

# Związki między reumatoidalnym zapaleniem stawów a zakażeniami układu moczowego

*Rheumatoid arthritis and urinary tract infections*

Ewa Pater<sup>1</sup>, Maria Maciejowska-Roge<sup>1</sup>, Maria Majdan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Reumatologii Zespołu Opieki Zdrowotnej we Włoszczowiej

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

**Słowa kluczowe:** zakażenia układu moczowego, reumatoidalne zapalenie stawów, patogenezę, leki modyfikujące przebieg choroby.

**Key words:** urinary tract infections, rheumatoid arthritis, pathogenesis, disease-modifying antirheumatic drugs.

## Streszczenie

Ryzyko rozwoju zakażenia układu moczowego (ZUM) u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest większe niż w podobnej populacji osób zdrowych. W pracy na podstawie wybranych danych z piśmiennictwa przeanalizowano zależności między RZS a ZUM (tab. I). Na wyraźnie częstsze występowanie ZUM u chorych na RZS wpływają zaburzenia immunologiczne wynikające z samej choroby oraz leczenie modyfikujące przebieg choroby lekami syntetycznymi i biologicznymi.

Występowanie ZUM w istotny sposób wpływa na zwiększoną umieralność chorych na RZS. W pracy przedstawiono również hipotezę łączącą patogenezę RZS z ZUM wywołanym przez *Proteus mirabilis*. Szybkie rozpoznanie i leczenie ZUM ma u chorych na RZS bardzo istotne znaczenie z uwagi na zwiększone ryzyko wpływu przewlekania się procesu chorobowego na rozwój amyloidozy oraz zwiększone ryzyko zgonu z powodu ZUM.

## Summary

The risk of development of urinary tract infections (UTI) in patients (pts) with rheumatoid arthritis (RA) is higher as compared with controls. In the article, based on the recent references, the relationship between RA and UTI is analyzed (Table I). The main causes of the increased rate of UTI in RA pts are: immunological disturbances and treatment with non-biologic and biologic agents. UTI in RA pts significantly increase the risk of death. The new hypothesis about the upper urinary tract infection by *Proteus mirabilis* as a cause of RA is also discussed. Early diagnosis of UTI in RA pts and anti-urinary tract infection specific management are extremely important for the long-term prognosis in RA.

## Wstęp

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) jest przewlekłą autoimmunizacyjną układową chorobą tkanki łącznej charakteryzującą się symetrycznym zapaleniem małych i średnich stawów, występowaniem objawów pozastawowych i układowych, prowadzącą do nie-

pełnosprawności chorego i jego przedwczesnej śmierci. Ocenia się, że choruje na nią ok. 20 mln ludzi na świecie [1]. Zakażenia układu moczowego (ZUM) definiowane są jako obecność drobnoustrojów w drogach moczowych powyżej zwieracza pęcherza moczowego. Należą one do najczęstszych chorób infekcyjnych u ludzi [2].

---

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Maria Majdan, Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, ul Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, tel. +48 81 724 47 90, faks +48 81 724 45 15, e-mail: maria.majdan@gmail.com

**Praca wpłynęła:** 30.08.2011 r.

Zakażenia układu moczowego dzielą się na powikłane, niepowikłane oraz bakteriomocz bezobjawowy. Zakażenie układu moczowego występujące u chorych na RZS ma charakter powikłany, ponieważ są to osoby z upośledzeniem odporności wynikającym z choroby zasadniczej, a często także w trakcie leczenia immunosupresyjnego [2]. Patogeneza RZS jest stale uzupełniana, chociaż wiele informacji dotyczących przyczyn rozwoju choroby już ustalono. Pod uwagę brane są trzy zasadnicze przyczyny wystąpienia choroby. W rozwoju procesu chorobowego najbardziej istotne wydaje się współdziałanie patogenów mikrobiologicznych, uwarunkowań genetycznych oraz uruchomienie procesów autoimmunizacyjnych.

W pracy przeanalizowano wybrane dane z piśmiennictwa dotyczące związków między RZS i ZUM.

Istnieje zgodność co do faktu, że ryzyko rozwoju infekcji u chorych na RZS jest większe niż w podobnej populacji osób zdrowych. Przyczyną tego są [1, 3, 4]:

- zaburzenia w układzie immunologicznym spowodowane samą chorobą,
- ograniczenie sprawności fizycznej,
- zaawansowane zmiany pozastawowe,
- choroby towarzyszące,
- przewlekle stosowane leki modyfikujące przebieg choroby (LMPCh).

Dostępne prace dotyczą wpływu RZS, chorób współistniejących oraz LMPCh na częstość występowania infekcji w ogóle, w tym ZUM [3, 5–7], roli czynników genetycznych (związek ZUM z allelem FCGR3A 176 F) [8], a także wpływu ZUM na zwiększoną umieralność chorych na RZS [3, 9]. Ostatnio rozważana jest również rola ZUM wywołanych przez *Proteus mirabilis* w patogenezie RZS [10–12].

Szybkie rozpoznanie i leczenie ZUM ma u chorych na RZS bardzo istotne znaczenie z uwagi na zwiększone ryzyko wpływu przewleknięcia się procesu chorobowego na rozwój amyloidozy [13] oraz zwiększone ryzyko zgonu z powodu infekcji [9, 14].

Trudność w rozpoznawaniu ZUM mogą stanowić ich często bezobjawowy przebieg oraz dyskretne nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych [2, 4, 15].

## Zakażenia układu moczowego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Z przeprowadzonych dotychczas badań wynika, że ryzyko infekcji, w tym także ZUM, u chorych na RZS jest większe niż w zdrowej populacji [3, 4, 15–19].

Możliwymi przyczynami zwiększonej zachorowalności na ZUM są zaburzenia miejscowych mechanizmów obronnych (zaburzenie funkcji mechanicznej i sekrecyjnej błon śluzowych), zaburzenia układu odpornościowego, upośledzenie sprawności pacjentów z uszkodzeniem stawów i wreszcie możliwy, aczkolwiek wciąż dyskusyjny, wpływ LMPCh [4, 17–19].

W badaniu kohortowym z 2002 r. Doran i wsp. [3] podali analizie dokumentacji przebiegu choroby 600 chorych na RZS pozostających w obserwacji średnio 12,7 roku w porównaniu z grupą kontrolną o podobnej charakterystyce (wiek, płeć, choroby towarzyszące) bez rozpoznanego RZS. We wnioskach końcowych potwierdzili, że całkowite ryzyko rozwoju infekcji jest blisko dwukrotnie większe u chorych na RZS oraz wykazali znamienne statystycznie częstsze występowanie urosepsy i odmiedniczkowego zapalenia nerek u chorych na RZS w porównaniu z grupą kontrolną [3]. Ci sami autorzy w kolejnej pracy zidentyfikowali czynniki predysponujące do rozwoju infekcji u chorych na RZS. Ryzyko wystąpienia zakażenia zwiększało się w przypadku takich czynników predysponujących, jak wiek, płeć czy aktywność choroby. Wiek był najsilniejszym predyktorem infekcji u osób starszych – ryzyko infekcji zwiększało się w grupach wiekowych co 10 lat. Wykazano również zwiększone ryzyko wystąpienia infekcji u osób płci męskiej. Stwierdzono ponadto związek aktywności choroby, wyrażonej obecnością czynnika reumatoidalnego, zwiększeniem prędkości opadania krwinek (OB), obecnością pozastawowych objawów RZS oraz pogorszeniem się sprawności pacjenta, ze wzrostem ryzyka zakażenia [3, 17].

Dla chorób współistniejących z RZS udowodniono związek cukrzycy, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, alkoholizmu, organicznego uszkodzenia mózgu i zwiększonego ryzyka infekcji. Wykazano również, że cukrzyca jest najsilniejszym predyktorem infekcji u osób młodych [6, 17, 19]. Zwrócono także uwagę na uszkodzenie narządu ruchu prowadzące do niepełnosprawności oraz związane z tym obniżenie poziomu higieny osobistej i w konsekwencji rozwój zakażeń, m.in. skóry, stawów, dróg moczowych [4, 17]. Zestawienie najważniejszych czynników ryzyka rozwoju infekcji u chorych na RZS na podstawie danych z piśmiennictwa przedstawiono w tabeli I.

Zwiększoną zachorowalność na infekcje dróg moczowych stwierdzono ponadto u osób z wtórnym zespołem Sjögrena [18]. Autorzy badania zaobserwowali częstsze występowanie zakażeń dróg moczowych, a także trwałą leukocyturię, definiowaną jako przewlekłe występowanie powyżej 10 leukocytów w polu widzenia, u chorych na RZS z wtórnym zespołem Sjögrena w porównaniu z chorymi na RZS bez tego zespołu. Autorzy sugerują, że przyczyną tego może być upośledzenie funkcji sekrecyjnej błony śluzowej dróg moczowych i związany z tym niższy poziom wydzielniczej immunoglobuliny A (IgA). Obserwacja ta wymaga jednak dalszych badań.

Autorzy zaznaczają, że w przypadku pierwotnego zespołu Sjögrena zajęcie nerek przejawia się zwykle śródmiąższowym zapaleniem nerek z kwasicą cewkową typu I, natomiast we wtórnym zespole Sjögrena choroba nerek jest zwykle spowodowana chorobą podstawową, np. RZS, toczeniem trzewnym, twardziną czy amyloidozą [18].

**Tabela I.** Wybrane czynniki ryzyka rozwoju infekcji u chorych na RZS [1, 3–5, 8, 17]  
**Table I.** Selected risk factors of infections in rheumatoid arthritis patients [1, 3-5, 8, 17]

Czynnik ryzyka	Uwagi
wiek	ryzyko infekcji zwiększa się co 10 lat
płeć	kobiety, mężczyźni po 60. roku życia
BMI	zbyt niskie i zbyt wysokie predysponuje do rozwoju zakażeń
cukrzyca	zwiększa ryzyko wielu infekcji, także tych wymagających hospitalizacji, szczególne znaczenie u ludzi młodych
POChP	zwiększa ryzyko głównie infekcji dróg oddechowych, ale i dróg moczowych
nikotynizm	zwiększa ryzyko infekcji dróg oddechowych i moczowych (szczególnie <i>Proteus mirabilis</i> )
alkoholizm	zwiększa ryzyko głównie infekcji dróg oddechowych
aktywność choroby	obecność czynnika reumatoidalnego, wysoki OB, upośledzona sprawność
pozastawowe objawy RZS	leukopenia, zespół Felty'ego, wtórny zespół Sjögrena, guzki reumatoidalne, zajęcie płuc, zapalenie naczyń, amyloidozą
stosowanie GKS oraz LMPCh	zarówno stosowane w monoterapii, jak i w skojarzeniu z LMPCh

BMI (body mass index) – wskaźnik masy ciała, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, RZS – reumatoidalne zapalenie stawów, GKS – glikokortykosteroidy, LMPCh – leki modyfikujące przebieg choroby

## Bakteryjne czynniki etiologiczne zakażenia układu moczowego

Wśród czynników etiologicznych ZUM u chorych na RZS przeważa flora Gram-ujemna (79,4%) [15]. Głównym patogenem powodującym ZUM u chorych na RZS są *Escherichia coli*, następnie *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, rzadziej *Streptococcus agalactiae*, *Candida albicans*, *Corynebacterium* spp., *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Staphylococcus simulans*, *Acinetobacter haemoliticus*, *Pseudomonas putida*. W większości przypadków empiryczna antybiotykoterapia (ampicylina, gentamycyna, norfloksacylina, nifurantoina) przynosiła dobre rezultaty [3, 15, 19]. Lewandowski i wsp. już w 1992 r. podkreślali znaczenie infekcji *Chlamydia trachomatis*, które często przebiegają bezobjawowo, a mogą mieć istotny wpływ na przebieg choroby i efekty stosowanej terapii [16].

## Rola zakażenia układu moczowego w patogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów

Ciekawą obserwacją ostatnich lat jest stwierdzenie możliwości istnienia związku między zakażeniem układu moczowego *Proteus mirabilis* a rozwojem RZS [10–12].

Opierając się na zasadach analizy wg filozofa nauki Karla Poppera, Ebringer i wsp. przeprowadzili dowód, który we

wnioskach końcowych potwierdza możliwą rolę zakażenia *Proteus mirabilis* w etiopatogenezie RZS [10]. Według Poppera nauka i dowód naukowy nie rozpoczynają się od obserwacji prowadzącej do wniosków i teorii, które mogą się okazać fałszywe, ale – po pierwsze – od identyfikacji problemu naukowego, po drugie – od wysunięcia „tymczasowej” teorii, która następnie jest poddawana procesowi eliminacji błędów poprzez krytykę logiczną; ewentualnie eksperyment i ostatecznie wyłonienie nowego faktu – problemu, który jest inny niż pierwszy, stanowi wynik nowej sytuacji i podlega dalszej analizie wg powyższych sekwencji. Postępując wg takiego schematu i wychodząc z pierwotnego założenia, że u chorych na RZS częściej niż w populacji ogólnej obecny jest antygen HLA-DR4, Ebringer i wsp. przeprowadzili dowód wg sekwencji Poppera [10]. Poprzez kolejne etapy obserwacji, że:

- u chorych na RZS odnotowuje się obecność przeciwciał przeciwko *Proteus mirabilis*,
- przeciwciała te nie występują u innych osób z chorobami przewlekłymi,
- obecności przeciwciał w surowicy towarzyszy obecność drobnoustroju w drogach moczowych pacjentów,
- żaden z badanych 27 innych drobnoustrojów nie występuje w tak znaczącym mianie u badanych chorych, dochodzą do kolejnej sekwencji Poppera, która jest punktem wyjścia dla poszukiwania składowej HLA-DR4, związanej z *Proteus*.

Największy wpływ na ryzyko zachorowania na RZS ma obecność *shared epitope* HLA-DR4, co stało się punktem wyjścia dla dalszej analizy – szóstej sekwencji. Na podstawie badań autorzy dowiedli, że istnieje sekwencja w hemolizynie *Proteus mirabilis*, która jest prawie identyczna z *shared epitope* obecnym w HLA-DR4. Biorąc pod uwagę, że cechą różnicującą zakażenia *Escherichia coli* od zakażeń *Proteus mirabilis* jest wytwarzanie przez *Proteus* ureazy oraz fakt, że w RZS dochodzi do zajęcia głównie małych stawów, rodzi się kolejne pytanie – czy ureaza *Proteus mirabilis* prezentuje podobieństwo do któregoś z typów kolagenu. Ponownie analiza komputerowa daje odpowiedź twierdzącą – istnieje sekwencja w ureazie *Proteus*, która prezentuje molekularną mimikrę z sekwencją obecną w typie XI kolagenu występującego głównie w chrząstce małych stawów rąk i stóp. Następnie autorzy dowiedli cytotoksyczności surowicy chorych na RZS wobec sekwencji HLA-DR4 i hemolizyny *Proteus*, a tym samym wobec składników tkanki łącznej, co w konsekwencji prowadzi do produkcji przeciwciał anti-CCP.

W ostatniej sekwencji autorzy stwierdzają, że w surowicy chorych na RZS są także obecne przeciwciała przeciwko innym sekwencjom obecnym w genomie *Proteus mirabilis*, niewiążące się z tkankami gospodarza, co dowodzi przebytej infekcji tym drobnoustrojem.

Wnioski z tak przeprowadzonego dowodu wymagają dalszego rozważenia, niosą ze sobą wiele pytań, a także implikacji, choćby co do sposobu leczenia we wczesnym stadium RZS. Jeśli bowiem jednym z czynników wywołujących RZS jest *Proteus mirabilis*, to być może w przyszłości oprócz LMPCh wskazana będzie terapia mająca na celu eliminację zakażenia dróg moczowych, a składająca się m.in. z antybiotyku i zaleceń dietetycznych (np. sok z żurawin) [10–12].

## Leki stosowane w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów a ryzyko infekcji

Przedmiotem badań i dyskusji wciąż pozostaje wpływ leków stosowanych w RZS na wzrost ryzyka rozwoju infekcji w ogóle, w tym także infekcji dróg moczowych. Począwszy od glikokortykosteroidów (GKS), przez klasyczne LMPCh, aż do terapii lekami biologicznymi wciąż niejasne jest znaczenie stosowanego leczenia dla ryzyka rozwoju infekcji. Wiele publikacji, wydawałoby się jednoznacznie potwierdzających wpływ stosowanych leków na zwiększone ryzyko rozwoju infekcji, jest obecnie dyskutowanych. Istnieją prace, w których – w opozycji do pierwotnych założeń – autorzy udowadniają, że wpływ zarówno GKS, LMPCh, jak i leków biologicznych na rozwój infekcji jest mniejszy, niż poprzednio zakładano, i zależy od wielu czynników towarzyszących [7, 20–23]. Są nimi niewątpliwie również sama aktywność choroby, choroby towarzyszące, czyn-

niki środowiskowe i genetyczne, a także politerapia oraz stosowane wcześniej leczenie [3, 5–7, 17].

Bertnatsky i wsp. [22] wykazali wpływ leczenia GKS i LMPCh na wzrost ryzyka poważnych infekcji (wymagających podawania antybiotyków lub hospitalizacji). Największe ryzyko wiązało się ze stosowaniem leków mających najsilniejsze działanie immunosupresyjne GKS i cyklofosfamidu, średnie – ze stosowaniem azatiopryny [5, 7, 21, 22].

W przypadku metotreksatu wyniki nie są już tak jednoznaczne. Część autorów wykazuje mały lub średni wzrost ryzyka infekcji, głównie dróg oddechowych i moczowych podczas stosowania metotreksatu [7], inni nie podzielają poglądu o jego znaczeniu jako sprzyjającego występowaniu infekcji [5, 21–23]. Jednocześnie należy dodać, że w przypadku metotreksatu, infekcje mają zwykle łagodny przebieg i rzadko są przyczyną przerwania stosowania leku. Niektórzy autorzy dodatkowo podkreślają także, że lekarze są bardziej skłonni do przepisywania antybiotyków osobom leczonym metotreksatem niż osobom nieotrzymującym takiego leczenia, a to w rezultacie może fałszować dane statystyczne dotyczące konieczności stosowania antybiotykoterapii z powodu poważnych infekcji u chorych na RZS leczonych metotreksatem [22]. Ponadto zwracają uwagę na fakt, że częstość występowania infekcji nie jest zależna od czasu trwania terapii, co wskazuje na bezpieczeństwo przewlekłego stosowania metotreksatu, biorąc pod uwagę ryzyko infekcji [22, 23]. Na podstawie prowadzonych obserwacji i analizy dostępnej dokumentacji nie zaobserwowano znaczącego wzrostu ryzyka infekcji u chorych leczonych chlorochiną, hydroksychlorochiną czy sulfasalazyną [21].

Niewątpliwym, znamienym statystycznie wzrostem ryzyka infekcji wykazano natomiast dla GKS, których stosowanie oceniono jako niezależny modyfikowalny czynnik ryzyka zakażeń [5, 17, 24]. Jak wynika z cytowanych prac, wpływ leczenia klasycznymi LMPCh na wzrost ryzyka infekcji wymaga dalszej obserwacji i badań. Z powodu ogromnej różnorodności badanej grupy chorych, współistnienia innych niż stosowane leczenie niezależnych czynników rozwoju infekcji możliwość dokonania jednoznacznej oceny jest znacznie utrudniona. Podkreślenia wymaga ponadto, że stosowanie LMPCh skutkuje zmniejszeniem jednego z najważniejszych czynników ryzyka rozwoju infekcji, czyli aktywności choroby. Dlatego w długotrwałych obserwacjach ryzyko infekcji niejednokrotnie było mniejsze u chorych poddanych leczeniu LMPCh niż u osób niestosujących takiego leczenia [21].

## Infekcje a leczenie biologiczne

Wciąż trwa dyskusja dotycząca wpływu leczenia biologicznego na ryzyko rozwoju infekcji. Przeważa pogląd, że ryzyko to jest nieznaczne, ale jednak większe u chorych pod-

danych leczeniu biologicznemu. Niezależnie od badań klinicznych, których wyniki nie potwierdzają tej tezy, większość metaanaliz i przeglądów danych z narodowych rejestrów wykazuje zwiększenie ryzyka zakażenia podczas leczenia lekami biologicznymi. Różnice między wynikami badań klinicznych i wyników z analizy danych z narodowych rejestrów mogą wynikać z różnego czasu obserwacji chorych, z doboru grup leczonych i grup kontrolnych oraz wpływu czynników zewnętrznych, takich jak choroby towarzyszące, dotychczasowe leczenie czy leczenie chorób współistniejących.

Większość danych obserwacyjnych, danych z rejestrów oraz danych z przeglądów piśmiennictwa przemawia za tym, że leczenie biologiczne lekami z grupy anty-TNF- $\alpha$  i anakinrą wiąże się z większym ryzykiem infekcji [25–29]. Ryzyko to zwiększa się dodatkowo podczas stosowania leczenia preparatami anty-TNF (infliksymb, adalimumab) w kombinacji z metotreksatem w porównaniu z grupą kontrolną leczoną tylko metotreksatem. Najczęstszymi infekcjami są ZUM, zapalenia płuc i górnych dróg oddechowych (np. zatok) oraz zakażenia skóry i tkanek miękkich [25–30].

Warto podkreślić, że w świetle dostępnych opracowań ryzyko rozwoju poważnych infekcji jest największe **w ciągu pierwszych kilku miesięcy leczenia preparatami anty-TNF**. Wpływ na to mogą mieć parametry kliniczne chorych kwalifikowanych do leczenia biologicznego, którzy często są w ostrej fazie choroby, nie zareagowali w wystarczającym stopniu na intensywne leczenie klasycznymi LMPCh i często stosowane są u nich GKS [5, 20, 25, 26]. Nie bez znaczenia dla wyników końcowych wydaje się też zachowywanie dużej ostrożności w leczeniu tych pacjentów i przerywanie leczenia w przypadku wystąpienia działań niepożądanych. Podkreśla się również, że chorzy przyjmujący leki biologiczne w przypadku rozwinięcia się infekcji są chętniej przez lekarzy kierowani do szpitala i hospitalizowani, co w trakcie analizy danych statystycznych może dawać fałszywy obraz infekcji wymagających hospitalizacji [20].

Niezaprzeczalnie jednak dostępne piśmiennictwo wskazuje na większe ryzyko zakażeń u chorych na RZS leczonych lekami biologicznymi, a Salliot i wsp. w swoim opracowaniu dodatkowo podkreślają, że w codziennej praktyce ryzyko podczas leczenia inhibitorami TNF jest większe niż ryzyko wykazywane w III fazie badań klinicznych [29].

Dyskusyjne pozostaje także bezpieczeństwo podawania rituksymabu. Większość autorów wskazuje jednak, że nie wykazano znamiennego wzrostu ryzyka infekcji podczas stosowania tego leku [6, 25, 27]. W badaniu REFLEX wykazano, że biorąc pod uwagę czas trwania odpowiedzi na leczenie, ogólny wskaźnik infekcji jest nieznacznie niższy w grupie leczonej rituksymbem niż w grupie przyjmującej placebo [27]. Podkreśla się jednak niewystarczająco długi czas obserwacji dla sformułowania ostatecznych wniosków [25, 27].

Przegląd dostępnych publikacji, badań i analiz prowadzi do wniosku, że wpływ leczenia biologicznego na ryzyko rozwoju infekcji wymaga dalszej obserwacji. Trudności w interpretacji dotychczasowych wyników spowodowane są przede wszystkim dużą niejednorodnością badanych grup pacjentów pod względem wieku, dotychczasowego leczenia, chorób współistniejących oraz stosunkowo krótkim czasem obserwacji [31].

W trakcie badań nad skutecznością, bezpieczeństwem oraz działaniami niepożądanymi leczenia inhibitorami TNF poczyniono bardzo ciekawą obserwację. Podczas leczenia etanerceptem u niektórych chorych stwierdzono wysokie miano przeciwciał antykardiolipinowych (ACA). Wzrost miana tych przeciwciał dotyczył chorych z zakażeniem (także nosicielstwem) górnych dróg oddechowych (jama nosowa, oskrzela) przez *Staphylococcus aureus* lub infekcją dróg moczowych spowodowaną przez *Escherichia coli*. Nie obserwowano żadnych klinicznych objawów zespołu antyfosfolipidowego, a u większości chorych eradykacja drobnoustroju powodowała szybkie zmniejszanie się miana przeciwciał. Ta ciekawa reakcja biologiczna może być odpowiedzią na obecność DNA bakterii bogatego w niemetylowane sekwencje CpG (obecne zarówno w DNA *Staphylococcus aureus*, jak i *Escherichia coli*), które mają silne działanie immunostymulujące i mogą aktywować komórki B w przypadku zablokowania TNF [28].

## Zakażenia układu moczowego a umieralność chorych na reumatoidalne zapalenie stawów

Istnieje zgodność doniesień co do faktu, że wskaźnik umieralności w populacji chorych na RZS jest większy niż w populacji zdrowej, oraz co do tego, że chorzy na RZS żyją krócej w porównaniu z populacją ogólną [1, 9, 14].

Jedną z głównych przyczyn zgonu chorych na RZS wg niektórych autorów są infekcje. W badaniu autopsyjnym zespół z Centralnego Szpitala Uniwersyteckiego w Helsinkach wykazał, że jedna trzecia chorych na RZS umiera z powodu infekcji. Połowa z tych zakażeń pozostaje nierozpoznana za życia chorych. Dominującą rolę w tym przypadku odgrywają infekcje dróg oddechowych, na drugim miejscu jako przyczynę śmierci podaje się odmiedniczkowe zapalenie nerek. O ile zapalenia płuc są główną infekcyjną przyczyną śmierci także w populacji ogólnej, o tyle z powodu odmiedniczkowego zapalenia nerek częściej umierają chorzy na RZS [9].

## Podsumowanie

1. Zakażenia układu moczowego są częstym powikłaniem RZS.
2. Główne przyczyny zwiększonego ryzyka rozwoju ZUM u chorych na RZS to: wiek, płeć, choroby towarzyszące

- (cukrzyca, nikotynizm, alkoholizm), aktywność choroby, niepełnosprawność, pozastawowe objawy RZS oraz stosowanie GKS.
3. Obecnie bierze się pod uwagę zależność pomiędzy ZUM (zakażenie *Proteus mirabilis*) a rozwojem RZS.
  4. Zakażenia dróg moczowych mogą wpływać na możliwość leczenia i długoterminowe rokowanie u chorych na RZS.
  5. Wciąż niewyjaśniony ostatecznie pozostaje wpływ syntetycznych i biologicznych LMPCh na ryzyko rozwoju ZUM.
  6. Reumatolog leczący chorych na RZS powinien mieć świadomość znaczenia wpływu ZUM na przebieg choroby podstawowej, szybko rozpoznawać i właściwie leczyć to powikłanie.
- ### Piśmiennictwo
1. Kucharz EJ. Reumatoidalne zapalenie stawów. W: Wielka interna – reumatologia. Puszczewicz M (red.). Medical Tribune Polska, Warszawa 2010; 75-88.
  2. Duława J. Zakażenia układu moczowego. W: Wielka interna – nefrologia. Myśliwiec M (red.). Medical Tribune Polska, Warszawa 2009; 330-342.
  3. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2287-2293.
  4. Lewandowski B, Kita K, Tytman K i wsp. Patologia układu moczowego w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Reumatologia* 1992; 30: 95-103.
  5. Luzzi G, Laganà B, Salemi S, Di Rosa R. Are glucocorticosteroids a consistent risk factor for infections in rheumatoid arthritis patients under treatment with methotrexate and etanercept? *Clin Ter* 2009; 160: 121-123.
  6. Weisman MH, Paulus HE, Burch FX, et al. A placebo-controlled, randomized, double-blinded study evaluating the safety of etanercept in patients with rheumatoid arthritis and concomitant comorbid diseases. *Rheumatology* 2007; 46: 1122-1125.
  7. van der Veen MJ, van der Heide A, Kruize AA, Bijlsma JW. Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 224-228.
  8. Hughes LB, Criswell LA, Beasley TM, et al. Genetic risk factors for infections in patients with early rheumatoid arthritis. *Genes Immun* 2004; 5: 641-647.
  9. Koivuniemi R, Leirisalo-Repo M, Suomalainen R, et al. Infectious causes of death in patients with rheumatoid arthritis: an autopsy study. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 273-276.
  10. Ebringer A, Rashid T, Wilson C. Rheumatoid arthritis, Proteus, anti-CCP antibodies and Karl Popper. *Autoimmun Rev* 2010; 9: 216-223.
  11. Ebringer A, Rashid T. Rheumatoid arthritis is an autoimmune disease triggered by Proteus urinary tract infection. *Clin Dev Immunol* 2006; 13: 41-48.
  12. Rashid T, Tiwana H, Wilson C, Ebringer A. Rheumatoid arthritis as an disease caused by Proteus urinary tract infections: a proposal for a therapeutic protocol. *Isr Med Assoc J* 2001; 3: 675-680.
  13. Filipowicz-Sosnowska A. Rola infekcji w indukcji amyloidozy w przebiegu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Reumatologia* 1983; 21: 311-315.
  14. Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, et al. The mortality of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 481-494.
  15. Nolewajka-Lasak I, Nolewajka E, Ziółkowski G, Król W. Zakażenia układu moczowego u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. *Reumatologia* 2004; 42: 447-452.
  16. Lewandowski B, Zdrodowska-Stefanow B, Bernacka K i wsp. Występowanie zakażeń Chlamydia trachomatis w reumatoidalnym zapaleniu stawów. *Reumatologia* 1992; 30: 11-14.
  17. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Predictors of infections in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2294-2300.
  18. Tishler M, Caspi D, Almog Y, et al. Increased incidence of urinary tract infection in patients with rheumatoid arthritis and secondary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 604-606.
  19. Kita K, Bernacka K, Pietruczuk M. Obraz kliniczny i immunologiczny reumatoidalnego zapalenia stawów powikłanego zakażeniem układu moczowego. *Reumatologia* 1992; 30: 175-181.
  20. Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risk in the elderly. *Rheumatology* 2011; 50: 124-131.
  21. Caporali R, Caporali M, Babbio-Pallavicini F, et al. DMARDS and infections in rheumatoid arthritis. *Autoimm Rev* 2008; 8: 139-143.
  22. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2007; 46: 1157-1160.
  23. Salliot C, van der Heijde D. Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systemic literature research. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1100-1104.
  24. Lacaille D, Guh DP, Abrahamowicz M, et al. Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patient with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 1074-1081.
  25. Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39: 327-346.
  26. Askling J, Dixon W. The safety of anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 138-144.
  27. Covelli M, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, et al. Safety of rituximab in rheumatoid arthritis. *Reumatismo* 2010; 62: 101-106.
  28. Ferraccioli G, Mecchia F, Di Poi E, Fabris M. Anticardiolipin antibodies in rheumatoid patients treated with etanercept or conventional therapy: direct and indirect evidence for a possible association with infections. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 358-361.
  29. Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand A, et al. Infections during tumor necrosis factor  $\alpha$  blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology* 2007; 46: 327-334.
  30. Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3403-3412.
  31. Filipowicz-Sosnowska A. Terapie biologiczne w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów. *Terapia* 2003; 10: 143.