

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ РЕАКТИВНОГО АРТРИТУ ЗА УМОВ КОМОРБІДНОСТІ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК

Залаявська О.В.

Буковинський державний медичний університет

Реактивний артрит – найбільш розповсюджений вид гострого артриту в людей молодого віку. Актуальність проблеми реактивного артриту пов'язана з його високою частотою, складностями діагностики, залученням багатьох органів і систем, недостатньо ефективним лікуванням. У статті наведено сучасні дані літератури щодо етіології, патогенезу, діагностики та лікування реактивного артриту.

Ключові слова: реактивний артрит, етіологія, патогенез, діагностика, лікування.

Постановка проблеми. У зв'язку з недостатнім вивченням патогенезу реактивного артриту (РеА) на сьогодні немає чіткого алгоритму лікування. Терапія РеА, як і будь-якого іншого суглобового запального процесу, повинна бути спрямована на зменшення болю, запобігання руйнуванню структурних елементів суглоба, збереження його функції та корекції суглобової деформації [1]. Пацієнти повинні володіти повною інформацією про своє захворювання, активно брати участь у боротьбі із недугою, що підвищить ефективність призначеного лікування.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Лікарі зобов'язані повідомляти пацієнтів про прогноз і можливі наслідки захворювання, прогресування якого призводить до деструктивних змін суглобів, їх анкілозування, сакроілеїту, формування синдесмофітів, хондронної метаплазії тканин суглоба, вивихів і підвивихів, стійкої функціональної недостатності опорно-рухового апарату, а нерідко і до ранньої інвалідизації хворих [2, 3, 4, 5]. Слід акцентувати увагу пацієнта на взаємозв'язок і вплив урогенітальних або кишкових інфекцій на загострення/рецидивів РеА, ознайомити з можливими заходами профілактики. Дуже важливо проводити ранні реабілітаційні заходи, особливо у випадку пацієнтів із хронічними перебігом РеА за наявності тяжких порушень функцій суглобів, контрактури і атрофії м'язів. Лікування позасуглобових проявів РеА необхідно проводити сумісно з відповідними вузькими спеціалістами (уролог, гінеколог, нефролог, травматолог, дерматолог). При ураженні очей необхідний консультативний огляд офтальмолога. Так, кон'юнктивіт, як правило, вщухає без ускладнень, але використання щільної лампи має важливе значення в діагностиці увеїту, який без відповідного лікування може призвести до незворотної втрати зору.

Мета статті: провести аналіз сучасних рекомендацій з лікування реактивного артриту.

Виклад основного матеріалу. Враховуючи патогенетичні механізми, комплексне лікування РеА можна звести до основних трьох етапів: елімінація тригерної інфекції, пригнічення активності запального процесу та реабілітаційні заходи. Основу терапії реактивних артритів складають антибактеріальні, нестероїдні протизапальні препарати, глюкокортикоїди та імуномодулятори [6, 7, 8, 9, 10].

Застосування антибіотиків у лікуванні РеА залишається спірним питанням. Використання їх здається логічним, оскільки асоціація інфекції із

розвитком РеА добре відома. Більшість тригерних артритогенних бактерій є внутрішньоклітинними мікроорганізмами і для їхньої ерадикації необхідний тривалий курс антибіотиків. Цілком можливо, що на початку лікування інфекційного процесу можна зменшити антигенне навантаження, обмежити поширення інфекції і, таким чином, модулювати інтенсивність клінічних проявів [11]. Дані деяких наукових досліджень показують, що у хворих на РеА, використання відповідних антибіотиків для лікування уретриту, набутого статевим шляхом, може істотно зменшити ризик подальшого прогресування РеА як у пацієнта, так і в партнера [12]. При лікуванні РеА, пов'язаних із кишковими інфекціями, незалежно від збудника, лікування антибіотиками, як правило, неефективні, тому їх використання в клінічному розпалі РеА не рекомендується [13].

Своєчасне та ефективне лікування нових випадків інфікування органів сечостатевої системи різко знижує можливість розвитку РеА або рецидиву. Так, результати наукового дослідження, проведеного в популяції Гренландії, яка має високу частоту поширення HLA-B27 антигену і захворюваності на РеА, показали зменшення частоти рецидивів РеА з 37% осіб до 10% після короткого курсу антибіотикотерапії (10 днів) еритроміцином або тетрацикліном [14].

Результати плацебо-контрольованого дослідження, проведеного впродовж трьох місяців із використанням антибіотиків групи тетрациклінів із високим ступенем всмоктування в шлунково-кишковому тракті, показали в пацієнтів із гострим хламідійним РеА позитивний вплив на тривалість артриту (у 50% хворих досягнуто клінічного ефекту за 15 тижнів) порівняно з групою плацебо (50% пацієнтіввиліковано за 39,5 тижня) [15]. Крім того, підвищені ШОЕ і рівень С-реактивного білка нормалізувалися значно швидше в групі лимецикліну.

Обов'язково необхідно проводити антибактеріальну терапію при виявленні хламідійної інфекції, незалежно від наявності артриту, причому статевому партнеру пацієнта слід лікувати одночасно із пацієнтом. У випадку гострого уретриту, викликаного *S. trachomatis*, доцільно використовувати або доксициклін (100 мг два рази на день), або офлоксацин (300 мг два рази на день) упродовж семи днів, або азитроміцин (1 г перорально у вигляді одноразової дози). У хворих на гострий хламідійний РеА треба проводити тривалий курс антибіотиків (від 4 до 12 тижнів), тетрацикліну або ципрофлоксацину [16, 17]. Механізм дії те-

трациклінових антибіотиків пов'язаний з їх здатністю пригнічувати активність металопротеїназ, синтез NO і простагландинів у зоні запалення. Однак тетрацикліну гідрохлорид створює ефект пригнічення відносно хламідійної інфекції не у всіх хворих на хламідійний РеА, незважаючи на достатню концентрацію препарату в біологічних рідинах (крові, синовії). При порівнянні коротких і тривалих курсів тетрациклінової терапії найбільш ефективними в плані ерадикації вважаються саме тривалі терміни лікування. Разом з тим, тривале застосування мегадоз тетрацикліну супроводжується вираженим токсичним впливом препарату.

Хламідії найбільш чутливі до трьох груп антибіотиків: 1) фторхінолонів (офлоксацину, ломефлоксацину, ципрофлоксацину та ін.); 2) макролідів (еритроміцину, азитроміцину та ін.); 3) тетрациклінів (метацикліну, доксицикліну та ін.). Бажано проводити бактеріологічний контроль через кожен місяць антибіотикотерапії. Зараз для лікування хламідіозу при хворобі Рейтера з успіхом застосовуються офлоксацин (таривід), спарфлоксацин, кларитроміцин (кларид), доксициклін, моксифлоксацин і інші антибіотики. Одним із препаратів вибору вважається сумамед (азитроміцин), котрий найчастіше використовується в дозі 3000 мг на курс (у перший день – 1000 мг один раз на добу, а наступні 2-5 днів – по 500 г на добу). Високу активність у відношенні хламідій із найкращою для макролідів переносимістю демонструє антибіотик роваміцин (спіраміцин), що характеризується відсутністю ототоксичності, негативного впливу на серцевий ритм і низькою частотою шлунково-кишкових порушень. Його відрізняє здатність проникати усередину клітин (макрофагів, нейтрофілів і епітелію уретри) з підвищенням активності фагоцитозу. Близький за своєю структурою до еритроміцину макролід азитроміцин забезпечує також добрий ефект при хламідійній уrogenітальній інфекції у хворих на РеА. Він виявляє антибактеріальну активність шляхом пригнічення синтезу протеїну, пов'язуючи його з однією із рибосомальних підгруп.

Як альтернативні препарати використовуються доксициклін (100 мг двічі на добу протягом 10 днів), офлоксацин (300 мг двічі на добу протягом тижня) і еритроміцин (500 мг 4 рази на добу протягом тижня) [16]. Дослідження Sieper та ін. показали ефективний вплив ципрофлоксацину в 13 пацієнтів з підгрупи РеА хламідійної етіології, який перевищував ефект у групі плацебо, однак через невелике число пацієнтів жоден результат не мав значення. Інші наукові дослідження також показують ефективність тривалого курсу лікування (три місяці) РеА ципрофлоксацином, що мало сприятливий вплив на прогноз захворювання [17]. Carter J. D. та ін. (2010) провели проспективне, подвійне та потрійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження з метою оцінки 6-місячного курсу комбінованої антибіотикотерапії хламідійного РеА [15]. Групи отримували: перша – доксициклін і рифампіцин, плюс плацебо замість азитроміцину; друга – азитроміцин і рифампіцин плюс плацебо замість доксицикліну; третя – плацебо замість азитроміцину, доксицикліну і рифампіцину. У 63% пацієнтів, які отримували антибіотики, досягнуто ремісію і відсутність хламідій в організмі на 6-й місяць ліку-

вання, на відміну від пацієнтів у групі плацебо, де не спостерігалось ремісії. Ці дані дозволяють припустити, що 6-місячний курс комбінованої антибіотикотерапії є ефективним засобом для лікування хронічного РеА, хламідійної етіології.

Контрольні дослідження тривалої антибіотикотерапії (три місяці) гострої фази РеА, викликаного кишковою інфекцією, з використанням тетрацикліну або ципрофлоксацину, не показали позитивного ефекту порівняно з плацебо [16]. Проте Yli-Kerttula та ін. повідомили про наявність позитивного клінічного ефекту після 3-місячного курсу ципрофлоксацину в лікуванні загострення ентерогенного РеА, середньої тривалості захворювання від двох до чотирьох років, порівняно з групою плацебо. Це сприяло запобігати розвитку незворотних ускладнень хронічного запального суглобового процесу, особливо в HLA-B27-позитивних пацієнтів [17]. Отже, застосування антибактеріального лікування РеА, викликаного збудниками кишкових інфекцій, як коротким, так і тривалим курсом, є ефективним і дозволяє контролювати перебіг артриту.

Протизапальна терапія РеА включає нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) і глюкокортикоїди (ГК), які не впливають на розвиток і темп прогресування кістково-хрящової деструкції [9].

Застосування хворобомодифікуючих протизапальних препаратів (ХМАРП) може запобігати розвитку ерозій та анкілозування суглобів, а значить, сприяти збереженню функціонального стану суглобів і хребта впродовж тривалого періоду.

Симптоматичне лікування РеА передбачає, у першу чергу, призначення НПЗП, які залишаються одними з основних фармакологічних агентів при цих захворюваннях. НПЗП – група лікарських засобів різної хімічної структури (переважно похідних органічних кислот), головним, але не єдиним механізмом протизапальної дії яких вважається здатність пригнічувати синтез простагландинів у різних тканинах [18]. При лікуванні НПЗП можлива поява побічних реакцій з розвитком симптоматичних і тяжких гастро-ентерологічних ускладнень, кровотеч, медикаментозної нефропатії та гепатопатії, а також підвищення артеріального тиску, поява набряків і симптоматики серцевої недостатності, церебральних розладів, алергічних реакцій, гальмування кістково-мозкового кровотворення [19].

ГК застосовуються зазвичай при високій активності РеА і системних його проявах. Вони мають яскраво виражений протизапальний потенціал, тому показані при низькій ефективності НПЗП чи поганій переносимості, наявності інтенсивного суглобового болю, при втраті здатності хворих до самообслуговування, не пов'язаної з незворотними змінами в суглобах.

При тривалій високій активності РеА, затяжному перебігу захворювання, наявності системних проявів (анемії, зниженні маси тіла, лімфаденопатії), рефрактерності до проведеного лікування, а також при хронічних формах РеА рекомендовано призначати ХМАРП [20]. Найбільш часто застосовується сульфасалазин у дозі 2-3 г на добу, який проявляє протизапальну (пригнічує синтез простагландинів і лейкотриєнів), антибактеріальну та імуносупресивну дію. Також слід відмітити, що результати багато-

центрових плацебо-контрольованих досліджень лікування РеА сульфасалазином суперечливі, а контрольованих досліджень лікування РеА іншими базисними препаратами в літературі знайти не вдалося [21]. Використовуються також і азатиоприн (імуран), метотрексат, лефлуномід та інші базисні препарати.

Останнім досягненням у терапії ревматичних захворювань з'явилося впровадження препаратів біологічної дії для лікування хворих на хронічні артрити: химерні моноклональні антитіла до ФНП-а (інфліксимаб), повністю людські рекомбінантні моноклональні антитіла до ФНП-а (адаліумаб і голіумаб) та гібридний білок, який складається з двох рецепторів розчинного рецептора ФНП-а (етанерцепт) [22, 23], а також людські антитіла до ІЛ-6 (тоцилізумаб) [24]. У кількох публікаціях наведені результати ефективності інфліксимабу у хворих на РеА, однак широкого застосування біологічні агенти в лікуванні цієї патології не отримали [25]. При рандомізованому подвійному сліпому дослідженні Braun J. та співав. (2011) досліджено дію етанерцепту (50 мг один раз на тиждень) та сульфасалазину (3 г/день) упродовж 16 тижнів у лікуванні хворих на АС, і встановлено значну ефективність етанерцепту порівняно зі сульфасалазином, яка проявлялася поліпшенням ознак і симптомів з боку осового скелета та периферичних суглобів [26]. Етанерцепт, адаліумаб, голіумаб і цертиліумаб можна самостійно вводити підшкірно в домашніх умовах. Через високу ймовірність розвитку побічних реакцій інфліксимаб повинен вводитися лише в стаціонарних умовах. Питання оптимального дозування, тривалості застосування, безпеки та наслідків біологічної терапії на структурному суглобовому рівні залишаються відкритими.

Остаточо не вирішена проблема діагностики РеА. За даними одного з епідеміологічних досліджень, діагноз РеА встановлюється невірно в 36% випадків [27]. Несприятливий прогноз РеА частіше пов'язаний із розвитком вісцеральних його проявів: ураження серця, гломерулонефриту, піелонефриту, подекуди навіть зі швидкопрогресуючою нирковою недостатністю. Відомі випадки виникнення пухлин та амілоїдозу нирок на тлі РеА. На цей час ще не розроблено алгоритму діагностики і протоколів лікування уражених нирок при РеА. Методи ранньої діагностики такої нефропатії, що дозволяють конкрегизувати її варіанти і функціональний стан нирок, за даними клінічно-лабораторних і інструментальних методів обстеження, а також установа нових ланок патогенезу ренальної патології сприятимуть підвищенню якості спостереження за хворими і поліпшенню ефективності терапевтичних заходів.

Висновки і пропозиції. Таким чином, на сьогодні РеА є найбільш розповсюдженим видом гострого артриту в осіб молодого віку, але багато фактів стосовно РеА досі не з'ясовані остаточно: не всі збудники відомі, а ті, що вже визначені, викликають захворювання з різною частотою; точні механізми ураження суглобів також невідомі. Ймовірно, найбільш важливу роль у цьому процесі відіграють імунні механізми, особливо Т-клітинна ланка імунітету та зміни рівня цитокінів.

При лікуванні за сучасними стандартами захворювання РеА все одно часто рецидивує та набуває хронічного перебігу, навіть призводить до інвалідизації, що спонукає до постійного пошуку нових засобів лікування. Досконале вивчення патогенезу РеА дозволить покращити діагностику, лікування, первинну та вторинну профілактику цієї патології.

Список літератури:

1. Pisetsky D. S. Advances in the treatment of inflammatory arthritis / D. S. Pisetsky, M. M. Ward // Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. 251–261.
2. Fatigue in spondyloarthritis: a marker of disease activity. A cross-sectional study of 266 patients / K. Chauffier, S. Paternotte, V. Burki [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol. – 2013. – Vol. 31, № 6. – P. 864–870.
3. Foot tendinopathies in rheumatic diseases: etiopathogenesis, clinical manifestations and therapeutic options / A. Frizziero, V. Bonsangue, M. Trevisan [et al.] // Clin Rheumatol. – 2013. – Vol. 32, № 5. – P. 547–555.
4. Horst-Bruinsma I.E. Comorbidities in patients with spondyloarthritis / I. E. Horst-Bruinsma, M. T. Nurmohamed, R. B. Landewe // Rheum. Dis. Clin. North. Am. – 2012. – Vol. 38, № 3. – P. 523–38.
5. Horst-Bruinsma I.E. Management and evaluation of extra-articular manifestations in spondyloarthritis / I. E. Horst-Bruinsma, M. T. Nurmohamed // Ther. Adv. Musculoskelet. Dis. – 2012. – Vol. 4, № 6. – P. 413–422.
6. Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial / J. D. Carter, L. R. Espinoza, R. D. Inman [et al.] // Arthritis Rheum. – 2010. – Vol. 62, № 5. – P. 129–137.
7. Combination antibiotics for the treatment of Chlamydia-induced reactive arthritis: is a cure in sight? / J. D. Carter, H. C. Gйrard, J. A. Whittum-Hudson, A. P. Hudson // Int. J. Clin. Rheumatol. – 2011. – Vol. 6, № 3. – P. 333–345.
8. Morris D. Reactive arthritis: developments and challenges in diagnosis and treatment / D. Morris, R. D. Inman // Curr. Rheumatol. Rep. – 2012. – Vol. 14, № 5. – P. 390–394.
9. Paramarta J.E. Spondyloarthritis: from unifying concepts to improved treatment / J. E. Paramarta, D. Baeten // Rheumatology (Oxford). 2013. – Vol. 20, № 6. – P. 30–34.
10. Pisetsky D. S. Advances in the treatment of inflammatory arthritis / D. S. Pisetsky, M. M. Ward // Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. – 2012. – Vol. 26, № 2. – P. 251–261.
11. Реактивный артрит: критерии диагноза и подход к этиотропной терапии / А. В. Глазунов, И. А. Панина, С. К. Аджигайтканова [и др.] // Клиническая геронтология. – 2008. – Т. 14, № 2. – С. 41–46.
12. Short- and long-term effects of bacterial gastrointestinal infections / A. Ternhag, A. Torner, A. Svensson [et al.] // Emerg. Infect. Dis. – 2008. – Vol. 14, № 1. – P. 143–148.
13. Gefen O. The importance of being persistent: heterogeneity of bacterial populations under antibiotic stress / O. Gefen, N. Q. Balaban // FEMS Microbiol. Rev. – 2009. – Vol. 33, № 4. – P. 704–717.
14. Antibiotics for treatment of reactive arthritis: a systematic review and metaanalysis / C. E. Barber, J. Kim, R. D. Inman [et al.] // J. Rheumatol. – 2013. – Vol. 40, № 6. – P. 916–928.

15. Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial / J. D. Carter, L. R. Espinoza, R. D. Inman [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010. – Vol. 62, № 5. – P. 129–137.
16. Comparing 10-day and 4-month doxycycline courses for treatment of Chlamydia trachomatis-reactive arthritis: a prospective, double-blind trial / N. Putschky, H. G. Pott, J. G. Kuipers [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65, № 11. – P. 1521–1524.
17. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis / T. Yli-Kerttula, R. Luukkainen, U. Yli-Kerttula [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62, № 9. – P. 880–884.
18. Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs: an American College of Rheumatology white paper / American College of Rheumatology Ad Hoc Group on Use of Selective and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 59, № 8. – P. 105–107.
19. Non-steroidal anti-inflammatory drug use does not appear to be associated with increased cardiovascular mortality in patients with inflammatory polyarthritis: results from a primary care based inception cohort of patients / N. Goodson, A. Brookhart, D. Symmons [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68. – P. 367–372.
20. Carter J. D. Treating Reactive Arthritis: Insights for the Clinician / J. D. Carter // *Ther. Adv. Musculoskeletal Dis.* – 2010. – Vol. 2, № 1. – P. 45–54.
21. Randomized controlled trial of early intervention with intraarticular corticosteroids followed by sulfasalazine versus conservative treatment in early oligoarthritis / H. Marzo-Ortega, M. J. Green, A-M. Keenan [et al.] // *Arthritis Care and Research.* – 2007. – Vol. 57, № 1. – P. 154–160.
22. Safety and efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in ten patients with recent-onset refractory reactive arthritis / A. Meyer, E. Chatelus, D. Wendling [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2011. – Vol. 63, № 5. – P. 127–128.
23. Alternative for anti-TNF antibodies for arthritis treatment / J. Paquet, C. Henrionnet, A. Pinzano1 [et al.] // *Molecular Therapy.* – 2011. – Vol. 19, № 10. – P. 1887–1895.
24. Successful treatment of reactive arthritis with a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab / T. Tanaka, Y. Kuwahara, Y. Shima [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2009. – Vol. 61, № 12. – P. 1762–1764.
25. Prolonged remission of chronic reactive arthritis treated with three infusions of infliximab / M. D. Wechalekar, M. Rischmueller, S. J. Whittle [et al.] // *Clin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 16, № 2. – P. 79–80.
26. Clinical efficacy and safety of etanercept versus sulfasalazine in patients with ankylosing spondylitis: a randomized, double-blind trial / J. Braun, I. E. Van Der Horst-Bruinsma, F. Huang [et al.] // *Arthritis and Rheumatism.* – 2011. – Vol. 63, № 6. – P. 1543–1551.
27. Carter J. D. Chlamydia-induced reactive arthritis: hidden in plain sight? / J. D. Carter, R. D. Inman // *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* – 2011. – Vol. 25, № 3. – P. 359–374.

Залявская Е.В.

Буковинский государственный медицинский университет

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА В УСЛОВИЯХ КОМОРБИДНОСТИ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Аннотация

Реактивный артрит – наиболее распространенный вид острого артрита у лиц молодого возраста. Актуальность проблемы реактивного артрита связана с его высокой частотой, трудностями диагностики, вовлечением многих органов и систем, недостаточно эффективным лечением. В статье представлены современные данные литературы об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении реактивного артрита.

Ключевые слова: реактивный артрит, этиология, патогенез, диагностика, лечение.

Zaliavska O.V.

Bucovina State Medical University

MODERN APPROACHES TO MANAGEMENT OF REACTIVE ARTHRITIS WITH COMORBID COURSE OF CHRONIC KIDNEY DISEASE

Summary

Reactive arthritis is the most frequent joints' affection in young people. Actuality of the reactive arthritis' problem is related to it's high-frequency, diagnostic problems, involving many organs and systems, not enough effective treatment. In this article we presented modern literary information about etiology, pathogenesis, diagnostics and treatment of reactive arthritis.

Keywords: reactive arthritis, etiology, pathogenesis, diagnostics, treatment.