

УДК 616.72-002-053.2-07:615.218.3 (575.2) (04)

## ПОДХОДЫ К ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ

*Г.М. Саатова*

Изучена эффективность антибактериальных препаратов в лечении реактивных артритов у детей. При неуточненном возбудителе предложено использование доксициклина в качестве препарата первого ряда и макролидов и ципрофлоксацина как альтернативных антибактериальных средств.

*Ключевые слова:* артрит; реактивный артрит; дети; антибиотики.

Заболевания суставов находятся в ряду наиболее распространенных хронических болезней общества. Повышенный интерес к реактивному артриту связан не только с их высокой распространенностью, но и с установленной этиологией заболевания и открывающимися возможностями к антибактериальному воздействию на течение заболевания. Несмотря на то, что связь реактивного артрита с микробными возбудителями считается установленной, антибактериальная терапия, входящая в программу является обязательной в лечении заболевания. Исследования, касающиеся эффективности антибактериальных препаратов при реактивном артрите немногочисленны, выполнены на ограниченном клиническом материале, носят нерандомизированный характер, результаты их неоднозначны без изучения сравнительной эффективности различных антибактериальных средств. На сегодняшний день не установлены точно не только сравнительная эффективность различных антибактериальных препаратов, но и частота и продолжительность достигнутых ремиссий.

Таким образом, представляется целесообразным дальнейшее проведение исследований по изучению эффективности антибактериальной терапии при реактивном артрите у детей.

Цель исследования – изучить возможности дифференцированной антибактериальной терапии при различных формах реактивного артрита в детском возрасте.

**Результаты исследования и их обсуждение.** В исследование было включено 133 больных ребенка с достоверным диагнозом реактивного артрита, установленного на основании критериев В. Amor (1986).

В исследование не включались пациенты, принимавшие любой из исследованных антибактериальных препаратов за 3 месяца до начала исследования, или при наличии указаний на непереносимость изучавшихся средств, а также имеющие значения показателей по шкале WOM-AC 10,5 и менее баллов.

Средний возраст пациентов составил  $8,4 \pm 2,8$  года. Продолжительность заболевания в среднем составила  $0,8 \pm 0,07$  лет.

Больные методом рандомизации были разделены на три группы (табл. 1).

Пациенты 1-й группы – 46 детей – получали доксициклин по 100 мг два раза в день в сочетании с нистатином  $0,25 \times 4$  раза в день. Больным, включенным во 2-ю группу (46), назначался рокситромицин 150 мг два раза в день вместе с нистатином  $0,25 \times 4$  раза в день. В 3-ю группу были включены больные (41), которые получали ципрофлоксацин по 500 мг 2 раза в день с нистатином ( $0,25 \times 4$  раза). Все больные были сравнимы по возрасту, полу, длительности заболевания, степени выраженности суставных признаков, а также проявлений очагов хронической инфекции.

Все антибактериальные препараты назначались двумя курсами по три недели с интервалом в три недели. В интервалах между двумя курсами антибактериальной терапии проводилась корригирующая терапия по поводу дисбактериоза бифидумбактерином (5 доз утром) и лактобактерином (5 доз вечером). Первый курс лечения проводился в условиях стационара, второй – амбулаторно.

Все больные были разделены на три группы, в зависимости от клинически выявленного очага инфекции.

Таблица 1

## Клиническая характеристика больных реактивным артритом

Показатель		Группа 1. Доксициклин (n=46)	Группа 2. Макролиды (n=46)	Группа 3. Ципрофлоксацин (n=41)
Возраст, лет (M±m)		8,9 ± 2,8	8,1 ± 4,1	8,2 ± 2,9
Длительность болезни, лет (M±m)		0,6±0,04	1,0±0,04	8,6±0,2
ФНС (%)	I степени	45,5	47,8	53,2
	II степени	54,5	52,2	46,8
Конъюнктивит (%)		84	87	72,7
(кол-во больных)		21	20	16
Энтерогенный артрит		14,9	15,4	17,1
Урогенный артрит		34,8	34,8	30,4
Смешанный артрит		50,3	49,8	52,5
Баллы по шкале WOMAC (M±m)		22,3 ± 0,47	22,4 ± 0,66	21,4 ± 0,67
Баллы по шкале "Суставная боль" (M±m)		8,2 ± 0,59	8,6 ± 0,54	9,3 ± 1,1
Баллы по шкале "Утренняя скованность"		12,3 ± 0,33	10,4 ± 0,21	11,2 ± 0,19
Баллы по шкале "Дизурия и диспепсия" (M±m)		3,0 ± 0,34	3,3 ± 0,33	4,4 ± 0,47
Выбывшие		2	3	2

Реактивный артрит расценивался как урогенный (31,6 %) в случаях, когда развитию или обострению артрита предшествовали дизурические явления не более, чем за месяц.

Артрит считали энтерогенным (15 %), если он развивался впервые или рецидивировал после диареи или неустойчивого стула не более, чем за месяц до развития или рецидива артрита.

Смешанную (энтероурогенную) форму реактивного артрита (53,4 %) констатировали у больных, у которых развитие или обострение артрита происходило после возникновения дизурических симптомов и клинической картины энтероколита, диагностированного на основании критериев синдрома раздраженного кишечника (Римские критерии I, 1998 г.)

Анализ частоты выявления различных микроорганизмов в зависимости от клинически определенного типа артрита продемонстрировал следующее (табл. 2).

*Ch. trahomatis* выявлялась несколько чаще при урогенном и смешанном артрите (15,4 и 11,0 % соответственно против 8,0 % при энтерогенном), однако сила связи с типом артрита не достигала степени статистической значимости. *U. urealytica* была выявлена только у пациентов с урогенным (36,5 %) и смешанным артритом (25,6 %) –  $p = 0,002$ . *M. hominis* обнаруживалась несколько чаще при урогенных артритах

(19,2 %) –  $p = 0,076$ . Антитела к антигенам *S. enteritidis* находились достоверно чаще среди лиц с энтерогенным и смешанным реактивным артритом ( $p = 0,006$ ). Серологические признаки иерсиниозной инфекции несколько чаще выявлялись также при энтерогенном и смешанном реактивном артрите, однако связь их с типом артрита не была статистически значимой.

Таблица 2

Частота выявления различных микроорганизмов в зависимости от клинически определенного типа артрита, %

Возбудитель	Тип артрита		
	энтерогенный	смешанный	урогенный
<i>Ch. trahomatis</i>	8,0	11,0	15,4
<i>U. urealytica</i>	0	25,6**	36,5**
<i>M. hominis</i>	4,0	8,5	19,2
<i>S. enteritidis</i>	24,0**	8,5**	1,9
<i>Y. enterocolitica</i>	16,0	8,5	3,8

Примечание: \*\* –  $p < 0,01$ .

## Результаты исследования

**Влияние антибактериальной терапии на динамику суставного синдрома и признаки очаговой инфекции в изучавшейся популяции больных реактивным артритом.** При сравнении степени влияния различных антибактериальных пре-

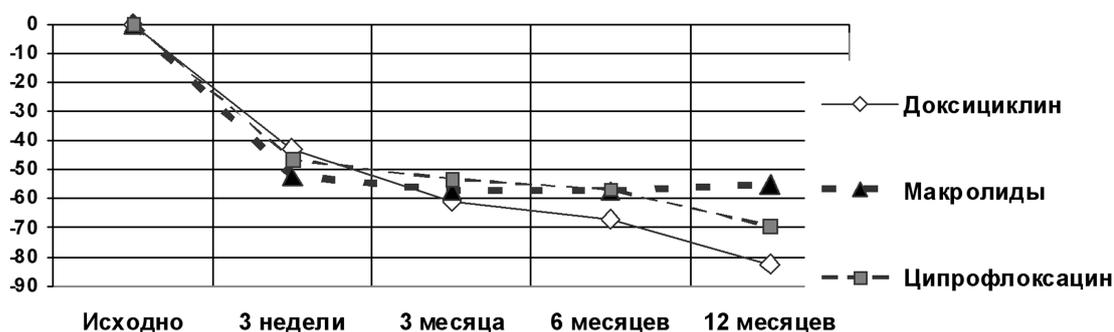


Рис. 1. Динамика показателя шкалы WOMAC

Примечание: Здесь и далее (рис. 2–4) показатель выражен в процентах от исходного значения. Величина показателя до начала исследования представлена в табл. 1.

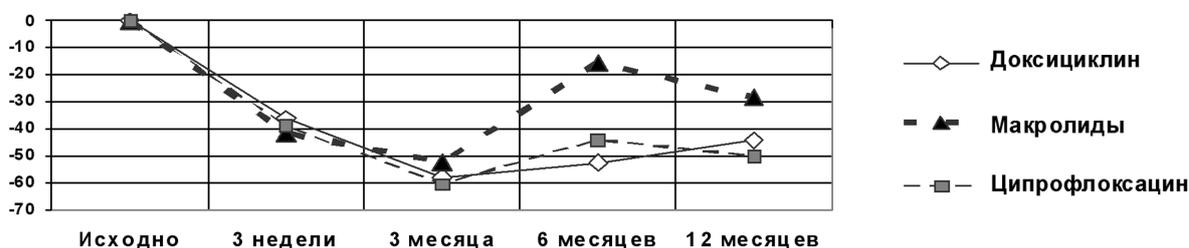


Рис. 2. Динамика показателя шкалы “Утренняя скованность”

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

паратов на выраженность проявлений суставного синдрома в общей популяции больных реактивным артритом существенных различий между группами выявлено не было, за исключением шкалы “Утренняя скованность”. Изменения показателей отражающих динамику суставного синдрома при реактивном артрите в общей популяции больных, представлены на рис. 1–3.

Так, на третьей неделе исследования по шкале WOMAC (рис. 1) отмечалась тенденция к преимуществу макролидов перед доксициклином и ципрофлоксацином. К трем месяцам исследования показатели во всех группах больных были примерно равными, а к шестому и двенадцатому месяцам исследования отмечалась тенденция к улучшению в группе больных, принимавших доксициклин перед другими группами, однако эти изменения были не достоверны.

По шкале “Утренняя скованность” на третьей неделе и третьем месяце отмечалась тенденция к снижению показателей во всех группах пациентов (рис. 2).

К шестому месяцу исследования выявлено достоверно значимое увеличение показателя в группе больных принимавших макролиды, по

сравнению с группой больных, принимавших доксициклин.

Однако к двенадцатому месяцу исследования значимых изменений между группами выявлено не было.

По данным шкалы “Суставная боль” на третьей неделе влияние доксициклина несколько превалировало перед эффективностью других антибактериальных препаратов, на третьем месяце выявлено равнозначное влияние всех препаратов, к шестому месяцу определялась тенденция к нарастанию значения показателя во всех группах с последующим его снижением (рис. 3). К двенадцатому месяцу наблюдения значения показателей всех препаратов примерно равны, без статистически значимых различий.

Таким образом, значимых различий при использовании изучавшихся антибактериальных препаратов по влиянию на суставной синдром в общей популяции больных, включенных в исследование вне зависимости от этиологии и формы реактивного артрита, выявлено не было.

До начала антибактериальной терапии все группы были сопоставимы по показателю шкалы “Дизурия – диспепсия” (см. табл. 1). На про-

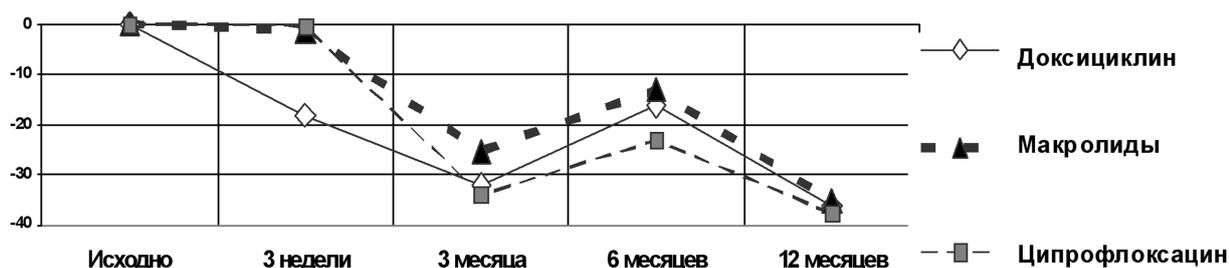


Рис. 3. Динамика показателя шкалы "Суставная боль"

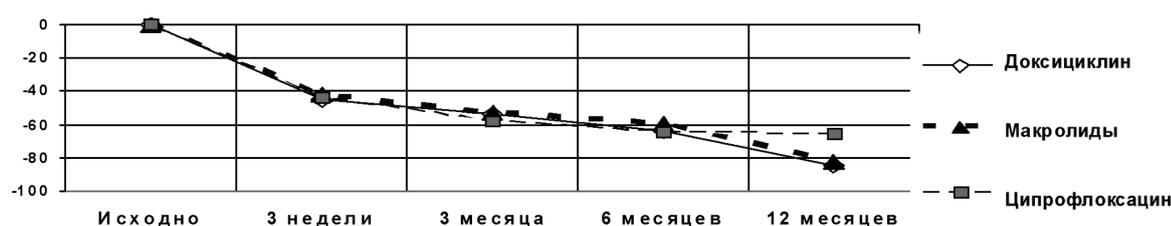


Рис. 4. Динамика показателя шкалы "Дизурия – диспепсия"

тяжении всего исследования ни в одной из точек наблюдения не было выявлено достоверных различий между группами по степени уменьшения симптоматики со стороны инфекционных очагов (рис. 4). При этом во всех группах и на всех точках наблюдения отмечалось достоверное снижение показателя относительно его исходных значений ( $p < 0,01$ ).

Следовательно, все изучавшиеся антибактериальные препараты оказывали сходное выраженное благоприятное действие на клинические проявления инфекции мочевых путей и кишечной диспепсии у больных с реактивным артритом.

**Эффективность антибактериальной терапии при различных формах реактивного артрита.** Для оценки эффективности лечения изучалось влияние антибиотиков на частоту и продолжительность (стойкость) улучшений. Улучшение считалось существенным при снижении количества баллов по шкале WOMAC не менее чем на

50 % от исходного значения. Улучшение считали устойчивым при его сохранении на протяжении не менее трех месяцев с момента окончания лечения. Как следует из рис. 5, при урогенном реактивном артрите частота стойкого улучшения была примерно одинаковой во всех группах и составляла 74 % в группе доксициклина, 61 % среди больных, получавших макролиды, и у 61 % больных, получавших ципрофлоксацин. Статистически значимой связи между используемым препаратом, частотой улучшения, стойкого и нестойкого улучшения выявлено не было.

Таким образом, при УРеА можно использовать любой из изучавшихся антибактериальных препаратов.

Среди больных со смешанным реактивным артритом (рис. 6) обнаружены достоверные различия по частоте достижения стойкого улучшения ( $p = 0,01$ ). Чаще всего устойчивый эффект достигался в группе больных принимавших



Рис. 5. Эффективность антибактериальных препаратов при урогенном реактивном артрите

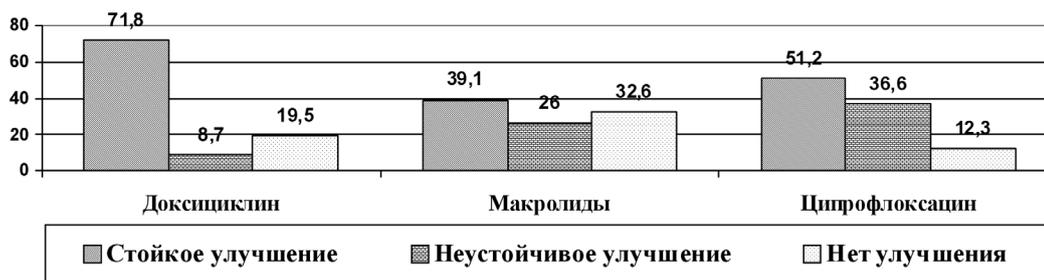


Рис. 6. Эффективность антибактериальных препаратов при смешанном реактивном артрите



Рис. 7. Эффективность антибактериальных препаратов при энтерогенном реактивном артрите

доксициклин (71,8 %), ципрофлоксацин и макролиды демонстрировали промежуточную эффективность (51,2 и 39,1 % стойких улучшений соответственно).

Таким образом, при СРеА препаратами выбора следует считать доксициклин и ципрофлоксацин, а у некоторой части пациентов со смешанным реактивным артритом положительный эффект может быть достигнут при использовании макролидов.

Наиболее выраженными были различия в эффективности антибактериальных препаратов при лечении энтерогенного реактивного артрита (рис. 7). Среди больных, получавших макролиды, случаев стойкого улучшения не было ( $p=0,01$  для связи признаков). Эффективность доксициклина и ципрофлоксацина была сопоставимой (80,4 и 70,8 % стойких улучшений соответственно).

При ЭРеА использование доксициклина и ципрофлоксацина оказалось существенно более эффективными, а использование макролидов при данной форме нецелесообразно.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что использование изучавшихся антибактериальных препаратов сопровождается сходным влиянием на динамику суставного синдрома и признаков

проявления очаговой инфекции у больных реактивным артритом.

#### Выводы

1. В связи со значимыми различиями по эффективности изучавшихся антибактериальных препаратов при различных формах реактивного артрита у детей для оптимального выбора антибактериального средства целесообразно разделить заболевание на урогенную, энтерогенную и смешанную формы.

2. У больных с урогенной формой заболевания, не имеющих признаков энтерита, при лечении эффективность доксициклина, ципрофлоксацина и макролидов существенно не различалась и составила соответственно 75, 60 и 62,5 %, поэтому при данной форме реактивного артрита может быть использован любой из изучавшихся антибиотиков.

3. У пациентов с энтерогенной формой реактивного артрита использование доксициклина и ципрофлоксацина оказалось существенно более эффективными (80 и 71,4% стойких улучшений соответственно) по сравнению с макролидами, (39 % – нестойкие улучшения), поэтому использование макролидов при данной форме нецелесообразно.

4. При смешанной форме реактивного артрита значимого положительного эффекта удалось

добиться во всех группах больных, при этом эффективность доксициклина и ципрофлоксацин составила 72 и 50 % соответственно, у макролидов лишь 36,4 %, поэтому препаратами выбора в данной группе пациентов следует считать доксициклин и ципрофлоксацин. У некоторой части пациентов со смешанным реактивным артритом положительный эффект может быть достигнут при использовании макролидов.

5. В общей популяции больных реактивным артритом, вне зависимости от его этиологии и формы, эффективность доксициклина составила 90,5, макролидов 79,9 и ципрофлоксацина 74,1 %, поэтому при неуточненном возбудителе доксициклин является препаратом первого ряда, а в качестве альтернативных антибактериальных средств могут использоваться макролиды и ципрофлоксацин.