

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ УРОГЕННОМ РЕАКТИВНОМ АРТРИТЕ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОМ ВАРИАНТЕ АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛОАРТРИТА

Урумова М.М., Агабабова Э.Р., Солдатова С.И., Шубин С.В.
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Оценить эффективность антибиотиков двух различных групп - азитромицина/сумамеда (макролид) и ломефлоксацина/максаквина (фторхинолон) - при урогенном реактивном артрите (УрРвА) и при периферической форме анкилозирующего спондилоартрита (АС) с признаками урогенитального хламидийного воспаления.

Материал и методы. Исследованы 86 пациентов: 51 - с УрРвА (включая болезнь Рейтера - БР) и 35 больных АС с поражением периферических суставов.

Диагнозы УрРвА, БР и АС были достоверны во всех случаях. 43 пациента получали сумамед в курсовой дозе 15 г, 43 пациента - максаквин - 24 г/курс.

Эффективность терапии оценивалась по изменению клинико-лабораторных показателей сразу по окончании, а также через 1 и 3 мес после проведения антибиотикотерапии.

Результаты. У больных УрРвА и АС одинаково часто отмечено достоверное снижение числа воспаленных и болезненных суставов, средних значений лабораторных показателей воспаления, что сочеталось с исчезновением признаков урогенитального воспаления и эрадикацией хламидий.

Заключение. Антибиотикотерапия урогенитального хламидиоза показана во всех случаях комплексного лечения не только при УрРвА, но и при периферическом варианте АС с признаками хламидийного воспаления в урогенитальной сфере.

Ключевые слова: урогенный реактивный артрит, анкилозирующий спондилоартрит, антибиотикотерапия.

При урогенном реактивном артрите (УрРвА), обусловленном инфекцией *Chl.trachomatis*, которая признается основным триггерным агентом заболевания, этиологически и патогенетически обосновано применение антибиотиков [6,8]. Это подтверждается не только четкой временной связью начала артрита с хламидийным воспалением урогенитальной сферы, но и обнаружением современными методами хламидийных антигенов, хламидийной ДНК и РНК в синовиальной ткани и синовиальной жидкости, выраженностью локальных (внутрисуставных) клеточных иммунных реакций по отношению к хламидийной инфекции, способностью последней персистировать не только в мочеполовых путях, но и в суставах. Вышеуказанные механизмы, вероятно, обуславливают частые рецидивы и хроническое течение УрРвА. [7, 10].

Известно, что при длительном течении хронического УрРвА иногда развивается значительное поражение илеосакральных сочленений и вышележащих отделов позвоночника, напоминающее анкилозирующий спондилоартрит (АС) [1, 2, 5].

Исследование патогенетической значимости хламидийной инфекции при АС, как и при других заболеваниях, представляет сложную проблему. Это объясняется распространенностью урогенитального хламидиоза среди населения, в том числе достаточно частой ее выявляемостью при периферическом варианте АС, когда проследить хронологическую связь инфекции с периферическим артритом не представляется возможным. В связи с отсутствием сведений о целесообразности санации урогенитального хламидиоза при АС, сочетающегося с хламидийным урогенитальным воспалением, мы поставили цель - оценить эффек-

тивность двух различных групп антибиотиков: сумамеда/азитромицина (макролид) и максаквина/ломефлоксацина (фторхинолон) - при УрРвА и периферической форме АС с признаками урогенитального воспаления.

Материалы и методы

В исследование включили 86 больных УрРвА и АС с различной давностью заболевания. Все пациенты отвечали диагностическим критериям спондилоартропатий [3]. У 51 диагностирован достоверный УрРвА. Из них 22 имели полный симптомокомплекс болезни Рейтера (БР). Диагноз УрРвА/БР ставили согласно рекомендациям С.М. Сидельниковой [2] и С.В. Шубина и соавт. [9], которые полностью соответствовали современным международным рекомендациям по диагностике РвА [4]. Под нашим наблюдением находились также 35 чел, которым в клинике был поставлен диагноз АС с поражением периферических суставов. Больные соответствовали диагностическим критериям АС Van der Linden и соавт. [11]. Антигены хламидий были обнаружены в соскобах эпителия уретры или цервикального канала у всех пациентов обеих групп. Для подтверждения хламидийной инфекции был использован прямой микроиммунофлюоресцентный метод исследования соскобов из уретры или цервикса с моноклональными хламидийными антителами, а также метод непрямой иммунофлюоресценции, выявляющий антихламидийные антитела в сыворотке крови и синовиальной жидкости. Никто из больных не получал антибиотики в предшествующие 2 мес, но все принимали различные противовоспалительные препараты без существенного эффекта.

Общая клиническая характеристика больных представлена в таблице 1, из которой видно, что среди обследованных преобладали мужчины, соотношение муж: жен равнялось 4-5: 1. Возраст более чем 80% больных не превышал 40 лет, составив в среднем 28,1 года. Давность заболевания у

Таблица 1

Общая клиническая характеристика обследованных больных

Диагноз	Число больных, n	Пол		Возраст больных (годы)			Давность (годы)			Активность (степень)			
		М	Ж	до 40	> 40	M±m	до 1	1-3	> 3	0	I	II	III
УрРеА*	51/22	41/20	10/2	43/19	8/3	29,6	20/10	11/2	20/10	0/0	8/1	39/19	4/2
АС	35	29	6	30	5	26,6	8	13	14	1	12	18	4
Всего	86	70	16	73	13		28	24	34	1	20	57	8
%		81,4	18,6	84,9	15,1		32,6	27,9	39,5	1,2	23,4	62,3	9,3

*В знаменателе число больных с болезнью Рейтера, которая рассматривается как урогенный артрит с внесуставными проявлениями.

32,6% не превышала 1 года; у 27,9% больных колебалась от 1 до 3 лет и почти у 40% больных была более 3 лет. Больные с АС по полу, возрасту и давности заболевания практически не отличались от больных УрРеА.

Особое внимание уделяли состоянию урогенитального тракта. Больные подвергались урологическому и гинекологическому осмотру. Исследовались общий анализ мочи, двухстаканная проба, мазки из урогенитального тракта, сок предстательной железы. Практически у всех больных имели место различные проявления воспаления урогенитальной сферы: уретрит, уретропростатит, аднексит, эндоцервицит.

Оценивали общую активность заболевания в баллах (от 0 до 3-х) по выраженности суставных проявлений, уровню СОЭ и С-реактивного белка.

Пациенты были рандомизировано разделены на две группы: 1-я - 43 больных, которым проводилось лечение сумамедом в курсовой дозе 15 г (500мг/сут); 2-я - 43 больных, получавших максаквин 24 г/курс (800мг/сут).

Оценку эффективности терапии проводили с учетом клинических и лабораторных показателей урогенитального и суставного воспаления. Ремиссией заболевания считали полное исчезновение всех клинико-лабораторных признаков острого воспалительного процесса как в урогенитальных, так и со стороны суставов. Под значительным улучшением понимали купирование воспаления в урогенитальных и суставах с нормализацией лабораторных показателей при возможном сохранении артралгий. Состояние рассматривали как улучшение при явной положительной динамике всех клинико-лабораторных признаков, хотя некоторые из них могли не достигать нормы. В случае получения лишь незначительных положительных сдвигов или при сохранении воспаления в урогенитальной сфере и суставах результат расценивался как без перемен.

Все исследования проводились в динамике до начала и сразу после лечения, через 1 и 3 мес после завершения курса антибиотикотерапии.

Все больные получали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в/суставные введения дипроспана по показаниям. Полученные данные обработаны статистически с использованием t-критерия Стьюдента и критерия χ^2 .

Результаты и обсуждение

После назначения обоих антибиотиков выделения из урогенитального тракта, рези или дискомфорт при мочеиспускании исчезли у всех больных. Однако после окончания курса антибиотиков у ряда пациентов сохранялись, хоть и на достоверно более низком уровне, лабораторные признаки урогенитального воспаления (преимущественно небольшая лейкоцитурия и лейкоцитоз в секрете предстательной железы). Именно у этих больных с остаточными проявлениями местного воспалительного процесса в соскобах эпителия урогенитальной сферы продолжали выявляться антигены хламидий. Так, из табл. 2 видно, что из 36 больных с сохранившимися лабораторными показателями локального воспаления антигены микроба обнаруживались у 26, в то время как из 50 пациентов, не имевших клинико-лабораторной симптоматики воспаления, - всего у 5.

Таблица 2
Соотношение лабораторных признаков урогенитального воспаления с обнаружением антигенов хламидии после курса антибиотикотерапии

Лабораторные признаки урогенитального воспаления:	Число больных, n	Антигены хламидии:	
		есть	нет
есть	36	26	10
нет	50	5	45
Всего	86	31	55

Примечание: $p < 0,0001$

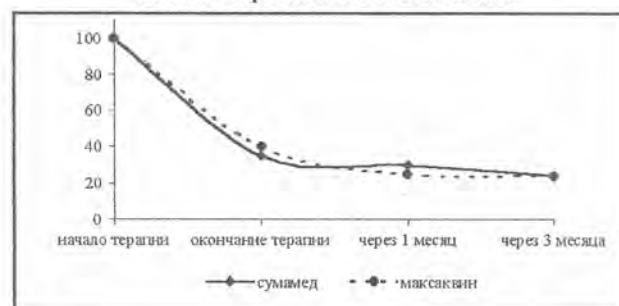
Сравнительный анализ эффективности воздействия на хламидийную инфекцию сумамеда и максаквина показал, что непосредственно после курсового лечения частота выявления антигенов достоверно снизилась со 100% до 35% при применении сумамеда и до 37% при лечении максаквином. Эти данные свидетельствуют о воздействии антибиотиков на живой микроб, а не на его фрагменты-антигены. Четкое подавление хламидийной инфекции сохранялось через 1 и 3 мес после окончания лечения, хотя и имела тенденция к некоторому нарастанию частоты выявления хламидийного антигена, особенно в группе пациентов, леченных максаквином. Объяснить подобную тенденцию можно либо активизацией сохранившейся инфекции, либо реинфицированием после окончания антибактериального лечения.

Проблема значимости антибиотикотерапии при артритах и, в частности, их непосредственного влияния на суставной процесс является чрезвычайно сложной, вызывающей противоречивые суждения. Это объясняется в том числе и тем, что все больные обычно получают комбинированную терапию, включающую НПВП и в/суставные инъекции глюкокортикоидов (ГК). Мы попытались по возможности внести некоторую ясность в данный вопрос.

В процессе настоящего исследования отмечено достоверное снижение ($p < 0,0001$) числа припухших и болезненных суставов у пациентов не только к моменту окончания комплексного лечения с применением анти-

Рисунок

Динамика суставного синдрома на фоне комплексного лечения с применением антибиотиков



Динамика степени активности заболевания на фоне комплексной терапии с применением сумамеда и максаквина

Признак	Сумамед (n=43)						Максаквин (n=43)					
	начало курса			спустя 3 мес			начало курса			спустя 3 мес		
	n	chl+	chl-	n	chl+	chl-	n	chl+	chl-	n	chl+	chl-
Степень активности III	5	5	—	—	—	—	3	3	—	—	—	—
Степень активности II	27	27	—	7	7	—	31	31	—	7	7	—
Степень активности I	11	11	—	21	9	12	9	9	—	17	12	5
Степень активности 0	—	—	—	15	1	14	—	—	—	19	4	15

биотиков, но и в последующие 1-3 мес (рис.). Подобную динамику проявлял показатель общей активности заболевания, которую оценивали в баллах по выраженности суставных проявлений, уровню СОЭ и С - реактивного белка. Если высокая (2-3) степень активности в начале лечения обнаруживалась у 65 из 86 больных, то спустя 3 мес она сохранилась всего у 14 пациентов, а слабая (1) степень активности или ремиссия отмечались у 72 больных (табл. 3).

На основании полученных данных общий эффект ле-

Необходимо подчеркнуть, что общие результаты лечения больных УрРвА и АС с урогенитальным хламидиозом практически не отличались ($p>0,05$).

Антибактериальная терапия, по нашим данным, не влияла на уровень антихламидийных антител в процессе 3-х мес наблюдения, то есть этот малоинформативный показатель не может служить ориентиром в оценке непосредственных результатов терапии.

Поскольку применялись достаточно высокие дозы и длительные курсы антибиотиков, осуществлялась оценка

Динамика состояния больных и показателя хламидийной инфекции в течение 3-х месяцев после завершения антибиотикотерапии

Хламидийный антиген	Число больных, n	Общее состояние			
		стабильно удовлетворительное	улучшилось	ухудшилось	стабильно неудовлетворительное
Постоянно отрицательный	40	27	10	1	2
Исчез	5	2	3	0	0
Появился	14	1	0	3	10
Постоянно положительный	27	0	6	3	18

чения был расценен как ремиссия или значительное улучшение у 35 и 14 больных соответственно, а как некоторое улучшение или отсутствие эффекта у 22 и 15 соответственно. Следует подчеркнуть, что наиболее существенный эффект лечения наблюдали у больных с элиминацией хламидий из урогенитального тракта. Напротив, лишь некоторое улучшение или отсутствие явных положительных сдвигов в суставной и очаговой урогенитальной симптоматике совпало с сохранением положительных реакций на хламидиоз.

Анализируя состояние больных в динамике - на протяжении 3 мес наблюдения, можно было констатировать, что оно оставалось стабильно удовлетворительным или продолжало постепенно улучшаться у 42 из 45 больных параллельно исчезновению положительных реакций на хламидиоз (табл. 4). С другой стороны, состояние ухудшалось или оставалось постоянно неудовлетворительным у 34 из 41 больных при сохранении или новом появлении антигенов хламидий в урогенитальном очаге ($p<0,05$).

возможных побочных реакций. Побочные реакции при приеме сумамеда отмечены у 7 (16%) больных, максаквина - у 13 (30%). При назначении сумамеда преобладали желудочно-кишечные расстройства, а максаквина - головокружение и фотосенсибилизация. Повышение уровня трансаминаз встречалось редко (у 4-х больных) при приеме обоих препаратов и было незначительным и нестойким. Другие побочные реакции были минимальными, купировались без дополнительного медикаментозного лечения, не требовали прекращения терапии.

Из представленных данных следует, что антимикробная терапия хламидиоза должна являться обязательным компонентом комбинированного лечения не только УрРвА, но и периферического варианта АС, сопровождающегося урогенитальным хламидийным очагом, учитывая связь между выраженностью клинических проявлений урогенитального воспаления и суставным синдромом и регрессию артрита при санации хламидийного очага.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселева Н.М., Шубин С.В. О дифференциальной диагностике хронического урогенного артрита. Тер. арх., 2000, 5, 52-55.
2. Сидельникова С.М. Клинико-генетические аспекты реактивных артритов при некоторых кишечных и урогенитальных заболеваниях. Дис. д.м.н. М., 1991, 187, 203.
3. Amor B., Dougados M., Listrat V. Les criteres de

- spondyloarthropaties. Criteres de classification et/ou d'aide au diagnostic? Rev. Rheumatol., 1995, 61, 1, 11-16.
4. Braun J., Kingsley G., Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. J. Rheumatol., 2000, 27, 9, 2185-2192.
5. Leirisalo-Repo Y. When should reactive arthritis be treated

- DMARD. Scand. J. Rheum., 2002, 117,31,abstr.19.
6. Li F., Bulbul R., Shumacher H.R. Molecular detection of bacterial DNA in venereal-associated arthritis. Arthr. Rheum., 1996, 39,6, 950-958.
 7. Nanagara R., Li F., Beutler A. et al. Alteration of Chlamydia trachomatis biologic behavior in synovial membranes. Suppression of surface antigen production in reactive arthritis and Reiter's syndrome. Arthr. Rheum., 1995,38, 10, 1410-1417.
 8. Sieper L., Braun J. Pathogenesis of spondyloarthropathies. Arthr. Rheum., 1995,38,11, 1547-1554.
 9. Shubin S.V., Agababova E.R., Soldatova S. I. Diagnostic criteria of urogenital reactive arthritis. Z. Rheumatol., 1995, 1, 5, 116,384.
 10. Toivanen A., Yli-Kerttula, T., Luukkainen R. et al. Effect of antimicrobial treatment chronic reactive arthritis. Clin.Exp. Rheum.,1993,11, 3, 301-307.
 11. Van der Linden, Valkenburg H., Cats A. Evolution of diagnostic criteria for ankylosing spondyloarthritis. A proposal for modification of the New-York criteria. Arthr. Rheum.,1984, 27, 361-368.

Abstract

Efficacy of antibiotic therapy in urogenous rheactive arthritis and peripheral variant of ankylosing spondyloarthritis.

M.M. Urumova, E.R. Agababova, S.I. Soldatova, S.V. Shubin

Objective. To study efficacy of antibiotics from two different groups - asitromycin/sumamed (macrolid) and lomefloxacin/maxaquine (florquinolone) in urogenous rheactive arthritis (URA) and peripheral variant of ankylosing spondyloarthritis (PVAS) with signs of urogenital Chlamidia inflammation.

Material and methods. 86 pts were examined: 51 with URA (including Reiter's disease - RD) and 35 with PVAS. Diagnoses of URA, RD and PVAS were definite in all pts. 43 pts received sumamed in total dose of 15g, 43 - maxaquinum - 24g total. Treatment efficacy was assessed according to clinical and laboratory indices changes immediately after the end of treatment and then in 1 and 3 months.

Results. Similar significant decrease of swollen and tender joint count as well as laboratory activity indices accompanied by disappearance of urogenital inflammation signs was seen in URA and PVAS.

Conclusion. Antibiotics administration for chlamidiosis is indicated in all cases of URA and PVAS with urogenital inflammation signs.

Key words: *urogenital rheactive arthritis, ankylosing spondyloarthritis, antibiotic therapy.*