

ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького

Кафедра терапии ФИПО им. проф. А.И.Дядыка

РЕАКТИВНЫЕ АРТРИТЫ

Доцент Гнилицкая В.Б.

Доцент Христуленко А.Л.

Доцент Здиховская И.И.

Доцент Стуликова Е.Л.

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.

Они относятся к группе серонегативных спондилоартритов (СпА) и, как правило, ассоциируются с наличием HLAB27-антигена.





Классическая триада болезни (артрит, уретрит, конъюнктивит) впервые была описана В. Brody в 1818 г.

В 1916 г. французскими врачами Фиссенже и Леруа описано 4 случая так называемого уретроокулосиноввиального синдрома.

В это же время Г. Рейтер сообщает о развитии данного синдрома у немецкого солдата.

В дальнейшем эпоним “синдром Рейтера” получил широкое распространение для обозначения варианта артрита, протекающего с конъюнктивитом и уретритом.

В октябре 2003 г. **термин “синдром Рейтера” был исключен из обращения и заменен на реактивный артрит (РеА).**

Классификация

По классификации ревматических заболеваний РеА относится к спондилоартропатиям,

по МКБ-10 – к реактивным артропатиям, которые включают

- реактивный урогенный артрит (М02.3),
- другие реактивные артропатии (М02.8)
- реактивные артропатии неуточненные (М02.9).

При формулировании диагноза рекомендуют выделять

- форму РеА (урогенный или энтероколитический),
- характер течения (первичный или возвратный),
- вариант течения (острый, затяжной или хронический),
- клинические проявления,
- степень активности,
- функциональную способность

Эпидемиология

Распространенность РеА, по данным большинства авторов, составляет 4,6–13 и 5–14 случаев на 100 тыс. населения для урогенной (УРеА) и энтерогенной (ЭРеА) форм соответственно.

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.

Заболевают преимущественно молодые люди в возрасте 20–40 лет (пик – 20-29 лет), но РеА может развиваться в любом возрасте.

Для энтерогенного РеА характерно одинаковое распределение между полами, в то время как урогенная форма наблюдается преимущественно у мужчин (9:1).

В последние годы частота урогенитальных инфекций ежегодно возрастает на 5–10%. Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), приобретают во всем мире не только медицинский, но и социально значимый характер. Одним из наиболее частых и серьезных экстрагенитальных осложнений ИППП является реактивный артрит (РеА).

Этиология

Этиологические агенты, вызывающие РеА, относятся к возбудителям преимущественно кишечных или урогенитальных инфекций

Возбудители инфекций – триггеры РеА

Инфекции

Кишечные

Возбудители

Salmonella (различные серотипы)

Shigella:

S. flexneri

S. dysenteriae

S. sonnei

Yersinia:

Y. enterocolitica (серотипы 0:3 и 0:9)

Y. pseudotuberculosis

Campylobacter:

C. jejuni

C. coli

Clostridium difficile

Escherichia coli (штаммы, вызывающие диарею)

Chlamydia trachomatis

Ureaplasma urealyticum

Урогенитальные

Респираторные (носоглоточные РеА)

Chlamydia pneumoniae

Этиология

Наиболее значимым этиологическим агентом РеА (у двух третей больных) считается *Chlamydia trachomatis*, за ней следует *Ureaplasma urealyticum*.

Chlamydia trachomatis – облигатный внутриклеточный микроб с жизненным циклом, характеризующимся последовательной сменой двух высокоспецифичных форм с адаптацией к существованию внутри и вне клетки. Их называют элементарными (ЭТ) и ретикулярными (РТ; инициальными) тельцами.

ЭТ – высокоинфекционная форма возбудителя, приспособленная к внеклеточному существованию. ЭТ прикрепляются к чувствительным клеткам, путем фагоцитоза поглощаются ими и реорганизуются в метаболически активные РТ.

РТ – форма внутриклеточного существования микроорганизма; РТ малоустойчивы вне клеток хозяина, они отвечают за репродукцию хламидий. РТ увеличиваются и начинают делиться, что происходит внутри вакуоли клетки хозяина, где идет накопление РТ. Одно ЭТ может давать до 1000 инфекционных единиц. Начальная фаза цикла его развития продолжается 18–24 ч, после чего РТ реорганизуются в ЭТ, а затем освобождаются из фагосомы и инфицируют другие клетки. Для полного цикла развития необходимо от 24 до 48 ч

Патогенез

Из очага первичной инфекции этиологический агент попадает в суставы и другие органы и ткани макроорганизма путем фагоцитоза возбудителей макрофагами и дендритными клетками. В синовиальной оболочке и синовиальной жидкости обнаруживают живых микроорганизмов, способных к делению. Персистенция триггерных микроорганизмов и антигенов ведет к развитию РеА.

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 возникновению 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.

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 начинается, как правило, остро с появления лихорадочного синдрома (50% случаев) и развития **асимметричного олигоартрита с преимущественным поражением суставов нижних конечностей: коленных, голеностопных, мелких суставов стоп, особенно первых плюснефаланговых суставов**. Реже в патологический процесс вовлекаются мелкие суставы кистей, лучезапястные и локтевые суставы.

Типичными являются боли в нижней части спины, и/или в области проекции крестцово-подвздошных сочленений, боли в ягодицах, чаще асимметричные, реже с иррадиацией в нижние конечности, чувство скованности, спазм паравертебральных мышц.

Наблюдающаяся у пациентов с РеА утренняя скованность в суставах и спине обычно непродолжительна и слабо выражена.

Характерным симптомом при РеА являются *энтезиты*.

Энтезисы - места прикрепления сухожилий и связок к костям возле суставов и/или к находящимся в этих анатомических областях синовиальным сумкам.

Наиболее частая локализация энтезитов при РеА – область пяток (подпяточный бурсит), что проявляется типичной жалобой больного на боли в пятках. Реже встречается подошвенный фасциит и ахиллобурсит.



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



Ахиллотендинит у больного РеА

Поражение энтезисов (мест прикрепления сухожилий и связок к костям возле суставов) наблюдается у **30% больных**, с наиболее частой локализацией в пяточных областях. Характерно наличие ахиллобурситов, подошвенных апоневрозитов и трохантеритов.

В 10–16% случаев, преимущественно при УРеА, развивается тендовагинит отдельных пальцев стоп, проявляющийся выраженной болью, отечностью и специфической багрово-синюшной кожной окраской («палец-сосиска»);

Внесуставные проявления

Среди внесуставных проявлений ReA 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 рецидивирующем течении болезни описаны кератит, язва роговицы, эписклерит, ретробульбарный неврит.

Поражения кожи и слизистых оболочек весьма специфичны для ReA. В 5–20% случаев выявляют кератодермию ладоней и подошв - безболезненный очаговый (в виде папул и бляшек) и сливающийся гиперкератоз.

Эти изменения клинически и морфологически похожи на пустулезный псориаз. Кроме этого, возможно наличие кератодермических псориазо-подобных высыпаний на разных участках тела и волосистой части головы.

Внесуставные проявления



Кератодермия подошв у больного РеА



Кератодермические псориазоподобные высыпания на ладонях у больного РеА

Внесуставные проявления

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.



Ониходистрофия

Внесуставные проявления

Достаточно часто (20–40%) встречается кольцевидный **баланит** или **баланопостит** (10-40% случаев РеА).

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.

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.

Поражение **внутренних органов** – аортит, кардит, вальвулит с развитием аортальной недостаточности, апикальный фиброз легких, адгезивный плеврит, гломерулонефрит, амилоидоз почек, периферический неврит встречаются относительно редко (в 6-10% случаев) и обычно при хроническом течении РеА.

При рентгенологическом исследовании в случаях затяжного или хронического течения могут быть выявлены: околоуставной 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 сакроилеита .



Односторонний сакроилеит у больного РеА



Тендопериостит и пяточная шпора у больного РеА

Изменения лабораторных показателей могут включать анемию (нечасто), умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, уровня С-реактивного белка,

при УРеА - протеинурию, лейкоцитурию, микрогематурию.

Ревматоидный фактор и антинуклеарный фактор не выявляются. Целесообразно исследование на ВИЧ, гепатиты В и С.

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.

Морфологические изменения в синовиальной мембране схожи с таковыми при инфекционном артрите и проявляются отеком, гиперемией и инфильтрацией синовиальных нейтрофильными лейкоцитами.

При хроническом течении выявляют неспецифический синовит с умеренным скоплением лимфоидных и плазматических клеток.

Диагностические критерии

Для диагностики РеА используют классификационные критерии, принятые на IV Международном рабочем совещании по диагностике, в состав которых входят большие и малые критерии.

Большие критерии

1. Артрит, асимметричный, поражение ограниченного числа суставов (преимущественно нижних конечностей).
2. Клинически выраженная инфекция (уретрит/цервицит или энтерит), предшествующая артриту в течение 1–6 нед.

Малый критерий

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

- а) *Chlamydia trachomatis* .
- б) Энтеробактерии.

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.

Диагностика

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

Уретрит (дизурия, выделения из уретры или лейкоцитурия – не менее 8–10 лейкоцитов в поле зрения в первой порции утренней мочи),

Цервицит (диагностируется гинекологом).

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

Доказанное инфицирование.

Наиболее специфичным является метод выделения хламидий из уретры/шейки матки или суставных тканей в культуре клеток (дополнительные исследования не требуются).

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).

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 ($IgG \geq 1:32$ + 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.

Доказанное инфицирование:

выделение *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni*, *Shigella flexneri* при посеве кала.

Лечение

Признано целесообразным раннее назначение антибиотиков **при остром РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией.**

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.

7–10-дневные курсы антибиотикотерапии, применяемые для лечения неосложненного урогенитального 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.

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.

Лечение

Для лечения урогенитального хламидиоза при РеА в качестве препаратов выбора рекомендуются антибиотики из групп **макролидов** или **тетрациклинов**, назначаемые в течение **28–30 дней**.

При непереносимости или неэффективности указанных препаратов применяют **фторхинолоны**.

Частота эрадикации *Chl. trachomatis* у больных РеА колеблется от 65 до 76%.

Результаты исследования J. Carter и соавт. , свидетельствуют о высокой эффективности 6-месячных курсов комбинированной антибактериальной терапии (доксциклин + рифампицин или азитромицин + рифампицин). Однако эти данные должны быть подтверждены в других исследованиях , в наст время подобная продолжительность антибиотикотерапии не рекомендуется.

Контрольное исследование на хламидиоз осуществляют не ранее, чем через 3–4 нед после окончания курса антибиотикотерапии.

В настоящее время общепризнано, что назначение антибиотиков при энтерогенном РеА является нерациональным.

Антибактериальная терапия урогенитального 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

klarитромицин 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 0,2 г в два приема 30

Альтернативные средства

Фторхинолоны:

ципрофлоксацин 1500 мг в два приема 28

офлоксацин 600 мг в два приема 28

ломefлоксацин 400–800 мг в один или в два приема 28

спарфлоксацин 400 мг в 1-й день, затем 200 мг в один прием 28

Лечение

Для лечения также применяют нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, нимесулид, мелоксикам) в стандартных суточных дозах, а также глюкокортикоиды (бетаметазон, триамсинолон), которые вводят внутрисуставно или периартикулярно. НПВП назначаются на максимально короткий промежуток времени. У лиц с высоким риском гастроинтестинальных кровотечений рекомендованы ЦОГ-2 селективные препараты. ИПП или блокаторы гистамин-2 рецепторов могут снижать гастроинтестинальные риски.

При наличии выраженных прогностически неблагоприятных системных проявлений (нефрит, кардит и др.) глюкокортикоиды назначают внутрь в средних дозах.

Лечение при хроническом течении РеА

Персистирующие симптомы более 3 месяцев, эрозивное повреждение суставов, тяжесть заболевания могут быть показаниями для болезнью-модифицирующих антиревматических препаратов:

- сульфасалазин (уменьшает тяжесть и продолжительность суставных симптомов, сакроилеита, средняя доза 2 г/сутки),
- метотрексат (эффективен и при энтезитах, и при артритах, при поражениях кожи, ср. доза 7,5-15 мг, при резистентных артритах - 25 мг).

Лечение при хроническом течении РеА

Доза фолиевой кислоты -5-15 мг в неделю (через 24 часа после приема метотрексата).

Биологически активные препараты.

Имеются данные об успешном применении **ингибиторов фактора некроза опухоли α** (инфликсимаб, этанерцепт, адалимумаб) при резистентных к терапии хронических вариантах РеА, однако небольшое число наблюдений пока не позволяет дать объективную оценку этому методу лечения.

Антитела к рецептору интерлейкина-6

Согласно отчету о клиническом случае Tanaka et al., использование тоцилизумаба быстро улучшает симптомы РеА, который не реагирует на традиционные препараты. Это первое сообщение, подтверждающее эффективность тоцилизумаба при лечении РеА.

Моноклональные антитела к интерлейкину-17а

Было проведено несколько исследований и представлено отчетов о применении моноклональных антител к IL-17а при РеА. Секукинумаб использовался для лечения активного РеА. Клинические симптомы быстро улучшились, и в течение 12-недельного исследования серьезных побочных эффектов не наблюдалось. Согласно исследованию Mens et al., секукинумаб показал хорошие результаты в лечении активных случаев периферического SpA без серьезных побочных эффектов.

Исследования по применению биологически активных препаратов в лечении РеА хронического течения пока немногочисленны и место и возможность их применения не определены.

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.

Факторами риска неблагоприятного течения реактивного артрита являются:

- наличие хронической причинной инфекции,
- высокая активность заболевания,
- носительство антигена HLA-B27,
- позднее назначение терапии.

Список использованной литературы

1. Балабанова РМ, Дубинина ТВ, Кричевская ОА, Демина АБ. Динамика пятилетней заболеваемости и распространенности болезней костно-мышечной системы взрослого населения России (2013–2017 гг.). Современная ревматология. 2019;13(4):11-12.
2. Балабанова РМ. К вопросу о диагностике и кодировании реактивных артропатий. Современная ревматология. 2020;14(2):41–44. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-41-44.
3. Белов Б.С., Шубин С.В., Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Реактивные артриты Научно-практическая ревматология. 2015;53(4):414–420.
4. Бунчук НВ, Бадюкин ВВ, Каратаева ТВ. Реактивные артриты. В кн.: Насонов ЕЛ, Насонова ВА, редакторы. Ревматология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. С. 348-54.
5. British Association for Sexual Health and HIV National Guideline on the management of Sexually Acquired Reactive Arthritis 2020. Carlin E., Marzo-Ortega H., Flew S. 29 P.
6. 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
7. Hannu T. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(3):347–57. doi: 10.1016/j.berh.2011.01.018
8. Ibtissam Bentaleb, Kawther Ben Abdelghani, Samira Rostom, Bouchra Amine, Ahmed Laatar,² and Rachid Bahiri¹ Reactive Arthritis: Update *Curr Clin Microbiol Reports.* 2020, 26.09: 1–9. doi: 10.1007/s40588-020-00152-6 .
9. 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.
10. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev.* 2014 Apr-May; 13(4-5):546-9.
11. 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



**Спасибо за
внимание!**