

# ЛИПОПОЛИСАХАРИДЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЕЗНИ РЕЙТЕРА И ПСОРИАТИЧЕСКОГО АРТРИТА, АССОЦИИРОВАННЫХ С УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ХЛАМИДИОЗОМ

Д.Ф. Хворик, д.м.н.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

*В работе представлен способ лечения болезни Рейтера и артропатической формы псориаза, ассоциированных с урогенитальным хламидиозом, включающий введение липополисахарида (пирогенал) на фоне антибиотикотерапии. В результате исследования была доказана высокая клинико-терапевтическая эффективность предложенного способа лечения.*

**Ключевые слова:** урогенитальный хламидиоз, болезнь Рейтера, псориатический артрит, способ лечения. *The research introduces a new method of treatment of Reiter's disease and arthropathic form of psoriasis in patients with urogenital chlamydiosis, including injections of lipopolysaccharides (Pyrogenal) subsequent to antibiotic therapy. The results of the research have proved a higher clinical and therapeutic effectiveness of the suggested method of treatment.*

**Key words:** urogenital chlamydiosis, Reiter's disease, psoriatic arthritis, method of treatment.

## Введение

В настоящее время проблема лечения урогенитального хламидиоза (УГХ) обусловлена не только неуклонным ростом инфекции в человеческой популяции, но и высокой частотой рецидивов среди пациентов, получивших курс антибиотикотерапии в соответствии с существующими инструкциями и схемами лечения [4, 10, 11, 16]. Отсутствие эффективной терапии хронических и осложненных форм УГХ объясняется нерациональным назначением разнообразных, часто не апробированных схем применения антибиотиков и других средств, не имеющих аргументированного обоснования доз, курса лечения; самостоятельным приемом антибиотиков; наличием побочных реакций лекарственных препаратов; не до конца раскрытым механизмом развития персистирующих форм заболевания, таких как болезнь Рейтера (БР) [3, 22, 23]. По данным ряда исследователей, частота рецидивов УГХ после антибиотикотерапии составляет от 2 до 50% [10, 11, 16, 20].

Несмотря на значительный прогресс в изучении псориаза, самой тяжелой формой и менее управляемой в плане лечения, является артропатическая. Неудачи в терапии диктуют необходимость дальнейшего исследования патогенетических механизмов и возможностей терапевтической коррекции ПА [1, 2, 5, 8, 12, 13, 19, 24].

На сегодняшний день не многими специалистами учитываются варианты возможного сочетания псориаза и ПА с УГХ, не оцениваются особенности течения осложненного варианта микст-патологии и, соответственно, необоснованно проводится этиопатогенетическая терапия.

До настоящего времени не утратила своего значения в лечении псориаза и УГХ терапия с использованием бактериальных липополисахаридов (пирогенных препаратов). О хороших результатах лечения пирогеналом в прогрессирующей и стационарной стадиях псориаза сообщают многие авторы [8, 17, 18].

Пирогенал представляет собой липополисахарид (ЛПС), образующийся в процессе жизнедеятельности микроорганизмов паратифозной группы и получивший свое признание из-за отсутствия сенсибилизирующих свойств. Температурная реакция, возникающая при введении пирогенала, сопровождается активацией неспецифических факторов защиты, изменением иммунореактивности организма. При этом увеличивается число лей-

коцитов, повышается активность Т- и В-лимфоцитов, стимулируются антителообразование, фагоцитоз, выработка лизоцима, интерферогенез, а также улучшаются обменные процессы, крове- и лимфообращение, регенерация, защитные реакции ретикулоэндотелиальной системы и функция гипофизарно-адреналово-надпочечниковой системы, уменьшается экссудативный компонент воспалительной реакции, повышается эффективность лечения другими лекарственными препаратами [8, 9, 11, 16-18].

В механизме действия пирогенала важным является его способность подавлять патологическое рубцевание, ускорять рассасывание инфильтратов, стимулировать восстановление тканей после разного рода повреждений; кроме того, он обладает интерферогенной активностью, а также способствует лучшему проникновению химиотерапевтических веществ в очаг поражения, что обосновывает его применение в терапии УГХИ [6, 7, 14-19].

Исходя из патогенетических механизмов развития персистирования хламидий в организме, складывающихся из: недоступности антибиотиков, наличия в них ЛПС, являющихся маркерами, «отмечающими» пораженную клетку (позволяющими иммунной системе хозяина отличить инфицированные клетки от интактных), представлялось важным применить патогенетически обоснованные схемы введения антибиотиков и пирогенала больным с БР и ПА, ассоциированными с УГХ и оценить эффективность комбинированной терапии.

С целью совершенствования терапии БР и ПА, ассоциированных с УГХ, разработан способ лечения, предусматривающий проведение комбинированного лечения, включающего назначение антибиотиков и ЛПС по оригинальной патогенетически обоснованной схеме введения препаратов.

Цель исследования – оценить клинико-терапевтическую эффективность способа комплексного лечения пациентов с БР и ПА, ассоциированных с УГХ по патогенетически обоснованной схеме.

## Материал и методы

Диагноз УГХ был установлен по данным анамнезов (болезни, жизни, полового), субъективным и объективным клиническим данным медицинского осмотра. Этиологический диагноз УГХ устанавливался только при наличии положительного результата скринингового ме-

тода (прямая реакция иммунофлюоресценции (ПИФ) / или иммуноферментный анализ (ИФА) в сочетании с данными молекулярно-биологического анализа (полимеразная цепная реакция, ПЦР).

Диагноз БР и ПА, ассоциированных с УГХ, установлен 12 и 21 пациенту, соответственно, на основании данных анамнезов, субъективным и объективным клиническим признакам, результатам лабораторных исследований.

Оценка эффективности терапии пациентов с БР, ассоциированной с УГХ, проводилась на основании: изучения динамики симптомов поражения (суставы, кожа, глаза, урогенитальный тракт), установления активности БР, оценки лабораторных показателей (СОЭ и СРБ), определения микробиологической излеченности (выявление возбудителя УГХ с помощью различных методов верификации) до лечения и после окончания терапии.

Оценка эффективности терапии пациентов с ПА, ассоциированным с УГХ проводилась на основании: изучения динамики кожных проявлений псориаза, определения стадии заболевания, объективной оценки площади и тяжести псориатических поражений (индекс PASI и «PASI-ответ» на лечение), изучения показателей активности суставного синдрома, установления микробиологической (выявление возбудителя УГХ с помощью различных методов верификации) излеченности до лечения и после окончания терапии.

Схема лечения пациентов включала следующие этапы:

1. Введение пирогенала через день, утром, однократно, внутримышечно, в стартовой дозе 5 мкг: при отсутствии побочных эффектов в день введения (головная боль, повышение температуры свыше 38°C) каждую последующую дозу пирогенала увеличивали на 5 мкг; при наличии дискомфорта (интоксикация, головная боль, температура выше 38°C) дозу пирогенала временно не увеличивали, а при его исчезновении вновь повышали на 5 мкг при каждом последующем введении; курс лечения пирогеналом составил до 10 инъекций.

2. Через 1-1,5 часа после пирогенала вводили базовый антибиотик из группы макролидов – азитромицин, в течение первых 5 дней внутривенно капельно в дозе 500 мг с 250 мл 0,9% раствором хлорида натрия, в последующие дни перорально в дозе 500 мг 2 раза в сутки.

3. Одновременно с азитромицином, т.е. через 1-1,5 часа (не позже) после введения пирогенала, назначали антибиотик сопровождения из группы фторхинолонов – офлоксацин. В первый день в дозе 400 мг утром и 200 мг вечером, в последующие дни в дозе 200 мг 2 раза в сутки.

4. Продолжительность курса антибиотикотерапии составила 21 день.

5. Симптоматическая терапия назначалась по показаниям только пациентам с ПА, ассоциированным с УГХ и включала: введение витаминов групп В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, аскорбиновой кислоты, аевита; 2,5% раствора диклофенак-натрия в/м; физиопроцедуры (лечебные ванны и др.); мазевую терапию 2-3% салициловой или салицилово (2-3%) – дегтарно (3-8%) – ихтиоловой (10-20%) мазями.

Во время и после проведенной терапии побочных действий лекарственных препаратов не установлено.

### Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования проводилась оценка эффективности предложенного способа терапии у пациентов с БР, ассоциированной с УГХ. Средний возраст пациентов составил 41,7±2,5 лет. Средняя продолжительность болезни 4,7±1,0 лет. Количество рецидивов в год до

настоящего обращения составило 1,6±0,2 раза. Число госпитализаций до настоящего обращения – 3,6±0,6 раза. Все пациенты отмечали боли в пораженных суставах, имели поражение опорно-двигательного аппарата в виде полиартрита (5), олигоартрита (5), моноартрита (2). У 4 пациентов диагностировано поражение мочеполювых органов в виде хронического хламидийного уретрита. Поражение органа зрения у 5 мужчин протекло в виде умеренно выраженного конъюнктивита, у 2 – в виде увеита. У 2 пациентов отмечались поражения кожи и слизистых по типу псориазiformных высыпаний.

Согласно критериям оценки течения воспалительного процесса, со стороны суставов при БР острое течение установлено у 2 пациентов, подострое у 4, хроническое у 4, хроническое рецидивирующее у 2 пациентов. По степени активности артропатии первая степень диагностирована у 6 пациентов, вторая – у 5, третья – у 1.

Средняя величина СОЭ составила 24,5±3,5 мм/ч. У 2 пациентов С-реактивный белок имел отрицательное значение, у 7 – «1+», у 2 – «2+», у 1 – «3+». У всех пациентов ПЦР была положительной. ПИФ была положительная у 5 пациентов, IgG к возбудителю (ИФА) – у 9.

У большинства пациентов после проведенного курса терапии отмечена положительная динамика клинико-лабораторных показателей, включая сроки элиминации возбудителя, доказанные основными методами детекции (ПЦР, ПИФ, ИФА). У 10 пациентов достигнута микробиологическая элиминация возбудителя. При этом ПИФ была отрицательной у всех обследуемых, ИФА – у 5, ПЦР – у 10 пациентов.

У всех пациентов после лечения исчезли признаки уретрита, уменьшились клинические проявления конъюнктивита и увеита, улучшилось состояние кожного покрова в местах высыпаний.

У 10 пациентов отмечено снижение интенсивности клинических проявлений со стороны опорно-двигательного аппарата (т.е. ремиссия активности БР) в виде: уменьшения болевого синдрома, увеличения активных движений в суставах, уменьшения припухлости в области пораженных суставов.

Средняя величина СОЭ после лечения составила 15,5±2,2 мм/ч. У 7 пациентов СРБ белок имел отрицательное значение, у 4 – «1+», у 1 – «2+».

Вторым этапом настоящего исследования была оценка эффективности предложенного способа в терапии ПА, ассоциированного с УГХ.

При оценке частоты жалоб и отдельных кожных симптомов у пациентов с ПА, ассоциированным с УГХ, до лечения преобладали зуд в области высыпаний (в 100,0% случаев), поражение кожи себорейных зон (в 95,2% случаев), наличие «дежурных бляшек» (в 100,0% случаев), поражение кожи волосистой части головы (в 100,0% случаев), выраженное шелушение волосистой части головы (в 95,2% случаев), симптомы «псориатической триады» (в 95,2% случаев), Пильнова (в 100,0% случаев), Кебнера (в 90,5% случаев), «псориатической короны» (в 90,5% случаев) и др. (таблица 1).

В результате проведенной терапии установлено снижение частоты большинства кожных симптомов псориаза, особенно таких как зуд, жжение, болезненность, парестезии, «псориатическая триада», эскориации, симптом Кебнера и «псориатическая корона» (таблица 1).

Динамика эффективности терапии с учетом стадии псориаза до и после лечения представлена в таблице 2.

У абсолютного большинства пациентов до лечения диагностирована прогрессирующая стадия псориаза. После окончания терапии регрессирующая стадия дер-

**Таблица 1** – Частота отдельных кожных симптомов у пациентов с ПА, ассоциированным с УГХ, до и после курса лечения с учетом наличия нескольких симптомов одновременно (абс./%)

Симптомы	До лечения		После лечения	
	абс.	%	абс.	%
Зуд кожи	21	100,0	4	19,1
Жжение в области высыпаний	8	38,1	2	9,5
Болезненность в области высыпаний	12	57,1	3	14,3
Парестезии кожи	10	47,6	3	14,3
Поражение кожи крупных складок	11	52,4	6	28,6
Поражение кожи себорейных зон	20	95,2	6	28,6
«Дежурные бляшки»	21	100,0	8	38,1
Поражение кожи ладоней и подошв	13	61,9	6	28,6
Поражение волосистой части головы	21	100,0	7	33,3
«Псориатическая триада»	20	95,2	1	4,8
Симптом Пильнова	21	100,0	8	38,1
Симптом Кебнера	19	90,5	0	0,0
Экскориации	19	90,5	4	19,1
Выраженное шелушение волосистой части головы	20	95,2	6	28,6
«Псориатическая корона»	19	90,5	4	19,1

**Таблица 2** – Динамика эффективности терапии с учетом стадии псориаза у пациентов с ПА, ассоциированным с УГХ

Сроки терапии	Стадия псориаза					
	Прогрессирующая		Стационарная		Регрессирующая	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До лечения	20	95,2	1	4,8	0	0,0
После лечения	1	4,8	8	38,1	12	57,1

матоза регистрировалась в 57,1% случаев, стационарная – в 38,1% случаев (таблица 2).

Для объективной оценки тяжести клинических проявлений псориаза проводился расчет площади и тяжести поражений до и после курса лечения с помощью индекса PASI, высчитываемого в баллах. Значение индекса PASI до лечения у пациентов было 38,2 баллов и характеризовало тяжелое течение псориаза. После окончания терапии значение индекса PASI уменьшилось более чем в 3 раза и соответствовало средней степени тяжести заболевания (11,1 баллов).

В качестве дополнительного критерия, для оценки клинико-терапевтической эффективности использовали «PASI-ответ». «PASI-ответ» 90, характеризующий полный регресс псориазных высыпаний, не был достигнут у пациентов данной группы. «PASI-ответ» 75, соответствующий выраженному улучшению клинической картины, диагностирован у 57,1 пациентов, получавших лечение по предложенному способу. «PASI-ответ» 50 определялся у 38,1% обследованных.

Дальнейшей задачей исследования было установление динамики активности суставного синдрома у пациентов с ПА, ассоциированным с УГХ, до и после лечения. Показатели активности суставного синдрома до и после лечения представлены в таблице 3.

После окончания терапии у пациентов отмечалось снижение большинства показателей активности суставного синдрома. Примерно у половины пациентов до лечения диагностированы максимальная и умеренная степень активности суставного синдрома (соответственно, у 47,6% и 42,9% обследованных). После проведенной те-

**Таблица 3** – Показатели активности суставного синдрома до и после лечения у пациентов с ПА, ассоциированным с УГХ

Показатели активности	Динамика симптомов	
	до лечения	после лечения
Число болезненных суставов	22,2	12,5
Число воспаленных суставов	10,9	4,7
Боль в суставах, мм ВАШ	63,6	29,8
Боль в позвоночнике, мм ВАШ	21,4	7,9
Выраженность утренней скованности, мм ВАШ	49,3	27,4
Продолжительность утренней скованности, мин	54,3	28,3
Оценка состояния здоровья пациентом, мм ВАШ	62,6	44,8
СОЭ, мм/ч	30,8	18,8

**Таблица 4** – Воспалительная активность суставного синдрома до и после лечения у пациентов с ПА, ассоциированным с УГХ

Сроки терапии	Воспалительная активность					
	максимальная		умеренная		минимальная	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До лечения	10	47,6	9	42,9	2	9,5
После лечения	3	14,3	8	38,1	10	47,6

рапии лишь у 3 (14,3%) пациентов сохранилась максимальная степень активности суставного синдрома (таблица 4).

Оценка эффективности лечения суставного синдрома рассчитывалась с помощью опросника HAQ. Использование предложенного способа лечения позволило получить выраженный клинический эффект примерно у половины больных (соответственно, у 47,6%). Терапия оказалась неэффективной лишь у 1 пациента.

Следующей задачей исследования было установление микробиологической излеченности хламидийной инфекции у пациентов с ПА, ассоциированным с УГХИ. Если до лечения УГХИ была верифицирована у всех пациентов обеих групп, то через 1 месяц после окончания терапии маркеры УГХ выявлены только у 2 пациентов. При этом ИФА была положительной у 2 пациентов, ПЦР – у 2, ПИФ была отрицательная у всех обследованных.

### Выводы

В результате лечения пациентов с БР и ПА, ассоциированных с УГХ, получен эффект, который выразился в следующих клинико-лабораторных результатах:

1. Завершенный курс лечения предложенным способом – у 12 пациентов с БР и у 21 пациента с ПА, ассоциированных с УГХ.
2. Положительный клинический эффект – у 10 пациентов с БР, ассоциированной с УГХ, заключающийся в улучшении самочувствия, уменьшении болевого синдрома и скованности в суставах, более легкое передвижение (один пациент до лечения не мог самостоятельно ходить).
3. Положительная динамика основных кожных проявлений псориаза и трансформация заболевания в регрессирующую стадию.
4. Выраженное улучшение клинической картины у 57,1% пациентов (PASI-ответ 75) и стойкое снижение индекса PASI (11,1 балла) у пациентов с ПА, ассоциированным с УГХ.
5. Снижение активности суставного синдрома у всех пациентов и выраженный клинический эффект у 47,6% обследованных с ПА, ассоциированным с УГХ.

6. Отсутствие возбудителя через месяц после окончания лечения у 10 пациентов с БР и 19 – с ПА, ассоциированных с УГХ.

7. У 10 пациентов с БР и 19 – с ПА, ассоциированных с УГХ – отсутствие необходимости проведения повторных курсов антибиотикотерапии.

8. Достижение санации от возбудителя и благоприятной эпидемической обстановки (исключение вероятности развития внутрибольничного, внутрисемейного распространения инфекции).

#### Заключение

Способ лечения БР и ПА, ассоциированных с УГХ, предусматривающий проведение комбинированного лечения, включающего назначение антибиотиков и пирогенала по оригинальной схеме введения препаратов, доказал эффективность в связи с достижением элиминации возбудителя в более короткие сроки, получением стойкого клинического ответа у большинства больных, снижением частоты рецидивов у пролеченных пациентов в ранние сроки после завершения терапии, а также преимуществами перед монотерапией (сочетанной антибиотикотерапией) без назначения пирогенала, которую больные БР неоднократно получали до проведенного лечения. Преимуществом предложенного способа является доступность, простота выполнения, возможность контроля эффективности лечения. Разработанный способ лечения в настоящее время внедрен в стационарах Республики Беларусь, на базе которых осуществляется диспансеризация и лечение пациентов с БР и ПА, ассоциированных с УГХ.

#### Литература

1. Владимиров, В.В. Современные представления о псориазе и методы его лечения / В.В. Владимиров, Л.В. Меньшикова // Рус. мед. журн. – 2000. – № 6. – С. 20–24.
2. Воцель, Г. Стратегия лечения вульгарного псориаза и псориагического артрита / Г. Воцель // Дерматолог. – 2010. – Т. 1, № 1. – С. 47–56.
3. Глазырина, Г.А. Критерии дифференциальной диагностики болезни Рейтера и ювенильного ревматоидного артрита у детей / Г.А. Глазырина, Н.Н. Русанова, О.В. Лысенко // Тез. докл. II съезда ревматологов России. – Тула, 1997. – С. 54.
4. Гранитов, В.М. Хламидиозы / В.М. Гранитов. – М.: Мед. книга, 2000. – 192 с.
5. Европейское руководство по лечению дерматологических заболеваний: пер. с англ. / Г. Авгерину [и др.]; под ред. А.Д. Кацамба, Т.М. Логги. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 736 с.
6. Зеленцова, С.Е. Комплексная фармакотерапия тяжелых форм псориаза с учетом биохимических и иммунологических показателей: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.11 / С.Е. Зеленцова; Центр теорет. пробл. физ.-хим. фармакологии РАН. – М., 2007. – 24 с.
7. Иммунологические подходы к лечению больных хронической персистирующей хламидийной инфекцией / М.А. Гомберг

[и др.] // Заболевания, передаваемые половым путем. – 1996. – № 4. – С. 32–37.

8. Иммуноterapia при хроническом персистирующем урогенитальном хламидиозе / М.А. Гомберг [и др.] // Заболевания, передаваемые половым путем. – 1997. – № 4. – С. 34–36.

9. Лечение кожных болезней: рук. для врачей / А.Л. Машкиллейсон [и др.]; под общ. ред. А.Л. Машкиллейсона. – М.: Медицина, 1990. – 560 с.

10. Лобзин, Ю.В. Хламидийные инфекции: рук. для врачей / Ю.В. Лобзин, Ю.И. Ляшенко, А.Л. Позняк. – СПб.: ФОЛИАНТ, 2003. – 399 с.

11. Мавров, Г.И. Хламидийные инфекции: биология возбудителей, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика / Г.И. Мавров. – К.: Здоров'я, 2006. – 542 с.

12. Олисова, О.Ю. Современные подходы к лечению больных псориазом / О.Ю. Олисова // Рус. мед. журн. – 2004. – Т. 12, № 4. – С. 182–185.

13. Примак, А. Функциональный подход к этиологии, патогенезу и лечению псориаза / А. Примак, А. Гара // Эстетическая медицина. – 2007. – Т. 4, № 4. – С. 467–477.

14. Романенко, И.М. Лечение кожных и венерических болезней: в 2 т. / И.М. Романенко; редкол.: И.М. Романенко (гл. ред.) [и др.]. – М.: Мед. информ. агентство, 2006. – Т. 2: Псориаз / И.М. Романенко [и др.]. – 2006. – 888 с.

15. Соловьев, А.М. Лечение больных рецидивирующей урогенитальной хламидийной инфекцией с использованием иммунотропного препарата «Полиоксидония»: дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / А.М. Соловьев. – М., 2000. – 170 с.

16. Хворик, Д.Ф. Урогенитальный хламидиоз / Д.Ф. Хворик. – Минск: Бизнесофсет, 2009. – 520 с.

17. Цыркунов, В.М. Пирогеналовая нагрузочная проба в дифференциальной диагностике вирусного гепатита и механических желтух опухолевого генеза / В.М. Цыркунов // II съезд инфекционистов Украины: тез. докл. – Киев, 1983. – С. 187–188.

18. Шарاپова, Г.Я. Псориаз (иммуномеханизмы патогенеза и методы лечения) / Г.Я. Шарاپова, Н.Г. Короткий, М.Н. Молоденков. – М.: Медицина, 1989. – 224 с.

19. Яговдик, Н.З. Принципы терапии псориаза / Н.З. Яговдик, И.Н. Белугина // Междунар. мед. журн. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 107–111.

20. Якубович, А.И. Урогенитальный хламидиоз / А.И. Якубович, А.Р. Корепанов. – Иркутск: Полиграфический центр «РИЭЛ», 2007. – 108 с.

21. Chlamydia pneumonia Expresses Genes Required for DNA Replication but Not Cytokines is during Persistent Infection of HELA-2 Cells / G.I. Byrne [et al.] // Infect. Immun. – 2001. – Vol. 69, № 3. – P. 5423–5429.

22. Long-term eradication of chlamydia trachomatis genital infection after antimicrobial therapy / K. Workowski [et al.] // JAMA. – 1993. – Vol. 270, № 17. – P. 2071–2075.

23. Multiple drug resistant Chlamydia trachomatis associated with clinical treatment failure / J. Somani [et al.] // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 181, № 4. – P. 1421–1427.

24. Mendonca, C.O. Current concepts in psoriasis and its treatment / C.O. Mendonca, A.D. Burden // Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 99, № 2. – P. 133–147.

Поступила 16.01.2012