

ЛЕКЦИЯ

Рациональное применение антибиотиков в ревматологии

Б.С. Белов, С.В. Шубин, Л.П. Ананьева

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

В современных условиях борьба с инфекциями и инфекционными осложнениями представляет собой одну из наиболее актуальных проблем медицины. При этом важное место отводится рациональной терапии антиинфекционными препаратами. В ревматологии необходимость применения антибиотиков связана по меньшей мере с двумя факторами: эрадикацией возбудителя-триггера (инфекционного агента, запускающего иммунопатологические механизмы воспаления) и лечением коморбидной инфекции. Представлены сведения об этиологических агентах, подробные схемы антимикробной терапии при основных инфекциях, наблюдаемых в современной ревматологии.

Ключевые слова: А-стрептококковый тонзиллит, реактивный артрит, боррелиоз Лайма, септический артрит, болезнь Уиппла, антибиотики.

Контакты: Борис Сергеевич Белов belovbor@yandex.ru

Rational antibiotic use in rheumatology

B.S. Belov, S.V. Shubin, L.P. Ananyeva

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

To control infections and infectious complications is one of the most urgent challenges in medicine under present-day conditions. At the same time, rational therapy with anti-infective drugs occupies a highly importance place. In rheumatology, the necessity of using antibiotics is associated with at least two factors, such as eradication of a pathogen trigger (an infectious agent that triggers the immunopathological mechanisms of inflammation) and treatment of comorbid infection. The paper gives information on etiological agents and detailed antimicrobial therapy regimens for the major infections observed in modern rheumatology.

Key words: group A streptococcal tonsillitis, reactive arthritis, Lyme borreliosis, septic arthritis, Whipple's disease, antibiotics.

Contact: Boris Sergeyevich Belov belovbor@yandex.ru

В современной ревматологии проблема инфекционной патологии стоит достаточно остро. Это обусловлено в первую очередь участием различных инфекционных агентов в развитии ревматических заболеваний (РЗ), при которых микроорганизмы запускают иммунопатологические механизмы воспаления. Не менее сложную задачу представляет собой борьба с сопутствующей инфекцией. Она нередко осложняет течение многих РЗ из-за нарушения иммунного статуса, обусловленного как основным заболеванием, так и применением иммуносупрессивных препаратов.

Несмотря на обширный арсенал антимикробных средств, внедренных в клиническую практику за последние 50 лет, вопросы рациональной терапии инфекционной патологии по-прежнему требуют самого пристального внимания как в научном, так и в практическом плане. Выявление новых возбудителей, нарастающая роль условно-патогенной микрофлоры, увеличение числа резистентных микроорганизмов, неполноценность иммунного ответа, вопросы переносимости и взаимодействия с противоревматическими препаратами — вот далеко не полный перечень проблем, стимулирующих поиск и разработку новых схем и методов антибактериальной терапии в ревматологии.

А-стрептококковый тонзиллит/фарингит

В работах последних лет показана тесная ассоциация острой ревматической лихорадки (ОРЛ) с высоковирулентными («ревматогенными») А-стрептококковыми штамма-

ми. Их компоненты обуславливают иммунизирующий эффект и развитие иммуноопосредованного патологического процесса. Высокая чувствительность бета-гемолитического стрептококка группы А (БГСА) к природным и полусинтетическим пенициллинам в течение нескольких десятилетий позволяла успешно проводить антибактериальную терапию инфекций глотки, вызванных этим возбудителем, и таким образом осуществлять один из важнейших принципов первичной и вторичной профилактики ОРЛ. Однако, хотя БГСА по-прежнему сохраняет полную чувствительность к пенициллиновым антибиотикам, в последние годы появились определенные проблемы в терапии фарингитов и тонзиллитов, вызванных этим микроорганизмом. По данным разных авторов, частота неудач пенициллинотерапии при указанных формах инфекций составляет от 24—30 до 38%. К одной из наиболее частых причин этого явления относится низкая комплаентность (исполнительность) больных. Известно, что более чем у половины пациентов на 4-й день болезни исчезают лихорадка и боль в горле, а концу 6-х суток — практически полностью клиническая симптоматика БГСА-тонзиллита. В связи с этим многие больные самостоятельно прекращают прием антибиотика. По имеющимся данным, при назначении стандартной 10-дневной схемы пенициллинотерапии на 9-е сутки продолжали прием препарата лишь 8% больных. Не менее значимой причиной может быть гидролиз пенициллина специфическими ферментами — бета-лактамазами, которые продуцируются микро-

Л Е К Ц И Я

Таблица 1. Дозы и режим введения антибиотиков при остром БГСА-тонзиллите/фарингите [1]

Антибиотик	Суточная доза (кратность)		Длительность, дни
	взрослые	дети	
Пенициллины:			
бензатин-пенициллин	2,4 млн ЕД	1,2 млн ЕД	Однократно
феноксиметилпенициллин	1,5 г (3)	0,75 г (3)	10
амоксциллин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	10
Цефалоспорины:			
цефадроксил	1 г (2)	30 мг/кг (1—2)	10
При непереносимости бета-лактамов антибиотиков			
Макролиды:			
спирамицин	6 млн ЕД (2)	3 млн ЕД (2)	10
азитромицин	0,5 г — 1-й день, затем 0,25 г (1)	12 мг/кг (1)	5
рокситромицин	0,3 г (2)	5 мг/кг (2)	10
klarитромицин	0,5 г (2)	15 мг/кг (2)	10
мидекамицин	1,2 г (3)	50 мг/кг (3)	10
джозамицин	1,5 г (3)	30—50 мг/кг (3)	10
эритромицин	1,5 г (3)	40 мг/кг (3)	10
При непереносимости макролидов и бета-лактамов антибиотиков			
Линкозамиды:			
линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10
клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	10

организмами — копатогенами (*S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и др.), присутствующими в глубоких тканях миндалин при хроническом тонзиллите. Известно, что у здоровых миндалин в норме колонизированы ротоглоточной микрофлорой, в которой представлены около 100 различных видов микробов-комменсалов. При наличии хронического воспалительного процесса в миндалинах и под влиянием антибиотиков (особенно пенициллина) состав оральной флоры претерпевает изменения. Нарастает число штаммов бактерий, способных продуцировать бета-лактамазы (феномен селективного прессинга). Показано, что к концу XX в. частота копатогенов, продуцирующих бета-лактамазы, у детей с хроническим рецидивирующим тонзиллитом повысилась до 94%.

В настоящее время препараты пенициллина сохраняют свою роль в качестве терапии выбора только при лечении острых форм БГСА-тонзиллита. Оптимальным препаратом из группы оральных пенициллинов представляется амоксициллин, который по противострептококковой активности аналогичен ампициллину и феноксиметилпенициллину (табл. 1), но существенно превосходит их по фармакокинетическим характеристикам. Он отличается большей биодоступностью (95; 40 и 50% соответственно) и меньшей степенью связывания с сывороточными белками (17; 22 и 60% соответственно).

Назначение ампициллина в пероральной форме для лечения БГСА-тонзиллита, а также инфекций дыхательных путей иной локализации в настоящее время большинством авторов признано нецелесообразным из-за неудовлетворительных фармакокинетических характеристик препарата, в первую очередь низкой биодоступности.

Применение феноксиметилпенициллина представляется оправданным только у больных младшего возраста, учитывая наличие лекарственной формы в виде суспензии, а также несколько большую комплаентность детей, которых контролируют родители.

Назначение однократной инъекции бензатин-пенициллина целесообразно в следующих ситуациях:

- низкая исполнительность больных;
- ОРЛ и/или хроническая ревматическая болезнь сердца в анамнезе у ближайших родственников;
- неблагоприятные социально-бытовые условия (фактор скученности);
- вспышки БГСА-инфекции в организованных коллективах;
- невозможность перорального приема.

При непереносимости бета-лактамов антибиотиков целесообразно назначение макролидов (спирамицин, азитромицин, рокситромицин, klarитромицин, мидекамицин, джозамицин), противострептококковая активность которых сопоставима с действием пенициллина. Эти препараты также обладают способностью создавать высокую тканевую концентрацию в очаге инфекции и хорошей переносимостью. Применение эритромицина — первого представителя антибиотиков данного класса — в настоящее время существенно снизилось, особенно в терапевтической практике, поскольку он наиболее часто по сравнению с другими макролидами вызывает нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, обусловленные стимулирующим действием этого препарата на моторику желудка и кишечника.

В конце XX в. из Японии и ряда стран Европы стали поступать сообщения о нарастании резистентности БГСА к эритромицину и другим макролидам. В современных условиях приобретенная устойчивость БГСА к эритромицину распространена достаточно широко, в отдельных европейских регионах она превышает 40%. Основные механизмы устойчивости (метилирование и активное выведение) представлены примерно в равной степени. На примере Финляндии показано, что эта резистентность может быть управляемым процессом. После того как устойчивость БГСА к макролидам в этой стране достигла 19%, органы здравоохранения предприняли ряд мер и провели широкую разъяснительную кампанию среди населения. Это привело к двукратному снижению потребления макролидов и как следствие — к двукратному сни-

Л Е К Ц И Я

Таблица 2. Антибактериальная терапия рецидивирующего БГСА-тонзиллита [1]

Антибиотик	Суточная доза (кратность)		Длительность лечения, дни
	взрослые	дети	
Амоксициллин/клавуланат	1,875 г (3)	40 мг/кг (3)	10
Цефуроксим-аксетил	0,5 г (2)	20 мг/кг (2)	10
Клиндамицин	0,6 г (4)	20 мг/кг (3)	10
Линкомицин	1,5 г (3)	30 мг/кг (3)	10

жению частоты БГСА-штаммов, устойчивых к упомянутым антибиотикам. В России резистентность БГСА к макролидам составляет 8%.

Имеются сообщения о высокой эффективности 5-дневных курсов кларитромицина, цефуроксима, цефиксима и других антибиотиков при лечении БГСА-тонзиллита у детей и взрослых. Однако результаты этих исследований еще не получили официального признания со стороны контролирующих организаций. По мнению экспертов, они должны быть подтверждены в ходе дальнейших крупномасштабных исследований с тщательной микробиологической верификацией и серологическим типированием выделенных БГСА-штаммов.

Антибиотики-линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) также обладают высокой противострептококковой активностью, но их назначают при БГСА-тонзиллите только при непереносимости как бета-лактамов, так и макролидов. Широкое применение этих препаратов при данной нозологии не рекомендуется. Известно, что при частом применении оральных пенициллинов чувствительность к ним со стороны зелениющих стрептококков, локализующихся в ротовой полости, существенно снижается. Поэтому у данной категории пациентов, среди которых достаточное количество больных с ревматическими пороками сердца и клапанными протезами, линкозамиды рассматриваются как препараты первого ряда для профилактики инфекционного эндокардита при выполнении различных стоматологических манипуляций.

Как уже указывалось, при наличии хронического рецидивирующего БГСА-тонзиллита вероятность колонизации очага инфекции микроорганизмами, продуцирующими бета-лактамазы, высока. В этих случаях целесообразно проведение курса лечения ингибитор-защищенными пенициллинами (амоксициллин/клавуланат) или оральными цефалоспорином II поколения (цефуроксим-аксетил), а при непереносимости бета-лактамов антибиотиков — линкозамидами (табл. 2). Указанные антибиотики также рассматриваются как препараты второго ряда при безуспешной пенициллино-терапии острого БГСА-тонзиллита (что чаще встречается при использовании феноксиметилпенициллина). Универсальной же схемы, обеспечивающей 100% элиминацию БГСА из носоглотки, в мировой клинической практике нет.

Применение тетрациклинов, сульфаниламидов, котримоксазола (бисептол) и хлорамфеникола при БГСА-инфекции глотки в настоящее время не оправдано из-за высокой частоты резистентности и, следовательно, низкой эффективности терапии. Назначение ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, пефлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) также не обосновано вследствие их низкой природной противострептококковой активности.

Реактивные артриты

Реактивные артриты (РеА) — это воспалительные негнойные заболевания суставов, развивающиеся в тесной хронологической связи (обычно не позднее чем через 1 мес) с перенесенной кишечной или урогенитальной инфекцией. При этом наиболее значимым этиологическим агентом признается микроорганизм *Chlamydia trachomatis*. РеА относятся к группе серонегативных спондилоартритов и, как правило, ассоциируются с наличием HLA-B 27-антигена.

Сегодня признано целесообразным раннее назначение антибиотиков при остром РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией. Санация организма больного РеА от хламидийной инфекции — сложная задача. Показано, что при урогенных РеА практически у всех больных воспалительный процесс в урогенитальном тракте не ограничивается уретрой, а распространяется на его вышележащие отделы, что значительно затрудняет санацию такого очага. Данное обстоятельство в определенной степени может служить объяснением того, что 7—10-дневные курсы антибиотикотерапии, применяемые для лечения неосложненного урогенитального хламидиоза, совершенно неэффективны при РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией. Однако даже при адекватной длительной антимикробной терапии частота бактериологических неудач при РеА может достигать 40%. По-видимому, это связано с биологическими особенностями возбудителя.

Известно, что носители видовых признаков хламидий — элементарные тельца — метаболически не активны, существуют во внеклеточной среде и в ряде случаев могут неопределенно долго находиться в состоянии покоя. Более того, у пациентов с РеА, которые ранее уже лечились антибиотиками, возможно развитие персистирующей инфекции. В таких случаях изначально метаболически активные ретикулярные тельца, локализующиеся внутри клетки, останавливаются на определенном этапе развития и не превращаются в элементарные тельца. Эти промежуточные формы по сравнению с обычными имеют меньшие размеры и не чувствительны к действию антибиотиков.

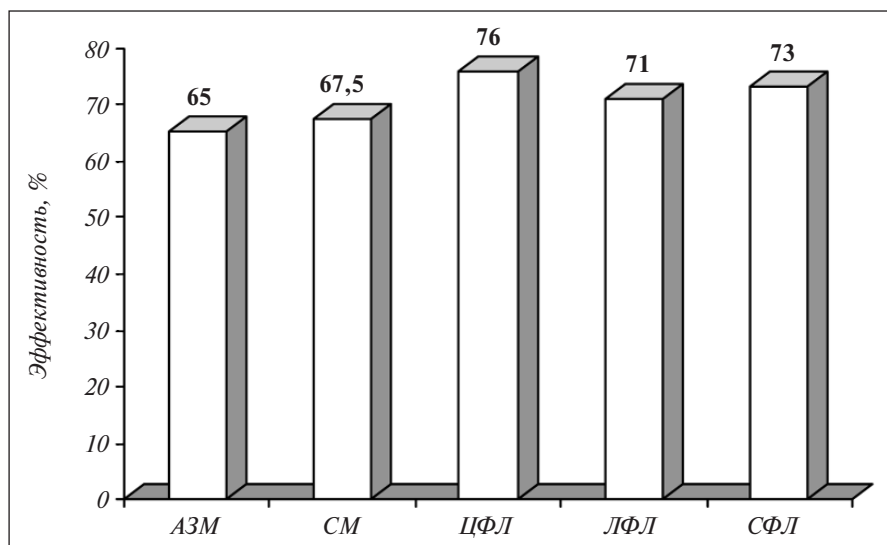
Для лечения урогенитального хламидиоза при РеА в качестве препаратов выбора рекомендуются антибиотики из групп макролидов или тетрациклинов (табл. 3), которые назначают в течение 28—30 дней. При непереносимости или неэффективности указанных препаратов применяют фторхинолоны.

Как свидетельствует опыт, накопленный в НИИР РАМН (см. рисунок), частота эрадикации *Chl. trachomatis* у больных РеА колеблется от 65 до 76%, что является весьма действенным стимулом к постоянному поиску новых схем и методов лечения данной инфекции.

Л Е К Ц И Я

Таблица 3. Антибактериальная терапия урогенитального хламидиоза при РеА [2]

Препарат	Суточная доза (кратность)	Длительность, дни
Препараты выбора		
Макролиды:		
азитромицин	1,0 г в 1-й день, затем 0,5 г (1)	29
klarитромицин	1,0 г (2)	30
спирамицин	9 млн ЕД (3)	28
рокситромицин	0,3 г (2)	30
эритромицин	2,0 г (4)	30
Тетрациклины:		
доксицилин	0,2 г (2)	30
Альтернативные препараты		
Фторхинолоны:		
ципрофлоксацин	1500 мг (2)	28
офлоксацин	400 мг (2)	28
ломефлоксацин	400–800 мг (1–2)	28
спарфлоксацин	400 мг в 1-й день, затем 200 мг (1)	28



Эффективность антибактериальной терапии урогенитального хламидиоза при РеА [2]. АЗМ — азитромицин; СМ — спирамицин; ЦФЛ — ципрофлоксацин (ципролет); ЛФЛ — ломефлоксацин; СФЛ — спарфлоксацин

В целом, признавая необходимость длительного применения антибиотиков при РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией, следует отметить, что единого мнения в отношении схем лечения в мировой литературе нет. Для решения этой проблемы необходимы широкомасштабные многоцентровые клинические исследования. Вопрос о влиянии антибиотиков на поражение суставов при урогенном РеА остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения. Однако лечить хламидиоз необходимо, так как эта инфекция относится к заболеваниям, передающимся половым путем. Необходимо также адекватное лечение половых партнеров этих лиц. В то же время общепризнано, что назначение антибиотиков при энтерогенном РеА нерационально, так как к моменту развития суставного синдрома возбудитель в большинстве случаев уже элиминируется из макроорганизма.

Боррелиоз Лайма

(иксодовые клещевые боррелиозы)

В последние годы ревматологи проявляют неослабевающий интерес к боррелиозу Лайма (БЛ), поскольку при этой инфекции нередко встречается поражение опорно-двигательного аппарата. Клинические проявления обусловлены наличием живого микроба в тканях, поэтому для купирования симптомов необходимо длительное антибактериальное воздействие. Возбудители БЛ чувствительны к широкому спектру антибактериальных препаратов (тетрациклины, пенициллины, цефалоспорины II–III генераций, макролиды). В то же время они устойчивы к аминогликозидам, фторхинолонам, сульфаниламидам. Вследствие неэффективности (или отсутствия доказательств эффективности) не рекомендуется применять при любой стадии БЛ це-

фалоспорины I генерации, карбапенемы, ванкомицин, метронидазол, изониазид, рифампицин. Антибактериальные препараты назначаются как перорально, так и парентерально в разовых и курсовых дозах в зависимости от выраженности клинических проявлений и периода болезни. Доказано, что ранняя (т. е. назначенная по поводу клещевой мигрирующей эритемы) антибактериальная терапия снижает риск развития вторичной эритемы и поражения суставов и, таким образом, является важным фактором дальнейшего благоприятного течения БЛ. Выявлена высокая степень корреляции между лечением, начатым в первый месяц болезни, и выздоровлением. Таким образом, при БЛ прогноз четко коррелирует не только с оптимальной антибактериальной терапией, но и с ранним ее началом. Применительно к ревматологии это означает, что своевременная адекватная терапия локальной кожной

Л Е К Ц И Я

Таблица 4. Антибактериальная терапия БЛ [3]

Антибиотик	Суточная доза (кратность)		Длительность, дни
	взрослые	дети	
Ранняя стадия (локальная/диссеминированная)			
Препараты выбора:			
доксицилин	200 мг (2)	4 мг/кг (2)*	10—21
амоксциллин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	14—21**
цефуроксим-аксетил	1 г (2)	30 мг/кг (2)	14—21**
Альтернативные средства:			
кларитромицин***	1 г (2)	15 мг/кг (2)	14—21
эритромицин***	2 г (4)	50 мг/кг (4)	14—21
азитромицин***	0,5 г (1)	10 мг/кг (1)	7—10
Ранняя стадия — поражение ЦНС (менингит) или радикулопатии			
Препарат выбора:			
цефтриаксон****	2 г (1)	50—75 мг/кг (1)	10—28
Альтернативные препараты:			
цефотаксим****	6 г (3)	150—200 мг/кг (3)	14—28
пенициллин G	18—24 млн ЕД (6)	200—400 тыс. ЕД (6)	14—28
При непереносимости бета-лактамов:			
доксицилин*	200—400 мг (2)	4—8 мг/кг (2)	10—28
Поздняя стадия — лайм-артрит			
Доксицилин*	200 мг (2)	4 мг/кг (2)*	28
Амоксициллин	1,5 г (3)	50 мг/кг (3)	28
Цефуроксим-аксетил	1 г (2)	30 мг/кг (2)	28
Цефтриаксон****	2 г (1)	50—75 мг/кг (1)	14—28
Поздняя стадия — нейроборрелиоз			
Препарат выбора:			
цефтриаксон****	2 г (1)	50—75 мг/кг (1)	14—28
Альтернативные препараты:			
цефотаксим****	6 г (3)	150—200 мг/кг (3)	14—28
пенициллин G	18—24 млн ЕД (6)	200—400 тыс. ЕД (6)	14—28

Примечание. * — Не назначают детям до 8 лет, при беременности и кормлении грудью; ** — эффективность 10-дневных курсов не доказана; *** — не назначают при беременности и кормлении грудью; **** — вводят внутривенно или внутримышечно.

инфекции по сути является первичной профилактикой развития артрита и других системных осложнений. В табл. 4 представлены схемы антибактериальной терапии БЛ, разработанные экспертами Американского общества инфекционных болезней. Лечение антибиотиками является обязательным во всех случаях БЛ независимо от давности и стадии заболевания.

При лайм-артрите без сопутствующих неврологических симптомов лечение начинают с доксицилина. Преимущество такого подхода — пероральный прием препарата, меньшая частота побочных действий и более низкая стоимость. При одновременном развитии лайм-артрита и неврологических проявлений рекомендуют цефтриаксон. Альтернативные антибиотики — цефотаксим или пенициллин G. Повторный курс проводится не ранее чем через 3 мес, так как эффект антимикробной терапии наступает медленно. При персистенции или рецидивах артрита проводится 4-недельный курс перорального лечения (доксицилин или амоксициллин) или цефтриаксон 2—4 нед. Повторное лечение антимикробными средствами, начатое поздно, может быть малоэффективным. При его неэффективности добавляют нестероидные противовоспалительные препа-

раты (НПВП), глюкокортикоиды внутрисуставно, проводят артроскопическую синовэктомию.

Для лечения детей на ранней стадии рекомендуется амоксициллин или цефуроксима аксетил. При поражении нервной системы и хроническом лайм-артрите оптимальным является назначение цефтриаксона. В качестве альтернативы возможно использование цефотаксима. Продолжительность лечения — 2—4 нед.

На фоне лечения антибиотиками примерно у 5—10% больных (обычно при использовании пенициллина или цефалоспоринов) может развиваться реакция Яриша—Герсгеймера. Она возникает, как правило, в 1-е сутки лечения при остром и на 2-е — 3-и сутки при хроническом вариантах течения болезни. Основные проявления реакции: озноб, повышение температуры, головная и мышечная боль, усиление местных кожных реакций в области очагов эритемы (увеличение ее размеров, отечности и болезненности), лейкоцитоз, а также ухудшение общего самочувствия больного. Важно отличить эту реакцию от аллергической реакции на антибиотик. Развитие реакции Яриша—Герсгеймера не служит основанием для отмены антибиотика, так как не является результатом непереносимости препарата и обычно бы-

Л Е К Ц И Я

Таблица 5. Эмпирическая антибактериальная терапия БА [4, 5]

Категория больных	Схемы лечения*
Новорожденные до 3 мес	а) Оксациллин 25 мг/кг/сут в 4 введения+ гентамицин 2,5 мг/кг 3 раза в сутки; б) оксациллин 25 мг/кг/сут в 4 введения+ цефотаксим 50 мг/кг каждые 6 ч или цефтриаксон 50 мг/кг/сут; в) цефуроксим 150 мг/кг/сут в 3 введения
Дети до 14 лет	а) Оксациллин 50—100 мг/кг/сут в 4 введения+ цефтриаксон 80 мг/кг (но не более 2 г/сут) б) при высокой вероятности метициллин-резистентных <i>S. aureus</i> — ванкомицин** 40 мг/кг в 2 введения, но не более 2 г/сут
Взрослые и дети старше 14 лет (лечение назначают исходя из результатов окрашивания по Граму):	
а) гроздьевидные колонии грамположительных кокков (вероятно, стафилококки)	а) Оксациллин 2 г 4—6 раз в сутки; б) цефазолин 2 г 3 раза в сутки;
б) колонии грамположительных кокков виде цепочек (вероятно, стрептококки)	в) при высокой вероятности метициллин-резистентных <i>S. aureus</i> — ванкомицин** 1 г 2 раза в сутки ампициллин 2 г 4 раза в сутки
в) грамотрицательные палочки	а) Ципрофлоксацин 400 мг в/в 2 раза в сутки; б) цефтриаксон 1—2 г 2 раза в сутки; в) цефотаксим 2 г 3 раза в сутки
г) микроорганизмы не определяются	а) Имипенем/циластатин 500 мг 4 раза в сутки; б) ампициллин/сульбактам 1,5—3 г 4 раза в сутки; в) цефепим 2 г 2 раза в сутки

Примечание. * — Все препараты вводят внутривенно или внутримышечно; ** — вводят внутривенно медленно (!) в течение 60 мин; в/в — внутривенно (здесь и в табл. 7, 8).

стро купируется либо самостоятельно, либо в результате усиления дезинтоксикационной терапии.

При БЛ микробиологические критерии излеченности для практики недоступны. По этой причине исследования, посвященные изучению связи между чувствительностью микроорганизма к данному антибиотику *in vitro* и клиническим исходом, не проводились. Применяемые схемы лечения носят рекомендательный характер, их эффективность основывается только на клиническом опыте. На практике о результатах лечения судят по динамике клинических симптомов. Эффективность терапии на ранней стадии БЛ оценивают через 6—12 мес, поскольку поздние проявления болезни могут развиваться в течение 1 года после лечения мигрирующей эритемы.

После окончания курса антибактериальной терапии у ряда больных сохраняются плохое самочувствие, головная боль, снижение памяти, нарушение концентрации внимания, неопределенные мышечно-скелетные боли, признаки хронической усталости, вегетативной дисфункции и др. Эти симптомы, объединяемые термином «постлаймский» синдром, персистируют от 6 до 18 мес и значительно снижают качество жизни пациента, перенесшего БЛ. Доказано, что назначение антибактериальной терапии больным с постлаймовским синдромом не приводит к улучшению.

Бактериальный (септический) артрит

Бактериальный (септический) артрит (БА) представляет собой быстропрогрессирующую патологию, обусловленную непосредственной инвазией сустава гноеродными микроорганизмами. Заболевание встречается повсеместно. Поражаются преимущественно дети и лица старше 60 лет. Ежегодная частота БА составляет 2—10 случаев на 100 тыс. населения, а среди больных ревматоидным артритом (РА) и реципиентов суставных протезов этот показатель достигает 30—70 на 100 тыс. Несмотря на об-

ширный арсенал внедренных в клиническую практику антимикробных средств и интенсивное развитие хирургической технологии, необратимая утрата функции сустава развивается у 25—50% больных. Частота летальных исходов при БА существенно не изменилась за последние 25 лет и составляет 5—15%.

Самый распространенный этиологический агент БА — *S. aureus* (37—56%), на его долю приходится до 80% случаев инфекций суставов у больных РА и сахарным диабетом (СД). Данный патоген также является основным при инфекционном коксите и полиартикулярных вариантах БА. На втором месте по частоте выделения у больных БА находятся стрептококки (10—28%), которые, как правило, ассоциируются с фоновыми аутоиммунными заболеваниями, хронической инфекцией кожи и предшествующей травмой. Грамотрицательные палочки (10—16%) — причина БА у пожилых больных, наркоманов, вводящих наркотики внутривенно, а также у больных с иммунодефицитом. БА, вызванный *N. gonorrhoeae* (0,6—12%), встречается, как правило, при диссеминированной гонококковой инфекции. Анаэробы в качестве возбудителей БА (1,4—3%) фигурируют у реципиентов суставных протезов, лиц с глубокими инфекциями мягких тканей и больных СД.

Структура возбудителей инфекций протезированных суставов (ИПС) следующая: грамположительные аэробы — от 64 до 82%, в том числе *St. epidermidis* — от 29 до 42%, *St. aureus* — от 17 до 22%, *Streptococcus spp.* — от 8 до 10%, *Enterococcus spp.* — от 4 до 5%, дифтероиды — 2%; грамотрицательные аэробы — от 9 до 23%; анаэробы — от 8 до 16%; грибы + смешанная флора — от 2 до 5%. Ранние формы ИПС (до 3 мес после имплантации) вызываются преимущественно эпидермальными стафилококками и развиваются вследствие послеоперационной контаминации или контактного распространения из инфицированной кожи, подкожных тканей, мышц или послеоперационной гематомы.

Л Е К Ц И Я

Таблица 6. Этиотропная антимикробная терапия БА [4, 5]

Возбудитель	Препараты первого ряда	Альтернативные препараты
MSSA*	Оксациллин или цефазолин	Клиндамицин
MRSA**	Ванкомицин	Линезолид
Стрептококки	Ампициллин ± аминогликозид	Ванкомицин или линезолид
Грамотрицательные палочки (кроме <i>Ps. aeruginosa</i>)	Цефтриаксон или цефотаксим	Фторхинолоны
<i>Ps. aeruginosa</i>	Цефтазидим или цефепим	Ципрофлоксацин или имипенем/циластатин
Анаэробы	Метронидазол	Клиндамицин или ампициллин/сульбактам

Примечание. * — Метициллин-чувствительный *S. aureus*; ** — метициллин-резистентный *S. aureus*.

Таблица 7. Схемы антимикробной профилактики ИПС [6, 7]

Область манипуляции	Исходные условия	Антибиотик и схема приема*
Полость рта	Стандартная схема	Амоксициллин или цефалексин 2 г внутрь за 1 ч до процедуры
	Невозможность перорального приема	Цефазолин 1 г или ампициллин 2 г в/в или в/м за 1 ч до процедуры
	Аллергия к пенициллинам	Клиндамицин 600 мг внутрь за 1 ч до процедуры
	Аллергия к пенициллинам и невозможность перорального приема	Клиндамицин 600 мг в/в за 1 ч до процедуры
Мочевыводящий тракт	Стандартная схема	Ципрофлоксацин 500 мг, или левофлоксацин 500 мг, или офлоксацин 400 мг внутрь за 1–2 ч до процедуры
	Альтернативные схемы	а) Ампициллин 2 г в/в + гентамицин 1,5 мг/кг в/в, введение завершить за 30–60 мин до процедуры; б) ванкомицин 1 г в/в в течение 1–2 ч+гентамицин 1,5 мг/кг в/в или в/м, введение завершить за 30–60 мин до процедуры

Примечание. * — Повторных введений антибиотиков не требуется; в/м — внутримышечно.

Поздние формы возникают при инфицировании другими микробами, представленными выше, и обусловлены гематогенным путем диссеминации.

Наряду с клинической картиной неотъемлемой частью диагностики БА является развернутый анализ синовиальной жидкости (СЖ) с обязательным ее микробиологическим исследованием. Посев СЖ выполняют сразу же после ее взятия (у постели больного) на среды для аэробных и анаэробных возбудителей. Для получения предварительной информации об инфектогене и назначения эмпирической антибактериальной терапии необходимо окрашивание мазков по Граму, желательно с предварительным центрифугированием СЖ. В этом случае диагностическая эффективность метода составляет 75 и 50% при инфицировании грамположительными кокками и грамотрицательными палочками соответственно.

Визуально СЖ при БА имеет гнойный характер, серовато-желтый или кровянистый цвет, она интенсивно мутная, густая, с большим аморфным осадком. При подсчете лейкоцитов уровень цитоза часто превышает таковой при других воспалительных заболеваниях (РА, подагрический артрит, РеА) и составляет >50 000/мм³, нередко более 100 000/мм³ с преобладанием нейтрофилов (>85%). В СЖ также отмечаются низкое содержание глюкозы, составляющее менее половины ее сывороточной концентрации, и высокий уровень молочной кислоты.

Инфекция сустава — одна из немногих неотложных ситуаций в ревматологии, требующая быстрой диагности-

ки и интенсивного лечения, что позволяет избежать необратимых структурных изменений. Поэтому существует правило — **каждый острый моноартрит расценивается как инфекционный, пока не доказано обратное.**

Антимикробная терапия проводится в течение первых 1–2 сут эмпирически с учетом возраста больного, клинической картины заболевания и результатов исследования мазков СЖ по Граму, в дальнейшем — с учетом выделенного возбудителя и его чувствительности к антибиотикам (табл. 5, 6). Антибиотики следует вводить преимущественно парентерально, внутрисуставное их применение нецелесообразно.

Отсутствие позитивной динамики через 2 сут диктует необходимость смены антибиотика. Сохраняющаяся ускоренная СОЭ служит показанием к продлению сроков лечения, которые в среднем составляют 3–4 нед (иногда до 6 нед), но не менее 2 нед после ликвидации всех признаков заболевания.

Больным с ИПС антибиотикотерапию назначают на основании микробиологического исследования костного биоптата, ее проводят по меньшей мере 6 нед по следующим схемам: оксациллин+рифампицин, ванкомицин+рифампицин, цефепим/цефтазидим+ципрофлоксацин.

Антибиотиками выбора для лечения гонококкового артрита являются цефалоспорины III поколения — цефтриаксон (1–2 г/сут внутривенно) или цефотаксим (3 г/сут в 3 введения внутривенно), назначаемые в течение 7–10 дней. В дальнейшем проводят пероральную терапию ци-

Таблица 8. Схемы лечения БУ [8, 9]

1. Стартовая схема

Цефтриаксон 2 г в/в, или меропенем 3 г в/в, или бензилпенициллин (пенициллин G) 12 млн ЕД /сут + стрептомицин 1 г в/в 1 раз в день в течение 14 дней

2. Поддерживающая схема

Ко-тримоксазол по 1 таблетке 2 раза в день в течение 1—2 лет или доксициклин 200 мг/сут внутрь + гидроксихлорохин 200 мг 3 раза в день внутрь + (см. текст) сульфадиазин 2—4 г/сут в течение 1 года

профлосацином в дозе 1000 мг/сут в 2 приема или офлоксацином (800 мг/сут в 2 приема). Пациентам моложе 18 лет и больным с непереносимостью фторхинолонов назначают цефиксим (800 мг/сут внутрь в 2 приема). Сроки антибактериальной терапии гонококкового артрита должны составлять не менее 2 нед после ликвидации всех признаков заболевания. Учитывая большую вероятность сопутствующей хламидийной инфекции, указанные схемы лечения дополняют приемом азитромицина (1 г внутрь однократно) или доксициклина (200 мг/сут внутрь в 2 приема в течение 7 дней).

Дополнительно к антимикробной терапии назначают анальгетики и НПВП (диклофенак 150 мг/сут, нимесулид 200 мг/сут и др.).

Вероятность инфицирования протезированного сустава значительно возрастает во время бактериемии, возникающей при стоматологических и урологических манипуляциях. В связи с этим экспертами американской Ортопедо-хирургической академии, американской Стоматологической ассоциации и американской Урологической ассоциации разработаны схемы антибиотикопрофилактики для лиц с высоким риском развития ИПС (табл. 7).

Профилактике подлежат все реципиенты суставных протезов в течение первых 2 лет после операции, больные с иммуносупрессией, обусловленной фоновым заболеванием (РА, системная красная волчанка) или лекарственной/лучевой терапией. Кроме того, профилактика нужна пациентам с отягощающей сопутствующей патологией (перенесенная инфекция суставного протеза, гемофилия, ВИЧ-инфекция, СД 1-го типа, злокачественные новообразования) при выполнении у них ряда стоматологических вмешательств, включающих экстракцию зуба, манипуляции на периодонте, установку имплантатов и т. д. Указанным категориям больных также проводится профилактика при разнообразных манипуляциях, связанных с возможным нарушением целостности слизистой оболочки мочевого тракта (литотрипсия, эндоскопия, трансректальная биопсия простаты и т. д.).

Болезнь Уиппла

Болезнь Уиппла (БУ) — мультисистемное заболевание, вызываемое грамположительной бациллой *Tropheryta whippelii*. Основные клинические проявления БУ: прогрессирующая потеря массы тела (90%), артропатия (85%), диарея (75%), боль в животе (60%), поражение

сердца (55%), лихорадка (45%), лимфаденопатия (45%), гипотензия (35%), миалгии (25%), вовлечение ЦНС — демиелинизация, офтальмоплегия, миоклонус (15%). Наиболее ранним и очень часто (75%) единственным признаком БУ является суставной синдром, который может предшествовать развернутой клинической картине болезни в течение в среднем 6—7 лет. У большинства больных отмечается приступообразный мигрирующий олиго- или полиартрит (реже моноартрит), длящийся от нескольких часов до нескольких дней и отличающийся различной частотой обострений и полной ремиссией между приступами. Поражаются преимущественно коленные, лучезапястные и голеностопные суставы. В большинстве случаев артрит неэрозивный, протекает без развития деформаций, ревматоидный фактор не выявляется.

При поражении сердца возможно вовлечение любой его оболочки, однако наиболее часто развивается эндокардит. Последний по сравнению с инфекционным эндокардитом, вызванным другими возбудителями, имеет ряд особенностей: отсутствие предшествовавшей клапанной патологии сердца, нормальная температура тела, отрицательная гемокультура, позитивные данные ЭхоКГ отмечаются только в 75% случаев. Описано несколько случаев эндокардита при БУ без гастроэнтерологической симптоматики. Диагноз БУ верифицируют при морфологическом исследовании слизистой оболочки тонкой кишки (наличие PAS-позитивных макрофагов) или с помощью полимеразной цепной реакции — ПЦР (идентификация *T. whippelii*).

Схемы антимикробной терапии при БУ представлены в табл. 8. Лечение следует начинать с 2-недельного парентерального введения бактерицидных антибиотиков, обладающих хорошей пенетрацией в спинномозговую жидкость, с последующим длительным (1—2 года) приемом ко-тримоксазола. Однако в работах последних лет отмечается нарастание резистентности *T. whippelii* к ко-тримоксазолу. В связи с этим в качестве альтернативы рекомендуется комбинация доксициклина с гидроксихлорохином. При наличии неврологической симптоматики к указанной схеме целесообразно добавить сульфадиазин в высоких дозах.

Длительность терапии — не менее 1 года. Контроль за лечением осуществляют с помощью повторных морфологических исследований биоптатов тонкого кишечника либо ПЦР-методик.

ПЕРВЫЙ ШАГ
К НОВЫМ
ПОБЕДАМ



ФЛЕМОКСИН СОЛЮТАБ®

амокциллин, 125 мг, 250 мг, 500 мг, 1000 мг



Рег. укл.: ЛС-001852

- Препарат выбора при неосложненных инфекциях дыхательных путей и ЛОР-органов^{1,2}
- Обладает высокой активностью в отношении ключевых возбудителей респираторных инфекций (*S. pneumoniae*, *S. pyogenes* и *H. influenzae*)^{3, 4, 5}
- Обеспечивает самую высокую биодоступность среди твердых лекарственных форм амоксициллина (93%), сопоставимую с инъекциями⁶
- Благодаря низкой «остаточной» концентрации, в 4 раза меньше, чем амоксициллин в капсулах, воздействует на нормальную микрофлору кишечника⁶

1. Чучалин А. Г. и соавт. КМАХ 2006; 8: 54–86.

2. Страчунский Л. С. и соавт. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии 2007; 248–266.

3. Козлов Р. С. и соавт. КМАХ 2006; 8: 33–47.

4. Козлов Р. С. и соавт. КМАХ 2005; 7: 154–166.

5. Стнопальников А. И. и соавт. Российские медицинские вести 2006; 1: 4–18.

6. Богомильский М. Р. и соавт. Лечащий врач 2000; 1: 4–8.

1. Насонова В.А., Белов Б.С., Стречунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия стрептококкового тонзиллита (ангины) и фарингита. Рос ревматол 1999; 4; 20—7.
2. Насонов Е.Л., Ананьева Л.П., Белов Б.С. и др. Рациональное применение антибиотиков в ревматологии. Методические рекомендации № 8. М., 2008; 24 с.
3. Wormser G.P., Dattwyler R.J., Shapiro E.D. et al. The clinical assessment, treatment, and prevention of lyme disease, human granulocytic anaplasmosis, and babesiosis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2006;43(9):1089—134.
4. Rao N. Septic arthritis. Curr Treat Opt Infect Dis 2002; 4: 279—87.
5. Trampuz A., Steckelberg J.M. Septic arthritis. Curr Treat Opt Infect Dis 2003; 5: 337—44.
6. Antibiotic prophylaxis for dental patients with total joint replacements. JADA 2003; 134: 895—8.
7. Antibiotic prophylaxis for urological patients with total joint replacements. J Urology 2003; 169(5): 1796—7.
8. Feurle G.E., Junga N.S., Marth T. Efficacy of ceftriaxone or meropenem as initial therapy in Whipple's disease. Gastroenterology 2010;138(2):478—86.
9. Desnues B., Al Moussawi K., Fenollar F. New insights into Whipple's disease and Tropheryma whipplei infections. Microbes Infect 2010;12(14—15):1102—10.

Синдром фибромиалгии: можно ли добиться улучшения?

Н.В. Чичасова¹, Е.В. Иголкина²

¹Кафедра ревматологии ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; ²ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Представлены данные о распространенности, патогенезе, клинических проявлениях и лечении синдрома фибромиалгии (ФМ). Указано, что при лечении больных ФМ следует учитывать соотношение всех клинических симптомов заболевания. Лечение таких больных должно проводиться при участии различных специалистов. При преобладании психологических расстройств показаны психотропные препараты, которые назначает психиатр, длительность такой терапии переменна, но, как правило, не превышает 2—3 мес. Большинство больных нуждаются в надежном обезболивании, улучшении качества и продолжительности сна, уменьшении утомляемости, которая нередко приводит к снижению (или утрате) трудоспособности. Прегабалин (лирика) быстро подавляет основные проявления ФМ — начало эффекта отмечается уже через 1 нед лечения, эффективную и безопасную терапию этим препаратом можно продолжать длительное время.

Ключевые слова: фибромиалгия, патогенез, клинические проявления, психологические нарушения, лечение.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова kafedraRheum@yandex.ru

Fibromyalgia syndrome: Can improvement be achieved?

N.V. Chichasova¹, E.V. Igolkina²

¹Department of Rheumatology, Faculty for Postgraduate Training of Physicians, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University;

²Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The paper gives data on the prevalence, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment of fibromyalgia (FM) syndrome. It is stated that the ratio of all clinical symptoms of FM syndrome should be borne in mind when treating patients with this disease. Various specialists should be attracted to the treatment of these patients. Psychotropic medications that are prescribed by a psychiatrist are indicated where there is a preponderance of psychological disorders; the duration of this therapy is variable, but not more than 2—3 months. Most patients need proper analgesia, improved sleep quality and duration, and diminished fatigability that frequently leads to lower (none) working capacity. Pregabalin (lyrica) promptly suppresses the major manifestations of FM; the onset of its action is seen just after one week of treatment; the use of the drug may be continued as long as it is effective and safe.

Key words: fibromyalgia, pathogenesis, clinical manifestations, psychological disorders, treatment.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova kafedraRheum@yandex.ru

Фибромиалгия (ФМ) характеризуется хронической генерализованной мышечной болью и выраженной болезненностью в специфических анатомических зонах (т. н. tender points), располагающихся в местах соединения фиброзной и мышечной ткани, а также другими клиническими проявлениями — утомляемостью, нарушениями сна, синдромом раздраженной толстой кишки и др. (рис. 1) [1, 2]. В 1990 г. ACR предложены диагностические критерии, которые позволяют проводить клинические и эпидемиологические исследования при этом состоянии [3]. В соответствии с этими критериями для диагноза ФМ необходимо наличие генера-

лизованной боли в мышцах в течение не менее 3 мес и болезненности в 11 из 18 специфических точек (см. рис. 1). Кроме того, ФМ может развиваться на фоне других ревматических заболеваний, например при системной красной волчанке или ревматоидном артрите (РА), при которых она оценивается как вторичный синдром.

ФМ описана в большинстве стран мира, ее распространенность не зависит от этнической принадлежности и климатической зоны. Сведения о частоте ФМ в популяции переменны: от 0,66% в Дании до 10,5% в Норвегии [4], в США этот показатель колеблется от 2 до 11%. Оценить рас-