **проблемы антимикробной терапии РеА:**

1. Несовершенство знаний биологии хламидий, их поведения в организме человека. Так, после заражения человека хламидиями уже через 1–2 месяца они при помощи моноцитов разносятся из урогенитального тракта по всему организму. Излюбленная локализация их паразитирования — интима крупных сосудов, эндокард, суставы, слизистая оболочка различных органов, ретикулоэндотелиальная система. Хроническая форма хламидиоза и болезни Рейтера — генерализованная инфекция. Курс лечения антибиотиками длительный.

2. Несовершенство своевременной диагностики на раннем этапе паразитирования в организме и при хроническом течении заболевания.

3. Приоритет в этиологии болезни Рейтера только хламидий.

4. Неадекватный выбор антибиотиков.

5. Качество антибактериальных препаратов.

6. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики антибиотиков.

7. Взаимодействие антибиотиков.

8. Применение антибиотиков, приводящих к персистенции хламидий.

9. Короткие курсы антимикробной терапии.

## СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

Схема лечения урогенитальных инфекций хламидийной этиологии однократной дозой азитромицина завоевала популярность в ряде стран. Основанием для однократного применения азитромицина являются особенности фармакокинетики антибиотика: известно, что терапевтические концентрации азитромицина сохраняются в тканях и внутриклеточно в течение 10–14 дней после введения его однократной дозы. Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний (США) эта схема рекомендуется при лечении подтвержденных хламидийных и негонококковых уретритов (НГУ) у мужчин.

С точки зрения доказательной медицины схема однократного применения азитромицина представляется вполне обоснованной при лечении инфекций, передающихся половым путем. Однако достоверно подтвержденные данные (основанные на использовании генетических методов) о рецидивах хламидийной инфекции после однократного применения азитромицина от-

сутствуют. Во многих руководствах приводятся более длительные схемы применения азитромицина. Короткие курсы и монодозное лечение хламидий должны проводиться только пациентам с острой, «свежей» формой хламидиоза.

Очевидно, что различия в уровне активности сравниваемых антибиотиков довольно существенны. Однако клиническая значимость этих различий не ясна. В клинике из макролидных антибиотиков лучше всего изучены эритромицин и азитромицин (Сумамед, фирма «Pliva», Хорватия). По данным ряда клинических испытаний, эффективность эритромицина (0,5 г 4 раза в сутки в течение 7 дней) при урогенитальных инфекциях хламидийной этиологии (или НГУ преимущественно хламидийной этиологии) составляет 77–91 %. Эффективность азитромицина (1,0 г однократно), по данным клинических испытаний, составляет 88–99 %. Имеются также сообщения о сходном уровне эффективности кларитромицина, джозамицина и рокситромицина. Эти схемы назначаются при остром («свежем») хламидиозе и неприемлемы при хронических, генерализованных формах у больных с хламидия-индуцированными реактивными артропатиями.

Целесообразность и эффективность длительных схем применения азитромицина (Сумамеда) обсуждалась на научно-практической конференции в Екатеринбурге в 2000 г. По результатам одного из представленных на конференции исследований Сумамед при трехкратном применении (по 1,0 г на 1-й, 7-й и 14-й день лечения) обеспечил эрадикацию хламидий у 32 (91,4 %) из 35 мужчин с хламидийным уретритом. При применении Сумамеда непрерывно в течение 5 дней (1,0 г в первый день и по 0,5 г в последующие) эрадикация была получена у 17 (81,0 %) из 21 пациента. Кларитромицин при приеме в суточной дозе 0,7 г (в два приема) в течение 10 дней обеспечивал эрадикацию у 24 (85,1 %) из 28 пациентов, а джозамицин в суточной дозе 1,5 г (в три приема) в течение 14 дней — у 27 (90 %) из 30 пациентов. У женщин трехкратное введение Сумамеда (по 1,0 г один раз в неделю) обеспечивало эрадикацию возбудителя в 94,0 % случаев при осложненном урогенитальном хламидиозе при хорошей переносимости препарата во всех случаях.

## **Антибиотики для лечения хламидийной инфекции**

### **Бета-лактамы антибиотики**

Активность бета-лактамов антибиотиков в отношении хламидий в течение долгого времени оставалась загадкой. Парадокс биологии хламидий заключается в том, что, обладая пенициллинсвязывающими белками, этот микроорганизм лишен пептидогликана. Поскольку функция пенициллинсвязывающих белков оставалась неясной, невозможно было представить и механизм действия бета-лактамов антибиотиков на хламидии. В настоя-

щее время предполагается, что они способны синтезировать пептидогликан, который необходим для деления клеток хламидий.

При использовании традиционного культурального метода МПК ампициллина в отношении хламидий колеблется в пределах от 1,0 до 8,0 мкг/мл, однако при амплификации специфической РНК с обратной транскриптазой МПК антибиотика оказывается существенно выше: от 128,0 до 1024,0 мкг/мл и более. Морфологические исследования показывают, что в хламидиях в присутствии бета-лактамов происходит частичное подавление формирования включений, причем сформировавшиеся включения оказываются аберрантными.

Несмотря на невысокий уровень активности *in vitro*, в клинике бета-лактамы все-таки проявляют значимую эффективность у некоторых категорий пациентов. Прежде всего речь идет о беременных женщинах, у которых применение антибиотиков других групп невозможно из-за потенциальной токсичности. В ряде клинических испытаний эффективность амоксициллина составляла 60–85 %. Приведенные положительные результаты оценки клинической эффективности амоксициллина не отвечают на вопрос о более отдаленных последствиях лечения. Выявление в экспериментах *in vitro* даже на фоне очень высоких концентраций антибиотика жизнеспособных хламидий создает потенциальную опасность рецидива инфекции.

**Антибиотики с доказанной эффективностью для лечения хламидиоза:**

1. Макролиды: кларитромицин, азитромицин, джозамицин, эритромицин, спирамицин.
2. Тетрациклины: доксициклина моногидрат, доксициклина гидрохлорид, доксициклина гиклат.
3. Фторхинолоны: офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин.
4. Анзамицины: рифампицин, рифалазил.
5. Линкозамиды: клиндамицин.
6. Амфениколы: хлорамфеникол, тиамфеникол.
7. Ко-тримоксазол.

### **Макролиды**

Макролиды, максимально подавляющие хламидии по данным клинических наблюдений:

1. Кларитромицин (Клацид, Фромилид, Лекоклар и др.).
2. Азитромицин (Сумамед, Хемомицин и др.).
3. Джозамицин (Вильпрафен).

**Азитромицин.** Препараты азитромицина для взрослых:

– азитромицин, Сумамед, Хемомицин, Зиромин — лиофилизированный порошок для инъекций по 0,5 г;

- таблетки для приема внутрь по 0,5 г и диспергируемые по 1,0 г;
- капсулы по 0,25 г.

**Кларитромицин.** Клацид, Фромилид, Лекоклар:

1) порошок лиофилизированный для инъекций по 0,5 г (Клацид, Кларибакцин);

2) таблетки по 0,5 г;

3) таблетки продленного действия по 0,5 г (Клацид СР, Фромилид УНО, Лекоклар XL, Кларитромицин Лонг).

**Джозамицин** (Вильпрафен): таблетки диспергируемые по 1 г.

**Спирамицин** (Ровамицин, Дорамицин):

1) порошок лиофилизированный по 1,5 млн для инъекций;

2) таблетки по 3 и 1,5 млн ЕД.

**Эритромицин:**

1) порошок во флаконах для инъекций по 0,1 г;

2) таблетки для приема внутрь по 0,2 г; 0,25 г и 0,5 г.

**Мидекамицин** (Макропен): таблетки по 0,4 г для приема внутрь.

**Резистентность к макролидам.** Клинические штаммы: 4 штамма, устойчивые к эритромицину, азитромицину.

Мутации в части мультикопийных генов 23S рРНК (A2058C и T2611C).

Штаммы обладали сниженной жизнеспособностью, длительные пассажи были неудачны (О. У. Misyurina et al.; AAC, 2004).

**Нежелательные эффекты макролидов.** Макролиды относятся к безопасным ЛС. Наиболее часто проявляется мотилиноподобное действие (тошнота, редко рвота, диарея). 14-членные макролиды (эритромицин, кларитромицин) могут удлинять интервал QT на ЭКГ, замедлять проводимость. Эти препараты нельзя комбинировать с фторхинолонами (левофлоксацин) из-за синергизма по нежелательным эффектам кардиотоксичности. Азитромицин реже вызывает подобные нежелательные эффекты, но также может неблагоприятно взаимодействовать с левофлоксацином. У спирамицина наименьшее количество нежелательных эффектов, так как он минимально взаимодействует с системой цитохрома P450 в печени. Возможно развитие гепатотоксичности. При быстром внутривенном введении кларитромицина возможны кратковременное снижение и даже потеря слуха. При беременности можно применять спирамицин, азитромицин. Несмотря на публикации о неблагоприятном влиянии эритромицина на калиевые каналы сердца плода, тератогенное действие, во многих странах вернулись к этому препарату для лечения хламидиоза у беременных вследствие неудач в лечении другими макролидами. Кларитромицин у беременных применять нежелательно.

## Тетрациклины

Природные: тетрациклин.

Полусинтетические: доксициклин, метациклин, миноциклин.

Преимущества доксициклина моногидрата: биодоступность пероральной формы 95 %, назначается 2 раза в сутки, не раздражает слизистые оболочки пищевода, желудка.

**Факторы, обуславливающие противовоспалительную активность тетрациклинов:**

- инактивация металлопротеиназ;
- подавление активности фосфолипазы А;
- снижение окислительной активации латентной коллагеназы;
- ингибция функциональной активности нейтрофилов (хемотаксис, фагоцитарная активность, образование реактивных форм кислорода);
- угнетение синтеза оксида азота.

Антибиотики тетрациклиновой группы применяются для лечения РеА с конца 1970-х гг. Так, длительное применение высоких суточных доз (до 2 г/сут) тетрациклина в свежих случаях болезни Рейтера давало значительно лучший лечебный эффект, чем при использовании относительно малых доз (до 1 г/сут). Показаны преимущества 6-недельного курса лечения тетрациклином при РеА в отношении показателей хламидийной инфекции и суставного синдрома по сравнению с 2-недельным сроком терапии. Клиническая эффективность тетрациклиновых антибиотиков при хламидийной инфекции изучена очень хорошо. Основное количество наблюдений было накоплено еще в 70–80-х гг., с тех пор доксициклин часто рассматривается в качестве золотого стандарта в лечении хламидийных инфекций и используется как препарат сравнения в клинических испытаниях новых антибиотиков. Назначение доксициклина (по 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней) является второй схемой, рекомендуемой Центром по контролю и профилактике заболеваний (США).

Клиническая и бактериологическая эффективность тетрациклинов (тетрациклина, доксициклина и миноциклина) практически одинакова и, по данным многочисленных клинических испытаний, колеблется в пределах от 80 до 99 %. О выделении полирезистентных *S. trachomatis*, устойчивых, наряду с другими антибиотиками, и к доксициклину, уже упоминалось. Ранее описывались единичные случаи выделения этих микроорганизмов, демонстрировавших избирательную устойчивость к тетрациклинам. В последнем случае штамм тетрациклиноустойчивых хламидий (МПК препарата превышала 64 мкг/мл) был выделен после неудачного лечения этим антибиотиком. Применение лимециклина у больных РеА в течение 3 мес. позволило добиться более быстрого обратного развития как отдельных симптомов (артралгии, ускоренная СОЭ, повышенное содержание С-реактивного белка), так и за-

болевания в целом. В ходе сравнительного исследования изучали эффективность доксицилина, назначавшегося в дозе 200 мг/сут в течение 2 недель или 4 мес., у 42 больных РеА, при этом давность заболевания составляла более 6 мес. Ремиссия достигнута в 73 % и 82 % соответственно, но различия были статистически недостоверными.

#### **Нежелательные эффекты тетрациклинов:**

- катаболический эффект;
- холестаза;
- гепатотоксичность;
- дисбиоз кишечника;
- фотосенсибилизация;
- подавление быстро делящихся клеток организма (клетки костного мозга, крови, энтероциты, сперматозоиды);
- возможное окрашивание эмали зубов в желтый и серый цвет;
- случаи повышения внутричерепного давления (редко встречаются);
- возможен кандидоз.

У беременных и детей до 8 лет тетрациклины противопоказаны.

**Устойчивость хламидий к тетрациклинам.** Характерна выраженная гетерорезистентность, на уровне штаммов и субпопуляций.

**Мультикопийность генов-мишеней.** Ген устойчивости к тетрациклину (*tetC*-эффлюкс) обнаружен у *Chlamydia suis*.

Возможна связь с массовым использованием тетрациклинов в сельском хозяйстве.

Механизмы устойчивости к тетрациклинам:

1. *Активное выведение.* Эффлюксные системы семейства MFS, гены *tetA* – *tetL* и ряд других локализованы на подвижных генетических элементах.

Эффлюксные системы семейства RND, гены локализованы на хромосомах.

2. *Защита рибосомы.* Белки, вытесняющие тетрациклины из участка связывания с рибосомой — гены *tetO*, *tetM*, локализованы на подвижных генетических элементах.

3. *Ферментативная инактивация.* Встречается крайне редко, гены локализованы на подвижных генетических элементах.

4. *Модификация мишени.* Мутации в генах 16S rRNA — хромосомная локализация.

### **Фторхинолоны**

Эффективны при хламидиозе, минимально вызывают персистенцию:

- офлоксацин (Таривид, Заноцин);
- левофлоксацин (Таваник, Лефлокс, Лебел);
- моксифлоксацин (Авелокс, Моксидей).

Все остальные фторхинолоны (ципрофлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин) малоэффективны и часто вызывают персистенцию хламидий.

**Препараты фторхинолонов.** Офлоксацин — флаконы и пластиковые пакеты по 100 мл 0,2%-ного р-ра — для инфузий; капсулы и таблетки по 0,2 г. Биодоступность 98–100 %.

Пролонгированная форма — Заноцин ОД 800 мг в 1 таблетке. Назначают 1 раз в сутки. Препарат выводится через почки.

Нежелательные эффекты: нейротоксичность.

**Фторхинолоны и хламидии.** Значимая клиническая эффективность показана только для офлоксацина. Применение ципрофлоксацина связано с высокой частотой неудач (А. Н. Van der Willigen et al., Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1988; Т. М. Hooton et al., JAMA, 1990). В клинических испытаниях при применении ципрофлоксацина часто регистрируют неудачи лечения, сопровождающиеся персистенцией возбудителя и рецидивами. Было также показано, что удлинение сроков применения ципрофлоксацина не приводит к повышению эффективности лечения хламидийных артритов.

Пролонгированные курсы ципрофлоксацина также не обеспечивают достаточный эффект.

Величины МПК и МБК обоих препаратов сопоставимы. Причина низкой эффективности ципрофлоксацина при хламидийных инфекциях становится понятной в свете полученных данных о способности этого препарата вызывать персистирующую хламидийную инфекцию в культуре ткани. Было показано, что при определенных экспериментальных условиях ципрофлоксацин способствует формированию абберантных включений. В результате амплификации рибосомальной и информационной РНК было подтверждено наличие вполне жизнеспособных бактерий, несмотря на отрицательные результаты культурального метода. После удаления ципрофлоксацина из инкубационной среды пролиферация хламидий возобновлялась. Но при этом оказалось, что офлоксацин также (хотя и в меньшей степени, чем ципрофлоксацин) способствует формированию персистирующей инфекции. Полученные данные, без сомнения, требуют более тщательного подхода к оценке бактериологической эффективности офлоксацина при клинических испытаниях.

**Офлоксацин.** Антихламидийная активность в культуре ткани сопоставима.

Формирование мелких абберантных включений не предотвращается.

Количественно персистенция выражена в меньшей степени.

Возможность формирования устойчивости *S. trachomatis* к фторхинолонам была показана *in vitro*. В результате селекции с использованием офлоксацина и спарфлоксацина были получены мутантные штаммы, в отношении которых МПК фторхинолонов составляла 32–64 мкг/мл. Независимо от того,

какой фторхинолон использовали для селекции, все мутантные штаммы были устойчивы к спарфлоксацину и офлоксацину, а также к пефлоксацину. При изучении механизма устойчивости в ДНК-гиразе была обнаружена замена серина на изолейцин в положении 83 полипептидной цепи. Полученные данные свидетельствуют о том, что первичной мишенью действия фторхинолонов у *S. trachomatis* является ДНК-гираза, селекция мутаций происходит в локусе, типичном для других грамотрицательных бактерий.

**Новые фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин).** Редко вызывают персистенцию. Клиническая эффективность сравнима с офлоксацином. Определенные перспективы повышения эффективности лечения хламидийных инфекций появились после внедрения в практику новых фторхинолонов, существенно превосходящих по активности *in vitro* традиционные. Так, при МПК ципрофлоксацина 2,0 мкг/мл в отношении *S. trachomatis* значение этого показателя для моксифлоксацина составляло 0,06 мкг/мл, а для соединения BMS-284756 — всего 0,016 мкг/мл.

Возможна селекция устойчивости *in vitro*.

Офлоксацин — 0,5 мкг/мл.

Спарфлоксацин — 0,015 мкг/мл.

При серийных пассажах МПК возрастает в 1000 раз.

Данные генетического анализа: обнаруживаются мутации в положении 83 гена фермента *gugA*.

Типичный механизм устойчивости других грамотрицательных бактерий.

**Механизмы устойчивости к фторхинолонам:**

- детерминанты локализованы на хромосоме;
- мутации в генах ДНК-гиразы и топоизомеразы IV — область, определяющая устойчивость к хинолонам;
- активация механизмов активного выведения;
- детерминанты локализованы на плазмидах;
- белки «защиты мишени».

Детерминируют низкий уровень устойчивости.

Клиническое значение не ясно.

В последнее время появилась информация о возможном применении антибиотиков при РеА с новой целью. Применение левофлоксацина и доксициклина (с достоверным преимуществом левофлоксацина) сопровождалось определенной противовоспалительной активностью, заключавшейся в угнетении продукции ИЛ-6 фибробластоподобными клетками синовиальной оболочки (Y. Ikeda-Dantsuji с соавт., 2007).

**Нежелательные эффекты фторхинолонов.** Можно отметить нейротоксичность (судороги, нарушение сна, головная боль). В последние годы описаны в достаточном количестве развитие нейропатии, кардиотоксичность

(нарушение проводимости, жизнеугрожающие аритмии), отрицательное влияние на гомеостаз глюкозы (гипо- и гипергликемия у больных сахарным диабетом с лабильным течением заболевания), фотосенсибилизация, артралгии, разрыхление соединительной ткани с разрывом сухожилий. По этой причине в настоящее время фторхинолоны не должны использоваться как препараты первого ряда ни при каких инфекциях. У беременных и кормящих грудью фторхинолоны не применяются.

### **Анзамицины. Рифампицин. Рифалазил**

Недавно разработанный антибактериальный препарат рифалазил (бензоксацинорифамицин) является первым представителем нового поколения анзамицинов пролонгированного действия. Рифалазил обладает высокой бактерицидной активностью в отношении широкого спектра патогенов (включая *Helicobacter pylori*, *Clostridium difficile*, хламидии, микобактерии, метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* и другие грамположительные полирезистентные бактерии), длительным периодом полувыведения (более 100 ч), а также высоким проникновением в клетки (> 300 : 1). Все вышеизложенное позволило предположить более высокую эффективность рифалазила по сравнению со стандартными схемами терапии при целом ряде заболеваний, в том числе при НГУ.

Для подтверждения данной гипотезы было проведено двойное слепое рандомизированное исследование по сравнению клинической и микробиологической эффективности однократного приема рифалазила (в дозе 2; 5; 12,5 и 25 мг) и азитромицина (1 г) в терапии НГУ и хламидийной инфекции. В исследовании приняли участие 111 мужчин с НГУ в возрасте от 18 до 45 лет. Оценка эффективности терапии проводилась через 2 и 5 недель. Клиническая эффективность терапии рифалазилом в дозе 25 мг наблюдалась у 86 % пациентов через 2 недели и у 59 % — через 5 недель, микробиологическая эффективность отмечалась у 85 % и 83 % пациентов соответственно. В группе пациентов, получавших азитромицин, клиническая эффективность достигала 77 % через 2 недели и 63 % — через 5 недель, микробиологическая — 83 % и 64 % соответственно. С учетом клинической и микробиологической эффективности общая эффективность терапии рифалазилом составила 85 % по сравнению с 58 % для азитромицина (P. Moyer, «Rifalazil may be effective against nongonococcal urethritis, chlamydia»; 44th ICAAC, Washington, 2004).

## ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ *CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE*

Как и все остальные представители семейства *Chlamydiaceae*, эта бактерия чувствительна к 4 группам препаратов: макролиды, фторхинолоны, тетрациклины и рифампицин, которые реализуют свои эффекты внутри клетки. Бактерия устойчива к пенициллинам и сульфаниламидам. Интересно, что в ее геноме есть все необходимые гены, кодирующие пептидогликан, являющийся мишенью для антибиотиков группы пенициллина, но по неизученным причинам они супрессированы, что и обуславливает отсутствие данного структурного компонента в клеточной стенке микроба.

Терапия как острой, так и хронической инфекции *Chlamydo-phila pneumoniae* сопряжена с большими трудностями. Обусловлено это тем, что хламидофила — внутриклеточный патоген, который, попав в клетку, становится защищенным от окружающей среды трехслойной мембраной, что усложняет проникновение антибактериальных препаратов внутрь микробной клетки. А часто развивающееся состояние персистенции, в котором возбудитель находится в организме большую часть времени в состоянии паразитирования, обуславливает отсутствие эффекта от антибиотиков.

О чувствительности хламидийной инфекции к тому или иному лекарственному средству судят на основании минимальной ингибирующей концентрации и минимальной бактерицидной или хламидиацидной концентрации МВС, которые определяются *in vitro* с применением культурального метода. Недостатком опытов *in vitro* является то, что не учитываются особенности метаболизма лекарств в организме, а также состояние персистенции возбудителя. Этим объясняется разница между чувствительностью микроба к тому или иному антибиотику *in vitro* и *in vivo*. Тем не менее в эрадикации инфекции из респираторного тракта у взрослых и детей эритромицин, кларитромицин, моксифлоксацин, азитромицин, левофлоксацин эффективны в 70–90 % случаев.

По данным F. Blasi и соавт., которые сравнивали чувствительность различных штаммов *Chlamydo-phila pneumoniae* к кларитромицину, грепафлоксацину, левофлоксацину, цiproфлоксацину, флуритромицину и тиамфеникола глицинат ацетилцистеинату (ТГА), полученную у микроорганизма *in vitro*, наибольшая чувствительность отмечается к кларитромицину, ТГА (Флуимуцил-антибиотик ИТ), флуритромицину, грепафлоксацину, левофлоксацину и наименьшая — к цiproфлоксацину. H. Yamaguchi и соавт. определяли чувствительность возбудителя в моноцитах, Т- и В-лимфоцитах к азитромицину, кларитромицину, тосуфлоксацину и миноциклину. В результате установлено, что инфекция в моноцитах и Т-лимфоцитах малочувствительна к эрадикационной терапии, а в В-лимфоцитах не чувствительна абсолютно.

Тем не менее наибольшей эффективностью по сравнению с кларитромицином и миноциклином обладают азитромицин и тосуфлоксацин. По данным М. Donati и соавт., чувствительность возбудителя к моксифлоксацину выше, чем к азитромицину и миноциклину.

Проблема антибактериальной терапии инфекции *Chlamydomphila pneumoniae*, ассоциированной с ревматической патологией, практически не изучена. Согласно единственному проспективному рандомизированному двойному слепому плацебо-контролируемому исследованию, проведенному J. D. Carter и соавт., 6-месячный курс комбинированной терапии рифампицином 300 мг в сутки и доксициклином 100 мг дважды в сутки или азитромицином 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 суток, затем по 500 мг дважды в неделю у пациентов с реактивными артритами, индуцированными *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydomphila pneumoniae*, оказался эффективным в элиминации обоих патогенов. Хороший ответ на терапию отмечен у 63 % пациентов против 22 % в контроле. Полная ремиссия достигнута в 20 % случаев против 0 % в группе, получавшей плацебо. После курса антибиотикотерапии образцы СЖ и моноциты периферической крови были проанализированы с применением ПЦР на наличие инфекции. Отрицательный результат отмечался у большинства пациентов, получавших лечение, по сравнению с лицами контрольной группы. Из 2 комбинаций совместное назначение азитромицина и рифампицина наиболее предпочтительно.

Таким образом, длительная комбинированная терапия артритов, индуцированных инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae*, с применением комбинаций указанных препаратов открывает более радужные перспективы в лечении данных заболеваний [16].

## **ПРИНЦИПЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РЕАКТИВНЫХ АРТРИТОВ**

Ключевые принципы антибактериальной терапии РеА следующие:

1. Основное лечение РеА — этиотропная терапия до полной эрадикации микроба из организма. Сроки не ограничены.

2. Монотерапия антибиотиками малоэффективна. Наиболее оптимальной является комбинация рифампицина с азитромицином или доксициклином. Рациональной комбинацией можно считать сочетание макролидов с доксициклином или с фторхинолонами. При тяжелом или рецидивирующем течении РеА после курса неудачной терапии антибиотиками, которые пациент принимал внутрь, целесообразно в стационарных условиях назначить 1 из антибиотиков парентерально (например, азитромицин внутривенно капельно), а доксициклин внутрь. Парентеральное введение обычно не пре-

вышает 10 дней. В дальнейшем макролид назначают перорально длительно. Далее, при наличии клинических симптомов РеА и высокой степени активности воспалительного процесса, можно перейти на комбинированную терапию рифампицином по 300 мг 2 раза в сутки в сочетании с азитромицином или доксициклином 6 месяцев и более (методика Картера).

При недостаточной клинической эффективности необходимо добавить фторхинолон на короткое время (тройная терапия антибиотиками).

3. Эффективна также последовательная терапия макролидами, затем тетрациклинами и далее фторхинолонами.

4. Если у пациента клинически имеется проявление герпетической инфекции, до курса антибиотикотерапии необходимо обязательно провести лечение 1 из следующих ЛС: ацикловиром, или валацикловиром, или фамцикловиром. При рецидивах герпетической инфекции хороший клинический эффект получен при добавлении к ацикловиру (или валацикловиру) инозина пранобекса (Гроприносин), который кроме иммуномодулирующего эффекта обладает прямым противовирусным действием.

5. При наличии у пациента трихомонад — внутривенное капельное введение метронидазола в дозе 2 г 1 раз в сутки 5–7–10 дней, затем следует перейти на пероральный прием орнидазола по 1 г 2 раза в сутки 3–5 дней, затем по 0,5 г 2 раза в сутки 10–20 дней. При хроническом течении и неудачах при лечении 1 препаратом необходимо добавить нифуратель (Макмирор) или фуразолидон.

6. При выявлении у пациента иерсиний или других возбудителей кишечных инфекций (постэнтероколитические артриты), по мнению большинства экспертов, предпочтение следует отдавать ципрофлоксацину по 0,75 г 2 раза в сутки 20 дней или внутривенно капельно по 400 мг 2 раза в сутки 10 дней с последующим переходом на прием внутрь. При отсутствии эффекта — цефтриаксон 2 г внутривенно 2 раза в сутки не менее 14 дней.

7. Для лечения кандидоза используют флуконазол 150 мг 1 раз в 3–5 дней.

## **ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ**

Говоря о системной терапии хламидиоза и трихомониаза, необходимо добавить, что помимо устойчивости микроорганизмов к применяемому препарату на эффективность лечения влияет плохая абсорбция лечебного средства, его низкая концентрация в очаге поражения, инактивация лекарственного средства сопутствующей трихомонаде микрофлорой влагалища, низкая концентрация цинка в сыворотке. Поэтому один из путей повышения эффективности проводимой терапии — использование протеолитических

ферментов. Они способны оказывать фибринолитическое и противовоспалительное действие, иммуномодулирующее и вторично анальгезирующее действие (В. А. Насонова и др., 2003; М. А. Репина, Г. Ю. Кнорринг, 2002).

Назначение энзимных препаратов (трипсин, Вобэнзим, Флогэнзим) приводит к снижению активности воспалительного процесса и модуляции защитных реакций организма, усиливает антипаразитарную активность применяемых препаратов, снижает устойчивость к ним *T. vaginalis*. Например, известно, что протеолитические ферменты повышают антипротозойную активность метронидазола в 10 раз (Е. А. Межевитинова, 1999). Более того, препараты подобного рода ускоряют пролиферативные процессы в тканях, активизируют клеточные реакции и фагоцитарную активность лейкоцитов. Их применение значительно повышает эффективность комплексной терапии, способствуя уменьшению частоты рецидивов заболевания, предупреждает и снижает выраженность перитубарных сращений у женщин. До начала основного курса лечения, в среднем за 5 дней, назначают трипсин или химотрипсин кристаллический по 10 мг 1 раз в сутки ежедневно внутримышечно. При хорошей переносимости инъекций можно продлить период этиотропной терапии на курс до 15 введений. Возможно применение гиалуронидазы внутримышечно по 64 ЕД ежедневно или через день, на курс от 10 до 20 инъекций. В настоящее время в РФ создан современный, более эффективный и безопасный препарат на основе гиалуронидазы — Лонгидаза для подкожных инъекций 1 раз в неделю или в виде свечей для ректального применения. Трипсин и гиалуронидазу можно вводить методом электрофореза, на курс 10–15 сеансов.

Рекомендуется Вобэнзим по 5 таблеток 3 раза в день 3–5 дней, затем по 3 таблетки 3 раза в день до еды, при наличии хронического простатита лечение можно продлить до 6 недель (L. Rounq et al., 1997).

Дистрептаза в виде суппозиторий содержит два действующих вещества: стрептокиназу и стрептодорназу. Стрептокиназа является активатором проэнзима плазминогена, содержащегося в крови человека, который под влиянием стрептокиназы превращается в плазмин, обладающий свойством растворять сгустки крови человека. Стрептодорназа является энзимом, проявляющим способность к растворению липких масс нуклеопротеинов, мертвых клеток или гноя, не производя при этом влияния на живые клетки и их физиологические функции. Суппозитории Дистрептаза применяются как самостоятельное или как вспомогательное лекарственное средство. Препарат может улучшить доступ к очагу воспаления антибиотиков и других химиотерапевтических средств.

К вспомогательному лечению следует отнести и терапию иммуномодуляторами. Имеются публикации по применению в комплексной терапии хронических хламидийных инфекций индукторов интерферона (Циклоферон,

Амиксин) и препаратов рекомбинантных интерферонов (Руферон, Генферон, Виферон), Полиоксидония, Дерината, Имунофана, Тималина, Ронколейкина и Ликопида и др. Решение о назначении желательного согласовать с иммунологом.

**Краткая схема лечения хронических и рецидивирующих форм хламидиоза.** Первая неделя — подготовка к антибиотикотерапии:

1. Вобэнзим 5 таблеток 3 раза в день до еды — 3 дня, затем по 3 таблетки 3 раза в день до еды.
2. Лонгидаза по 1 свече в задний проход через день.
3. Полиоксидоний 6 мг внутримышечно через день 10–20 инъекций.
4. Пробиотики.
5. Гепатопротекторы.
6. Физиотерапевтическое лечение. Интрамаг, УФО крови или синий лазер (с длиной волны 430–460 нм) 5–6 дней.

Для примера можно привести схему лечения хронических форм хламидиоза.

После подготовительного этапа назначают этиотропную терапию одним из антибиотиков внутривенно — азитромицин (Сумамед, Хемомицин, Зиромин) 0,5 г в 400 мл 5%-ной глюкозы или 0,9%-ном р-ре хлорида натрия 1 раз в сутки 5–10 дней по переносимости. Одновременно внутрь назначается тетрациклин (доксициклина моногидрат (Юнидокс) или доксициклина гиклат (Тардокс, Медомицин)) по 0,1 г 2 раза в сутки после еды не менее 1 месяца при хорошей переносимости либо фторхинолон — левофлоксацин 0,5–0,75 г 1 раз в сутки. При выявлении трихомоноза метронидазол назначается до лечения антибиотиками либо параллельно. После окончания инфузионной терапии Сумамедом делают перерыв 5 дней из-за эффекта накопления в тканях, а затем продолжают назначать Сумамед внутрь по 1 г через 1–2 дня или ежедневно в течение 6 дней, далее 5 дней перерыв и еще 6 дней (суммарная доза Сумамеда на курс при пероральном приеме — не менее 12 г).

Существует также инструкция по применению «Алгоритм лечения пациентов с ревматоидным артритом, ассоциированным с хламидийной инфекцией». Учреждения-разработчики: УО «Белорусский государственный медицинский университет», ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии». Авторы: д-р мед. наук, проф. Н. Ф. Сорока, д-р мед. наук, проф. Н. Н. Полещук, канд. биол. наук Л. В. Рубаник, канд. мед. наук И. А. Варонько, Т. М. Талако, И. И. Буторина, Т. В. Рябцева, А. Н. Асташонок, Д. А. Дейкун.

Проводится этиотропная терапия хламидийной инфекции и коррекция противовоспалительной терапии РеА.

Противохламидийная терапия включает последовательное назначение антибактериальных лекарственных средств:

1. Макролиды: азитромицин — 1,0 г/сут, спирамицин — 9 000 000 МЕ/сут, джозамицин — 1,5 г/сут, мидекамицин — 1,2 г/сут внутривенно или внутрь в течение 10 дней.

2. Фторхинолоны: офлоксацин — 0,8 г/сут, левофлоксацин — 750 мг/сут, моксифлоксацин — 0,4 г/сут внутривенно или внутрь в течение 10 дней.

3. Тетрациклины: доксициклин — 0,2 г/сут внутривенно или внутрь в течение 10 дней.

Критерии эффективности лечения РеА, ассоциированного с хламидийной инфекцией:

1. Снижение активности РеА (индекс DAS28).

2. Уменьшение интенсивности выраженности синовита или его исчезновение (контроль методом ультразвукового исследования).

3. Исчезновение гиперемии кожных покровов над пораженными суставами.

4. Нормализация температуры тела.

5. Снижение интенсивности болей в суставах по визуальной аналоговой шкале.

6. Снижение уровня С-реактивного белка, определяемого в мг/л, на 20 % и более по сравнению с исходным уровнем.

7. Отрицательные результаты тестов по выявлению *Chlamydia trachomatis* в соскобе из уретры и цервикального канала и/или полости рта и/или синовиальной жидкости (метод ПЦР, культуральный метод, РИФ, метод ИФА).

## **НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ (2020). РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ**

Этиотропная терапия предполагает использование следующих препаратов:

а) тетрациклины: доксициклин по 100 мг 2 раза в день;

б) макролиды:

– эритромицин 400 мг 4 раза в день;

– спирамицин 3 млн ЕД 3 раза в день;

– рокситромицин 150 мг 2 раза в день;

– кларитромицин 500 мг 2 раза в день;

– мидекамицин 400 мг 3 раза в день;

- джозамицин 500 мг 3 раза в день;
- азитромицин 1 г в день;

в) фторхинолоны:

- офлоксацин 400 мг 2 раза в день;
- ломефлоксацин 400 мг 1–2 раза в день;
- левофлоксацин 500–750 мг 1 раз в день;
- моксифлоксацин 400 мг 1 раз в день;

г) ансамицины: рифампицин 150 мг 3 раза в день, может комбинироваться в дозе 300 мг в сутки с азитромицином 500 мг 2 раза в день 5 дней, затем 2 раза в неделю или с доксициклином 200 мг в сутки в течение 6 месяцев при хронических формах заболевания.

Принципы лечения хламидийной инфекции:

1. Необходимость длительной терапии (1–1,5 мес.).
2. Использование комбинации антибактериальных препаратов различных групп (тетрациклинов, фторхинолонов и макролидов последовательно).
3. На долечивании предпочтение отдавать препаратам, длительно сохраняющим терапевтические концентрации в очаге воспаления (азитромицин).
4. Высокие терапевтические дозы препарата.
5. Совместное лечение половых партнеров.
6. Контроль за излеченностью не ранее чем через месяц после окончания лечения антибиотиками.
7. Коррекция возникших на фоне лечения дисбиоза, ферментемии.
8. Малая эффективность внутрисуставного введения ГКС на раннем этапе антибиотикотерапии (рецидивы синовитов).
9. Лечение и наблюдение у смежных специалистов (гинеколог, уролог, венеролог).

Модели лечения:

– острое течение: 1–2 курса антибиотикотерапии по 30 дней с анализом эффективности (эрадикация возбудителя) + НПВС с учетом эффективности, при необходимости — локальная или системная терапия ГКС. Эффект недостаточен — сульфасалазин 2–3 г ежедневно до 6 мес.;

– затяжное и хроническое течение, спондилоартрит, полиартритический вариант: 1–2 курса антибиотикотерапии по 30 дней с анализом эффективности (эрадикация возбудителя) + НПВС с учетом эффективности, при необходимости локальная или системная терапия ГКС. После первого курса антибиотикотерапии добавлять сульфасалазин 2–3 г ежедневно до 1 года. Контроль излеченности хламидийной инфекции только через месяц после окончания антибиотикотерапии пациента и параллельно партнера, далее через 3 и 6 мес. Профилактика: рецидив заболевания возможен при несоблюдении мер предосторожности и при случайных половых контактах.

Исходы и прогноз:

- полное выздоровление;
- хронизация заболевания;
- неблагоприятный прогноз в отношении затяжного и хронического течения: спондилоартрит или полиартрит.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Sibilia, J.* Reactive arthritis or chronic infectious arthritis? / J. Sibilia, F-X. Lindbach // *Ann. Rheum. Dis.* – 2002. – Vol. 61, № 7. – P. 580–587.
2. *Sokka, T.* Reactive arthritis. Clinical Cuidans from ASR / T. Sokka. – Pier, 2004.
3. *On the difficulties* of definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th international Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, July 3–6, 1999 / J. Braun [et al.] // *Rheumatology.* – 2000. – Vol. 27, № 9. – P. 2185–2192.
4. *Combination* antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial / J. D. Carter, L. R. Espinoza, R. D. Inman [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010. – № 62. – P. 1298–307.
5. *Combination* antibiotics for Chlamydia-induced arthritis: breakthrough to a cure? / M. Rihl, J. G. Kuipers, L. Köhler [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010. – № 62. – P. 1203–1207.
6. *Zeidler, H.* A historical perspective of the spondyloarthritis / H. Zeidler, A. Calin, B. Amor // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2011. – № 23. – P. 327–333.
7. *Morris, D.* Reactive Arthritis: Developments and Challenges in Diagnosis and Treatment / D. Morris, R. D. Inman // *Curr. Rheumatol. Rep.* – 2012. – № 14. – P. 390–394.
8. *Schumacher, H. R. Jr.* Chlamydia-associated reactive arthritis / H. R. Jr. Schumacher // *Israel Medical Association Journal.* – 2000. – № 2. – P. 532–535.
9. *The pathogenic* role of Chlamydia in spondyloarthritis / H. C. Gérard, J. A. Whittum-Hudson, J. D. Carter [et al.] // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2010. – № 22. – P. 363–367.
10. *Clinical* presentations of chlamydial and non-chlamydial reactive arthritis / A. Ozgül, I. Dede, M. A. Taskaynatan [et al.] // *Rheumatology International.* – 2006. – № 26. – P. 879–885.
11. *Prevalence* of antibodies against Chlamydia trachomatis and incidence of C. trachomatis-induced reactive arthritis in an early arthritis series in Finland in 2000 / E. Savolainen, A. Kettunen, A. Närvänen [et al.] // *Scandinavian Journal of Rheumatology.* – 2009. – № 38. – P. 353–356.
12. *Geisler, W. M.* Diagnosis and management of uncomplicated Chlamydia trachomatis infections in adolescents and adults: summary of evidence reviewed for the 2010 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines / W. M. Geisler // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – № 53 (Suppl. 3). – S92–98.
13. *Ткачук, В. Н.* Место системной энзимотерапии в комплексном лечении больных хроническим простатитом / В. Н. Ткачук, А. Е. Лукьянов, Н. Ю. Носков // *Врачебное сословие.* – 2007. – С. 2–7.
14. *Аснер, Т. В.* Современные аспекты урогенных реактивных артритов (эпидемиология, патогенез и клиника) / Т. В. Аснер, А. Н. Калягин // *Сибирский медицинский журнал.* – 2010. – № 1. – С. 133–136.

15. *О патогенетических аспектах урогенных артритов, ассоциированных с хламидиями: возможность микроорганизма размножаться в клетках суставного хряща* / А. Ф. Панасюк, С. И. Солдатова, С. В. Шубин [и др.] // *Терапевтический архив*. – 1998. – № 5. – С. 45–48.

16. *Сорока, Н. Ф.* Инфекция *Chlamydomphila pneumoniae* при ревматических заболеваниях / Н. Ф. Сорока, С. В. Шаруба // *Здравоохранение*. – 2015. – № 10. – С. 69–78.

17. *Варонько, И. А.* Современный взгляд на вопросы диагностики и лечения реактивных артритов / И. А. Варонько // *Рецепт*. – 2019. – № 6. – С. 875–877.

18. *Ковалев, Ю. Н.* Болезнь Рейтера / Ю. Н. Ковалев, В. А. Молочков, М. С. Петрова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 224 с.

19. *Окороков, А. Н.* Руководство по лечению внутренних болезней / А. Н. Окороков. – Т. 4. Лечение ревматических болезней. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Мед. лит., 2013. – 636 с.

20. *Реактивный артрит: клиника, диагностика, лечение* / Т. В. Казакова, М. А. Рашид, И. А. Шостак, И. Ю. Карпова // *Лечебное дело*. – № 1. – 2010. – С. 11–22.

21. *Национальные рекомендации по лечению и ведению пациентов с ревматическими заболеваниями* // *Рецепт*. – 2020. – № 6.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	3
Введение .....	3
Общие сведения о реактивных артритах .....	4
Биология хламидий.....	7
Эпидемиология и патогенез инфекции <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> .....	10
Персистенция <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> .....	12
Ревматические заболевания, ассоциированные с инфекцией <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> .....	14
Патогенез реактивных артритов .....	18
Вопросы диагностики.....	20
Резистентность хламидий .....	23
Лечение хламидийной инфекции .....	27
Схемы лечения .....	28
Антибиотики для лечения хламидийной инфекции .....	29
Лечение инфекции, вызванной <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> .....	37
Принципы антибактериальной терапии реактивных артритов .....	38
Вспомогательная терапия.....	39
Национальные рекомендации по лечению и ведению пациентов с ревматическими заболеваниями (2020). Реактивный артрит.....	42
Список использованной литературы.....	45

Учебное издание

**Захаренко** Александр Геннадьевич

## **АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ РЕАКТИВНЫХ АРТРИТОВ**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск А. Г. Захаренко  
Старший корректор Е. Е. Родионова  
Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 21.08.25. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 2,79. Уч.-изд. л. 2,53. Тираж 70 экз. Заказ 559.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.