

Н. Ф. СОРОКА, С. В. ШАРУБА

ИНФЕКЦИЯ *CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE* ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Белорусский государственный
медицинский университет

В представленном обзоре литературы рассматривается инфекция *Chlamydomphila pneumoniae* (*C. pneumoniae*) и ее роль в развитии ревматических заболеваний. Показана биология инфекции, история ее выделения. Подробно описан цикл развития *C. pneumoniae* в организме хозяина, эпидемиология и патогенез инфекции, механизмы персистенции в клетках человека. Описаны ревматические заболевания, ассоциированные с инфекцией *C. pneumoniae*. Обсуждаются исследования, посвященные изучению связи *C. pneumoniae* с реактивными артритами. Представлена схема диагностики и методы лечения указанной инфекции.

Подчеркивается, что *C. pneumoniae* способна проникать в сустав и вызывать инфекционный воспалительный процесс, длительно сохраняться в нем, оставаясь при этом жизнеспособной и метаболически активной вследствие неэффективности иммунной защиты. Данный возбудитель среди других является этиологическим агентом реактивных артритов и, возможно, других воспалительных артропатий.

Ключевые слова: инфекция *Chlamydomphila pneumoniae*, ревматические заболевания, реактивный артрит.

Этиология любого заболевания является ключом к его успешному лечению. В отношении ревматических заболеваний она всегда являлась объектом самого пристального внимания научной медицинской общественности. За всю историю изучения ревматических болезней на роль этиологических факторов предлагалось множество, прежде всего инфекционных, агентов (бактерии, вирусы). Только они — полноценные антигены, способны при попадании в организм мобилизовать все звенья иммунной системы человека, выявляя тем самым врожденную или приобретенную дисфункцию системы иммунитета, что является обязательным условием для развития неконтролируемого аутоиммунного воспаления. Ярким примером ревматической патологии, имеющей прямую связь с инфекцией, являются реактивные артриты, развивающиеся в ответ на перенесенную кишечную (сальмонеллез, иерсиниоз, шигеллез, кампилобактериоз) или урогенную (хламидиоз) инфекцию.

Развитие молекулярно-генетических и культуральных методов исследования позволило установить, что при реактивных артропатиях, рематоидном артрите, спондилоартритах в синовиальной жидкости (СЖ) и синовиальной ткани довольно часто помимо антигенов вышеуказанных бактерий обнаруживаются ДНК и мРНК транскрипты *Chlamydia trachomatis*. Более того, жизнеспособность *Chlamydia trachomatis* в суставе была впоследствии подтверждена культурально, что позволило рассматривать ее не как триггерный фактор, а как непосредственную причину этих заболеваний [1—3]. Другим представителем семейства *Chlamydiaceae* является дыхательный патоген *Chlamydomphila pneumoniae*, распространенность которого среди населения земного шара гораздо шире, чем *Chlamydia trachomatis*, что заставило ученых заняться изучением ее возможной роли в возникновении ряда ревматических заболеваний.

Биология *Chlamydomphila pneumoniae*

Chlamydomphila pneumoniae (прежнее название *Chlamydia pneumoniae*) относится к роду *Chlamydomphila*, семейству *Chlamydiaceae*, порядку *Chlamydiales*. Данный возбудитель впервые был выделен в 1965 г. из конъюнктивы больного ребенка на Тайване и назван «Агент TW-183». В 1983 г. американские ученые из смыва носоглотки больного фарингитом выделили идентичный возбудитель — AR-39. В дальнейшем этот инфекционный агент получил название TWAR (The Taiwan Acute Respiratory Agency). В 1985 г. американские и финские ученые установили, что данный возбудитель вызывает легко протекающие пневмонии и острые респираторные инфекции. Он был отнесен к хламидиям и получил видовое название *Chlamydia pneumonia* [3, 4].

В 1999 г. с помощью методов рестрикции и молекулярной гибридизации проведено исследование генома и систематики хламидий и родственных им микроорганизмов. В результате предложена новая классификация хламидий, базирующаяся на анализе *Chlamydomphila pneumoniae*, а также на фенотипических и экологических отличиях [5].

Геном *Chlamydomphila pneumoniae* больше генома *Chlamydia trachomatis*, включает 1 230 230 нуклеотидов и кодирует 1052 протеина. Гомология геномов двух инфекций составляет всего 10%, изоляты *Chlamydomphila*

pneumoniae, выделенные у людей, не содержат плазмид. Протеиновый профиль *Chlamydomphila pneumoniae* отличается от протеинового профиля других представителей семейства. Кроме того, элементарные тельца *Chlamydomphila pneumoniae* биовара TWAR чаще имеют грушевидную форму. Генетическая и биологическая неоднородность вида *Chlamydomphila pneumoniae* позволила выделить 3 биовара: человеческий (TWAR), а также Koala и Equin, выделенные у животных. Исходя из вышеизложенного, в новой классификации хламидийной инфекции появились 2 рода: *Chlamydia* и *Chlamydomphila*. В род *Chlamydia* вошли *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydia muridarum*. В род *Chlamydomphila* — *Chlamydomphila pneumoniae*, *Chlamydomphila psittaci*, *Chlamydomphila pecorum*, *Chlamydomphila abortus*, *Chlamydomphila caviae* и *Chlamydomphila felis*.

Chlamydomphila pneumoniae — облигатный внутриклеточный грамотрицательный патоген, имеющий двухфазный цикл развития и существующий в виде двух форм: элементарного тельца (ЭТ) и ретикулярного тельца (РТ). Бактерии имеют грушевидную или округлую форму, двухслойную клеточную стенку, состоящую из наружного мембранного комплекса. Он включает термостабильный липополисахарид (ЛПС), белки (MOMP, Omp2 и Omp3), а также семейство полиморфных мембранных протеинов (PmpS). ЛПС *Chlamydomphila pneumoniae* сходен с ЛПС грамотрицательных бактерий и локализуется поверхностно на элементарных и ретикулярных тельцах. С ним ассоциирован MOMP — основной белок наружной мембраны, который посредством дисульфидных связей обеспечивает структурную целостность наружной мембраны, а также принимает участие в образовании проницаемых каналов и закрыт для ЛПС, что обеспечивает его низкую иммуногенность. Omp3 формирует внутренний слой клеточной стенки, а Omp2 является анкорным белком между внутренней и наружной мембраной. Белки PmpS экспонированы на поверхностной мембране и выполняют структурную функцию. Они объединены в 6 субтипов: А, В, С, D, Е, Н, с которыми связывают иммуногенность *Chlamydomphila pneumoniae*. Также с наружной мембраной ассоциировано семейство белков теплового шока HSP10, HSP60, HSP70. Они видоспецифичны, консервативны, иммуногенны и экспрессируются на протяжении всего

жизненного цикла бактерии. Методом иммуноблоттинга был идентифицирован также видоспецифический протеин 54 кДА, принимающий участие в иммунном ответе, и ряд других факторов вирулентности. Каждое ЭТ *Chlamydomphila pneumoniae* обладает плотным эксцентричным ядром и цитоплазмой с рибосомами и включениями. Как ЭТ, так и РТ имеют выступающие над поверхностью цилиндрические пикообразные выступы, через которые они контактируют с цитоплазмой клетки хозяина [6, 7].

Цикл развития *Chlamydomphila pneumoniae*

Хламидии имеют двухфазный цикл развития, в котором возбудитель находится в виде двух основных форм. Первая — внеклеточная инфекционная форма называется элементарным тельцем, средний размер 0,3 мкм, метаболически инертна, малочувствительна к антибиотикам, ядерный материал конденсирован гистоноподобными белками Hc1 и Hc2, а также генными продуктами hctA и hctB. Вторая — ретикулярное тельце — метаболически активная, неинфекционная, чувствительная к антибиотикам форма существования хламидофилы, имеющая размеры до 2 мкм, гомогенный ядерный материал и рыхлую гранулированную цитоплазму. При переходе РТ в ЭТ можно выделить промежуточные формы хламидофилы [6].

Попав в организм хозяина, инфекционная форма хламидофилы (ЭТ) прикрепляется к клеткам посредством электростатических взаимодействий с гликозаминогликанами (гепарансульфат). Эта фаза прикрепления занимает по времени 5 мин. Затем наступает фаза рецепторного взаимодействия с клеткой-хозяином. Предполагается, что роль рецепторов со стороны клеток выполняют маннозосодержащие олигосахара, в частности маннозо-6-фосфат и инсулиноподобный фактор роста. К белкам клеточной стенки хламидофил, участвующих в прикреплении к клетке, относятся MOMP, Omp2, HSP70 и PmpD/Pmp2. Рецепторная фаза взаимодействия длится 25 мин, за это время в клетку передается сигнал, который вызывает ремоделирование белков цитоскелета с последующим эндоцитозом ЭТ [8]. Эндоцитоз ЭТ начинается с процесса интернализации хламидофилы, который, вероятно, может протекать по двум механизмам: паразитопосредованному и липидопосредованному. Эндоцитоз начинается после фосфорилирования ряда киназ клетки-

хозяина (PI3, MEK-ERK) и АТФ-аз, которые регулируют процессы реорганизации актина в эукариотической клетке. Результатом является транзиторная микровиллярная гипертрофия и эндоцитоз. Эта стадия занимает по времени 2 ч [8, 9].

Интернализированное ЭТ превращается в патогенную модифицированную фагосому и называется внутриклеточным включением, которое уже имеет 3 мембраны, отделяющие его от окружающей среды: мембрана клетки-хозяина и собственная двухслойная клеточная стенка, что обеспечивает надежную защиту хламидофилы. Оказавшись в клетке, ЭТ мигрирует в зону аппарата Гольджи, не сливаясь с лизосомами клетки-хозяина.

В мембране включений находится группа специфичных для хламидофил протеинов, которые получили название «Мембранные белки включений». У *Chlamydomphila pneumoniae* обнаружено до 90 таких белков. Предполагается, что они необходимы для транспорта везикул, развития включений, предотвращения слияния включений с лизосомами клетки и их последующей гибели, транспорта необходимых метаболитов, передачи сигналов и превращения ЭТ—РТ—ЭТ [9].

Через 8 ч в ЭТ начинают активно протекать процессы синтеза белка, что обеспечивает рост хламидофил. Активируются процессы репликации, и ЭТ превращается в РТ. После накопления генетического материала происходит бинарное деление РТ. В активной фазе роста и размножения возбудители нуждаются в энергии АТФ, аминокислотах и железе, которые они получают от клетки-хозяина. Через 36—48 ч некоторые РТ уменьшаются в размерах и через промежуточные формы реорганизуются в ЭТ. Заканчивается процесс полным заполнением цитоплазмы клетки-хозяина микробными включениями. В дальнейшем вновь образованные ЭТ выходят наружу путем лизиса мембраны клетки и ее гибели или формируется крупная вакуоль с ЭТ с последующим ее экзоцитозом. В результате клетка остается жизнеспособной с остаточными включениями в ней. Весь цикл занимает 72—92 ч [6].

Хламидофилы имеют уникальную структуру, называемую системой секреции 3-го типа (Т3SS), которая есть у всех грамотрицательных бактерий. Она состоит из организованных определенным образом в клеточной стенке

белков, которые позволяют микроорганизму прямо внедрять эффекторные молекулы в цитоплазму клетки-хозяина с целью модуляции ее функции по пути, выгодному для бактерии. В основе системы лежит инъектосома или «молекулярный шприц», состоящий из 20—25 протеинов. Якорная часть является основанием и имеет вид колец, фиксированных в мембране. Она обеспечивает реорганизацию секреторной части и поддерживает ее энергетически. От базальной части отходит внутренний стержень, соединяющий ее с иглой или наружной частью, которая в виде иглы выступает над поверхностью клеточной стенки хламидий. Одна бактерия имеет несколько сот комплексов такой системы в мембране. В ее состав входит также АТФ-аза, снабжающая комплекс энергией [7, 9].

Секреторные протеины *Chlamydomphila pneumoniae* (IncS, Cpn0572, Cpn0761, Cpn0705, Cpn0703, Cpn0661, Cpn0708, Cpn1004) вне секреции связаны с шаперонами или свободно находятся в цитоплазме. Шапероны имеют сродство к одному или нескольким протеинам и, связываясь с ними, образуют транслокон. Основной их функцией является транспорт секреторных белков к системе секреции, предотвращение преждевременных взаимодействий между компонентами Т3SS. Как только поступает сигнал, они связываются системой секреции и вводятся в хост-клетку. Эффекторные протеины манипулируют клеткой разными путями. Наиболее примечательный путь — стимуляция поглощения клеткой бактерии, что непосредственно влияет на механизм полимеризации актина хост-клетки. Их функция также состоит в препятствовании слиянию фагосомы и лизосомы, обеспечении выживания патогена внутри. Кроме того, эти белки вмешиваются в клеточный цикл, таким образом регулируя апоптоз клетки путем активации каспаз или инактивации NF-κB и MAP-киназ. Inc-протеины подавляют защитные силы хост-клетки и обеспечивают транспортировку компонентов, необходимых для паразита [10].

Эпидемиология и патогенез инфекции *Chlamydomphila pneumoniae*

Источником инфекции является больной или бактерионоситель. Путь передачи — воздушно-капельный, механизм — аэрозольный. *Chlamydomphila pneumoniae* передается с отделяемым носоглотки при кашле, чихании, разго-

воре, поцелуях. Имеет тропность к эпителиальным клеткам, сосудистому эндотелию, гладкомышечным клеткам, лейкоцитам, нейроэпителиальным клеткам, кардиомиоцитам. Возбудитель очень неустойчив в окружающей среде. На хламидофилу губительно действуют ультрафиолетовые лучи короткого и длинного диапазонов, высокая температура и дезинфектанты. Так, ЭТ теряет инфекционность в течение 24—36 ч при температуре 35—37°C и в течение 1 мин — при 95°C. При 18—19°C жизнеспособность сохраняется в течение 1 сут и более. Раствор хлорамина (0,5%) не способен инактивировать хламидофилы даже при экспозиции 10 мин, но 2% раствор хлорамина вызывает гибель бактерий в течение 1 мин. Чувствительность хламидофилы к другим дезинфектантам, применяемым в стандартных концентрациях, также высокая [4].

Попадая в восприимчивый организм, *Chlamydomphila pneumoniae* поражает эпителий слизистых оболочек верхних дыхательных путей, глотки, придаточных пазух носа и среднего уха. Инкубационный период точно не установлен. Предполагается, что длительность его составляет 1 мес и более. Резистентность к аэрозольному заражению непродолжительная, не более 6 мес. Формы инфекции: латентная первичная и вторичная (после перенесенного заболевания), острая и хроническая. Самостоятельного излечения, как правило, не происходит. Проникнув в клетку, ЭТ либо уничтожается ею вследствие слияния фагосомы и лизосомы как наиболее редкий вариант, либо наступает фаза активного роста и деления, либо развивается персистенция. Через 48 ч после проникновения *Chlamydomphila pneumoniae* вызывает паралич ресничек эпителия слизистых оболочек, что способствует распространению возбудителя на нижележащие отделы респираторного тракта с проникновением патогена в альвеолы и легочные макрофаги, где хламидофила может персистировать длительное время. С макрофагами, моноцитами, гранулоцитами, В- и Т-лимфоцитами *Chlamydomphila pneumoniae* может попадать сначала в лимфатическую систему, затем в кровь и разноситься по всему организму, проникая в сосуды, сердце, суставы, печень, селезенку, центральную нервную систему. В этих органах может возникать воспалительный процесс [3, 4]. По данным исследования F. Cirino и соавт., на каждые 10 000 кле-

ток крови у здоровых доноров приходится 7,4% нейтрофилов, 4,1% моноцитов, 5,4% базофилов и эозинофилов, инфицированных *Chlamydomphila pneumoniae* [11].

Суставы являются наиболее благоприятной средой для персистенции хламидийной инфекции, возможно, из-за наличия гипоксической среды, в условиях которой снижается эффективность гамма-интерферона и антибиотиков [12]. Выявлена генетическая предрасположенность, обусловленная носительством эпсилон-4-аллеля гена аполипопротеина E (APOE), локализованного на 19-й хромосоме, и повышенным риском синовиальной инфекции *Chlamydomphila pneumoniae*. По-видимому, продукт экспрессии данного гена усиливает прикрепление ЭТ к клеткам-хозяевам [13].

В ответ на хламидийную инфекцию включаются механизмы как клеточного, так и гуморального иммунитета, направленные на эрадикацию хламидофил. На ранней стадии эпителиальные клетки синтезируют ИЛ-18, НК-ВК-2. Т-киллеры при хламидийной инфекции начинают активно продуцировать гамма-интерферон. С одной стороны, белки хламидофил MOMP, ЛПС, Omp, HSP60, HSP10 активируют В- и Т-лимфоциты, выброс ими медиаторов воспаления [4]. Так, HSP10 и HSP60 через Toll-рецепторы 2-го и 4-го типов способствуют выбросу Т-лимфоцитами провоспалительных цитокинов α -ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, гамма-интерферона, в синовиальной ткани — ИЛ-1 β , ИЛ-10 и RANTES хемокина, стимулирующих иммунные реакции, активацию Т-хелперов, образование цитотоксических лимфоцитов и продукцию В-лимфоцитами антител [14, 15]. С другой стороны, ЛПС хламидофил и HSP60, активизируют выработку ИЛ-10, который обладает иммуносупрессивным действием [4]. Центральную роль в активации гуморального звена играет белок PmpD, вызывающий образование нейтрализующих антител. Хламидофилы обладают собственной антииммунной стратегией, не позволяющей иммунной системе эффективно бороться с инфекцией. Эта стратегия заключается в том, что поверхностные мембранные протеины препятствуют слиянию включений с лизосомами макрофагов и тем самым их разрушению [10]. Кроме того, *Chlamydomphila pneumoniae* вырабатывает белок CPAFpn, который вызывает деградацию эукариотических факторов транскрипции RFX-5 и USF-1, необходимых для HLA-экспрессии, пре-

зентации антигенов хламидофилы и иммунного распознавания. Под влиянием протеаз микроба происходит деградация ядерного фактора транскрипции NF-κB и сохраняется активность его ингибитора I-κB. Хламидофилы угнетают активность системы комплемента, снижая синтез фракций C3a и C5a, что приводит к слабому хемотаксису полиморфно-ядерных лейкоцитов. В синовии *Chlamydomphila pneumoniae* индуцирует экспрессию генов *CTGF*, *ETV4*, *NR4A2*, *DUSP4*, *DUSP5* и *GAS-1*. Вследствие этого повышается выработка фибробластами стромелизина, коллагеназ (MMP-1, MMP-3, MMP-4 и MMP-9), активируется FAS-зависимый апоптоз синовиальных клеток [16].

Персистенция *Chlamydomphila pneumoniae*

Персистенция — это особое состояние хламидий, которое проявляется образованием aberrантных крупных жизнеспособных внутриклеточных включений, заполненных ядерным материалом со сниженной метаболической активностью и остановившимися процессами деления. В состоянии персистенции снижается экспрессия одних антигенов бактерии (MOMP, протеина 60-кДа, ЛПС) и повышается экспрессия других (HSP60) [3, 4, 6, 7]. Кроме того, активируются гены *OmpA* и *OmpB* и супрессируются *ftsK* и *ftsW*. Продуктами первых являются белки, отвечающие за ригидность клеточной стенки, вторых — отвечающие за процессы деления. В состоянии персистенции уменьшается метаболическая активность хламидофил, цикл развития останавливается, отсутствует рост на средах, бактерия становится нечувствительной к антибиотикам, но сохраняет при этом жизнеспособность. Именно персистенция лежит в основе латентной хронической хламидийной инфекции. В опытах *in vitro* показано, что данное состояние возбудителя чаще всего вызывает неблагоприятное изменение условий окружающей среды, а именно: хламидофилы, несмотря на то, что они бактерии, вызывают значительный выброс гамма-интерферона клетками иммунной системы. Как избыток, так и недостаток этого белка ведут к персистенции вследствие того, что гамма-интерферон активирует индоламин-2,3-диоксигеназу — фермент, вызывающий деградацию триптофана, который необходим для синтеза MOMP. Депривация железа, инфицированность фагом, нерациональное применение

антибиотиков, к которым у *Chlamydomphila pneumoniae* отмечается низкая чувствительность, или назначение антибиотиков в неадекватных дозах также останавливают активный рост бактерии. В условиях удаления препаратов и увеличения содержания триптофана цикл развития патогена восстанавливается. В макрофагах наблюдается первичная персистенция, механизм которой не выяснен, так как она не корректируется введением ни триптофана, ни антител к гамма-интерферону [18]. Впервые длительное сохранение *Chlamydomphila pneumoniae* в носоглотке было описано М. R. Hammerschlag и соавт. Это состояние выявлено у 5 пациентов после перенесенной острой инфекции в течение 11 мес, несмотря на длительное лечение различными антибиотиками. У 2 из этих пациентов инфекция сохранялась на протяжении 7—9 лет [17, 18].

Некоторые исследования свидетельствуют, что персистенцию стоит рассматривать как нормальное доминирующее состояние бактерий при их длительном существовании в организме [9, 19]. В этой фазе хламидофилы не выявляются культурально, одним из доступных методов диагностики является серологический. И хотя четкие серологические критерии хронической латентной инфекции *Chlamydomphila pneumoniae* не установлены, большинство авторов считают, что элевация титров IgA и IgG является маркером данного состояния [17, 20]. В этот период значительно повышается экспрессия хламидофилой HSP60, поэтому определение антител к нему является более значимым в плане диагностики хронической инфекции [21].

Ревматические заболевания, ассоциированные с инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae*

Chlamydomphila pneumoniae является одним из 5 патогенов, которые вносят наибольший вклад в формирование хронической патологии во всем мире [22]. Перечень заболеваний, вызываемых инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae* или ассоциированных с ней, достаточно широк. Данный возбудитель — причина острых респираторных инфекций, 10—15% внебольничных пневмоний, а также около 5—10% острых бронхитов и синуситов. Многочисленные научные исследования выявили ассоциацию микроба с болезнями сердечно-сосудистой системы

(атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, миокардит, эндокардит, перикардит, кожный васкулит, аневризма); нервной системы (шизофрения, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, инфаркт мозга, менингит, менингоэнцефалит), дыхательной системы (назофарингит, отит, синусит, бронхит, пневмония, ХОБЛ, рак легкого, синдром Лефгрена); патологией желудочно-кишечного тракта (билиарный цирроз печени).

Для большинства из вышеперечисленных заболеваний считать *Chlamydomphila pneumoniae* этиологическим фактором не позволяет лишь неполное соответствие постулатам Коха и Хилла [4, 5, 23—29]. Что же касается ревматической патологии, то лишь в начале 90-х годов прошлого столетия были описаны первые случаи ассоциации заболеваний с данной инфекцией. В 1993 г. зарегистрирован случай пневмонии, миокардита, узловой эритемы и олигоартрита у 37-летнего (HLA-B27-отрицательного) мужчины, вызванных инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae*. Пациент выздоровел полностью через 4 мес [30]. В последующие годы появились сообщения о реактивных артритах, ассоциированных с данным микроорганизмом. В 1994 г. J. Braun и соавт., основываясь на серологическом исследовании и реакции антиген-специфической пролиферации синовиальных лимфоцитов *in vitro*, впервые предложили считать *Chlamydomphila pneumoniae* новым этиологическим агентом реактивных артритов и недифференцированных олигоартритов [31].

Впоследствии ряд авторов получили схожие результаты. Однако методы, которые использовали J. Braun и соавт., лишь косвенно подтверждали их заключение, так как сам микроорганизм в суставе обнаружен не был. N. Z. Wilkinson и соавт. изучили СЖ у 54 пациентов с реактивным артритом и недифференцированным олигоартритом методом ПЦР на наличие ДНК *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydomphila pneumoniae*. В отличие от первого возбудителя ДНК *Chlamydomphila pneumoniae* не была обнаружена ни в одном образце СЖ. В дальнейшем некоторые авторы показали, что в образцах синовиальной ткани и СЖ у пациентов с реактивными артритами, ревматоидным артритом, недифференцированными моноартритами и олигоартритами ДНК *Chlamydomphila pneumoniae* все-таки обнаруживается, правда реже, чем ДНК *Chlamydia*

trachomatis [32, 33]. Так, по сообщению O. Ardeniz и соавт., у пациента с общим вариабельным иммунодефицитом после острой респираторной инфекции развился реактивный артрит. Поиск инфекционного агента выявил *Chlamydomphila pneumoniae* в мазке из носоглотки и мокроте методом ПЦР и культурально — в СЖ [34]. H. C. Gerard и соавт. проанализировали СЖ пациентов с реактивным артритом и недифференцированным артритом методом ПЦР обратной транскрипции и обнаружили ДНК, рРНК и мРНК хламидофилы, доказав, таким образом, что *Chlamydomphila pneumoniae* не только жизнеспособна в суставе, но и метаболически активна. Данный патоген в 13% случаев является этиологическим агентом воспалительных артропатий, а именно реактивных артритов, недифференцированных олигоартритов, ревматоидного артрита и спондилоартритов [35]. Другие исследователи, обнаружив ДНК возбудителя в синовиальной ткани пациентов с хроническим недифференцированным спондилоартритом, заключили, что данный микроорганизм можно считать этиологическим агентом этой патологии [36]. A. Cascina и соавт. описали случай реактивного артрита и кожного васкулита, которые возникли на фоне респираторной инфекции. При этом связь с хламидофилой подтверждена серологически и методом гнездовой ПЦР. ДНК микроба обнаружена и в периферических моноцитах крови [37]. С. Contini и соавт. исследовали образцы СЖ и моноциты периферической крови у 28 пациентов с реактивным артритом, недифференцированным артритом, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом (АС), SAPHO-синдромом. ДНК *Chlamydomphila pneumoniae* в СЖ и моноцитах обнаружена у 5 пациентов. В крови и СЖ у пациентов с недифференцированным артритом и АС методом ПЦР в реальном времени выявлена мРНК возбудителя. Кроме того, получен рост бактерии на питательных средах при совместном культивировании этих образцов, что подтверждает жизнеспособность возбудителя [38].

X. G. Feng и соавт. в исследовании случай—контроль у 79 пациентов с АС выявили значимое повышение в крови антител к *Chlamydomphila pneumoniae* по сравнению с контролем: IgG (88% против 91,8%), IgA (79,7% против 20,5% и IgM 51,9% против 31,5%) [39]. Повышение IgM коррелировало с активностью заболевания.

M. Fujita и соавт. выявили статистически значимое повышение уровня антихламидийного IgG у пациентов с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой [40]. H. Takeda и соавт. описали случай синдрома Стилла, ассоциированного с высоким титром антител IgG/IgA — 3,17/2,32 к *Chlamydomphila pneumoniae* [41].

A. D. Wagner и соавт. иммуногистохимическим методом и методом ПЦР обнаружили инфекцию в биоптатах височной артерии у 8 из 9 пациентов с гигантоклеточным артериитом и ревматической полимиалгией, указав, что бактерия преимущественно локализуется в адвентициальном слое сосудов, в котором ее локализации соответствует повышенное количество дендритных клеток, играющих роль антигенпрезентирующих [42]. Однако последующее исследование M. J. Regan и соавт. биоптатов височной артерии у 90 пациентов с височным артериитом методом ПЦР не подтвердило зна-

чимность возбудителя в патогенезе данного заболевания. Только 1% биопсий был положительным для гена *OmpA* и ни одного для гена *16sPHK* [43]. Не получены убедительные данные об ассоциации ювенильного ревматоидного артрита с данной инфекцией [44]. Таким образом, можно сделать вывод, что *Chlamydomphila pneumoniae* является этиологическим агентом или тесно ассоциирована с реактивными артритами, недифференцированными олигоартритами, ревматоидным артритом и спондилоартритами (таблица).

Диагностика инфекции *Chlamydomphila pneumoniae*

Не существует единого алгоритма обследования пациента с подозрением на инфекцию *Chlamydomphila pneumoniae*. В месте первичной локализации она проявляется в виде назофарингита, тонзиллита, бронхита, отита, сину-

Исследования, подтверждающие связь инфекции *Chlamydomphila pneumoniae* с ревматической патологией

Автор, источник	Патология	Количество пациентов	Материал для исследования	Методы диагностики хламидийной инфекции
J. T. Gran и соавт., [30]	Пневмония, миокардит, узловатая эритема, олигоартрит	1	Кровь	МИФ (микроиммунофлюоресценция)
J. Braun и соавт., [31]	Реактивный артрит	5	Кровь и СЖ	МИФ+ антигенспецифическая пролиферация синовиальных лимфоцитов
H. R. Schumacher и соавт., [33]	Реактивный артрит, недифференцированный артрит, ревматоидный артрит	28	Синовиальная ткань и СЖ	ПЦР
H. C. Gerard и соавт., [35]	Реактивный артрит	10	СЖ	ПЦР, ПЦР обратной транскрипции
H. Takeda и соавт., [41]	Болезнь Стилла	1	Кровь	МИФ
A. Cascina и соавт., [37]	Кожный васкулит и реактивный артрит	1	Кровь, моноциты периферической крови и бронхоальвеолярная жидкость	МИФ + ПЦР
O. Ardeniz и соавт., [34]	Общий переменный иммунодефицит и реактивный артрит	1	Кровь, СЖ	Культуральный, серологический
J. Carter и соавт., [36]	Хронический недифференцированный спондилоартрит	26	Биоптаты синовиальной ткани, моноциты периферической крови	ПЦР
M. Fujita и соавт., [40]	Ревматоидный артрит, СКВ	—	Кровь	МИФ
C. Contini и соавт., [38]	Ревматоидный артрит, недифференцированный олигоартрит, АС, SAPHO-синдром	28	СЖ, биоптаты синовиальной ткани	ПЦР, ПЦР обратной транскрипции

сита, пневмонии или протекает бессимптомно. Для подтверждения диагноза используют 3 группы методов: молекулярно-генетические, серологические и культуральные [4].

Среди молекулярно-генетических методов диагностики приоритет отдается ПЦР обратной транскрипции и ПЦР в реальном времени. ПЦР обратной транскрипции 23sРНК субъединицы рибосом обладает высокой чувствительностью и специфичностью, сопоставимой с культуральным методом, с детекцией 1—10 инфекционных единиц. Кроме того, данное исследование позволяет не только детектировать генетический материал возбудителя, но и подтвердить его жизнеспособность и метаболическую активность. Методом ПЦР можно определить ядерный материал микроба в состоянии персистенции, когда заражение культур клеток просто бессмысленно [44].

Серологические методы выявляют видоспецифические иммуноглобулины классов А, М и G. В повседневной практике с этой целью применяют методы иммуноферментного анализа (ИФА) и МИФ. Последний как наиболее точный рекомендован к применению многими авторами и является своего рода стандартом в серологической диагностике данной инфекции [17, 19].

Культивирование *Chlamydomphila pneumoniae* — сложная задача. Для этих целей используют клеточные линии Hela и Her2. Но культуральный метод не является золотым стандартом в диагностике инфекции. Во-первых, до сих пор не выделена идеальная клеточная линия, во-вторых, в состоянии персистенции хламидофила роста не дает, так как останавливаются процессы деления клеток. Наиболее грамотный подход — это применение двух-трех технологически отличающихся методов или ПЦР [45].

Лечение инфекции *Chlamydomphila pneumoniae*

Chlamydomphila pneumoniae, как и все остальные представители семейства *Chlamydiaceae*, чувствительна к 4 группам препаратов: макролиды, фторхинолоны, тетрациклины и рифампицин, которые реализуют свои эффекты внутри клетки. Бактерия устойчива к пенициллинам и сульфаниламидам. Интересно, что в ее геноме есть все необходимые гены, кодирующие пептидогликан, являющийся мишенью для антибиотиков группы пенициллина, но по неизу-

ченным причинам они супрессированы, что и обуславливает отсутствие данного структурного компонента в клеточной стенке микроба [17].

Терапия как острой, так и хронической инфекции *Chlamydomphila 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 [46].

О чувствительности хламидийной инфекции к тому или иному лекарственному средству судят на основании минимальной ингибирующей концентрации и минимальной бактерицидной или хламидиацидной концентрации МВС, которые определяются *in vitro* с применением культурального метода. Недостатком опытов *in vitro* является то, что не учитываются особенности метаболизма лекарств в организме, а также состояние персистенции возбудителя. Этим объясняется разница между чувствительностью микроба к тому или иному антибиотику *in vitro* и *in vivo*. Тем не менее в эрадикации инфекции из респираторного тракта у взрослых и детей эритромицин, кларитромицин, моксифлоксацин, азитромицин, левофлоксацин эффективны в 70—90% случаев [47].

По данным F. Blasi и соавт., которые сравнивали чувствительность различных штаммов *Chlamydomphila pneumoniae* к кларитромицину, грепафлоксацину, левофлоксацину, ципрофлоксацину, флуритромицину и тиамфеникол-глицинат-ацетилцистеину (ТГА), полученную у микроорганизма *in vitro*, наибольшая чувствительность отмечается к кларитромицину, ТГА, флуритромицину, грепафлоксацину, левофлоксацину и наименьшая — к ципрофлоксацину [48]. H. Yamaguchi и соавт. определяли чувствительность возбудителя в моноцитах, Т- и В-лимфоцитах к азитромицину, кларитромицину, тосуфлоксацину и миноциклину. В результате установлено, что инфекция в моноцитах и Т-лимфоцитах малочувствительна к эрадикационной терапии, а в В-лимфоцитах не чувствительна абсолютно. Тем не менее наибольшей эффективностью по сравнению с

кларитромицином и миноциклином обладают азитромицин и тосуфлоксацин [49]. По данным M. Donati и соавт., чувствительность возбудителя к моксифлоксацину выше, чем к азитромицину и миноциклину [50].

Проблема антибактериальной терапии инфекции *Chlamydomphila 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 дважды 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 артритами, индуцированными *Chlamydia trachomatis* и *Chlamydomphila pneumoniae*, оказался эффективным в элиминации обоих патогенов. Хороший ответ на терапию отмечен у 63% пациентов против 22% в контроле. Полная ремиссия достигнута в 20% случаев против 0% в группе, получавшей плацебо. После курса антибиотикотерапии образцы СЖ и моноциты периферической крови были проанализированы с применением ПЦР на наличие инфекции. Отрицательный результат отмечался у большинства пациентов, получавших лечение, по сравнению с лицами контрольной группы. Из 2 комбинаций совместное назначение азитромицина и рифампицина наиболее предпочтительно [51]. Таким образом, длительная комбинированная терапия артритов, индуцированных инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae*, с применением комбинаций указанных препаратов открывает более радужные перспективы в лечении данных заболеваний.

Заключение

Таким образом, *Chlamydomphila pneumoniae* — дыхательный внутриклеточный патоген, широко распространенный среди населения земного шара. Патология, вызываемая им, встречается в большинстве климатических зон от Финляндии до Тайваня [4]. Установлено, что первый контакт с возбудителем происходит в детском возрасте. И на протяжении жизни реинфицирование возможно неоднократно. Так, видоспецифические антитела к хламидофиле выявляются в крови здоровых людей в 5—15-летнем возрасте в 5—10% случаев, в возрасте

более 20 лет — в 50%, 60—70 лет — в 70—80% [52, 53]. Свойства, присущие другим представителям данного семейства, в полной мере характерны и для *Chlamydomphila pneumoniae*. Среди них — внутриклеточный способ паразитирования, персистенция, наличие эффективных антииммунных механизмов, тропность к клеткам различного происхождения, что обуславливает широкий спектр острой и хронической патологии с поражением различных органов и тканей.

Что касается ревматических заболеваний, то суммируя результаты исследований, проведенных различными группами ученых, можно с уверенностью утверждать, что *Chlamydomphila pneumoniae* способна проникать в сустав и вызывать инфекционный воспалительный процесс, длительно сохраняться в нем, оставаясь при этом жизнеспособной и метаболически активной вследствие неэффективности иммунных механизмов защиты. Данный возбудитель среди других является этиологическим агентом не только реактивных артритов, но и, возможно, других воспалительных артропатий, при которых комбинированная длительная антибактериальная терапия может иметь успех.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сорока Н. Ф., Талако Т. М., Полещук Н. Н. и др. // Науч.-практич. ревматология.— 2014.— Т. 52. Прилож. 1.— С. 118.
2. Лобзин Ю. В., Сидорчук С. Н., Позняк А. Л. // Эпидемиология и инфекционные болезни.— 2010.— № 6.— С. 48—51.
3. Брико Н. И. // Леч. врач.— 2011.— № 10.— С. 26—32.
4. Лобзин Ю. В., Позняк А. Л., Сидорчук С. Н. Хламидийные инфекции. Диагностика, клиника, лечение и реабилитация.— СПб., 2010.
5. Everett D., Bush R. M., Andersen A. A. // Int. J. Syst. Bacteriol.— 1999.— Vol. 49, № 2.— P. 415—440.
6. Ouellette S. P., Byrne G. I. *Chlamydia Pneumoniae Infection and Disease* / Ed. H. Friedman, Y. Yamamoto, M. Bendinelli.— New York, 2004.
7. Bailey L. *Infection Biology of Chlamydia Pneumoniae*.— Umea, 2008.
8. Wang A., Johnston S. C., Chou J., et al. // J. Bacteriol.— 2010.— Vol. 192, № 11.— P. 2809—2815.
9. Zigangirova N. A., Nesterenko L. N., Tiganova I. L., et al. // Mol. Gen. Microbiol. Virusol.— 2012.— № 3.— P. 3—13.
10. Karyagina A. S., Alexeevsky A. V., Spirin S. A., et al. // Mol. Biol.— 2009.— Vol. 43, № 6.— P. 897—916.
11. Cirino F., Webley W. C., West C., et al. // BMC Infect. Dis.— 2006.— Vol. 10, № 6.— P. 23.
12. Gracey E., Inman R. D. // Nat. Rev. Rheumatol.— 2011.— Vol. 8, № 1.— P. 55—59.
13. Gerard H. C., Fomicheva E., Whittum-Hudson J. A., et al. // Microb. Pathog.— 2008.— Vol. 44, № 4.— P. 279—285.

14. Zhou Z., Wu Y., Chen L., et al. // *Biol. Anim.*— 2011.— Vol. 47, № 8.— P. 541—549.
15. Gerard H. C., Wang Z., Whittum-Hudson J. A., et al. // *J. Rheumatol.*— 2002.— Vol. 29, № 9.— P. 1827—1835.
16. Hess S., Peters J., Bartling G., et al. // *Cell Microbiol.*— 2003.— Vol. 5, № 11.— P. 785—795.
17. Hammerschlag M. R. // *Semin. Pediatr. Infect. Dis.*— 2002.— Vol. 13, № 4.— P. 239—248.
18. Hogan R., Mathews S., Mukhopadhyay S., et al. // *Infect. Immun.*— 2004.— Vol. 72, № 4.— P. 1843—1855.
19. Villareal C., Whittum-Hudson J. A., Hudson A. P. // *Arthrit. Res.*— 2002.— Vol. 4, № 1.— P. 5—9.
20. Miyashita K. // *Int. Med.*— 2003.— Vol. 42, № 10.— P. 919.
21. Pospisil L., Canderle J., Stroblova H., et al. // *Cas. Lek. Cesk.*— 2003.— T. 142, № 11.— S. 661—664.
22. Orrskog S., Medin E., Tsolova S., et al. // *PLoS ONE.*— 2013.— Vol. 8, № 7.— P. e68861.
23. Chen J., Zhu M., Ma G., et al. // *BMC Neurol.*— 2013.— Vol. 21, № 13.— P. 183.
24. Di Pietro M., Filardo S., De Santis F., et al. // *Int. J. Mol. Sci.*— 2013.— Vol. 14, № 7.— P. 15 105—15 120.
25. Arias I., Sorlozano A., Villegas E., et al. // *Infect. Schizophr. Res.*— 2012.— Vol. 136, № 1—3.— P. 128—136.
26. Pawate S., Sriram S. // *Ann. Ind. Acad. Neurol.*— 2010.— Vol. 13, № 2.— P. 80—86.
27. Tang L. F., Wang D. F., Cao L. Q., et al. // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.*— 2012.— Vol. 33, № 10.— P. 1072—1074.
28. Zhan P., Suo L. J., Qian Q., et al. // *Eur. J. Cancer.*— 2011.— Vol. 47, № 5.— P. 742—747.
29. Marangoni A., Donati M., Cavrini F., et al. // *World J. Gastroenterol.*— Vol. 12, № 40.— P. 6453—6457.
30. Gran J. T., Hjetland R., Andreassen A. H., et al. // *Scand. J. Rheumatol.*— 1993.— Vol. 22, № 1.— P. 43—44.
31. Braun J., Laitko S., Treharne J., et al. // *Ann. Rheum. Dis.*— 1994.— Vol. 53, № 2.— P. 100—105.
32. Wilkinson N. Z., Kingsley G. H., Sieper J., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 1998.— Vol. 41, № 5.— P. 845—854.
33. Schumacher H. R., Gerard H. C., Arayssi T. K., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 1999.— Vol. 42, № 9.— P. 1889—1893.
34. Ardeniz O., Gulbahar O., Mete N., et al. // *Ann. Allergy Asthma Immunol.*— 2005.— Vol. 94, № 4.— P. 504—508.
35. Gerard H. C., Schumacher H. R., El-Gabalawy H., et al. // *Microb. Pathog.*— 2000.— Vol. 29, № 1.— P. 17—24.
36. Carter J., Gerard H., Espinoza L., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 2009.— Vol. 60, № 5.— P. 1311—1316.
37. Cascina A., Marone Bianco A., Mangiarotti P., et al. // *Clin. Exp. Rheumatol.*— 2002.— Vol. 20, № 6.— P. 845—847.
38. Contini C., Grilli A., Badia L., et al. // *Rheumatol. Int.*— 2011.— Vol. 31, № 10.— P. 1307—1313.
39. Feng X. G., Xu X. J., Ye S., et al. // *Scand. J. Rheumatol.*— 2011.— Vol. 40, № 4.— P. 289—291.
40. Fujita M., Hatachi S., Yagita M., et al. // *Lupus.*— 2009.— Vol. 18, № 2.— P. 164—168.
41. Takeda H., Ling M., Ochi M., et al. // *Chemotherapy.*— 2002.— Vol. 8, № 3.— P. 262—265.
42. Wagner A. D., Gerard H. C., Freseman T., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 2000.— Vol. 43, № 7.— P. 1543—1551.
43. Regan M. J., Wood B. J., Hsieh Y. H., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 2002.— Vol. 46, № 4.— P. 1056—1060.
44. Altun S., Kasapcopur O., Aslan M., et al. // *J. Med. Microbiol.*— 2004.— Vol. 53.— P. 787—790.
45. Yang J. M., Liu H. X., Hao Y. X., et al. // *J. Clin. Virol.*— 2006.— Vol. 36, № 1.— P. 79—81.
46. Walsh F., Willcock J., Amyes S. G. // *J. Chemother.*— 2002.— Vol. 14, № 3.— P. 312—313.
47. Hammerschlag M. R. // *Expert Rev. Antiinfect. Ther.*— 2003.— Vol. 1, № 3.— P. 493—503.
48. Blasi F., Drago L., Gismondo M. R., et al. // *J. Chemother.*— 2003.— Vol. 15, № 1.— P. 93—94.
49. Yamaguchi H., Friedman H., Yamamoto M., et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.*— 2003.— Vol. 47, № 6.— P. 1972—1975.
50. Donati M., Rodriguez Fermepin M., Olmo A., et al. // *J. Antimicrob. Chemother.*— 1999.— Vol. 43, № 6.— P. 825—827.
51. Carter J. D., Espinoza L. R., Inman R. D., et al. // *Arthrit. Rheum.*— 2010.— Vol. 62, № 5.— P. 1298—1307.
52. Choroszy-Krol I., Frej-Madrzak M., Hober M., et al. // *Adv. Clin. Exp. Med.*— 2014.— Vol. 23, № 1.— P. 123—126.
53. Zeidler H., Hudson A. P. // *Ann. Rheum. Dis.*— 2014.— Vol. 73, № 4.— P. 637—644.

Поступила 11.03.15.

CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE INFECTION IN RHEUMATIC DISEASES

N. F. Soroka, S. V. Sharuba

A review of literature concerning the Chlamydomphila pneumoniae (C. pneumoniae) infection and its role in the development of rheumatic diseases is discussed. The infection biology, the history of its allocation is shown. The cycle of the C. pneumoniae development in the host organism, the infection epidemiology and pathogenesis, the persistence mechanisms in human cells are described in detail. The rheumatic diseases associated with the C. pneumoniae infection are characterized. The studies on the C. pneumoniae role in the reactive arthritis are analyzed. A scheme for the C. pneumoniae infection diagnosis and treatment is presented. Finally, it is emphasized that C. pneumoniae can penetrate into the joint and cause infectious inflammation, persist for long time remaining viable and metabolically active due to inefficiencies of the immune protection. This pathogen, among others, is the etiologic agent of reactive arthritis and possibly of other inflammatory arthropathies.

Key words: Chlamydomphila pneumoniae infection, rheumatic diseases, reactive arthritis.

Адрес для корреспонденции:

Сорока Николай Федорович.
Белорусский государственный медицинский университет.
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83.; сл. тел. (8-017) 272-57-93.