

М.О. Журавлёва*ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия», кафедры поликлинической терапии,
г. Оренбург

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ПО ДЛИТЕЛЬНОСТИ КУРСОВ ПРИМЕНЕНИЯ АЗИТРОМИЦИНА (СУМАМЕДА) ПРИ УРОГЕННОМ РЕАКТИВНОМ АРТРИТЕ

Резюме

Обследовано 48 больных Ур РеА, средний возраст которых составил $37,16 \pm 3,7$ года. Все пациенты получали нимесулид по 100 мг 2 раза в день, антимикотическую терапию (азитромицин). У больных всех групп отмечено достоверное снижение числа болезненных и припухших суставов, выраженности утренней скованности, болевого синдрома и синовита, лабораторных показателей воспаления, индексов PAS, HAQ, BASFI, DFI и улучшение функциональных возможностей по шкале LEFS. Применение азитромицина показано при Ур РеА. Наиболее эффективно его назначение по 500 мг в течение 3 дней в неделю, курс лечения — 1 месяц.

Ключевые слова: урогенный реактивный артрит, азитромицин, длительность терапии.

Abstract

To compare efficiency of assignment of different diagrams azitromicinum on patients with urogenital reactive arthritis (Ur REA). 48 patients Ur REA which middle age made $37,16 \pm 2,7$ years are probed. The diagnosis was put by the criteria accepted at the III International meeting on REA in Berlin in 1999. All received nimesulide 100 mg 2 times a day, antimycotic therapy, azithromycin os, patients of group I on 1 gr 1, 7, 14 days, group II, 500 mg for 3 days a week course of treatment is 1 month, patients of group III — on the first day of 1 g, then another 4 days 500 mg. Efficiency was evaluated on change of clinical-laboratory indexes of the inflammation, the functional indexes of PAS, HAQ, scales of LEFS, BASFI, DFI. Patients of all groups showed a significant decrease in the number of painful and swollen joints, intensity of morning stiffness, pain syndrome, and synovitis, laboratory parameters of inflammation, indexes PAS, HAQ, the BASFI, DFI. Enhanced functionality with the scale LEFS. Application azitromicinum is shown in case of Ur REA. His assignment on 500 mg within 3 days in week, plan of treatment — 1 month is most effective.

Key words: urogenital reactive arthritis, azithromycin.

АГ — антиген, АТ — антитело, РеА — реактивный артрит, Ур РеА — урогенитальный РеА, ОСЗП — оценка общего состояния пациентом, ВАШ — визуальная аналоговая шкала боли.

Одной из актуальных проблем современной ревматологии является лечение воспалительных заболеваний суставов.

Наиболее распространён среди них РеА, который встречается у 92,2 на 100 тыс. детского населения и у 41,6 на 100 тыс. взрослого населения. Частота РеА в структуре ревматических заболеваний различных стран мира составляет от 8 до 41%. [2].

Обнаружение в сыворотке и синовиальной жидкости больных РеА циркулирующих бактериальных АГ и фрагментов ДНК и РНК микробов дало толчок к формированию принципиально новых

взглядов на РеА [5]. В настоящее время к РеА относят воспалительные негнойные заболевания суставов, развивающиеся вследствие иммунных нарушений после кишечной или урогенитальной инфекции [3]. В преобладающем большинстве случаев РеА ассоциируется с острой или персистирующей урогенитальной инфекцией, вызываемой *Chlamydia trachomatis*, и с острой или персистирующей кишечной инфекцией, вызываемой энтеробактериями.

Имеются также данные о связи РеА с клостридиями, уреоплазменной, микоплазменной и другими инфекциями [4,6]. В структуре РеА хламидийные артриты составляют до 80% [7]. Это связано с пан-

* Контакты. E-mail: m.o.juravleva@yandex.ru. Телефон: (353) 263-69-80

Таблица 1. Общая клиническая характеристика больных РеА

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Возраст, годы	37,18 ± 3,5	37,12 ± 4,4	38,09 ± 2,5
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
Пол:			
• мужской	7 (43,75)	8 (50,0)	6 (37,5)
• женский	9 (56,25)	8 (50,0)	10 (62,5)
Течение:			
• острое	13 (81,25)	14 (87,5)	12 (75)
• хроническое	3 (18,75)	2 (12,5)	4 (25)
Степень функциональной недостаточности:			
• I	3 (18,75)	2 (12,5)	3 (18,75)
• II	13 (81,25)	14 (87,5)	13 (81,25)
Антитела к:			
• хламидиям, уреоплазмам	5 (31,25)	2 (12,5)	4 (25,0)
• хламидиям, микоплазмам	7 (43,75)	10 (62,5)	8 (50,0)
• хламидиям, микоплазмам, уреоплазмам	4 (25,0)	4 (25,0)	4 (25,0)
Лихорадка	5 (31,25)	7 (43,75)	6 (37,5)
Конъюнктивит	5 (31,25)	5 (31,25)	9 (56,25)
Увеличение паховых лимфатических узлов	3 (18,75)	2 (12,5)	8 (50,0)
Ониходистрофия ногтей	4 (25,0)	2 (12,5)	7 (43,75)
Дактилит	2 (12,5)	4 (25,0)	2 (12,5)
Клинический сакроилеит	11 (68,75)	9 (56,25)	8 (50,0)
Кератодермия подошв	1 (6,25)	1 (6,25)	3 (18,75)
Узловая эритема	1 (6,25)	1 (6,25)	0 (0)
Папулезная сыпь	4 (25,0)	2 (12,5)	3 (18,75)
УЗИ:			
• Ахиллит	2 (12,5)	2 (12,5)	4 (25,0)
• Подошвенный фасциит	1 (6,25)	- (-)	2 (12,5)
• Синозит	16 (100,0)	16 (100,0)	16 (100,0)
• Тендинит	9 (56,25)	11 (68,75)	8 (50,0)

демией хламидиоза в мире, особенностями путей передачи хламидийной инфекции, цикла развития хламидий и их реакции на терапию.

Для лечения урогенитального РеА этиологически и патогенетически показано назначение антибиотиков тетрациклинового ряда, макролидов, фторхинолонов. Одним из основных препаратов для лечения различных форм урогенитальной хламидийной инфекции вот уже более 10 лет является азитромицин.

Все основные российские и зарубежные руководства именно азитромицин относят к препаратам

выбора для лечения урогенитального хламидиоза. Несмотря на доказанную связь РеА с вызвавшей его инфекцией, в вопросах целесообразности и тактики лечения таких больных антибактериальными препаратами, по-прежнему, нет единой точки зрения.

Ряд исследователей рекомендуют применение длительных курсов антибиотиков при урогенитальных РеА и не считают целесообразным их использование при постэнтероколитических РеА [4].

В других исследованиях эффективность длительного применения антибиотиков в отношении РеА не доказана [5].

Вместе с тем, результаты плацебо контролируемых исследований с назначением больным различных антибактериальных препаратов и их комбинаций до настоящего времени не смогли окончательно ответить на вопрос о длительности такой терапии.

Целью работы явилось сравнить эффективность и переносимость различных по длительности курсов лечения азитромицином (Сумамед, Teva) у больных РеА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 48 больных Ур РеА, средний возраст которых составил 37,16 ± 3,7 года. Диагноз верифицировался на основании критериев, принятых на III Международном совещании по РеА в Берлине в 1999 г.

Для идентификации триггерных инфекций использовались иммунологический (выявление АТ к АГ возбудителей в сыворотке крови), молекулярно-биологический (полимеразная цепная реакция) и бактериологический методы.

У всех пациентов имелось подтверждение хламидийной инфекции. Все осматривались урологом, гинекологом со взятием мазков из уретры и влагалища, окулистом.

Больные были разделены на 3 группы по 16 человек в каждой. Все получали азитромицин (Сумамед), причём пациентам 1-й группы он назначался по 1 г на 1-й, 7-й, 14-й дни, пациентам 2-й группы — по 500 мг в течение 3-х дней в неделю, курс лечения — 1 месяц, пациентам 3-й группы — в первый день 1 грамм, затем ещё 4 дня по 500 мг.

Кроме того, все больные получали нимесулид (Найз, Dr. Reddy's Laboratories) по 100 мг 2 раза в день, антимикотическую терапию (флуконазол 150 мг в неделю), местное лечение миромистином с первого дня антибактериальной терапии.

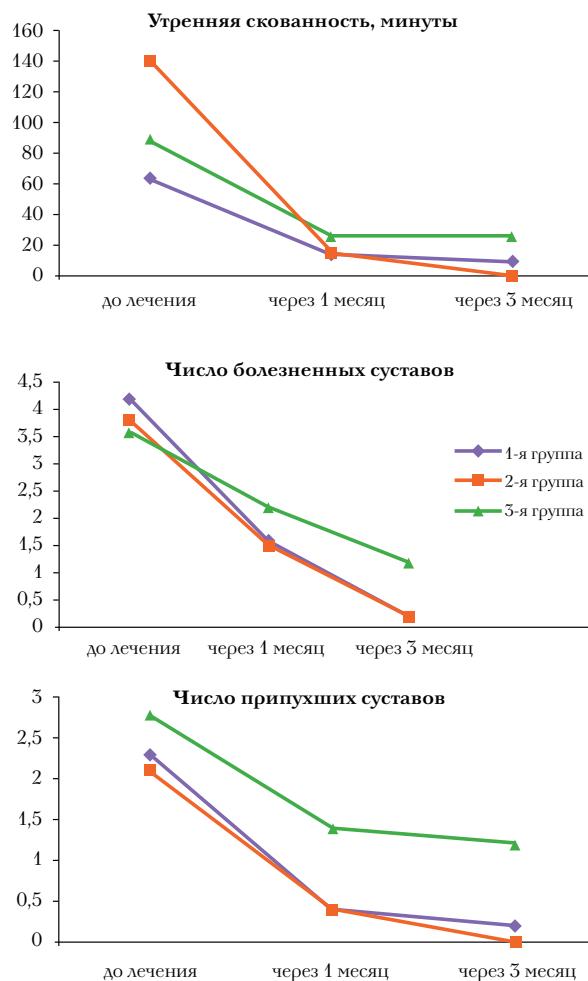


Рисунок 1. Динамика основных клинических показателей

Общая клиническая характеристика больных представлена в *табл. 1*, из которой видно, что группы были сопоставимы по полу, возрасту, характеру течения заболевания и степени функциональной недостаточности суставов. Преобладали люди молодого, трудоспособного возраста с острым РеА и II степенью функциональной недостаточности.

У трети больных в 1-й и 2-й группах наблюдались повышение температуры тела и конъюнктивит, в 3-й группе конъюнктивит встречался в половине случаев. Болезненность при пальпации в области илеосакральных сочленений, положительные симптомы Макарова и Кушелевского имелись у более половины пациентов с Ур РеА.

У всех больных отмечались различные проявления воспаления урогенитальной сферы: уретрит, уретропростатит, кольпит, аднексит.

Оценка суставного синдрома включала продолжительность утренней скованности, подсчёт болез-

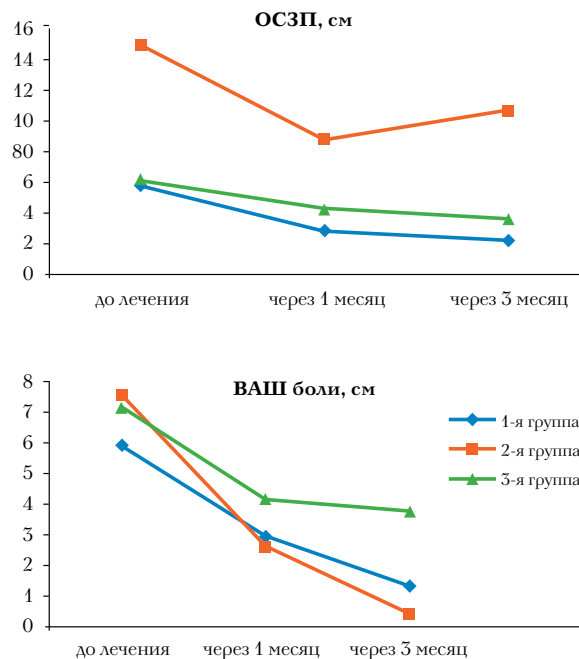


Рисунок 2. Динамика показателей болевого синдрома и ОСЗП

ненных и припухших суставов, выраженность болевого синдрома и ОСЗП с использованием ВАШ, синовита в баллах. Активность заболевания определялась по общепринятой методике и с помощью индекса Disease Activity Score-28 (DAS-28).

Функциональная недостаточность суставов оценивалась от 0 до 3 в зависимости от возможности выполнять свои профессиональные обязанности, а также по индексу функциональной активности пациента Patient Activity Scale (PAS), шкалам LEFS, BASFI, DFI, индексу HAQ.

Клиническую эффективность оценивали в баллах: 3 балла — полное клиническое выздоровление (исчезновение всех исходных симптомов болезни);

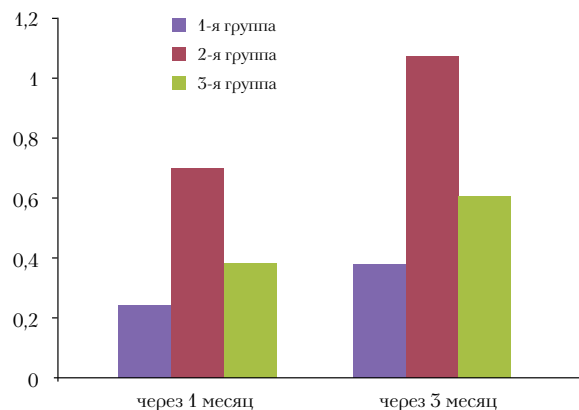


Рисунок 3. Динамика ДНАQ

Таблица 2. Динамика функциональных показателей ($M \pm \delta$)

		PAS	DFI	BASDAI	LEFS	HAQ
1-я группа	Исходно	5,93 ± 1,2	9,56 ± 1,7	4,90 ± 0,5	44,63 ± 4,8	0,73 ± 0,1
	Через 1 мес.	2,48 ± 0,4 $\rho < 0,04$	4,56 ± 1,5 $\rho < 0,01$	2,42 ± 0,5 $\rho < 0,002$	60,31 ± 4,9 $\rho < 0,0001$	0,49 ± 0,1 $\rho < 0,01$
	Через 3 мес.	1,53 ± 0,4 $\rho < 0,03$	2,72 ± 1,4 $\rho < 0,01$	1,37 ± 0,4 $\rho < 0,01$	65,20 ± 6,7 $\rho < 0,03$	0,34 ± 0,2 $\rho < 0,05$
2-я группа	Исходно	6,16 ± 0,5	10,88 ± 2,2	6,23 ± 0,5	59,63 ± 7,3	1,14 ± 0,2
	Через 1 мес.	2,56 ± 0,6 $\rho < 0,0001$	4,13 ± 1,8 $\rho < 0,01$	2,66 ± 0,7 $\rho < 0,0001$	62,88 ± 5,2 $\rho < 0,009$	0,42 ± 0,1 $\rho < 0,003$
	Через 3 мес.	0,66 ± 0,4 $\rho < 0,001$	0,75 ± 0,4 $\rho < 0,05$	0,34 ± 0,1 $\rho < 0,001$	76,0 ± 2,4 $\rho < 0,001$	0,03 ± 0,01 $\rho < 0,001$
3-я группа	Исходно	5,50 ± 0,3	13,25 ± 1,7	6,41 ± 0,3	31,2 ± 3,5	1,16 ± 0,1
	Через 1 мес.	3,49 ± 0,8 $\rho < 0,0001$	8,66 ± 1,9 $\rho < 0,0001$	3,57 ± 0,8 $\rho < 0,0001$	39,8 ± 7,2 $\rho < 0,0002$	0,78 ± 0,2 $\rho < 0,0001$
	Через 3 мес.	2,32 ± 0,9 $\rho < 0,005$	7,6 ± 1,9 $\rho < 0,1$	2,72 ± 0,7 $\rho < 0,003$	47,0 ± 7,6 $\rho < 0,01$	0,53 ± 0,2 $\rho < 0,001$

2 балла — улучшение состояния, неполное исчезновение признаков заболевания; 1 балл — улучшение общего состояния, но без изменений клинических симптомов; 0 баллов — ухудшение состояния.

Мониторинг клинико-лабораторных показателей проводился до и через 1, 3 месяца после лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После назначения азитромицина у всех больных исчезли признаки урогенитального воспаления, отсутствовали хламидии в мазках из уретры и влагалища и при полимерной цепной реакции. Нормализовалась температура, не отмечались признаки конъюнктивита, дактилита и лимфоаденопатии.

Динамика основных клинических показателей представлена на рис. 1. Как видно на рис. 1, после лечения во всех группах больных РеА наблюдалось достоверное сокращение утренней скованности, уменьшение числа болезненных и припухших суставов.

Однако в 1-й группе через 3 месяца после лечения у 5 пациентов сохранялась боль в суставах, у 1 — припухлость двух суставов, у 3 — утренняя скованность, время которой значительно сократилось.

Во 2-й группе через 3 месяца после лечения болезненность в суставе наблюдалась у 1 больной, припухлости и скованности не отмечалось ни у кого.

В 3-й группе у 3 больных по-прежнему отмечались утренняя скованность, боль и припухлость в суставах.

Как видно на рис. 2, после лечения во всех группах больных РеА наблюдалась достоверное уменьшение выраженности боли по ВАШ, но в 3-й группе она

была несколько выше, чем в 1-й и 2-й группах, причём во 2-й она почти отсутствовала ($0,42 \pm 0,2$ см).

ОСЗП через месяц после лечения достоверно улучшилось у пациентов всех групп, а через 3 месяца в 1-й группе данная тенденция сохранялась, во 2-й группе дальнейшей положительной динамики ОСЗП через 3 месяца нет. В 3-й группе больных РеА сохраняются более интенсивные боли в суставах, чем в других группах.

При оценке функционального состояния суставов больные всех групп продемонстрировали достоверное улучшение своих функциональных возможностей (табл. 2).

До лечения во всех группах отмечалась высокая активность индекса BASDAI, после лечения она достоверно снизилась, во 2-й группе до полного выздоровления.

Достоверное увеличение возможности повседневной активности по индексу DFI наблюдалось в 1-й и 2-й группах, в 3-й группе через 3 месяца после лечения достоверного увеличения нет.

По функциональной шкале для нижней конечности (LEFS) отмечается достоверное повышение возможностей. Во 2-й группе улучшение всех функциональных индексов более выражено. Индексы PAS и HAQ показали выраженный терапевтический эффект в 1-й группе и полную нормализацию показателей во 2-й группе.

Эффективность применения различных схем азитромицина (Сумамеда) оценивалась по ДНАQ (рис. 3). В 1-й группе больных за первый месяц отмечался умеренный эффект (ДНАQ = 0,24), во 2-й и 3-й группах — значительный (ДНАQ = 0,72 и 0,39 соответственно).

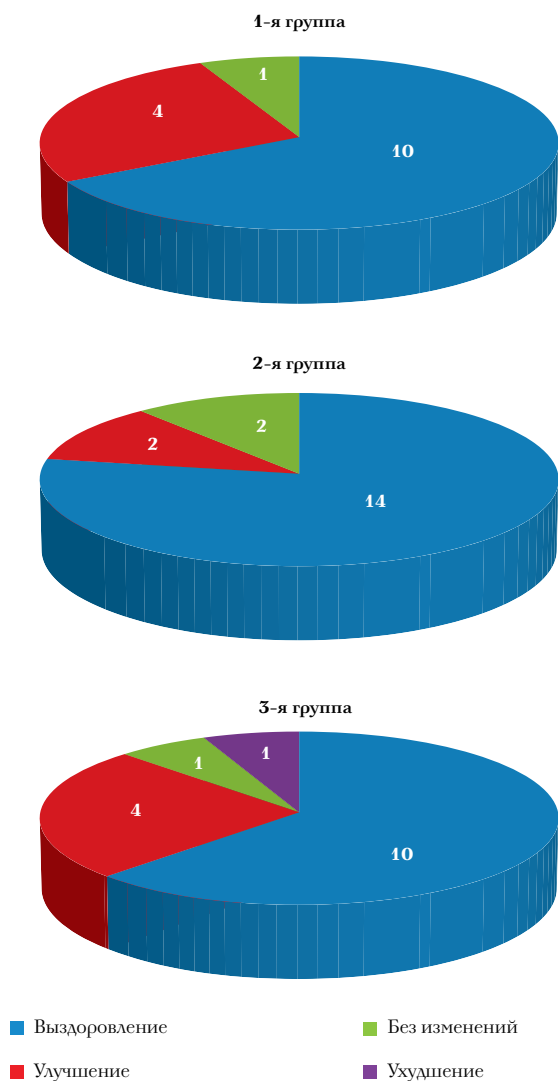


Рисунок 4. Оценка эффективности терапии

Далее в течение последующих месяцев в 1-й группе нарастание эффекта отсутствовало, в 3-й группе было умеренным, а во 2-й группе — значительным.

Общая эффективность по ДНАQ за 3 месяца в 1-й и 3-й группах была значительная (0,39 и 0,63 соответственно), а во 2-й группе соответствовала выраженному клиническому улучшению (1,11).

Во всех группах достоверно снизилась активность процесса. Так, среднее значение СОЭ в 1-й группе уменьшилось с $17,18 \pm 4,3$ до $4,36 \pm 0,9$, во 2-й группе — с $13,88 \pm 3,4$ до $4,5 \pm 1,8$ ($p < 0,0001$), в 3-й группе — с $10,26 \pm 1,5$ до $7,55 \pm 1,6$ ($p < 0,0001$).

DAS-28 от умеренной активности снизилось до полной ремиссии во всех группах: с $3,94 \pm 0,2$ до $1,64 \pm 0,2$ и $4,11 \pm 0,3$ до $0,91 \pm 0,2$ и с $3,94 \pm 0,1$ до $2,48 \pm 0,6$ соответственно ($p < 0,0001$).

Больные, принимавшие Сумамед длительное время (1-я и 2-я группы), не отмечали никаких побочных эффектов. У 1 пациентки с сопутствующим хроническим гастродуоденитом, получающей короткий курс (3-я группа), после первого дня появились спастические боли в желудке, которые прошли через день. От гастродуоденоскопии больная отказалась.

Оценка эффективности различных схем азитромицина (Сумамеда) представлена на рис. 4, из которого видно, что полное клиническое выздоровление (исчезновение всех исходных симптомов болезни) более выражено во 2-й группе, улучшение состояния, неполное исчезновение признаков заболевания чаще было в 1-й и 3-й группах.

Улучшение общего состояния, но без изменений клинических симптомов отмечали в 1-й и 3-й группах по 1 человеку, во 2-й группе — 2 человека. Ухудшение отмечала 1 пациентка в 3-й группе.

Таким образом, назначение Сумамеда показано пациентам с Ур РеА. При применении всех схем азитромицина (Сумамеда) у больных Ур РеА отмечен достоверный положительный клинический, лабораторный и функциональный эффект.

Однако наиболее эффективна и безопасна вторая схема, когда антибиотик назначался по 500 мг в течение 3-х дней в неделю, курс лечения — 1 месяц. Применение Сумамеда в течение 14 и 5 дней менее эффективны в порядке убывания.

Ⓐ

Список литературы

1. Агабабова Э.Р. Некоторые неясные и нерешённые вопросы серонегативных спондилоартропатий // Научно-практическая ревматология. 2001. № 4. С. 10–7.
2. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространённость ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США // Научно-практическая ревматология. 2008. № 4. С. 4–14.
3. Carter J.D., Hudson A.P. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management // Rheum. Dis. Clin. North Am. 2009. Vol. 35, № 1. P. 21–44.
4. Colmegna I., Cuchacovich R., Espinoza L.R. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations // Clin. Microbiol. Rev. 2004. Vol. 17, № 2. P. 348–369.
5. Hannu T., Inman R., Granfors K., Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis or post-infectious arthritis? // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2006. Vol. 20, № 3. P. 419–433.
6. Rohekar S., Pope J. Epidemiologic approaches to infection and immunity: the case of reactive arthritis // Curr. Opin. Rheumatol. 2009. Vol. 21, № 4. P. 386–390.
7. Schumacher H.R. Chlamidial arthritis. Pros. Meet. Eur. Soc. Chlam. Res. Helsinki, Finland. 2002.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.