

Проблемы диагностики и лечения пациентов с реактивным артритом

Круглый стол на тему «Проблемы диагностики и лечения пациентов с реактивным артритом» состоялся в конце февраля в Республиканском научно-практическом центре медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения. В мероприятии приняли участие ведущие специалисты в области лечения и лабораторной диагностики данного заболевания.

Модератор и организатор **Александр Геннадьевич Захаренко**, зав. кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии Института повышения квалификации и переподготовки кадров Белорусского государственного медицинского университета (БГМУ), доцент, кандидат медицинских наук, в начале встречи подчеркнул, что реактивный артрит является масштабной и до сих пор малоизученной проблемой ревматологии.

Как микробиолог своим взглядом на проблему диагностики и лечения хламидийной инфекции поделилась **Светлана Андреевна Костюк**, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории НИИ экспериментальной и клинической медицины БГМУ, доктор медицинских наук, профессор:

— Когда мы говорим о проблеме диагностики реактивных артритов, то в первую очередь имеем в виду проблему диагностики хламидийной инфекции, поскольку хламидия — основной артритогенный возбудитель. С этим сегодня согласны специалисты разных клинических специальностей. При обнаружении данного возбудителя обязательно требуется назначение этиотропного лечения, потому что хламидия — облигатный патоген, то есть это тот микроорганизм, который в норме не присутствует в биотопах организма человека. Как показывает практика, его определение у пациента в разных биологических жидкостях указывает на то, что при инфицировании хламидиями может наблюдаться инфекционный процесс различной локализации. Его



О. П. Кезля, И. А. Варонько, С. А. Костюк

присутствие в организме действительно часто не сопровождается яркой клинической картиной или какими-либо острыми жалобами у пациентов. Поскольку хламидия в силу микробиологических особенностей является энергетическим паразитом для клеток человека, следовательно, в том биотопе, где микроорганизм локализуется, формируется патологический процесс воспаления, то есть это всегда является состоянием патологии.

Также хотелось бы обратить внимание коллег на биологический цикл развития хламидии, который определяет его уникальность. Для данного возбудителя характерны две формы существования. Элементарные тельца, мелкие клетки, — инфекционная форма, именно с ней связана возможность инфицирования, адаптации к внеклеточному существованию в организме человека, они обладают низкой метаболической активностью и не чувствительны к антибиотикам. Вторая форма уникальна по своей характеристике — это ретикулярные тельца, крупные клеточные структуры, лишенные инфекционности. Именно эта форма вегетативна, возбудительная метаболически активная форма, которая чувствительна к антибактериальным препаратам. Фактически один и тот же возбудитель, находясь в разных формах, имеет абсолютно разные микробиологические характеристики. И этим обусловлено то, что хламидия — особенный микроорганизм и дает уникальную клиническую картину заболеваний, которые он вызывает. Хотелось бы подчеркнуть, что его жизненный цикл составляет 48—72 ч — фактически этого срока достаточно для того, чтобы, внедряясь в эпителиальную клетку, хламидия проходила все этапы развития, дифференцировки и, разрушая клетку, выходила в межклеточное пространство.

Основа основ проблемы хламидийной инфекции — это сложность в вопросах диагностики и лечения, которая связана с состоянием их персистенции. Феномен персистенции характерен практически для всех известных в клиническом плане патогенных видов хламидий, таких как *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia pneumoniae*. Они имеют возможность размножаться не только в эпителиальных клетках, но и в макрофагах, и гладкомышечных клетках, это создает благоприятный фон для внедрения других патогенов, формируя новое состояние в виде микст-инфекции. И если микроорганизмы могут существовать абсолютно в разных условиях взаимодействия, то здесь возможно потенцирование, то есть усиление патогенных характеристик друг друга. Но самое плохое для человека — это персистирующее состояние и переход в хроническую форму воспалительного процесса.

Бессимптомная (инаппаратная) и хроническая формы — это варианты инфекции, с которыми сталкиваются врачи наиболее часто. L-подобная трансформация, или состояние персистенции, — это состояние ограниченной, сниженной метаболической активности, в результате которой микроорганизм уходит от диагностических инструментов, и мы получаем отрицательные результаты при специфической микробиологической диагностике.

В этом случае пациент не узнает о заражении, а врач не получает достоверную лабораторную информацию для принятия решения о лечении и, следовательно, руководствуясь отрицательными результатами диагностики, не назначает пациенту необходимую антибактериальную терапию. Но при этом патогенные, болезнетворные действия как *Chlamydia trachomatis*, так и *Chlamydia pneumoniae* на организм не

останавливаются. Хочу напомнить, что каждые 5—7 лет микроорганизмы претерпевают генотипические и фенотипические изменения, они приобретают новые факторы патогенности, по-другому взаимодействуют с иммунной системой человека, даже по-другому в месте своей локализации оказывают патогенные действия за счет активации новых своих факторов патогенности.

Если когда-то мы руководствовались принципом, что один микроорганизм вызывает одно конкретное заболевание, то в настоящее время известно, что один микроорганизм может быть этиологической причиной разных нозологий. В том числе таких казалось бы, нетипичных форм патологического процесса, вызванного хламидиями, как поражения полости суставов — воспалительные артропатии суставов. Диагностические инструменты или современные методы исследований, к сожалению, «не успевают» за новыми факторами патогенности, мутациями, которые происходят в природе микроорганизмов.

Chlamydia trachomatis — общепризнанный триггерный микробный агент развития артропатии воспалительной системы. Известно, что первичное место локализации данного возбудителя — это урогенитальный тракт.

Chlamydia pneumoniae — новый триггерный микробный агент, который обуславливает развитие артропатий воспалительного генеза. Данный возбудитель имеет первичный очаг поражения — верхние дыхательные пути и легкие. И верификация *Chlamydia pneumoniae* не менее важна для оценки этиологии заболеваний суставов. К счастью, в лабораторной арсенале имеются методы обнаружения и подтверждения присутствия этих микроорганизмов в полости сустава. Используя новые молекулярные методики, мы неоднократно находили жизнеспособные формы хламидии во вторичном очаге — в синовиальной жидкости, подтверждая тот факт, что этот микроорганизм может длительно персистировать в жизнеспособном состоянии.

Хотелось бы также остановить внимание на вопросе выбора метода микробиологической диагностики хламидийной инфекции. Их достаточно много — но какой из них оптимальный?

Первый классический метод — культуральный, самое главное — это максимально высокие чувствительность и специфичность.

Иммуноферментный анализ — метод микробиологической лабораторной диагностики, с которого начиналась диагностика хламидийной инфекции. Достаточно быстрый, имеет средние специфичность и чувствительность.

Микроскопическая диагностика — самый «слабый» вариант в диагностике хламидийной инфекции, и ориентироваться на него сегодня однозначно не стоит. Поскольку существуют определенные сложности, сужающие диагностические возможности этого метода, говорить о том, что это панацея в диагностике хламидийной инфекции, опять же, не представляется возможным.

Итак, что же наблюдается в этиологической диагностике хламидий в настоящее время? Если мы говорим об иммуноферментном анализе, то он позволял дифференциально диагностировать острую и хроническую формы хламидийной инфекции. Если это острая форма инфекции, то классические антитела — иммуноглобулины класса М — имеют подъем на 5—7-е сут. и через несколько месяцев исчезают. На 2—3-й нед. заболевания в крови появляются антитела класса G. Однако следует признать,

что этот классический подход в интерпретации результатов не работает широко в популяции в случае хламидийной инфекции. В настоящее время титры иммуноглобулинов G и M не позволяют однозначно точно дифференцировать форму инфекционного хламидийного процесса, поскольку часто именно при персистирующей инфекции или реинфекции наблюдается скачкообразный подъем титров иммуноглобулинов G, который может наблюдаться достаточно в неизменном количестве долго (месяцы и даже годы) после эффективного антибактериального лечения. В то же время низкие титры иммуноглобулинов G не только свидетельствуют о начальном этапе инфицирования, но и могут означать перенесенную инфекцию, однако иммунная система, к сожалению, может не реагировать, не распознавать эту персистирующую инфекцию. Таким образом, использовать иммуноферментный анализ как метод выбора в диагностике хламидийной инфекции не представляется возможным.

Когда мы имеем дело с персистирующей бессимптомной хламидийной инфекцией, ПЦР как метод диагностики остается малоинформативен. Это связано с тем, что те диагностические тест-системы, которые имеются в арсенале молекулярной лаборатории, позволяют определять активную форму метаболической жизнедеятельности хламидии, но его метаболически неактивную или персистирующую форму данные тест-системы не определяют. Мы должны понимать и то, что, несмотря на высокие чувствительность и специфичность, этот метод имеет свои ограничения.

Выбор в лаборатории диагностикумов определяет успех или неудачу в исследовании и степень доверия к полученному результату. Важным подтверждающим фактом данного заключения является то, что хламидии мутируют, то есть у них меняется структура ДНК. Новый «шведский» вариант, который был описан нашими коллегами в Швеции в 2006 г., имеет мутацию в криптической плазмиде. Данная генетическая особенность позволяет быть невидимым «шведскому» варианту хламидий при молекулярной диагностике общепринятыми тест-системами. Ведь, повторюсь, каждые 5—7 лет микроорганизм претерпевает изменения, и в идеале эти каждые 5—7 лет требуется менять диагностические инструменты или пересматривать, уточнять генетические маркеры в комплектации тест-систем. Однако этого не происходит, и мы, к сожалению, оказываемся порой беззащитными в вопросах диагностики перед такими сложными микроорганизмами.

Также одна из причин ограничения в диагностике, в эффективности антибактериальных препаратов при хламидийной инфекции — это персистенция, уникальная форма жизнедеятельности возбудителя, которая фактически приводит к толерантности к антибактериальным препаратам.

Светлана Андреевна поделилась мнением относительно диагностики трихомонадной инфекции, которая также является фактором развития реактивных артритов:

— *Trichomonas vaginalis* — это простейший одноклеточный организм, паразитарная клетка, и, конечно, микроскопический метод диагностики для выявления таких крупных клеток, как трихомонады, очень подходит. Но есть ряд микробиологических критериев для того, чтобы с использованием микроскопического метода, сделать заключение, что трихомонада в биологическом материале человека присутствует. В первую очередь это не просто типично окрашенные клетки в препаратах микроскопии, не просто оценка морфологических признаков трихомонадных клеток

с оценкой наличия характерного жгутика, определение классической амебовидной морфологической формы, с одной стороны, с другой — движение этих клеток в нативном препарате микроскопии, что указывает на жизнеспособность *Trichomonas vaginalis*. Это значит, что фактически микроскопическое исследование с оценкой нативного препарата требуется проводить незамедлительно после взятия материала у пациента и оценивать по этим критериям. Такие возможности есть не у всех лабораторий.

Те биологические материалы, которые наносятся на предметные стекла и доставляются в микробиологическую лабораторию в течение продолжительного времени (более 30 мин), априори не позволяют диагностировать этого возбудителя. В настоящее время *Trichomonas vaginalis* также видоизменилась морфологически и генетически, она научилась жить в неблагоприятных для нее условиях, приобрела новые факторы патогенности. Поэтому кроме молекулярно-генетического метода для выявления *Trichomonas vaginalis* на помощь приходит культуральный метод. Но для повышения качества диагностики следует создать неблагоприятные условия для микроорганизма, будь то хламидийная или трихомонадная инфекция, поэтому необходима предварительная провокация. И если раньше для этого применялись определенные лекарственные препараты, то сегодня в арсенале врачей либо пищевая, либо физиологическая провокация с рекомендацией провести диагностическое исследование через 3 дня, которые принципиально важны, чтобы концентрация хламидии или трихомонады увеличилась в биотопе. Это связано с особенностью жизненного цикла возбудителей, как мы указывали ранее. Хотелось бы, чтобы коллеги это помнили и давали пациентам должные рекомендации для того, чтобы диагностировать данных возбудителей.

Андрей Николаевич Асташонок, ведущий научный сотрудник лаборатории диагностики сочетанных бактериально-вирусных инфекций Научно-исследовательского института гигиены, токсикологии, эпидемиологии, вирусологии и микробиологии Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, кандидат биологических наук, затронул тему методов диагностики возбудителя:

— Хламидийная инфекция — актуальная проблема практического здравоохранения, вследствие своей широкой распространенности, влияния на репродуктивное здоровье мужчин и женщин, способность хламидий поражать не только урогенитальный тракт, но и костно-суставную, нервную и сердечно-сосудистую системы человека. Также хламидии нередко способствуют увеличению восприимчивости организма к вирусным инфекциям и формированию патогенных микробиоценозов половых путей.

Хламидии существуют в виде большого количества серологических групп, в пределах которых возбудитель может отличаться не только вирулентностью, но и тропностью к определенным клеткам-мишеням.

В Республике Беларусь налажены молекулярно-генетические методы, которые позволяют идентифицировать различные генетические варианты возбудителя для проведения мониторинга за циркуляцией различных штаммов и геноваров. В целом следует отметить, что в нашей стране циркулируют преимущественно геноварианты, как и в странах Европы (генотипы E, F и G).

Если говорить о «мутантных формах» хламидий (не имеющих мутации в участках генома, служащих мишенью для ПЦР-метода), то таких форм в настоящее время в Беларусь невелико (не более 3—4 %).

Одним из возможных быстрых тестов для определения мутантных форм хламидий является окрашивание специфических внутрицитоплазматических включений (репликативных комплексов) иодидом калия. В ходе цикла развития хламидии накапливают гликоген во включениях, который может быть детектирован биохимическим тестом. Геноварианты хламидий, имеющие мутации в участке генома, не накапливают гликоген во включениях.

Еще один важный аспект в репродукции хламидий — это сложность этапов деления и, главное, дифференцировки возбудителя внутри включений. Как показали наши исследования, механизм деления хламидий ассиметричен и отличается от классического деления других грамотрицательных бактерий. В исследованиях, проведенных с использованием электронной микроскопии, мы наблюдали различные типы деления возбудителя: почкование, множественную фрагментацию внутренней части матрикса, эндоспоруляцию и др. Такие различные механизмы опосредуют персистенцию хламидий и способность уклоняться от иммунологического надзора.

Одной из возможностей детектировать возбудитель при персистентной форме инфекции является использование биочиповых технологий. Разработанные на базе Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья биочипы, содержащие детерминанты к поверхностным рецепторам хламидий, позволили иммобилизовать на твердую поверхность различные морфовары и дать их ультраструктурную и наноскопическую характеристику. Впервые описаны мелкие спороподобные морфовары *Chlamydia trachomatis* и рассчитан коэффициент жесткости поверхности этих частиц.

В настоящее время верификация хламидийной инфекции основывается на инструкции по лабораторной диагностике, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь. На базе РНПЦ гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья проводится достаточно широкий спектр лабораторных исследований, в том числе используется высокотехнологический метод — выделение возбудителей в культуре клеток McCoy. Метод позволяет выявлять возбудителя на уровне единичных клеток, а также оценивать жизнеспособность и репродуктивные свойства патогена. Кроме того, он может быть использован для оценки фенотипической устойчивости хламидий при стандартной панели антибиотиков. Данный метод обладает высокими чувствительностью (95 %) и специфичностью (95 %) и широко востребован для оказания платных медицинских услуг, даже в случае наличия персистентной формы инфекции. Также в лаборатории используется разработанная отечественная ПЦР тест-система, направленная на детекцию как последовательности криптической плазмиды, так и хромосомного гена хламидий. Это дополнительно повышает чувствительность и специфичность метода лабораторной диагностики хламидийной инфекции.

Резистентность хламидий в настоящее время определяется как генотипическими, так и фенотипическими методами. Чаще всего для лечения используются макролиды, фторхинолоны и тетрациклины. Наши исследования показывают, что хламидии



А. А. Гаврусев, А. Н. Астахонок

чаще всего имеют резистентность к тетрациклинам за счет мутаций в гене *rpoB* (значительно реже выявляются мутации в генах *23S* рРНК, *rplD*, *rplV*); к фторхинолонам — в результате мутации в генах *gyrA*, *parC* и *ygeD*.

Андрей Александрович Гаврусев, доцент кафедры урологии с курсом повышения квалификации и переподготовки БГМУ, кандидат медицинских наук, отметил главные нюансы относительно лечения пациентов с инфекционными заболеваниями, которые приводят к реактивным артритам:

— Уролог — тот специалист, с которым большинство пациентов с хламидийной инфекцией, и не только с хламидийной, должны встречаться в первую очередь, так как все же «входные ворота» инфекции — это в большинстве случаев уретра. И это не только контактный путь, но и самозаражение, когда инфекция может мигрировать из других биотопов человеческого организма: и из конъюнктивы глаз, и из шейки матки. Кроме того, есть еще и внутриутробный путь заражения, и перинатальный путь. Поэтому, когда пациенты приходят к урологу, многие из них заблуждаются и убеждены, что не могут быть заражены. Некоторые врачи могут отчасти поверить словам пациентов, но когда при сборе анамнеза уточняются конкретные детали, означающие хоть малейшую вероятность присутствия инфекции в организме, картина становится более ясной, наталкивая на мысль, что проблема могла появиться после первого полового контакта или даже с момента рождения.

Диагностика заболевания зачастую затруднена. По данным литературы, 80 % хламидийной и других инфекций имеют бессимптомное или малосимптомное течение.

Часто малосимптомные формы обнаруживаются у людей среднего возраста, когда неспецифические симптомы прекращаются или, становясь привычным состоянием, забываются, болезнь перетекает в хроническую форму и дает осложнения со стороны других органов. У мужчин это, к примеру, простатит, эпидидимит, у женщин — одно из серьезнейших заболеваний — воспаление органов малого таза.

Реактивный артрит как осложнение хламидийной инфекции, по разным данным литературы, встречается у 10—15 % инфицированных пациентов. Такие пациенты проходят лечение у ревматолога, но в обязательном порядке они должны быть проконсультированы и у уролога, поскольку почти всегда артрит сопровождается простатитом.

Хламидийная и другие хронические инфекции урогенитального тракта являются также важнейшей причиной бесплодия у мужчин. Во многих случаях пациенты с недиагностированным хламидиозом вынуждены прибегать к методам ЭКО, которые не всегда бывают успешными. Правильная диагностика и лечение инфекции полового тракта может помочь в этих случаях.

Какие рекомендации может дать уролог при диагностике этих заболеваний? Во-первых, тщательно собирать анамнез. Когда-то мы проводили исследования, даже выпустили инструкцию по диагностике и лечению хронического уретропростатита, который может быть одним из следствий заражения хламидиозом. Симптомы, которые сопутствуют уретропростатиту, должен помнить каждый врач и заострять на них внимание. Например, многие мужчины жалуются на покраснение кожи на головке полового члена, незначительные трещины, сухость, раздражение. И, казалось бы, все это не доставляет серьезного дискомфорта, можно воспринять как неправильную гигиену или другие внешние факторы. Некоторых беспокоят незначительные кровотечения из прямой кишки, дисбактериоз, геморрой. Пациент попадает в руки некомпетентного врача или занимается самолечением, пропивая «легкий» курс антибиотиков, снижая симптоматику. Через время проблема возвращается и рецидивирует все чаще. Врач во время беседы с пациентом всегда должен уделять внимание здоровью партнерши, уточнять наличие у нее гинекологической и урологической патологии, такой как воспалительные заболевания половых органов, кандидозы, хронические циститы.

Такой метод диагностики, как ПЦР, с точки зрения практического врача-уролога хорош при «свежих» инфекциях у молодых пациентов, у которых имеются признаки уретрита. После приема антибиотиков, с течением времени инфекция приобретает торпидный характер, возбудители переходят в атипичную, метаболически малоактивную форму, которую выявить стандартными методами очень сложно. Одним из важных признаков недиагностированной инфекции является наличие повышенного количества лейкоцитов в мазке или секрете простаты и отрицательные результаты ПЦР. Большой ошибкой врача является проведение в данных случаях стандартного бактериологического посева и назначение антибиотиков по его результату. Выделенный при этом какой-нибудь стафилококк или энтерококк не является причиной заболевания. В таких случаях необходимо применять метод посева на культуру клеток, например McCoу, которая позволяет определить не только хламидийную, но и вирусную, трихомонадную и другие инфекции, часто сочетающиеся между собой. Для эффективной диагностики важно

также исследовать не только мазок из уретры, но и секрет простаты, эякулят, а в некоторых случаях и соскоб из прямой кишки.

Сложной проблемой урологии является также лечение хронических, осложненных форм хламидийной инфекции. Даже длительный курс антибиотиков далеко не всегда эффективен. Возбудители приобретают устойчивость к препаратам, а антибиотики трудно проникают в очаг воспаления, в предстательную железу. Большую роль играют биопленки в тканях пораженного органа. В этой связи многие специалисты и исследователи считают, что необходимо искать альтернативные методы терапии, с применением растительных, иммунных и ферментных препаратов. Введение в клиническую практику таких старых методов местной терапии, как инстилляции уретры, уретроскопия, электрофорез, массаж простаты, могло бы повысить эффективность лечения. Однако для этого необходимо внести изменения в существующие протоколы лечения.

Таким образом, хронические инфекции урогенитального тракта — это мультидисциплинарная проблема. Участие в ее решении врачей лабораторной диагностики, микробиологов, урологов, гинекологов, клинических фармакологов позволит значительно повысить результаты лечения пациентов с данной патологией.

Олег Петрович Кезля, профессор кафедры травматологии БГМУ, доктор медицинских наук, отметил:

— В настоящее время описано более 100 различных форм заболеваний суставов или патологических процессов, при которых артрит является частым, а порой ведущим проявлением. Причиной развития воспалительного процесса в суставе часто становится аутоиммунный процесс в организме, то есть нарушение функционирования иммунной системы, которая начинает воспринимать собственные ткани как чужеродные и повреждать их. Этиология некоторых тяжелых воспалительных суставных заболеваний (например, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилоартрита) до сих пор изучена недостаточно.

Конечно, нередкая причина заболевания — инфекция. Попадая в сустав, возбудители начинают активно размножаться, выделяя токсичные продукты жизнедеятельности и провоцируя развитие воспаления. Реактивный артрит — воспалительное заболевание суставов, которое развивается после острой кишечной или урогенитальной инфекции, как правило, у лиц с генетической предрасположенностью. Заболевание, на мой взгляд, на данный момент мало изучено. Его особенность заключается в том, что он не только запускается, но и поддерживается инфекциями. Большую роль в развитии болезни играет также наследственная предрасположенность.

Также необходимо различать реактивный и инфекционный артриты. Возбудители реактивных артритов практически не способны вызывать септическую инфекцию, трансформация реактивного артрита в сепсис практически исключена. В то время как инфекционный артрит перетекает в сепсис достаточно часто и представляет собой серьезную угрозу жизни пациента.

Я реже встречался с данными формами заболевания, так как основным методом исследования считал ПЦР. После сегодняшней встречи мой взгляд на диагностику изменится однозначно.

Да, действительно, в наше время многие специалисты-травматологи забыли об анамнезе, истории болезни, то, с чего все начиналось, и лечат постфактум. А если быть точнее, прибегают к конечному методу — операции по замене сустава. Ведь так быстрее и проще, чем искать истину.

Конечно, это не означает, что молекулярные, молекулярно-генетические методы диагностики нужны абсолютно всем, но если имеются предпосылки, то это вполне может стать решением запутанной проблемы.

Также стоит разделять понятия экстренной и плановой травматологии. Во втором случае есть реальный шанс докопаться до истины, отыскать причину развития и, сделав операцию, минимизировать шансы на вторичное вмешательство.

Часто случалось, что, проведя первичное обследование, врачи не обнаруживали реальный корень проблемы. Но если удалось узнать причину реактивного артрита, то большая доля приходилась именно на хламидийную инфекцию.

Самый главный метод борьбы с распространением реактивных артритов — правильная профилактика. Особенно актуально это будет для спортсменов, так как они и так находятся в зоне риска развития артроза, ибо тренировки дают колоссальную нагрузку на суставы. Думаю, стоит и в школах, и в других учреждениях образования рассказывать об этой проблеме, о последствиях принятия необдуманных решений.

Протезирование на сегодня не проблема. Но если есть малейший шанс не воспользоваться этой крайней мерой, то почему бы не отправиться на консультацию к хорошему, грамотному травматологу, а если появится необходимость, то и к ревматологу.

О диагностике и лечении реактивного артрита говорила также **Ирина Аркадьевна Варонько**, доцент кафедры внутренних болезней, кардиологии и ревматологии с курсом повышения квалификации и переподготовки БГМУ, кандидат медицинских наук:

— Реактивный артрит — это заболевание суставов, которое напрямую не связано с наличием инфекционного агента в полости сустава, хотя на сегодня и этот вопрос дискутируется.

Болеют в основном молодые работоспособные мужчины. Также известно, что реактивный артрит чаще развивается у носителей HLA-B27 и у пациентов с анамнезом спондилоартритов в семье. Заболеванию больше подвержена белая раса.

Реактивный артрит является болезнью с возможными внесуставными проявлениями, не связанными с поражением опорно-двигательного аппарата. Клиническая картина: симптомы периферического олигоартрита острого, подострого или хронического течения с преимущественным поражением суставов нижних конечностей, энтезитов различной локализации и/или вовлечения в процесс суставов позвоночника с развитием или без развития сакроилеита.

К моменту развития артрита инфекционные триггерные агенты могут вообще не определяться. Артрит развивается чаще при нетяжелых, стертых, бессимптомных формах инфекции.

Есть несколько видов инфекционных агентов, являющихся триггерными агентами при реактивном артрите, определенных и возможных. Первые — *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni* и *Schigella flexneri*; вторые — *Clostridium difficile*, *Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*.



А. Г. Захаренко

Chlamydia trachomatis — один из наиболее распространенных инфекционных агентов, вызывающих реактивный артрит. Он является облигатным внутриклеточным грамотрицательным патогеном и выступает в качестве основного триггера реактивных артритов, ассоциированных с мочеполовой инфекцией.

Существенных отличий в клинических проявлениях постэнтероколитической и урогенитальной форм обычно не наблюдается. Заболевание начинается после кишечной или мочеполовой инфекции. От момента заражения до появления первых симптомов может проходить от 3 сут. до 3 мес.

Терапия заключается в санации очага инфекции кишечника, урогенитального тракта, контроле воспалительного суставного синдрома и реабилитации пациентов. Такие меры могут сохранить функциональность опорно-двигательного аппарата.

Антибактериальная терапия предусматривает использование оптимальных терапевтических доз макролидов, тетрациклинов и фторхинолонов длительностью не менее 1 мес. При неэффективности назначается второй курс, но при этом учитывается эффект ранее применяемых антибактериальных препаратов.

Такие методы вполне могут привести к выздоровлению или ремиссии хронически текущего суставного синдрома и улучшению прогноза лечения заболевания.

Завершил череду выступлений **А. Г. Захаренко**:

— 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 примерно с одинаковой частотой (0,5—1,2 %). В группе спондилоартропатий выделяется реактивный артрит, который развивается у 1—3 % пациентов, страдавших уретритами. Во всем мире увеличивается заболеваемость населения реактивным артритом, особен-

но среди лиц молодого возраста. В настоящее время в ревматологических стационарах пациенты с реактивным артритом 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 в Республике Беларусь.

Сложности в достижении консенсуса по вопросам определения болезни и диагностических исследований при реактивных артритах были отражены в опубликованных результатах дискуссии на основе опросника, подготовленного к IV 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 7—10 днями антибактериальной терапии, порой без учета чувствительности, не отдавая отчета, что мы имеем дело с осложненным хламидиозом. До сих пор не определены оптимальные сроки терапии для различных форм и видов течения реактивных артропатий. Вследствие этого мы сталкиваемся только с хронизацией процесса.

Для лечения суставного синдрома беспорядочно применяются глюкокортикостероиды, осложняя лечение инфекции, являющейся причиной патологии. Не определено место длительно действующих базисных противовоспалительных препаратов. Таким образом, реактивные хламидий-индуцированные артропатии — актуальная, мало разработанная проблема современной ревматологии.

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).

В настоящее время реактивные артриты рассматривают как вариант иммунного ответа на инфекционный агент в мочеполовом тракте или кишечнике в результате определенной иммунологической расположенности — наличия HLA-B27 антигена 1-го класса главного комплекса гистосовместимости человека.

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 такими факторами, как: особенности возбудителя, уникальный цикл развития, существование персистентных форм; использование лекарственных препаратов, хорошо проникающих в клетку и действующих только на хламидийные частицы; изменение клеточного и гуморального иммунитета; не до конца раскрытые механизмы развития хронических, персистирующих форм болезни.

Неэффективная антибиотикотерапия может быть обусловлена разными причинами: наличием микст-инфекции, возможными дисбиотическими нарушениями микробиоценоза слизистых оболочек, 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. Специалисты предлагают различные сроки антибиотикотерапии: от 2 нед. до 6 мес. При этом неизвестно, пользоваться ли монотерапией или предпочесть частую смену антибиотиков. На сегодняшний день ревматологи в назначении схем лечения ориентируются на гинекологов и урологов, часто применяющих параллельное назначение двух антибактериальных препаратов, порой усугубляющих побочные действия друг друга. Количество лекарственных препаратов, рекомендуемых пациенту, может увеличиваться до избыточного, преследуя цель 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 значительно дольше и тяжелее. Не уделяется должного внимания лечению половых партнеров.

После заражения человека хламидиями уже через 1—2 мес. они при помощи моноцитов разносятся из урогенитального тракта по всему организму. Излюбленная локализация их паразитирования — интима крупных сосудов, эндокард, суставы, слизистые оболочки различных органов, ретикуло-эндотелиальная система. Хроническая форма хламидиоза и болезни Рейтера — генерализованная инфекция! Курс лечения антибиотиками длительный.

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 сут. после введения его однократной дозы. Согласно рекомендациям Центра по контролю и профилактике заболеваний

(США), эта схема рекомендуется при лечении подтвержденных хламидийных и негенококковых уретритов 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 отсутствуют. 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 (по 0,5 г 4 раза в сутки в течение 7 сут.) при урогенитальных инфекциях хламидийной этиологии (или негенококковых уретритах 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 непримлемы при хронических, генерализованных у больных с хламидий-индуцированными реактивными артропатиями.

Целесообразность и эффективность длительных схем применения азитромицина (сумамед) 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-е, 7-е и 14-е сут. лечения) обеспечил эрадикацию хламидий у 32 (91,4 %) из 35 мужчин с хламидийным уретритом. При применении сумамеда непрерывно в течение 5 сут. (1,0 г в 1-е сут. и 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 сут. обеспечивал эрадикацию у 24 (85,1 %) из 28 пациентов, а джозамицин в суточной дозе 1,5 г в три приема в течение 14 сут. — у 27 (90 %) из 30 пациентов. У женщин трехкратное введение сумамеда (по 1,0 г 1 раз в неделю) обеспечивало эрадикацию возбудителя в 94,0 % случаев при осложненном урогенитальном хламидиозе при хорошей переносимости препарата во всех случаях.

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

- макролиды (klarитромицин, азитромицин, джозамицин, эритромицин, спирамицин);
- тетрациклины (доксциклина моногидрат, доксициклина гидрохлорид, доксициклина гиклат);
- фторхинолоны (офлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин);
- анзамицины (рифампицин, рифалазин);
- линкозамиды (клиндамицин);
- амфениколы (хлорамфеникол, тиамфеникол);
- ко-тримоксазол.

Как и все остальные представители семейства, *Chlamydiae* чувствительна к четырем группам препаратов: макролидам, фторхинолонам, тетрациклинам и рифампицину, которые реализуют свои эффекты внутри клетки. Бактерия устойчива к пенициллинам и сульфониламидам. 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 *Chlamydia 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 хламидий к тому или иному лекарственному препарату судят на основании минимальной ингибирующей концентрации и минимальной бактерицидной или хламидиацидной концентрации, 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 ми-

кроба 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 *Chlamydophila pneumoniae* к кларитромицину, грепафлоксацину, левофлоксацину, ципрофлоксацину, флуритромицину и тиамфеникола глицинатацетилцистеинату (ТГА), полученную у микроорганизма *in vitro*, наибольшая чувствительность отмечается к кларитромицину, ТГА (флуимуцил-антибиотик), флуритромицину, грепафлоксацину, левофлоксацину, наименьшая — к ципрофлоксацину. Н. 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 M. Donati и соавт., чувствительность возбудителя к моксифлоксацину выше, чем к азитромицину и миноциклину. Проблема антибактериальной терапии инфекции *Chlamydophila pneumoniae*, ассоциированной с ревматической патологией, практически не изучена. Согласно единственному проспективному рандомизированному двойному слепому плацебоконтролируемому исследованию, проведенному J. D. Carter и соавт., 6-месячный курс комбинированной терапии рифампицином 300 мг в сутки и доксициклином 100 мг 2 раза в сутки или азитромицином 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 сут., затем по 500 мг дважды в неделю у пациентов с реактивными артритом, индуцированными *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydophila pneumoniae*, оказался эффективным в элиминации обоих патогенов. Хороший ответ на терапию отмечен у 63 % пациентов против 22 % в контрольной группе. Полная ремиссия достигнута в 20 % случаев против 0 % в группе, получавшей плацебо. После курса антибиотикотерапии образцы семенной жидкости 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 двух комбинаций совместное назначение азитромицина и рифампицина наиболее предпочтительно. Таким образом, длительная комбинированная терапия артритов, индуцированных инфекцией *Chlamydophila pneumoniae*, с применением комбинаций указанных препаратов открывает более радужные перспективы в лечении данных заболеваний (Сорока Н.Ф., Шаруба С. В. Инфекция *Chlamydophila pneumoniae* при ревматических заболеваниях. Здравоохранение. 2015. № 10. С. 69—78).

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

терапии — использование протеолитических ферментов. Они способны оказывать фибринолитическое и противовоспалительное действие, иммуномодулирующее и вторично анальгезирующее действие (Насонова В. А. и соавт., 2003; Репина М. А., Кнорринг Г. Ю., 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 (Межевитинова Е. А., 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 сут., назначают трипсин или химотрипсин кристаллический по 10 мг 1 раз в сутки ежедневно внутримышечно. При хорошей переносимости инъекций можно продлить период этиотропной терапии, курс — до 15 введений. Возможно применение гиалуронидазы внутримышечно по 64 ЕД ежедневно или через день, курс — 10—20 инъекций. В настоящее время в Российской Федерации 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, курс — 10—15 сеансов.

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, ликопада и др. Решение о назначении желательно согласовать с иммунологом.

Материал подготовила Д. А. Черная