

Реактивные артриты

Белов Б.С., Шубин С.В., Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:

Борис Сергеевич Белов;
belovbor@yandex.ru

Contact:

Boris Belov;
belovbor@yandex.ru

Поступила 02.04.15



Белов Б.С. – руководитель лаборатории изучения роли инфекции при ревматических заболеваниях ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук, профессор



Шубин С.В. – старший научный сотрудник лаборатории серонегативных спондилоартритов и остеоартроза ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, канд. мед. наук



Балабанова Р.М. – руководитель лаборатории научно-организационных проблем ревматологии отдела медико-социальных исследований ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук, профессор



Эрдес Ш.Ф. – заместитель директора по научной работе ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, докт. мед. наук, профессор

Вопросы, рассматриваемые в лекции:

1. Определение, эпидемиология, этиология реактивных артритов.
2. Клиническая картина болезни.
3. Диагностические критерии.
4. Современные подходы к терапии.

В настоящее время проблема реактивных артритов (РеА) остается значимой в ревматологии. Это обусловлено достаточно высокой распространенностью заболевания, в первую очередь в России, что не может не настораживать. Анализ эпидемиологических данных позволяет выдвинуть ряд возможных причин, объясняющих различную частоту РеА в отдельных регионах Российской Федерации и в других странах. В лекции подробно освещена клиническая картина болезни, проанализирована значимость различных лабораторных методов, направленных на выявление возбудителя РеА. Представлены российские диагностические критерии РеА. Излагаются основные подходы к терапии РеА с акцентом на применение антимикробных препаратов. Эффективность и безопасность медикаментозной иммунокоррекции (индукторы интерферона, полиоксидоний, иммунофан и т. д.) в лечении урогенитального хламидиоза у больных РеА не подтверждены данными рандомизированных контролируемых исследований. В связи с этим дать какие-либо рекомендации по их применению при урогенном РеА не представляется возможным.

Ключевые слова: реактивный артрит; урогенитальный хламидиоз; диагностика; антимикробная терапия.
Для ссылки: Белов БС, Шубин СВ, Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Реактивные артриты. Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):414–420.

REACTIVE ARTHRITIS

Belov B.S., Shubin S.V., Balabanova R.M., Erdes Sh.F.

At present, the problem of reactive arthritis (ReA) remains relevant in rheumatology. This is due to rather high prevalence of the disease primarily in Russia, which cannot but alarm. Analysis of epidemiological findings suggests a number of possible explanations for variability of ReA incidence rates in some regions of the Russian Federation and other countries. The lecture details the clinical presentations of the disease and analyzes the significance of different laboratory procedures aimed at detecting the pathogen of ReA. It presents Russian diagnostic criteria for ReA. It also sets forth basic approaches to ReA therapy with emphasis on the use of antimicrobial drugs. The efficiency and safety of drug immunomodulation (interferon inducers, polyoxidonium, immunofan, etc.) in treating urogenital Chlamydia infection in ReA patients are not confirmed by the data of randomized controlled trials. In this connection, it is impossible to give any recommendations for their use in urogenic ReA.

Key words: reactive arthritis; urogenital Chlamydia infection; diagnosis; antimicrobial therapy.

For reference: Belov BS, Shubin SV, Balabanova RM, Erdes ShF. Reactive arthritis. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya= Rheumatology Science and Practice. 2015;53(4):414–420 (In Russ.).

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-414-420>

Реактивные артриты (РеА) – это воспалительные негнойные заболевания суставов, развивающиеся в тесной хронологической связи (обычно не позднее чем через 1 мес) с перенесенной кишечной или урогениталь-

ной инфекцией. Они относятся к группе серонегативных спондилоартритов (СпА) и, как правило, ассоциируются с наличием HLA-B27-антигена. РеА следует отличать от постинфекционных артритов, которые могут раз-

виваться в рамках реакции макроорганизма на любой инфекционный агент.

Классическая триада болезни (артрит, уретрит, конъюнктивит) впервые была описана В. Brody в 1818 г. Выделение Нейссером в 1879 г. возбудителя гонореи позволило отнести в отдельную группу больных с артритом в рамках диссеминированной гонококковой инфекции. В 1916 г. французскими врачами Фиссенже и Леруа описано 4 случая так называемого уретроокулосиновидиального синдрома. В это же время Г. Рейтер сообщает о развитии данного синдрома у немецкого солдата и предполагает, что триггерным (пусковым) агентом является спирохета. В дальнейшем эпоним «синдром Рейтера» получил широкое распространение для обозначения варианта артрита, протекающего с конъюнктивитом и уретритом, а также с другими симптомами, указанными ниже. Поражение позвоночника при синдроме Рейтера впервые описано в 1953 г. [1]. Позднее (1960) было показано, что более 20% больных с этой патологией имеют сакроилиит [2]. Термин «РеА» предложен в 1969 г. финскими авторами, которые описали РеА, индуцированный иерсиниозной инфекцией, охарактеризовали клинические (в том числе внесуставные) симптомы и верифицировали возбудителя серологическими методами [3].

В начале 2000-х годов появился ряд публикаций, свидетельствующих о сотрудничестве Рейтера с германскими нацистами во время Второй мировой войны и его участия в экспериментах над заключенными концлагерей, что привело к гибели тысяч людей. В связи с этим эксперты ряда научных медицинских обществ, включая Американскую ассоциацию спондилита, а также адвокатские группы, представляющие интересы этих больных, настоятельно потребовали исключить из обращения термин «синдром Рейтера» и заменить его на «РеА», что и было сделано на собрании редакторов ревматологических журналов в октябре 2003 г. [4].

Эпидемиология

Распространенность РеА, по данным большинства авторов, составляет 4,6–13 и 5–14 случаев на 100 тыс. населения для урогенной и энтерогенной форм соответственно. Однако значения, по всей вероятности, занижены. Так, в исследовании, выполненном в Южной Швеции, число новых случаев РеА за год составило 28 на 100 тыс. В Германии 30% больных с асимптомной хламидийной инфекцией страдают РеА. При недифференцированном СПА в 42% случаев выявляется *Chlamydia trachomatis*. По данным ретроспективного анализа, выполненного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, у стационарных пациентов с достоверным СПА в 33% случаев имела место хламидийная инфекция (преимущественно у лиц мужского пола в возрасте 17–20 лет), в то время как кишечная инфекция отмечена лишь у 5% больных.

Распространенность РеА в Российской Федерации, по данным Минздрава России, в 2013 г. составила 42,8; 99,0 и 172,4 случая на 100 тыс. взрослых, детей и подростков соответственно.

В целом анализ эпидемиологических данных позволяет выдвинуть ряд возможных причин, объясняющих различную частоту РеА как в отдельных регионах России, так и в других странах:

1. Вариабельность генетического фона в изучаемых популяциях, включая различную частоту HLA-B27.

2. Частота инфекций, вызываемых одним и тем же возбудителем, являющимся потенциальным триггером

РеА, может варьировать в данном регионе в разные периоды времени.

3. Своевременная диагностика, адекватная терапия триггерных инфекций, а также проведение профилактических мероприятий ограничивают распространенность возбудителей РеА.

4. Возможность спонтанного купирования симптоматики РеА (70–80%), вследствие чего своевременная микробиологическая диагностика не проводится.

5. Асимптомное течение урогенитальной инфекции, «запускающей» патогенез РеА.

6. Гипо- или гипердиагностика РеА из-за наличия перекрестных симптомов, встречающихся при других СПА. Так, в ряде случаев у больных РеА ошибочно диагностируют псориатический артрит без псориаза, ладонно-подошвенный пустулезный псориаз с артритом и даже серонегативный ревматоидный артрит. С другой стороны, различные формы постинфекционных артритов очень часто рассматриваются как РеА.

Заболевают преимущественно молодые люди в возрасте 20–40 лет. Для энтерогенного РеА характерно одинаковое распределение между полами, в то время как урогенная форма наблюдается преимущественно у мужчин.

Этиология

Этиологические агенты, вызывающие РеА, относятся к возбудителям преимущественно кишечных или урогенитальных инфекций (табл. 1). Общими их свойствами являются: тропность к слизистым оболочкам, высокая контагиозность, наличие обладающих перекрестной реактивностью липополисахаридов в наружной мембране, а также еще полностью не идентифицированных специфических факторов вирулентности, способствующих выживанию и диссеминации возбудителя в организме.

Наиболее значимым этиологическим агентом урогенного РеА (УРеА) считается *Chlamydia trachomatis* — облигатный внутриклеточный микроб с жизненным циклом, характеризующимся последовательной сменой двух высокоспецифичных форм с адаптацией к существованию внутри и вне клетки. Элементарные тельца (ЭТ) прикрепляются к чувствительным клеткам, поглощаются ими с формированием внутриклеточной вакуоли и реорганизуются в метаболически неактивные внутриклеточные образова-

Таблица 1 Возбудители инфекций – триггеры РеА [5, 6]

Инфекции	Возбудители
Кишечные	<i>Salmonella</i> (различные серотипы) <i>Shigella</i> : <i>S. flexneri</i> <i>S. dysenteriae</i> <i>S. sonnei</i> <i>Yersinia</i> : <i>Y. enterocolitica</i> (серотипы 0:3 и 0:9) <i>Y. pseudotuberculosis</i> <i>Campylobacter</i> : <i>C. jejuni</i> <i>C. coli</i> <i>Clostridium difficile</i> <i>Escherichia coli</i> (штаммы, вызывающие диарею)
Урогенитальные*	<i>Chlamydia trachomatis</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>
Респираторные	<i>Chlamydophila pneumoniae</i>

Примечание. * – роль *M. genitalium* в развитии РеА до сих пор не определена.

Таблица 2 Основные характеристики инфекции, вызванной *Chlamydia trachomatis* [7]

Признаки	Инфекция, вызванная <i>Chl. trachomatis</i>	
	продуктивная	персистентная
Морфология	ЭТ/РТ	Аберрантные формы
Культура	+	–
Метаболическая активность	+	+
Экспрессия генов:		
MOMP	+	–
HSP	+	+++
ЛПС	+	–
белков цитокинеза	+	–
репликации ДНК	+	+
Получение энергии:		
гликолиз	+	–
АТФ/АДФ	+	+

Примечание. MOMP – major outer membrane protein, основной белок наружной мембраны; HSP – heat shock protein, белок теплового шока; ЛПС – липополисахарид; АТФ/АДФ – аденозинтрифосфат/аденозиндифосфат.

ния – ретикулярные тельца (РТ). В дальнейшем происходит бинарное деление РТ внутри образовавшейся эндосомы, вторичная реорганизация РТ в ЭТ и высвобождение инфекционных ЭТ в результате цитолиза или экзоцитоза, что ведет к заражению новых клеток. Полный цикл развития хламидий при изучении *in vitro* на культуре чувствительных клеток длится 48–72 ч в зависимости от штамма, природы клеток-хозяев и условий среды. Течение хламидийной инфекции, как в целом, так и при РеА, во многом определяется способностью возбудителей к образованию аберрантных (персистентных) форм, отличающихся рядом свойств от обычных (продуктивных; табл. 2). С наличием этих форм связан ряд проблем, возникающих при обследовании и лечении больных РеА (см. ниже).

Патогенез

Из очага первичной инфекции этиологический агент попадает в суставы и другие отделы макроорганизма путем фагоцитоза возбудителей макрофагами и дендритными клетками. В синовиальной оболочке и синовиальной жидкости обнаруживают живые микробы, способные к делению. Большое значение придается феномену молекулярной мимикрии. Суть его состоит в том, что у возбудителя и «хозяина» имеются общие антигенные детерминанты. При этом иммунный ответ, инициируемый компонентами клеточной стенки возбудителей РеА (так называемыми артритогенными пептидами), может приводить к возник-

новению перекрестных реакций со схожими аутоантигенами поражаемых тканей человека. Высокий уровень антител к возбудителю в ряде случаев сохраняется достаточно долго, что может быть объяснено персистенцией антигенов триггерных микробов в макроорганизме.

В последние годы активно обсуждаются патогенетическая роль клеточных toll-like-рецепторов, активируемых лигандами хламидий, а также гипотеза дисбаланса цитокинов, неэффективность иммунного ответа, заключающаяся в недостаточной элиминации возбудителей и их антигенов из суставной полости и т. д.

Морфологические изменения в синовиальной мембране схожи с таковыми при инфекционном артрите и проявляются отеком, гиперемией и инфильтрацией синовиальной нейтрофильными лейкоцитами. При хроническом течении выявляют неспецифический синовит с умеренным скоплением лимфоидных и плазматических клеток.

Клиническая картина

Независимо от этиологических факторов клиническая картина РеА протекает однотипно. К моменту развития заболевания симптомы триггерной инфекции, особенно кишечной, в большинстве случаев стихают или полностью регрессируют.

Болезнь развивается через 3–60 дней после перенесенной инфекции и начинается, как правило, остро с появления лихорадочного синдрома (50% случаев) и развития асимметричного олигоартрита с преимущественным поражением суставов нижних конечностей: коленных, голеностопных, пальцев стоп (особенно I пальцев). Быстрое развитие выпота в коленном суставе может привести к образованию подколенных кист с последующим их разрывом и формированием псевдофлебитического синдрома. Суставы верхних конечностей поражаются значительно реже.

В 10–16% случаев, преимущественно при УРеА, развивается тендовагинит отдельных пальцев стоп, проявляющийся выраженной болью, отеком и специфической багрово-синюшной кожной окраской («палец-сосиска»; рис. 1). У 30% больных наблюдается поражение энтезисов (мест прикрепления сухожилий и связок к костям возле суставов), с наиболее частой локализацией в пяточных областях. Характерно наличие ахиллобурситов (рис. 2), подошвенных апоневрозитов и трохантеритов.

На ранней стадии болезни примерно в половине случаев выявляют признаки поражения позвоночника – боли в нижнем отделе и/или в области проекции крестцово-подвздошных сочленений, чувство скованности, спазм паравертебральных мышц; боль, как правило, имеет воспалительный ритм.

Среди внесуставных проявлений РеА наиболее типичным является поражение глаз. В 30% случаев наблюдается двусторонний катаральный слабо выраженный конъюнктивит, который обычно появляется вместе с артритом и угасает в течение нескольких дней даже без лечения. Примерно у 5% больных отмечается острый передний увеит, который может привести к прогрессирующему снижению зрения вплоть до полной слепоты. При реци-



Рис. 1. Тендовагинит IV пальца правой стопы («палец-сосиска»)



Рис. 2. Ахиллотендинит у больного РеА

дивизирующем течении болезни описаны кератит, язва роговицы, эписклерит, ретробульбарный неврит.

Поражения кожи и слизистых оболочек весьма специфичны для РеА. В 5–20% случаев выявляют кератодермию ладоней и подошв, которую ранее ошибочно относили к гонорейной инфекции и обозначали как «keratoderma blennorrhagica» (рис. 3). Эти изменения клинически и морфологически похожи на пустулезный псориаз. Кроме этого, возможно наличие кератодермических псориазоподобных высыпаний (рис. 4) на разных участках тела и волосистой части головы. У 6–12% больных наблюдаются поражения ногтей (чаще — на пальцах стоп) по типу ониходистрофии (изменение цвета, повышенная ломкость, шероховатость, бугристость ногтей), подногтевого гиперкератоза, онихолизиса. В отличие от истинного псориаза, упомянутые изменения исчезают при выздоровлении или ремиссии РеА.

Достаточно часто (20–40%) встречается кольцевидный баланит или баланопостит. В 5–10% случаев наблюдаются малосимптомные безболезненные эрозии в полости рта, которые могут оставаться незамеченными. Возможно развитие узловой эритемы (чаще у больных с иерсиниозным РеА).

Необходимо отметить, что симптомы со стороны урогенитального тракта (уретрит, простатит, цервицит, сальпингоофорит) и желудочно-кишечного тракта (колит) могут быть как отражением триггерной инфекции, так и системными проявлениями РеА. В частности, у больных УРеА при проведении колоноскопии патология кишечника выявляется в 25% случаев.

Одним из проявлений УРеА может быть лимфаденопатия, особенно паховая, которая отражает реакцию регионарных лимфатических узлов на тазовый очаг инфекции. Возможно поражение скелетных мышц по типу миозита, невриты периферических нервов. Имеются сообщения о развитии аортита с формированием недостаточности аортального клапана и миокардита с нарушениями атрио-вентрикулярной проводимости. При хронических формах течения РеА описаны тяжелый системный некротический васкулит, тромбофлебит, пурпура, сетчатое ливедо и вторичный амилоидоз.

Диагностика

Изменения лабораторных показателей включают анемию (нечасто), умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, уровня С-реактивного белка, протеинурию, лейкоцитурию, микрогематурию. Ревматоидные факторы и антинуклеарный фактор не выявляются. При исследовании синовиальной жидкости выявляют неспецифические признаки воспаления: низкую вязкость, рыхлый муциновый сгусток, лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов. В отличие от септического артрита, высокий цитоз и снижение концентрации глюкозы не наблюдаются.

Для идентификации триггерных инфекционных агентов используют различные микробиологические, иммунологические и молекулярно-биологические методы (см. ниже). Следует иметь в виду, что методы прямой (ПИФ) и непрямой иммунофлюорес-

ценции малоэффективны для диагностики персистирующей хламидийной инфекции, так как основаны на обнаружении светящихся комплексов антигенов возбудителя — МОМР и ЛПС, находящихся на поверхности ЭТ, расположенных внеклеточно. При персистенции блокирована продукция МОМР и ЛПС, поскольку патоген находится внутриклеточно, а ЭТ выявляются лишь в 8,2% случаев. Метод культуры клеток также малоэффективен, поскольку в одном пассаже хламидии при персистирующей инфекции, как правило, не выделяются вследствие неинфекционности и непродуктивности аберрантных включений. Поэтому в настоящее время для определения персистентных форм хламидий оптимальными являются молекулярно-генетические методы на основе амплификации нуклеиновых кислот (полимеразная цепная реакция — ПЦР, в том числе в режиме реального времени, ПЦР с обратной транскрипцией, амплификация с вытеснением цепи), чувствительность и специфичность которых крайне высоки и достигают 97 и 99,5% соответственно.

Целесообразно исследование на ВИЧ, гепатиты В и С, особенно у больных с УРеА.

При рентгенологическом исследовании в случаях затяжного или хронического течения могут быть выявлены: околосуставной остеопороз, изменения в области пораженных энтезисов (тендопериоститы, «рыхлые» пяточные шпоры), сужение суставных щелей и асимметричные эрозии, преимущественно в мелких суставах стоп. При хроническом течении у носителей HLA-B27 в 40–60% случаев обнаруживают признаки одно- или двустороннего сакроилиита (рис. 5, 6).

Диагностические критерии

Общепринятых критериев диагноза РеА не существует. Ниже представлен проект диагностических критериев РеА, разработанных коллективом российских экспертов [8].

Большие критерии

1. Артрит (необходимо наличие двух из трех характеристик):
 - асимметричный,
 - поражение ограниченного числа суставов (преимущественно нижних конечностей)¹,
 - поражение нижних конечностей.
2. Предшествующая клинически выраженная инфекция (наличие одного из двух проявлений):
 - уретрит/цервицит², предшествующий артриту в течение 8 нед,
 - энтерит³, предшествующий артриту в течение 6 нед.



Рис. 3. Кератодермия подошв у больного РеА



Рис. 4. Кератодермические псориазоподобные высыпания на ладонях у больного РеА

Малый критерий

Лабораторное подтверждение триггерных инфекций, вызванных (один из двух вариантов):

- а) *Chlamydia trachomatis*⁴,
- б) энтеробактерий⁵.

Диагноз определенного РеА устанавливается при наличии обоих больших критериев и соответствующего малого критерия.

Диагноз вероятного РеА устанавливается при наличии обоих больших критериев или при наличии первого большого критерия и малого критерия.

Примечания

¹Число пораженных суставов редко превышает 6, чаще отмечается моно- или олигоартрит.

²Уретрит (дизурия, выделения из уретры или лейкоцитурия — не менее 8–10 лейкоцитов в поле зрения в первой порции утренней мочи), цервицит (диагностируется гинекологом).

³Кратковременная (не более 1 нед) диарея или учащение стула и изменение его консистенции (неоформленный, кашицеобразный).

⁴Доказанное инфицирование. Наиболее специфичным является метод выделения хламидий из уретры/шейки матки или суставных тканей в культуре клеток (дополнительные исследования не требуются). В случае отрицательного результата или невозможности провести исследование).

А. Клинически выраженный уретрит/цервицит

— положительный результат соскоба уретры/шейки матки, полученный методами ПИФ или ПЦР/лигазной цепной реакции (ЛЦР).

Б. Бессимптомный уретрит/цервицит:

— положительный результат соскоба уретры/шейки матки, полученный двумя методами (ПИФ и ПЦР/ЛЦР),

или

— положительный результат соскоба уретры/шейки матки, полученный методом ПИФ, и положительный результат ПЦР клеточного осадка мочи,

или

— положительный результат соскоба уретры/шейки матки, полученный методом ПИФ, и положительный результат серологического исследования с использованием видоспецифических антисывороток трех классов иммуноглобулинов

(IgG ≥ 1:32 + диагностические титры IgA или IgM),

или

— положительный результат соскоба уретры/шейки матки, полученный методом ПЦР/ЛЦР, и положительный результат серологического исследования с использованием видоспецифических антисывороток трех классов иммуноглобулинов (IgG ≥ 1:32 + диагностические титры IgA или IgM).

В. Вероятное инфицирование предполагается в случае отсутствия симптомов уретрита/цервицита и отрицательного результата выявления хламидий (или их антигенов) в урогенитальной сфере, но при наличии диагностических титров видоспецифических антител к *Chlamydia trachomatis* в сыворотке крови (IgG ≥ 1:32 + IgA или IgM) и/или положительного результата исследования синовиальной жидкости или ткани методами ПИФ/ПЦР. В таких случаях следует учитывать возможность других локализаций хламидийной инфекции.

⁵Доказанное инфицирование: выделение *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella flexneri* при посеве кала. В случае отрицательного результата:

А. Клинически выраженный энтерит

— повышение титров антител в сыворотке крови не менее чем в 2 раза (иммуноферментный анализ, реакция непрямой агглютинации).

Б. Атипичная клиническая картина поражения желудочно-кишечного тракта

— повышение титров антител в сыворотке крови не менее чем в 3 раза (иммуноферментный анализ, реакция непрямой агглютинации), особенно в случае значимой динамики.

В. Вероятное инфицирование (в случае отсутствия клинических признаков поражения желудочно-кишечного тракта): повышение в сыворотке крови титров антител IgG и IgA (или IgM) не менее чем в 2 раза или повышение титров антител в реакции по Видалю не менее чем в 2 раза (требуются повторные исследования, поиск других локализаций этих инфекций).

Дифференциальный диагноз РеА проводят с инфекционным артритом, другими серонегативными СпА, подагрой, ревматоидным артритом, болезнью Лайма, прочими воспалительными заболеваниями суставов.

Лечение

Признано целесообразным **раннее** назначение антибиотиков при **остром** РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией. Следует отметить, что санация организма больного РеА от хламидийной инфекции представляет собой достаточно сложную задачу. Показано, что при УРеА практически у всех больных воспалительный процесс в урогенитальном тракте не ограничивается уретрой, а распространяется на вышележащие отделы его, что значительно затрудняет санацию этого очага [9]. Данное обстоятельство в определенной степени мо-



Рис. 5. Односторонний сакроилиит у больного РеА



Рис. 6. Тендопериостит и пяточная шпора у больного РеА

жет служить объяснением того, что 7–10-дневные курсы антибиотикотерапии, применяемые для лечения неосложненного уrogenитального хламидиоза, совершенно не эффективны при РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией. Однако даже при адекватной длительной антимикробной терапии частота бактериологических неудач при РеА может достигать 40%, что, по всей видимости, связано с биологическими особенностями возбудителя. Как указывалось выше, носители видовых признаков хламидий — ЭТ — метаболически не активны, существуют во внеклеточной среде и могут неопределенно долгое время находиться в состоянии покоя. Более того, у пациентов с РеА, которые ранее уже лечились антибиотиками, возможно развитие персистирующей инфекции, когда 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 уrogenитального хламидиоза при РеА в качестве препаратов выбора рекомендуются антибиотики из групп макролидов или тетрациклинов (табл. 3), назначаемые в течение 28–30 дней. При непереносимости или неэффективности указанных препаратов применяют фторхинолоны. Как свидетельствует опыт, накопленный в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (рис. 7), 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 у этих пациентов.

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. Многообещающими представляются результаты исследования J. Carter и соавт. [10], свидетельствующие о высокой эффективности 6-месячных курсов комбинированной антибактериальной терапии (доксциклин+рифампицин или азитромицин+рифампицин). Однако эти данные должны быть подтверждены в других исследованиях. В то же время общепризнано, что назначение антибиотиков при энтерогенном РеА является нерациональным.

Во избежание некорректных результатов, контрольное исследование на хламидиоз осуществляют не ранее чем через 3–4 нед после окончания курса антибиотикотерапии.

До завершения лечения и проведения контрольного исследования всем пациентам с уrogenным РеА рекомендуют пользоваться презервативами. Половые партнеры этих больных должны пройти обследование у гинеколога или уролога и при необходимости получить соответствующее лечение.

В настоящее время в отечественной литературе широко обсуждается возможность применения медикаментозной иммунокоррекции (индукторы интерферона, полиоксидоний, иммунофан и т.д.) в лечении уrogenитального хламидиоза. Однако их эффективность и безопасность (в том числе у больных РеА) не подтверждены данными рандомизированных контролируемых исследований. В связи с этим дать какие-либо рекомендации по их применению при уrogenном РеА не представляется возможным.

Для лечения поражения суставов применяют нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, нимесулид, мелоксикам) в стандартных суточных дозах,

а также глюкокортикоиды (бетаметазон, триамсинолон), которые вводят внутрисуставно или периартикулярно. При наличии выраженных прогностически неблагоприятных системных проявлений (нефрит, кардит и др.) глюкокортикоиды назначают внутрь в средних дозах. При хроническом течении РеА назначают сульфасалазин, метотрексат, азатиоприн. Имеются данные об успешном применении ингибиторов фактора некроза опухоли α при резистентных к терапии хронических вариантах РеА, однако небольшое число наблюдений пока не позволяет дать объективную оценку этому методу лечения.

При стихании активности артрита в лечебный план включают реабилитационные мероприятия: физиотерапию, массаж, лечебную физкультуру, санаторно-курортное лечение.

Прогноз

У 80% больных полное выздоровление отмечается в течение 6–12 мес. Рецидивы часто связаны с повторным инфицированием. В 20% случаев возможна хронизация процесса. Описаны случаи летальных исходов, обусловленных развитием амилоидоза или тяжелым поражением сердца.

Таблица 3 Антибактериальная терапия уrogenитального хламидиоза при РеА

Препараты	Суточная доза	Длительность, дни
Средства выбора		
Макролиды:		
азитромицин	1,0 г в 1-й день, затем 0,5 г в один прием	29
кларитромицин	0,5 г в два приема	30
спирамицин	9 млн ЕД в три приема	28
рокситромицин	0,3 г в два приема	30
эритромицин	2,0 г в четыре приема	30
Тетрациклины:		
доксциклин	0,3 г в два приема	30
Альтернативные средства		
Фторхинолоны:		
ципрофлоксацин	1500 мг в два приема	28
офлоксацин	600 мг в два приема	28
ломефлоксацин	400–800 мг в один или в два приема	28
спарфлоксацин	400 мг в 1-й день, затем 200 мг в один прием	28

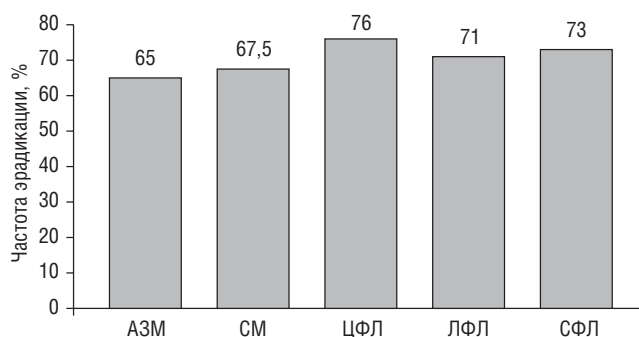


Рис. 7. Эффективность антибактериальной терапии уrogenитального хламидиоза при РеА. АЗМ — азитромицин, СМ — спирамицин, ЦФЛ — ципрофлоксацин, ЛФЛ — ломефлоксацин, СФЛ — спарфлоксацин

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ford DK. Natural history of arthritis following venereal urethritis. *Ann Rheum Dis.* 1953;12(3):177–97. doi: 10.1136/ard.12.3.177
2. Csonka GW. Significance of sacro-iliitis in Reiter's disease. *Br J Vener Dis.* 1959;35:77–80. doi: 10.1136/sti.35.2.77
3. Ahvonen P, Sievers K, Aho K. Arthritis associated with Yersinia enterocolitica infection. *Acta Rheumatol Scand.* 1969;5:232–53. doi: 10.3109/rhe1.1969.15.issue-1-4.32
4. Panush RS, Wallace DJ, Dorff RE, Engleman EP. Retraction of the suggestion to use the term «Reiter's syndrome» sixty-five years later: the legacy of Reiter, a war criminal, should not be eponymic honor but rather condemnation. *Arthritis Rheum.* 2007;56(2):693–4. doi: 10.1002/art.22374
5. Hannu T. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(3):347–57. doi: 10.1016/j.berh.2011.01.018
6. Inman RD. Reactive arthritis. In: Hochberg ML, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editors. *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2015. P. 928–40.
7. Zeidler H, Hudson AP. New insights into Chlamydia and arthritis. Promise of a cure? *Ann Rheum Dis.* 2014;73:637–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204110
8. Агабабова ЭР, Бунчук НВ, Шубин СВ и др. Критерии диагноза реактивных артритов (проект). Научно-практическая ревматология 2003;(3):82–3 [Agababova ER., Bunchuk NV, Shubin SV, et al. The criteria for the diagnosis of reactive arthritis (draft). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2003;(3):82–3 (In Russ.)].
9. Ковалев ЮН, Ильин НИ. Болезнь Рейтера. Челябинск: Вариант-книга; 1993. 240 с. [Kovalev YrN, Il'in NI. *Bolezn' Rejtera* [Reiter's disease]. Chelyabinsk: Variant-kniga; 1993. 240 p.].
10. Carter JD, Espinosa LR, Inman RD, et al Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(5):1298–307. doi: 10.1002/art.27394

Вопросы для самоконтроля

1. РеА встречается преимущественно:
 - А. У детей
 - Б. У подростков
 - В. У молодых людей 20–40 лет
 - Г. У лиц среднего возраста
 - Д. У пожилых
2. Какие возбудители относятся к этиологическим агентам РеА?
 - А. Бета-гемолитический стрептококк
 - Б. Эпидермальный стафилококк
 - В. Энтерококк
 - Г. Шигелла дизентерии
 - Д. Золотистый стафилококк
3. Для суставного синдрома при РеА характерно:
 - А. Поражение больших пальцев стоп
 - Б. Поражение дистальных межфаланговых суставов кистей
 - В. Отсутствие ахиллобурситов
 - Г. Редкое развитие сакроилиита
 - Д. Все вышеперечисленное
4. Что является верным для РеА?
 - А. Высокая контагиозность возбудителей
 - Б. Наличие катарального конъюнктивита
 - В. Поражение суставов нижних конечностей
 - Г. Онихолизис
 - Д. Все вышеперечисленное
5. Что является неверным для РеА?
 - А. Связь с вирусной инфекцией
 - Б. Частое поражение глаз
 - В. Развитие эрозий в полости рта
 - Г. Наличие миоизита
 - Д. Все перечисленное неверно
6. Какой метод определения хламидий является максимально информативным?
 - А. Культура клеток
 - Б. Микроскопия с окраской по Граму
 - В. ПИФ
 - Г. ПЦР
 - Д. Определение антител в сыворотке крови
7. К большим критериям РеА относят (Российские критерии 2003 г.):
 - А. Сакроилиит
 - Б. Увеит
 - В. Асимметричный артрит с поражением нижних конечностей
 - Г. Бленноррагическая кератодермия
 - Д. Все вышеперечисленное
8. Какой антибиотик является препаратом выбора для лечения энтерогенного РеА?
 - А. Амоксициллин
 - Б. Доксициклин
 - В. Левомицетин
 - Г. Цефтриаксон
 - Д. Все перечисленное неверно
9. Какой антибиотик является препаратом выбора для лечения урогенного РеА?
 - А. Амоксициллин
 - Б. Доксициклин
 - В. Левомицетин
 - Г. Цефтриаксон
 - Д. Все перечисленное неверно

Ответы на с. 459