

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА

А.М.Литвяков, О.В.Сиротко, А.Ю.Пальгуева, А.В.Сергиевич,
А.Ю.Афоница, В.В.Лагутчев, О.К.Мороз

УО «Витебский государственный медицинский университет»,
г.Витебск, Республика Беларусь

Краткосрочные курсы любых известных антибиотиков неэффективны для лечения реактивного артрита, ассоциированного с хламидийной инфекцией. Одним из вариантов патогенетически обоснованной терапии этого заболевания является длительное, 9 месяцев подряд, сочетанное применение антибиотиков из групп ансамицинов (рифампицин) и макролидов (азитромицин).

Ключевые слова: реактивный артрит, Chlamydia trachomatis, рифампицин, азитромицин.

Введение. Если при реактивном артрите (РеА), индуцированным кишечными патогенами, антибиотики применять нецелесообразно, ввиду недоказанности персистенции в суставах/энтезах артритогенных микроорганизмов [1], то при хламидийной этиологии заболевания это абсолютно необходимый компонент лечебного комплекса [2].

Согласно рекомендациям CDC (Center for Diseases Control and Prevention, USA, 2015) по лечению инфекций, передаваемых половым путем, устранение мочеполового хламидиоза обеспечивает краткосрочная терапия одним из антибиотиков, относящихся к группам макролидов, тетрациклинов, фторхинолонов, пенициллинов [3]. Однократный прием внутрь 1 газитромицина или 7-дневный курс перорального лечения доксициклином по 100мг два раза в сутки считаются достаточными для излечения 97-98% случаев неосложненной хламидийной инфекции [4]. Однако, даже продленная до 3-9 месяцев монотерапия любым из рекомендованных CDC антибиотиков, непригодна для эрадикации системной хламидийной инфекции, инициирующей и поддерживающей РеА [5, 6]. Такое лечение не убивает хламидий, но подавляет их способность формировать контагиозные элементарные тела, чем и достигается позитивный клинический и социальный эффект – прекращение распространения инфекции между людьми при половых контактах. Все применяемые в клинической практике противохламидийные антибиотики, в том числе, азитромицин и другие макролиды [7], тетрациклины [8], фторхинолоны [26], пенициллины [9], сульфаниламиды [10] оказались мощными индукторами перехода хламидий в особую, «аберрантную» форму существования – персистирующие ретикулярные тела, имеющие ограниченную транскрипционную и метаболическую активность, измененную антигенную структуру. В таком состоянии хламидии остаются жизнеспособными до 3-4 и более лет, нередко с сохранением потенциала реактивации, обеспечивающего восста-

новление контагиозной инфицированности эпителия мочеполового тракта [11, 12]. Почти у каждого четвертого пациента в течение 2 лет после проведенной антибактериальной терапии, обеспечившей бактериологически верифицированное устранение патогена из мочеполового тракта, могут возникать спонтанные рецидивы урогенитальной инфекции тем же, исходным генотипом *C.trachomatis*, вызвавшим первичное заражение пациента [13, 14].

Эрадикация облигатного внутриклеточного патогена *M.tuberculosis*, способного вызывать патогенетически сходный с хламидийным реактивный артрит Понсе [15], также не может обеспечиваться как краткосрочным, так и длительным, многомесячным применением только одного антибиотика [16]. Сходство внутриклеточных *M.tuberculosis* и *C.trachomatis* в способности эффективно уклоняться от действия повреждающих факторов, в том числе и антибактериальных препаратов, может быть связано с генетической родственностью факторов патогенности у обоих микроорганизмов. Из 194 транскрипционно активных генов *M.tuberculosis*, обеспечивающих внутриклеточную персистенцию этой бактерии, 64 гена являются ортологами генов, поддерживающих длительную внутриклеточную персистенцию *C.trachomatis* [17]. Поэтому, как и при лечении туберкулеза, эффективной эрадикации персистирующей хламидийной инфекции, поддерживающей РеА, можно ожидать только при применении продолжительной поликомпонентной антибиотикотерапии.

Кроме наследуемого HLA-вариантного мозаичного иммунодефицита, возникновению РеА способствуют генетически независимые факторы, влияющие на иммунную реактивность, в том числе, некоторые хронические вирусные инфекции. В Южной Африке, где распространенность HLA-B27 чрезвычайно низка – менее чем у 1% населения, РеА был редким заболеванием, но, вслед за эпидемией в этом регионе ВИЧ, резко увеличилась и заболеваемость РеА [27].

Приведенная выше аргументация показывает, что эффективная антибактериальная терапия РеА, ассоциированного с персистирующей хламидийной инфекцией, должна быть длительной, не менее 6-9 месяцев, а применяемые препараты должны обладать еще и противовирусным эффектом. Такими свойствами обладают антибиотики из группы ансамицинов, которые являются ингибиторами β -субъединицы ДНК-зависимой РНК-полимеразы бактерий, некоторых вирусов, а также митохондрий эукариотических клеток. Все члены группы ансамицинов (ansamycins), в которую входят рифампицин, рифампин (rifampin), рифабутин (rifabutin), рифапентин (rifapentine), рифалазил (rifalazil), целенаправленно разрабатывавшиеся, в первую очередь, для увеличения эффективности лечения туберкулеза, обладают исключительно высоким антибактериальным потенциалом и по отношению к *Chlamydia* [18,19]. Быстрое появление нечувствительности к рифампицину в экспериментах *in vitro* вызвало сомнение в целесообразности широкого применения этого препарата для монотерапии хламидийных инфекций [20], хотя ни о каких признаках появления резистентности *S.trachomatis* к рифампицину в естественных клинических условиях не сообщалось [21]. Возможно, потому, что мутации в генетических позициях, ответственных за чувствительность к ингибирующему действию рифампицина, вызывают нарушения общей эффективности иницирования транскрипции ДНК, что оказывает негативный эффект на физиологические свойства бактерий, ограничивая их способность к выживанию в естественных условиях по сравнению с немутантными штаммами [20]. Рифалазил – один из новых препаратов из группы ансамицинов, обладает существенно менее выраженной способностью к селекции ансамицин-резистентных мутантов *S.trachomatis*. Даже сверхрезистентные к рифампицину штаммы *S.trachomatis* (MIC > 512мг/мл), содержащие до трех изменений в кодонах groV гена, продолжают сохранять высокую чувствительность к рифалазилу (MIC <0.064µg/ml) [22].

Не обнаруживалось признаков появления резистентности к рифампицину, если инфицированные *S.trachomatis* клетки инкубировались в среде, содержащей одновременно рифампин и азитромицин. Такое сочетание антибиотиков оказалось более эффективным, чем один азитромицин или рифампин в подавлении трансляции хламидийной рРНК с последующей ингибированием синтеза бактериальных протеинов, в том числе бактериальных белков теплового шока группы HSP60 (GroEL) и MOMP [18]. Добавление тетрациклина к рифампицину также надежно блокирует механизмы селекции рифампин-резистентных мутантов

S.trachomatis в клеточных культурах, а совокупный ингибирующий эффект на формирование хламидийных внутриклеточных включений оказывался существенно выше, чем у каждого из этих антибиотиков [23]. Комбинация азитромицина с рифампином или доксициклином существенно увеличивает глубину подавления жизнедеятельности хламидий *in vivo* [24]. При комбинированном применении рифампицина с макролидами или тетрациклинами не только надежно блокируются механизмы селекции резистентных к антибиотикам мутантов *Chlamydia*, но и существенно повышается их совокупный ингибирующий эффект на формирование хламидийных внутриклеточных включений и подавление синтеза иммуногенных бактериальных белков теплового шока [25].

В настоящее время получены убедительные доказательства клинической эффективности комбинированной пролонгированной антибактериальной терапии хронического хламидийного РеА с использованием рифампицина в комбинации с азитромицином или доксициклином: а) ежедневный пероральный прием 500мг азитромицина в течение первых 5 дней с последующим переходом на однократный прием 500мг азитромицина дважды в неделю в сочетании с ежедневным пероральным приемом 300мг рифампицина в течение 6 месяцев; б) ежедневный пероральный прием доксициклина по 100мг дважды в день и ежедневный однократный прием 300мг рифампицина 6 месяцев подряд [1,2]. Такое лечение позволяло получить положительный клинический эффект у 63% пациентов с хламидийным РеА [2].

Результаты и их обсуждение. В течение последних 8 лет (с 2008г.) мы накапливаем собственный опыт сочетанного использования рифампицина и азитромицина для лечения РеА, ассоциированного с хламидийной инфекцией. Применялась методика, по ряду параметров сходная с опубликованной J.D.Carter [1,2]. Пациенты с впервые выявленным и/или рецидивирующим РеА и ПЦР-верифицированной хламидийной мочеполовой инфекцией получали перорально азитромицин по 1000мг ежедневно в течение первых двух дней и, затем, по 500мг дважды в неделю, а со второго дня перорально 450мг рифампицина ежедневно в один прием. Продолжительность лечения 9 месяцев. У 94 из 96 (97,9%) пациентов с первично диагностированным РеА, ассоциированным с хламидийной инфекцией, пролеченных по описанной выше технологии, в течение 3 лет наблюдения не было рецидивов артрита. У 60 из 67 (89,6%) пациентов с хроническим рецидивирующим РеА после проведенного лечения в течение 3 лет наблюдения отсутствовали рецидивы обострения РеА, не выявлялась негативная рентгенологичес-

кая и МРТ-контролируемая динамика изменений суставов и энтезов, возникших до начала лечения. Во всех случаях после лечения по данным ПЦР-диагностики отсутствовал урогенитальный хламидиоз. Ни у одного из пациентов в процессе лечения и по его окончании не возникали какие-либо побочные эффекты, требующие отмены или изменения дозировки антибактериальной терапии.

Заключение. Таким образом, патогенетически обоснованная, сходная по длительности с противотуберкулезной терапией, методология лечения хламидийного РеА комбинацией двух антибиотиков из групп ансамицинов (рифампицин) и макролидов (азитромицин) позволяет получать обнадеживающие позитивные результаты. Возможный путь ее усовершенствования может заключаться в замене рифампицина более совершенным препаратом – рифалазилом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Carter, J.D. Treating reactive arthritis: insights for the clinician / J.D. Carter // *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. - 2010. - Vol. 2. - P. 45.
2. Combination Antibiotics as a Treatment for Chronic Chlamydia-Induced Reactive Arthritis / J.D. Carter [et al.] // *Arthritis Rheum*. - 2010. - Vol. 62, No. 5. - P. 1298–1307.
3. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015 // *MMWR Recomm Rep*. - 2015. - Vol. 64. - No. 3. - P. 1-140.
4. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections / Lanjouw E. [et al.] // *Int J STD AIDS*. - 2016. - Vol. 27, №5. - P. 333-348.
5. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis / K. Laasila [et al.] // *Ann. Rheum. Dis*. - 2003. - Vol. 62. P. 655-658.
6. Comparing 10-day and 4-month doxycycline courses for treatment of Chlamydia trachomatis-reactive arthritis: a prospective, double-blind trial / N. Putschky [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases* - 2006. - Vol. 65. - P. 1521-1524.
7. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study / T. K. Kvien [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases* - 2004. - Vol. 63. - P.1113-1119.
8. Mpiga, P. Effects of sustained antibiotic bactericidal treatment on Chlamydia trachomatis-infected epithelial-like cells (HeLa) and monocyte-like cells (THP-1 and U-937) / P. Mpiga, M. Ravaoarino // *Int J Antimicrob Agents*. - 2006. - Vol. 27, №4. - P. 316-324.
9. The effect of penicillin on Chlamydia trachomatis DNA replication / P.R. Lambden [et al.] // *Microbiology* - 2006. - Vol. 152. - P. 2573-2578.
10. Hammerschlag, M. R. Ultrastructural analysis of the effect of trimethoprim and sulphamethoxazole on the development of Chlamydia trachomatis in cell culture / M.R. Hammerschlag, J.C. Vuletin // *J. Antimicrob. Chemother.* - 1985. - Vol. 15. - P. 209-217.
11. Mpiga, P. Chlamydia trachomatis persistence: An update / P. Mpiga, M. Ravaoarino // *Microbiological Research*. - 2006. - Vol. 161, Iss. 1. - P. 9-19.
12. Ultrastructural Study of Chlamydia pneumoniae in a Continuous-Infection Model / A. Kutlin [et al.] // *Journal of Clinical Microbiology* - 2001. - Vol. 39, №10. - P. 3721-3723.
13. Evidence for long term cervical persistence of chlamydia trachomatis by omp1 genotyping / D. Dean [et al.] // *J. Infect. Dis*. - 2000. - Vol. 182. - P. 909–916.
14. Chlamydia Persistence: beyond the Biphasic Paradigm / R.J. Hogan [et al.] // *Infection and Immunity*. - 2004. - Vol. 72, No. 4. - P. 1843-1855.
15. Poncet's disease: reactive arthritis accompanying tuberculosis. Two case reports and a review of the literature / E.J.A. Kroot [et al.] // *Rheumatology*. - 2007. - Vol. 46, No. 3. - P. 484-489.
16. Preventing drug-resistant tuberculosis with a fixed dose combination of isoniazid and rifampin / T. S. Moulding [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. - 2004. - Vol. 8. - P. 743-748.
17. Synovial Chlamydia trachomatis up regulates expression of a panel of genes similar to that transcribed by Mycobacterium tuberculosis during persistent infection / H.C. Gйrard [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2006. - Vol. 65. - P. 321-32.
18. Effect of ofazithromycin and rifampin on Chlamydia trachomatis infection in vitro / U. Dreses-Werringloer [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother*. - 2001. - Vol. 45. P. 3001-3008.
19. Development potential of rifalazil / D.M. Rothstein [et al.] // *Expert Opin. Investig. Drugs*. - 2003. - Vol. 12. - P. 255-271.
20. Binet, R. Frequency of Spontaneous Mutations That Confer Antibiotic Resistance in Chlamydia spp / R. Binet, A.T. Maurelli // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. - 2005. - Vol. 49, No. 7. - P. 2865-2873.
21. Emergence of Resistance to Rifampin and Rifalazil in Chlamydia pneumoniae and Chlamydia trachomatis / A. Kutlin [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. - 2005. - Vol. 49, No. 3. - P. 903-907.
22. Rifampin-Resistant RNA Polymerase Mutants of Chlamydia trachomatis Remain Susceptible to the Ansamycin Rifalazil / R.J. Suchland [et al.] // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* - 2005. - Vol. 49, No. 3. - P. 1120-1126.
23. In vitro activity of rifamycins alone and in combination with other antibiotics against Chlamydia trachomatis / R.B. Jones [et al.] // *Rev. Infect. Dis*. - 1983. - Vol. 5, Suppl. 3. - P. 556-561.
24. Wolf, K. Effect of Azithromycin plus Rifampin versus That of Azithromycin Alone on the Eradication of Chlamydia pneumoniae from Lung Tissue in Experimental Pneumonitis / Wolf, K., Malinverni R. / *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. - 1999. - Vol. 43, No. 6. - P. 1491-1493.
25. Antimicrobial treatment for Chlamydia induced reactive arthritis / Carter J.D. [et al.] // *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2005;64:512-513.
26. Effect of Prolonged Treatment with Azithromycin, Clarithromycin, or Levofloxacin on Chlamydia pneumoniae in a Continuous-Infection Model / A. Kutlin [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother*. - 2002. - Vol. 46. - P. 409-412.
27. Spondyloarthropathies in sub-Saharan Africa. / M. Mijiyawa [et al.] // *Curr. Opin. Rheumatol*. - 2000. - Vol. 12. - P. 281-286.