

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Хламидийная инфекция при ревматических заболеваниях

С.В.Шубин, М.М.Урумова, Э.Р.Агабабова, В.Р.Мартынова*, Н.И.Колкова*, Е.Ю.Моргунова*,
С.А.Сергиенко*, Ю.А.Олюнин, С.И.Солдатова.

ГУ Институт ревматологии РАМН, г. Москва (115522, г. Москва, Каширское шоссе, 34а.,

ГУ Институт эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи РАМН*, г. Москва

Резюме

Методом выделения в культуре клеток McCoу были исследованы биоптаты синовиальной оболочки, полученные при артроскопии коленных (37 случаев) и плечевого сустава (1 случай) от больных реактивным урогенным артритом (n=19), анкилозирующим спондилитом (n=3), недифференцированным спондилоартритом (n=4), псориатическим артритом (n=4) и ревматоидным артритом (n=8) с целью выделения жизнеспособных *Ch. trachomatis*. Хламидии были выделены из синовиальной ткани в 16 из 38 исследованных биоптатов при всех нозологических формах артрита, кроме анкилозирующего спондилита. В большинстве случаев выделение хламидий из синовиальной ткани совпадало с наличием урогенитального хламидиоза.

Ключевые слова: *Chlamydia trachomatis*, синовиальная ткань, артроскопия, ревматические заболевания.

В 70-х годах прошлого века в ревматологии появился термин «реактивный артрит» (ReA). Реактивными артритами предлагалось называть воспалительные заболевания суставов, которые возникают в тесной хронологической связи с какой-либо экстраартикулярной инфекцией, причем подразумевалось, что ни микробы, ни их антигены не обнаруживаются в полости сустава. Допускалось, однако, что с совершенствованием методов исследований, возможно, последнее утверждение будет пересмотрено. И действительно, вскоре появились первые сообщения о том, что при реактивных артритах, ассоциированных с хламидийной инфекцией, этот микроб может быть обнаружен не только в урогенитальном очаге, но и в полости сустава [1,6,15]. В результате этих исследований были получены 3 лабораторных штамма хламидий, которые имели некоторые биологические отличия от штаммов, выделенных ранее при урогенитальном хламидиозе [7].

Хламидии – облигатные внутриклеточные пато-

генные грамотрицательные бактерии, вызывающие различные заболевания человека, животных и птиц. Нормальный цикл развития хламидий обычно продолжается 48–72 часа. При этом хламидии преобразуются из инфекционных элементарных тел (ЭТ) в вегетативную форму – внутриклеточные ретикулярные тельца и далее вновь образуют инфекционные ЭТ, которые внедряются в окружающие клетки хозяина, продолжая инфекционный процесс. В ряде случаев при воздействии различных факторов естественный цикл развития хламидий нарушается и появляются структуры, напоминающие L-формы других бактерий, что приводит к возникновению персистентной хламидийной инфекции. При этом хламидии существуют внутри клеток хозяина, но их рост, деление и дифференциация в ЭТ задерживаются. Это приводит к скрытому (персистентному) состоянию инфекции. Диагностика таких форм инфекции весьма затруднена. Культуральные методы диагностики в таких случаях, как правило, дают отрицательные результаты. Ограниченная метаболическая активность влияет на биохимические и антигенные характеристики микроорганизма, но он сохраняет способность возобновлять активный рост и процесс реорганизации в инфекционные формы. Необходимо отметить, что

Адрес: 115522 Москва, Каширское шоссе, 34а,
ГУ Институт ревматологии РАМН
Тел/факс: 8-499-614-44-54

в состоянии персистенции хламидии совершенно нечувствительны к воздействию антибиотиков.

В 1990-х годах при внедрении методик полимеразной (ПЦР) и лигазной (ЛЦР) цепных реакций для идентификации микробных антигенов в различных биологических средах было показано, что в синовиальной жидкости и синовиальной оболочке больных РеА и синдромом (болезнью) Рейтера в большей части случаев (до 75%) присутствуют ДНК и/или РНК хламидий [14, 18, 19]. Одновременно было показано, что этот феномен, но со значительно меньшей частотой, отмечается и при других ревматических заболеваниях и даже при исследовании синовиальной оболочки у клинически здоровых лиц [16]. Было также показано, что положительные результаты ПЦР на антигены хламидий выявляются чаще при исследовании синовиальной оболочки, чем синовиальной жидкости. А. Гро и соавт., J. G. Kuipers и соавт. обнаружили возможность поглощения элементарных телец хламидий и сохранения их в моноцитах периферической крови до 14 суток [4, 12]. Этот факт может объяснить гематогенный путь заноса микробов в полость сустава из первичного (урогенитального) очага.

Патогенетическая значимость выявления методами молекулярной гибридизации ДНК или РНК хламидий в суставах остается не доказанной, так как они обнаруживаются при различных суставных заболеваниях и у лиц, не имеющих явной суставной патологии. Кроме того, при использовании ПЦР в полости суставов были обнаружены антигены различных микробов, иногда сразу нескольких, которые, по современным взглядам, не имеют никакого отношения к заболеваниям суставов [10,12]. Остается неясным, может ли иметь какое-либо патогенетическое значение факт присутствия антигенов микробов в полости сустава.

В настоящее время общепризнано, что хламидии являются одним из основных триггеров РеА. Как отмечалось выше, ранее было показано, что их антигены, в частности ДНК, в ряде случаев могут быть обнаружены в синовиальной ткани или синовиальной жидкости при РеА и реже при других суставных заболеваниях и даже в клинически асимптомных суставах [16]. Имеются также немногочисленные сообщения об обнаружении в суставах при РеА жизнеспособных хламидий, но с измененными биологическими свойствами [13]. Возможно, что факт их обнаружения является лишь результатом гематогенного (или лимфогенного) заноса хламидий или их антигенов в полость сустава из уrogenитального очага и это – особенность самой хламидийной инфекции, не относящаяся к патогенезу суставного воспаления. В современной литературе имеются лишь единичные работы, в которых проводится сопоставление результатов микробиологических исследований на хламидийную инфекцию в уrogenитальном тракте и в полости сустава. Также нет сведений о возможности

обнаружения жизнеспособных хламидий в уrogenитальном тракте и синовиальной ткани при различных ревматических заболеваниях. Возможно, что обнаружение хламидий в полости сустава могло бы стать одним из основных диагностических критериев РеА.

В связи с вышеизложенным, нами была поставлена цель: определить частоту выделения жизнеспособных хламидий из синовиальной ткани у больных РеА, анкилозирующим спондилитом (АС), недифференцированной серонегативной спондилоартропатией (НСА), псориатическим артритом (ПСА) и ревматоидным артритом (РА), сопоставить результаты микробиологических исследований на хламидиоз материалов из уrogenитального очага и из полости сустава и определить возможность использования метода выделения хламидий из синовиальной ткани для проведения дифференциального диагноза РеА и других воспалительных заболеваний суставов.

Материал и методы

Критериями включения больных в исследование были: (1) наличие стойкого артрита крупного сустава, как правило, коленного, не купирующегося общепринятой лекарственной терапией (включая повторные внутрисуставные введения глюкокортикоидов – ГК), что являлось показанием для проведения артроскопической синовэктомии; и (2) проведение обследования пациента в отношении уrogenитального хламидиоза.

В исследование включено 38 пациентов, среди них 19 больных РеА, индуцированным *Ch. trachomatis* (*Cl. tr.*) (диагноз устанавливался в соответствии с критериями Э.Р. Агабабовой и соавт. [3]; 3 больных анкилозирующим спондилитом (АС) (диагноз устанавливался в соответствии с модифицированными Нью-Йоркскими критериями [17]; 4 больных неспецифическим спондилоартритом (НСА) (диагноз устанавливался в соответствии с Европейскими критериями спондилоартропатий [10], при условии, что не выполнялись критерии РеА, АС, ПА; у этих пациентов отсутствовали клинические признаки болезни Крона или неспецифического язвенного колита; 4 больных псориатическим артритом (ПА) (диагноз устанавливался в соответствии с критериями Э.Р. Агабабовой и соавт. [2] и 8 больных ревматоидным артритом (РА) (диагноз устанавливался в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов [8].

Общая характеристика больных, включенных в исследование, приведена в табл. 1.

У всех больных РеА дебют заболевания был четко хронологически связан с клинически выраженной (диагностированной урологом и/или гинекологом) уrogenитальной инфекцией, вызванной *Ch. trachomatis*. К моменту включения в настоящее исследование у 3-х больных имелся острый РеА (длительность болезни до 6 мес), у 3-х больных – затяжной РеА (длительность болезни от 6 до 12 мес) и у 13 –

Таблица 1

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ, ВКЛЮЧЕННЫХ В ИССЛЕДОВАНИЕ

Диагноз	Пол		Возраст (годы)	Длительность болезни (годы)	Длительность артрита биопсированного сустава (годы)	Поражение суставов (n)		Поражение суставов (n)		Рентгенологические признаки сакроилита (n, %)	Энтезиты пяточных областей (n, %)	Рентгенологические признаки сакроилита (n, %)
	м	ж				Моно-артрит	Олиго-артрит	Поли-артрит	Энтезиты пяточных областей (n, %)			
РеА (n = 19)	13	6	33 (24; 42) [17; 37]*	4,0 (0,8; 10,0) [0,3; 21]**	2,0 (0,7; 5,0) [0,3; 16,0]	5	8	6**	5 (26)	16 (84)	5 (26)	16 (84)
АС (n = 3)	2	1	34 (22; 56) [22; 56?]	5,0 (4,0; 22,0) [4,0; 22,0]	4,0 (0,6; 12,0) [0,6; 12,0]	0	1	2	1 (33)	3 (100)	1 (33)	3 (100)
НСА (n = 4)	3	1	27 (20; 32) [16; 33]	7,0 (3,5; 10,5) [2,0; 12,0]	3,5 (1,4; 7,0) [0,8; 9,0]	1	2	1	1 (25)	4 (100)	1 (25)	4 (100)
ПА (n = 4)	2	2	27 (24; 35) [22; 40]	8,0 (5,5; 11,5) [5,0; 13,0]	8,0 (3,5; 11,5) [1,0; 13,0]	1	2	1	2 (50)	4 (100)	2 (50)	4 (100)
РА (n = 8)	2	6	46 (40; 53) [25; 61]*	12,5 (6,0; 18,5) [2,0; 20,0]**	6,5 (5,0; 8,5) [1,0; 13,0]	0	0	8**	2 (25)	0 (0)	2 (25)	- (0)

Приведены медиана, межквартильный (25-75%) диапазон и крайние значения; n – число больных. * p = 0,01; ** p = 0,055 (точный критерий Фишера)

хронический РеА. 10 из 19 больных РеА получали в прошлом для лечения хламидиоза антибиотики. У 5-и из этих 10 больных антибиотикотерапия расценивалась как адекватная (применение тетрациклинов, макролидов или фторхинолонов в достаточных дозах, в течение не менее 4 нед.). У остальных 5-и больных лечение урогенитального хламидиоза проводилось неупорядоченно. У 13 больных хроническим РеА средняя длительность болезни составляла $8,84 \pm 6,54$ года (от 2 до 16 лет, медиана 6 лет). У 6-и из них ранее отмечались клинические ремиссии длительностью от 5 мес до 10 лет. У 7-и больных хроническим РеА поражение опорно-двигательного аппарата было стойким, ремиссий не было. На момент включения в исследование у большинства (68%) больных РеА отмечался моно- или олигоартрит, у остальных пациентов имел место полиартрит (число воспаленных суставов варьировало от 4 до 8); во всех случаях преобладало поражение суставов нижних конечностей. Рентгенологические признаки сакроилита были выявлены у 16 (84%) больных, преобладала I-II стадия по Келлгрэну. Клинические признаки спондилита (боль в спине воспалительного ритма, ограничение движений) имелись у 4-х больных хроническим РеА, они были нестойкими у 3-х больных, но лишь у одного приобрели хронический характер через 10 лет после начала периферического артрита (у него имелся сакроилит 3 стадии).

У всех трех больных АС, помимо артрита пери-

ферических суставов, имелись рентгенологические признаки двухстороннего сакроилита III стадии и характерные клинические признаки поражения позвоночника. У всех 4-х больных НСА отмечались рентгенологические признаки сакроилита (не более II стадии), у 3-х имелись клинические признаки воспалительного поражения позвоночника. Диагноз НСА устанавливался в тех случаях, когда выполнялись критерии серонегативного спондилоартрита (ССА), но критерии РеА, АС и ПА не выполнялись. У 4-х из 7 больных АС и НСА имелся полиартрит (число пораженных суставов 4-5), у 2 – олигоартрит и у 1 – моноартрит. Энтезиты пяточных областей выявлялись у 2-х обследованных.

У всех четырех больных ПА присутствовал типичный кожный псориаз, подтвержденный дерматологом. У 1-го из этих пациентов регистрировался моноартрит, у 2-х – олигоартрит и у 1-го – полиартрит (число пораженных суставов 6). Энтезиты пяточных областей наблюдались у 2-х чел. Помимо артрита периферических суставов, у всех больных ПА имелись рентгенологические признаки двухстороннего сакроилита (II стадии по Келлгрэну), а 3-е имели клинические признаки воспалительного поражения позвоночного столба.

Все 8 больных РА имели симметричный эрозивный полиартрит с поражением суставов кистей, стоп и лучезапястных суставов. У 7 из них в сыворотке обнаруживался ревматоидный фактор в титре 1/80 и

более. Рентгенологических признаков сакроилиита у больных РА выявлено не было.

Все больные были осмотрены урологом или гинекологом с целью выявления воспалительных заболеваний урогенитальной сферы. Диагноз уретрита ставился на основании соответствующих клинических проявлений (рези при мочеиспускании, учащенное мочеиспускание, выделения из уретры), данных урологического обследования (гиперемия, слипание губок уретры) и/или лабораторного исследования (лейкоцитурия в первой порции утренней мочи, повышенное количество лейкоцитов в мазках из уретры). Диагноз простатита устанавливался урологом при пальпаторном и ультразвуковом обследовании, исследовании секрета предстательной железы. У женщин воспалительные заболевания урогенитальной сферы диагностировались гинекологом.

Всем больным проводилось обследование для выявления урогенитального хламидиоза. У мужчин брались соскобы эпителия уретры, у женщин – соскобы из цервикального канала. Полученный материал исследовался на культуре клеток McCoу и прямым иммунофлуоресцентным методом (ПИФ) с использованием моноклональных родоспецифических хламидийных антител «ХлаМоноСкрин» (производство ООО Ниармедик Плюс). Также проводилось исследование сывороток больных на наличие антител классов IgG, IgA и IgM к *Ch. trachomatis* методом непрямой иммунофлуоресценции с использованием диагностикума «ХламиФлюоСкрин» (производство ООО Ниармедик Плюс). Диагностическими считались титры IgG антител $\geq 1/32$, а титры IgA и IgM антител $\geq 1/16$. Культуральные исследования и исследование антител в сыворотке крови к *Ch. trachomatis* проводились в лаборатории хламидиозов ГУ Института эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН. Исследование соскобов эпителия, полученных из урогенитального тракта, методом ПИФ проводилось в ГУ Институте ревматологии РАМН.

В случае положительных результатов культивирования *Ch. trachomatis* диагноз урогенитального хламидиоза устанавливался вне зависимости от наличия или отсутствия клинических признаков уретрита (цервицита). Если отмечались клинические признаки уретрита (цервицита), то для установления диагноза урогенитального хламидиоза считались достаточным обнаружения антигенов *Ch. trachomatis* в соскобах с помощью ПИФ. При отсутствии клинических признаков уретрита (цервицита) для установления диагноза урогенитального хламидиоза считалось необходимым, помимо положительных результатов ПИФ, выявление в сыворотке антител к *Ch. trachomatis* (не менее двух классов иммуноглобулинов в диагностических титрах).

В исследование не включались больные, которые в течение предыдущего месяца получали антибактериальную терапию и внутрисуставные инъекции ГК.

Образцы синовиальной оболочки были получены в ходе проведения артроскопии коленного сустава у 37 больных и плечевого сустава – у 1-ой больной РА. Биоптаты стерильно помещались во флаконы с транспортной средой (среда РПМИ 1640 с добавлением фетальной сыворотки крупного рогатого скота и антибиотиков – гентамицина и амфотерицина В). Материал хранился при температуре -70°C . Непосредственно перед помещением материала на культуру клеток биоптаты размораживались, стерильно измельчались в ступке до получения суспензии в транспортной среде и переносились в луночный планшет с монослоем клеток McCoу на покровном стекле, центрифугировались (3000 оборотов/мин) в течение 1 часа. Далее проводилась инкубация в течение 2 часов при температуре 37°C . Затем жидкость из лунки удалялась, препарат однократно отмывался средой РПМИ 1640 с добавлением гентамицина и амфотерицина В, заливался обогащенной средой роста с циклогексимидом (1-2 мкг/мл). Дальнейшая инкубация проводилась в течение 48 часов. После инкубации стекло доставалось из лунки, трижды отмывалось в 0,1 моль фосфатно-солевом буферном (ФСБ) растворе (рН 7,2-7,4), высушивалось на воздухе, фиксировалось охлажденным ацетоном ($+ 4^{\circ}\text{C}$) в течение 10 мин. Далее на препарат наносились меченные флуорохромом моноклональные антитела к хламидиям (ХлаМоноСкрин) и проводилась инкубация в течение 20 мин при температуре 37°C во влажной камере. После этого препарат трижды отмывался в ФСБ растворе и высушивался на воздухе. Покровное стекло помещалось на предметное стекло клетками вниз на каплю монтирующей жидкости. Излишек монтирующей жидкости удалялся фильтровальной бумагой. Препарат просматривался в флуоресцентном микроскопе РПО-11 при увеличении $6,3 \times 100$ (светофильтры БС-8-3, СЗС-24 и зеленая пластинка). Результат считался положительным в случае выявления внутри клеток типичных цитоплазматических включений хламидий изумрудного цвета.

Результаты и обсуждение

Ch. tr. в синовиальной оболочке были выявлены культуральным методом в общей сложности у 16 из 38 (42,1%) обследованных больных, в том числе у 10 из 19 (52,6%) больных РеА, у 1-го из 4-х больных (25,0%) НСА, у 3-х из 4-х (75,0%) больных ПА и у 2-х из 8-ми (25,0%) больных РА. У больных АС *Ch. tr.* в синовиальной оболочке суставов обнаружены не были. Сравнительная характеристика больных с противоположными результатами выявления *Ch. tr.* в синовиальной оболочке, в том числе – в сопоставлении с данными об урогенитальном хламидиозе, представлены в табл.2.

Частота обнаружения *Ch. tr.* в синовиальной оболочке воспаленных периферических суставов была выше у больных РеА и ПА по сравнению с больными РА, но эти различия статистически были незначимы-

Таблица 2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ПРОТИВОПОЛОЖНЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ ВЫЯВЛЕНИЯ *Ch. tr.* ТРАСНОМАТИС В СИНОВИАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКЕ

Результат обнаружения <i>Ch. tr.</i> в синовиальной оболочке	Пол		Возраст (годы)*	Длительность болезни (годы)*	Длительность артрита биопсированного сустава (годы)*	Результаты обнаружения урогенитального хламидиоза (%)		Наличие клинических признаков урогенитального воспаления (%)	Лечение антибиотиками**		
	М	Ж				(+)	(-)		Не проводилось	Неадек-ватное	Адек-ватное
Положительный (n = 16)	10	6	33,37 ± 13,02 (18,0; 61); 31,0 (23,5; 40,0)	6,71 ± 5,79 (0,25; 17,0); 5,5 (1,4; 11,0)	4,20 ± 3,40 (0,25; 10,0); 4,0 (0,9; 6,5)	14 (87,5)	2 (12,5)	16(100%)	12 (75%)	3 (19%)	1 (6%)
Отрицательный (n = 22)	12	10	35,71 ± 12,45 (16,00;56,00); 38,0 (25,00; 44,00)	9,42 ± 7,30 (0,41; 22,0); 8,0 (4,00; 17,00)	5,69 ± 5,21 (0,41; 16,0); 4,0 (1,00; 10,00)	5 (22,7)	17 (77,3)	13 (59%)	15 (68%)	2 (9%)	5 (23%)

*Приведены средние значения, стандартное отклонение и крайние значения, медиана, межквартильный диапазон
 ** Имеется в виду терапия урогенитального хламидиоза (у больных хроническим РеА учитывалось применение антибиотиков в течение последнего года болезни)

ми ($p = 0,24$ и $0,22$ соответственно, двухсторонний точный критерий Фишера). Статистически незначимыми были и различия между частотой обнаружения *Ch. tr.* в синовиальной оболочке у больных серонегативными спондилоартритами в целом (РеА + НСА + АС + ПА; у 14 из 30 больных, 46,7%) и у больных РА ($p = 0,43$; двухсторонний точный критерий Фишера).

Из всех 16 больных, у которых *Ch. tr.* были обнаружены в синовиальной оболочке, урогенитальный хламидиоз был диагностирован у 14 чел. (87,5%). Напротив, среди 22 больных, у которых *Ch. tr.* в синовиальной оболочке не обнаруживались, урогенитальный хламидиоз выявлялся более чем в три раза реже – в 6 случаях (27,3%), ($p = 0,02$). У больных РеА такой зависимости установлено не было: в случае обнаружения *Ch. tr.* в синовиальной оболочке суставов урогенитальный хламидиоз имелся в 9 из 10 случаев (в 90,0%), а при отсутствии *Ch. tr.* в воспаленном суставе – у 5-и из 9 пациентов (55,6%; $p = 0,35$).

Аналогичная закономерность отмечалась и при анализе связи между обнаружением *Ch. tr.* в синовиальной оболочке и наличием воспалительных урогенитальных заболеваний. Воспалительные урогенитальные заболевания выявлены у всех 16 больных, у которых *Ch. tr.* обнаруживались в синовиальной оболочке. При отсутствии *Ch. tr.* в синовиальной оболочке воспалительные урогенитальные заболевания были выявлены только у 13 из 22 больных (59,1%, $p = 0,049$). У больных РеА такая связь отсутствовала: воспалительные урогенитальные заболевания были выявлены у всех 10 больных, у которых *Ch. tr.* обнаруживались в синовиальной оболочке; но и в отсутствии *Ch. tr.* в синовиальной оболочке воспалительные

урогенитальные заболевания были выявлены у 8 из 9 больных (88,9%; $p = 0,47$).

Сравнение таких показателей, как пол, возраст, длительность болезни, длительность артрита биопсированного сустава у больных РеА с разными результатами выявления *Ch. tr.* в синовиальной оболочке не выявило существенных статистических различий. На результаты обнаружения *Ch. tr.* в синовиальной оболочке не оказывал влияния факт проведения ранее лечения пациента антибиотиками.

Результаты обнаружения хламидий в урогенитальном тракте и в синовиальной ткани при различных ревматических заболеваниях представлены в табл. 3, из которой видно, что хламидийная инфекция в урогенитальном тракте обнаруживалась достоверно чаще при РеА, чем при РА. В то же время при НСА и ПА она выявлялась с такой же частотой, как при РеА. У всех больных с положительными результатами исследования на урогенитальный хламидиоз, по данным лабораторных исследований или при осмотре урологом/гинекологом, был обнаружен воспалительный процесс в урогенитальном тракте.

При РеА урогенитальный хламидиоз в дебюте заболевания был диагностирован у всех 19 пациентов, а на момент проведенного исследования - у 13 из них. У одного из больных РеА, получавшего ранее адекватную терапию по поводу хламидиоза, хламидии в урогенитальном тракте обнаружены не были, в то время как при культуральном исследовании синовиальной ткани был получен рост хламидий. У 7 больных РеА на протяжении заболевания отмечались явления конъюнктивита, у 2-х – рецидивирующий передний увеит и у 4-х пациентов баланит или бала-

Таблица 3.

СОПОСТАВЛЕНИЕ ЧАСТОТЫ ОБНАРУЖЕНИЯ *Ch. trachomatis* В СИНОВИАЛЬНОЙ ОБОЛОЧКЕ УРОГЕНИТАЛЬНОМ ТРАКТЕ

	Наличие <i>Ch. trachomatis</i> в синовиальной оболочке (n = 16)		Отсутствие <i>Ch. trachomatis</i> в синовиальной оболочке (n = 22)	
	Наличие урогенитального хламидиоза	Отсутствие урогенитального хламидиоза	Наличие урогенитального хламидиоза	Отсутствие урогенитального хламидиоза
РеА (n=19)	9 (47,3%)	1 (5,3%)	5 (26,3%)	4 (21,1%)
АС (n=3)	0	0	0	3 (100%)
НСА (n=4)	1 (25,0%)	0	1 (25,0%)	2 (50%)
ПА (n=4)	3 (75,0%)	0	0	1 (25,0%)
РА (n=8)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	0	6 (75,0%)
АС + НСА + ПА (n= 11)	4 (36,4%)	0	1 (9,1%)	6 (54,5%)
Все пациенты (n=38)	14 (37%)	2 (5%)	6 (16%)	16 (42%)

нопостит.

При ПА на момент настоящего исследования диагноз достоверного урогенитального хламидиоза был установлен у 3-х из 4-х пациентов. У всех 4-х больных ПА до включения или в процессе исследования урологом или гинекологом были диагностированы воспалительные заболевания мочеполовых органов (уретрит, уретрит и простатит, кольпит и аднексит, аднексит – по 1-му больному) и двоим из них в прошлом по этому поводу проводились курсы антибиотикотерапии (в одном случае адекватный, в другом недостаточный). У всех пациентов с ПА возникновение или обострения мочеполового воспаления хронологически не было связано с возникновением или обострением суставного синдрома, что не позволяет говорить о развитии РеА у больных с кожным псориазом.

При АС в нашем исследовании хламидии в урогенитальном тракте и синовиальной оболочке, как и хламидийные антитела, не были обнаружены ни у одного из 3-х обследованных больных. У одного из них урологом был диагностирован хронический простатит, а в анамнезе имелись клинические проявления уретрита, по поводу которого он получил адекватный курс лечения антибиотиками. Уретрит хронологически не был связан с поражением опорно-двигательного аппарата.

При НСА в нашем исследовании у 1-го из 4-х больных диагноз урогенитального хламидиоза был подтвержден культуральным, ПИФ методом и положительной реакцией на хламидийные антитела в РНИФ. Неоднократно проводившиеся до этого обследования на хламидийную инфекцию у этого пациента давали негативные результаты, в связи с чем можно предположить, что инфицирование хламидиями произошло незадолго до нашего исследования. Результаты выделения хламидий из синовиальной ткани у него оказались отрицательными. У второго больного положительные реакции на хламидиоз были получены серологическим и ПИФ методом, а урологом были диагностированы уретрит и простатит

(до включения в исследование диагностика хламидиоза не проводилась). При исследовании синовиальной оболочки этого пациента был получен рост *Ch.tr.* В целом, в группе больных НСА у 3-х чел. урологом были диагностированы воспалительные заболевания мочеполовых органов (простатит у 1-го, уретрит и простатит у 2-х), но их проявления хронологически не были связаны с возникновением или обострениями заболевания опорно-двигательного аппарата.

Из 8 больных РА при исследовании урогенитальных соскобов на хламидиоз антигены хламидий ПИФ методом обнаружены только у 1-ой пациентки (при отрицательных результатах культурального и серологического исследований). Воспалительные заболевания мочеполовых органов до включения в исследование были диагностированы у 4-х больных: простатит (1), аднексит (1), аднексит + цистит (1), урогенитальный хламидиоз – у 1 женщины (с циститом и аднекситом), которая по этому поводу получила полноценный курс лечения, и при контрольных исследованиях на хламидиоз результаты были отрицательными (в том числе, и при включении в настоящее исследование). Энтезопатии пяточных областей на протяжении заболевания имели место у 2-х человек. Одна из них в прошлом лечилась по поводу хламидиоза. У второго больного исследования на урогенитальный хламидиоз ранее не проводились, но диагностировался хронический простатит, по поводу которого он получал лечение антибиотиками, а при включении в наше исследование у него из синовиальной ткани были выделены хламидии (при отрицательных результатах исследования на урогенитальный хламидиоз и отрицательных серологических реакциях на антитела к хламидиям).

Ch.tr. в синовиальной ткани были обнаружены у 2-х из 8-ми пациентов с РА. У 1-ой больной с положительной культурой синовиальной ткани хламидийные антигены в РИФ были выявлены и в соскобе из цервикального канала. Гинекологом ей ставился диагноз хронического аднексита. Антибиотикотерапия в течение последних лет не проводилась. Клинически у нее имел место эрозивный серопозитивный полиартрит. Давность заболе-

вания и синовита коленного сустава составляла 6 лет. У второго пациента с положительной культурой синовиальной ткани хламидии в уретре обнаружены не были. Давность заболевания у него была 17 лет, а давность синовита биопсированного коленного сустава 7 лет. Урологической патологии в момент обследования не обнаружено, но до включения в исследование пациент получал антибиотикотерапию по поводу хронического простатита. У этого больного имелся эрозивный серопозитивный полиартрит с ревматоидными узелками. Базисной терапии не получал. Особенность случая: энтезопатии пяточных областей в течение заболевания. Стойкие энтезопатии пяточных областей отмечались ещё у 1-ой больной РА с урогенитальным хламидиозом в анамнезе, по поводу которого проводились курсы антибиотикотерапии, и на момент включения в настоящее исследование хламидии не обнаруживались.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о возможности присутствия жизнеспособных хламидий в синовиальной ткани с больных различными воспалительными заболеваниями суставов. Можно предположить, что занос хламидий в полость сустава осуществляется гематогенным путем из урогенитального очага, так как в подавляющем большинстве случаев нахождения хламидий в синовиальной ткани они выявлялись также в урогенитальном тракте. Данное предположение подтверждается обнаружением ДНК хламидий в лейкоцитах периферической крови при использовании ПЦР [12].

В тех двух случаях, когда хламидии были обнаружены только в синовиальной ткани, ранее хламидии выявлялись в мочеполовом очаге, по поводу чего проводилось лечение антибиотиками. Можно предположить, что те курсы, которые были проведены для лечения урогенитального хламидиоза, оказались недостаточными для элиминации хламидий из полости сустава из-за низкой концентрации антибиотика в суставных тканях, или неэффективность антибиотикотерапии была обусловлена персистентными формами хламидий.

В связи с тем, что при нашем исследовании жизнеспособные хламидии были выделены из синовиальной ткани при различных ревматических заболеваниях (РеА, ССА, ПА, РА), использовать метод выделения хламидий из синовиальной ткани для проведения дифференциальной диагностики РеА и других воспалитель-

ных заболеваний суставов не представляется целесообразным. Однако в группе серонегативных спондилоартритов хламидии выявляются в синовиальной ткани, как и в урогенитальном тракте, значительно чаще, чем при РА, что еще раз подтверждает правильность включения мочеполового воспаления в критерии спондилоартропатий. В то же время обнаружение хламидий в синовиальной ткани может служить подтверждением её инфицирования даже в тех случаях, когда хламидии не обнаруживаются в урогенитальном тракте.

Можно предположить, что наличие хламидийной инфекции может оказывать влияние на характер поражения опорно-двигательного аппарата. Так, 2 пациента с РА и хроническим воспалительным процессом в мочеполовом тракте и хламидиозом (в 1 случае с урогенитальным хламидиозом, во втором — с положительными результатами выделения хламидий из синовиальной ткани) имели стойкие талалгии на протяжении заболевания. Следует подчеркнуть, что обнаружение хламидийной инфекции в урогенитальном тракте или в синовиальной ткани требует проведения этиотропной терапии, так как ранее было показано, что хламидии способны инфицировать хондроциты и приводить к их гибели [5], что со временем может привести к деструкции хряща и нарушению функции суставов.

Выводы

1. При урогенном РеА в значительной части случаев (у 10 из 19) в воспаленном суставе находились жизнеспособные хламидии. В то же время жизнеспособный микроб мог обнаруживаться в синовиальной ткани и при других ревматических заболеваниях.
2. Для диагностики хламидийной инфекции следует использовать несколько методов (ПИФ, выделение в культуре клеток, ПЦР, определение антител), как дополнительный метод может применяться прицельная биопсия синовиальной оболочки с дальнейшим выделением хламидий в культуре клеток.
3. Хламидии могут быть выделены из синовиальной ткани даже в случае не выявления их в урогенитальном тракте.
4. Антибиотикотерапия далеко не всегда приводит к элиминации хламидий как в урогенитальном тракте, так и в синовиальной ткани.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агабабова Э.Р., Шаткин А.А., Астапенко М.Г. и др. К вопросу о возможной этиологической роли галъпроевий (микроорганизмы группы ПЛТ) в развитии неспецифических воспалительных заболеваний суставов. Тер. архив, 1973, 7, 88-92.
2. Агабабова Э.Р., Бадюкин В.В., Эрдес Ш.Ф. и др. Разработка и апробация диагностических критериев псоритического артрита. Тер. архив, 1989, 12, 117-121.
3. Агабабова Э.Р., Бунчук Н.В., Шубин С.В. и др. Критерии диагноза реактивных артритов (проект). Научно-практич. ревматол., 2003, 3, 82-84.
4. Гро А., Берлай И., Редель И. и др. Некоторые аспекты патогенеза хламидийного артрита. Клинич. ревматол., 1997, 1, 15-17.
5. Панасюк А.Ф., Солдатова С.И., Шубин С.В. и др. О патогенетических аспектах урогенных арт-

- ритов, ассоциированных с хламидиями: возможность микроорганизмов размножаться в клетках суставного хряща. Тер. архив, 1998, 5, 45-48.
6. Шаткин А.А., Агабабова Э.Р., Мартынова В.Р. и др. Изучение этиологической роли гальпровий – микроорганизмов группы ПЛТ – при заболеваниях суставов. Вопросы ревматизма, 1973, 2, 9-13.
 7. Щербакова Н.И. Гальпровии (хламидии) при болезни Рейтера (выделение из суставов и микробиологическая характеристика). Автореф. диссер. кбн., М., 1980.
 8. Arnett F.C., Edworth S.M., Bloch D.A. et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum.*, 1988, 31, 315-324.
 9. Cuchacovich R., Japa S., Huang W.Q. et al. Detection of bacterial DNA in Latin American patients with reactive arthritis by polymerase chain reaction and sequencing analysis. *J. Rheumatol.*, 2002, 29, 7, 1426-1429.
 10. Dougados M., Van der Linden S. et al. The European Spondyloarthropathy Study Group. Preliminary criteria for the classification of spondyloarthropathy. *Arthr. Rheum.*, 1991, 34, 1218-1227.
 11. Gerard H.C., Wang Z., Wang G. F. et al. Chromosomal DNA from a variety of bacterial species is present in synovial tissue from patients with a various forms of arthritis. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, 7, 1689-1697.
 12. J.G. Kuipers, B. Jurgens-Saathoff, A. Bialowons et al. Detection of *Chlamydia trachomatis* in peripheral blood leucocytes of reactive arthritis patients by polymerase chain reaction. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41:1894-1895.
 13. Nanagara R., Li F., Beutler A. et al. Alteration of *Chlamydia trachomatis* biologic behavior in synovial membranes. *Arthr. Rheum.*, 1995, 38, 1410-1417.
 14. Rahman M.U., Cheema M.A., Schumacher H.R. et al. Molecular evidence for the presence of *Chlamydia* in the synovium of patients with Reiter's syndrome. *Arthr. Rheum.*, 1992, 35, 521-529.
 15. Schachter J., Barnes M.G., Jones J.P. et al. Isolation of *bedsoniae* from the joints of patients with Reiter's syndrome. *Proc. Soc. Exp. Bid.*, 1966, 122, 1, 283-285.
 16. Schumacher H.R., Arayssi T., Crane M. *Chlamydia Trachomatis* nucleic acids can be found in the synovium of some asymptomatic subjects. *Arthr. Rheum.*, 1999, 42, 1281-1284.
 17. Van der Linden S., Valkenburg H.A., Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Arthr. Rheum.* 1984, 27, 361.
 18. Weyl C., Buckl b., Kuntz t., et al. PCR for the detection of *Chlamydia trachomatis* (CT) DNA in the synovial fluid. *Arthr. Rheum.*, 1994, 37, 233.
 19. Wilbrink B., Van der Heijden I.M., Schouls L.M., et al. Detection of bacterial DNA in joint samples from patients with undifferentiated arthritis and reactive arthritis, using polymerase chain reaction with universal 16s ribosomal RNA primers. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41, 535-543.

Поступила 15.01.08

Abstract

S.V. Shubin, M.M. Urumova, E.R. Agababova, V.R. Martynova, N.I. Kolkova, E.Y. Morgunova, S.A. Sergienko, Y.A. Olyunin, S.I. Soldatova
Chlamydial infection in rheumatic diseases

19 pts with reactive arthritis of urogenital origin, 3 with ankylosing spondylitis, 4 with undifferentiated spondyloarthritis, 4 with psoriatic arthritis and 8 with rheumatoid arthritis were included. Synovial tissue biopsies obtained during arthroscopy of 37 knee and 1 shoulder joints were examined by method of isolation in McCoy cell culture to reveal viable *Chlamydia trachomatis*. *Chlamydia* was isolated in 16 from 38 synovial tissue biopsies in all nosologic forms of arthritis except ankylosing spondylitis. In most cases *Chlamydia* isolation from synovial tissue coincided with presence of urogenital chlamydiosis