

Государственная образовательная организация высшего
профессионального образования
«Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького»

Реактивный артрит, ассоциирующийся с инфекцией SARS-CoV-2



Врач-терапевт ЦПМСП №2 г. Донецка,
Кононенко Л.В.



Зав. кафедрой терапии ФИПО им. проф. А.И. Дядыка,
доцент, к.м.н. Тарадин Г.Г.

«Инфекционные аспекты в клинике внутренних болезней»
Донецк, 02 апреля 2021 г.

Реактивный артрит (РеА)



- Реактивный артрит - заболевание, относящееся к группе спондилоартропатий, которое характеризуется асептическим воспалением суставов, обычно возникающее через 1-4 нед. после перенесенной мочеполовой, желудочно-кишечной или респираторной инфекции.
- РеА встречается относительно редко и его частота составляет от 0,6 до 27 случаев на 100 тыс. человек. Болеют чаще всего мужчины в возрасте от 18 до 40 лет с пиком заболеваемости 20-29 лет.
- Патогенез РеА представляет собой сложный процесс, отражающий динамическое взаимодействие между внешними триггерами (инфекционными агентами) и генетической предрасположенностью (в частности, наличие гена HLA-B27)

Провоцирующие возбудители реактивного артрита



Мочеполовая система

Желудочно-кишечный тракт

Дыхательные пути

❖ Вероятные

• Chlamydia trachomatis	• Shigella flexneri	
	• Salmonella enteritidis и typhimurum	
	• Yersinia enterocolitica и pseudotuberculosis	
	• Campylobacter jejuni	

❖ Возможные

• Neisseria gonorrhoeae	• Escherichia coli	• Streptococcus pyogenes
• Mycoplasma fermentans	• Cryptosporidium	• Chlamydia pneumoniae
• Mycoplasma genitalium	• Entamoeba histolytica	• Chlamydia psittaci
• Ureaplasma urealyticum	• Brucella abortus	
	• Giardia lamblia	
	• Clostridia difficile	

Клинические признаки

- Опорно-двигательный аппарат:
 - ❖ Ассиметричный моно- или олигоартрит с преимущественным поражением нижних конечностей
 - ❖ Энтезит - чаще воспаление ахиллова сухожилия или подошвенный фасциит
 - ❖ Дактилит
- Внесуставные проявления: уретрит/цервицит, дизурия, конъюнктивит, диспепсия и др.
- Общий анализ крови: лейкоцитоз, анемия
- Тестирование на HLA-B27: обнаруживается у 50-80%;
- Маркеры воспаления: СОЭ и СРБ как правило незначительно повышены
- Ревматоидный фактор: в диагностическом титре не определяется
- Анализ синовиальной жидкости:
 - ❖ Плеоцитоз обычно в диапазоне 2000-4000 лейкоцитов в 1 мл, с преобладанием нейтрофилов
 - ❖ Отсутствие возбудителя (!)
 - ❖ Наличие АТ к возбудителю
- Рентгенологическое исследование
 - ❖ Изменения неспецифичны
 - ❖ Отек мягких тканей,
 - ❖ Неровная надкостница в местах энтезисов

На сегодняшний день нет согласованных, валидизированных диагностических критериев РеА.

Диагноз является клиническим, основанным на жалобах больного, тщательном анамнезе, данных физикального, лабораторного и инструментального обследования и исключении других суставных заболеваний.

COVID-19

- В декабре 2019 года в провинции Ухань в Китае развился новый тип пневмонии, подтвержденный новым представителем семейства Coronaviridae, названным SARS-CoV-2 (тяжелый острый респираторный коронавирусный синдром 2).
- С момента первой вспышки эпидемия быстро распространилась по всему миру, что привело к тому, что ВОЗ объявила болезнь, названную COVID-19, чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, вызывающей международную озабоченность, 30 января 2020 г. и пандемией 11 марта 2020 г.
- Эпидемиологическая картина постоянно меняется, и обновленные данные по состоянию на 24 марта 2021 г. насчитывают 219 стран, в которых зарегистрировано более 124 мл. случаев заболевания, более 94 мл людей выздоровело и более 2,7 мл (2.747.042) подтвержденных смертей
- COVID-19 имеет широкий диапазон проявлений, в частности:
 - Бессимптомное течение:
 - лихорадка и повышение температуры (38°C или выше) (87,9%)
 - сухой непродуктивный кашель (67,7%),
 - боль в горле
 - одышка
 - усталость и недомогание (38,1%),
 - лимфаденопатия
 - Тяжелое течение:
 - Интерстициальная пневмония с поражением альвеол
 - острый респираторный дистресс-синдром
 - полиорганная недостаточность

COVID-19



Пандемия SARS-CoV-2 оказала и продолжает оказывать влияние на все сферы жизни общества. Быстрое и неконтролируемое распространение эпидемии вызывает большую озабоченность у ревматологических пациентов, у которых имеется повышенный риск инфекционных осложнений из-за самого заболевания и ятрогенного эффекта иммуносупрессивных средств, таких как кортикостероиды, синтетические или биологические препараты, модифицирующие заболевание.

Пандемия и ее ограничение оказали влияние на мониторинг состояния пациентов и соблюдение лечения, а так же косвенно на активность заболевания:

- Самостоятельная приостановка лечения биологическими препаратами пациентами в виду боязни риска заражения SARS-CoV-2;
- Снижение физической активности в результате ограничения свободы передвижения;
- Повышение активности основного заболевания в виду высокого уровня стресса и тревоги;

С другой стороны, растущее знание патогенетических особенностей инфекции SARS-CoV-2 привело к рассмотрению некоторых антиревматических препаратов в качестве потенциальных вариантов лечения более сложных случаев COVID-19.

Имеющиеся данные о частоте и степени тяжести COVID-19 у ревматологических пациентов, получающих биологические или синтетические болезнь-модифицирующие препараты, не продемонстрировали повышенный риск инфицирования этих пациентов COVID-19 по сравнению с общей популяцией.

Случаи реактивного артрита после перенесённой инфекции COVID-19

- Симптомы характерные для ревматических заболеваний, описанные во время COVID-19, довольно редки и скрыты проявлениями острого инфекционного заболевания. Чаще всего к ним относятся артралгии в ранней фазе заболевания
- В исследовании, проведенном в Испании, у более чем 300 пациентов с доказанным COVID-19 в клинической картине артралгии и миалгии отмечены более чем в четверти случаев.
- Вследствие новизны заболевания картина ревматологических последствий COVID-19 не до конца исследована.
- За период кон. 2019 - нач. 2021 гг. в мире были отмечены случаи острого артрита или дактилита, некоторые из которых могут быть проявлениями РеА.
- На сегодняшний день мы нашли в литературе восемь описанных случаев РеА вторичного по отношению к COVID-19. Основные данные этих случаев суммированы в таблице (след. слайд):

Автор, год	Пол, возраст	Сопутствующие заболевания	Диагностика COVID	Лечение COVID-19	Дебют РеА	Локализация	Обследования	Исход (лечение РеА)
Saricaoglu, 2020	М, 73	СД, ГБ, ИБС	Nasal RT-PCR	Цефтриаксон, гидроксихлорохин, азитромицин	На 22-й день от начала заболевания	Дактилит: 1. левая стопа 2. правая стопа	СРБ, ферритин, D-димер - повышены Ro-графия - N РФ, анти-ЦЦП-отриц. Мочевая к-та: N	Разрешение симптомов после лечения НПВП
Liew, 2020	М, 47		Nasal RT-PCR	Не проводилось	Через 7 дней после контакта с больным COVID-19	Боль и отек правого колена	Анализы на ВИЧ, сифилис, хламидиоз, гонорея - отриц. СЖ - исследование на кристаллы, SARS-CoV-2, посев - отриц.	Разрешение симптомов после лечения НПВП, внутрисуставное введение триамцинолона при возобновлении выпота
Ono, 2020	М, 50	Стеатогепатит	Nasal RT-PCR, интубация трахеи	Фавипиравир, цефипим и ванкомицин после интубирования	На 21-й день от начала заболевания	Острый артрит обеих лодыжек Энтезит правого ахиллового сухожилия	Анализы на ВИЧ, сифилис, АСО, микоплазму, хламидиоз, АНА, РФ, анти-ЦЦП АТ- отриц. HLA-B27 - отриц. СЖ- отр. кристаллы, стерильная	Разрешение симптомов после лечения НПВП и внутрисуставного введения кортикостероидов
Salvatierra, 2020	Ж, 16		Серология IgG и IgM	Лечение не проводилось	На 21-й день от начала заболевания	Дактилит 2, 4, 5 пальцев правой стопы	АНА, РФ - отриц HLA-B27 - отриц	Разрешение симптомов после лечения НПВП
Jali, 2020	Ж, 39		Nasal RT-PCR	Не представлено	На 21-й день от начала заболевания	Дактилит обеих кистей	Анализы на ВИЧ, гепатиты, АНА, РФ, анти-ЦЦП АТ- отриц СОЭ и С-РБ в пределах N Ro-графия кистей рук без особенностей	Выздоровление через два месяца приема НПВП

Автор	Пол/ возраст	Сопутствующие заболевания	Диагностика COVID	Лечение COVID-19	Дебют РеА	Локализация	Обследования	Исход (лечение РеА)
Danssaert, 2020	Ж, 37	Застойная СН, астма, ГЭРБ, морбидное ожирение, перенесла бариатрическую операцию, перенесла острый приступ боли и отека правой руки	Nasal RT- PCR	Не проводилось	На 12-й день от начала заболевания	Артрит правой кисти Тендинит правой руки	Анализы на болезнь Лайма, АНА, РФ, мочевая к-та - отриц. СОЭ и С-РБ в пределах N	Сохранение симптомов артрита более 1 мес. НПВП и стероиды противопоказаны. Вольтарен гель, нейронтин и дилаудид по необходимости
Yokogawa, 2020	М, 57	Гиперстрессия гиперлипидемия	Nasal RT- PCR	Симптома- тическое лечение	На 17-й день от начала заболевания	Артрит левого запястья, правого плеча, обеих коленных суставов	Анализы на ВИЧ, гепатиты, АНА, РФ, анти-ЦЦП АТ- отриц СЖ - исследование на кристаллы, SARS- CoV-2 и посев - отриц	Спонтанное разрешение на 27-й день заболевания
Honge, 2021	М, 53		Nasal RT- PCR	Ремдесивир, дексамета- зон	На 17-й день от начала заболевания	Артрит правого коленного сустава, обеих лодыжек Дактилит правой стопы	Анализы на ВИЧ, АНА, РФ, анти-ЦЦП - отриц HLA-B27 - отриц. СЖ - исследование на кристаллы и посев - отриц	Разрешение симптомов после лечения НПВП и пероральными кортикостероидами

СД - сахарный диабет, **ГБ** - гипертоническая болезнь сердца, **ИБС** - ишемическая болезнь сердца, **СРБ** – С-реактивный белок, **РФ** – ревматоидный фактор, **анти-ЦЦП** – антициклические цитруллиновые пептидные антитела, **НПВП** – нестероидные противовоспалительные препараты, **АНА** – антиядерные антитела, **ВИЧ** – вирус иммунодефицита человека, **СЖ** – синовиальная жидкость, **СН** - сердечная недостаточность, **ГЭРБ** - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь



Выводы:

Безусловно, эти 8 случаев представляют довольно малый материал, чтобы делать какие-либо обобщающие суждения. При огромном масштабе пандемии, можно лишь предполагать реальное количество случаев обострения имеющихся и дебюта новых ревматологических заболеваний, включая РеА. Однако, даже несмотря на малое число больных, в проявлениях РеА после COVID-19 можно выделить следующие моменты:

- В большинстве случаев возрастная категория составляет от 37 до 57 лет (6 из 8);
- Время от инфицирования до проявления суставного заболевания варьирует от 1 до 3 нед.;
- Во всех случаях пациенты получали разное лечение от COVID-19;
- Преобладание поражения нижних конечностей (5 из 8) с развитием артритов, дактилитов и энтезитов;
- У всех больных анализы на РФ, анти-ЦЦП, АНА, ВИЧ, гепатиты были отрицательными;
- У трёх больных выполнялось исследование на HLA-B27 и во всех случаях результат отриц.
- Результаты анализа синовиальной жидкости (4 случая) - без изменений, в других случаях анализ синовиальной жидкости не проводился;
- После короткого курса лечения НПВП у шести пациентов наблюдалась полная ремиссия симптомов РеА;
- Не отмечено ни в одном случае персистирования или хронизации РеА.

Заключение

- Таким образом, представленные больные были лица разных возрастных групп;
- Клинические проявления и данные лабораторных методов исследования характерны для «классического» РеА, вызванного инфекцией мочеполовой системы и желудочно-кишечного тракта.
- Анализируя приведенные сведения следует отметить, что необходимо более детальное наблюдение за пациентами, переболевшими COVID-19, для выявления на ранних этапах симптомов ревматологического заболевания и, в том числе, РеА для своевременной диагностики и оказания адекватной медицинской помощи.
- С учетом неоднозначной оценки роли SARS-CoV-2 в качестве инициирующего или соучастствующего фактора в развитии ревматических заболеваний, учитывая активацию иммунной системы и нередкость полиорганного поражения, необходимо более детальное изучение потенциальной взаимосвязи «COVID-19 и ревматологические проявления» в контролируемых исследованиях.

Источники литературы:

1. Schmitt SK. Reactive arthritis. *Infect Dis Clin North Am.* 2017 Jun;31(2):265-277.
2. Pennisi M, et al. An overview of reactive arthritis. *J Am Acad Physician Assist.* 2019;32(7):25-28.
3. Saricaoglu EM, et al. The first reactive arthritis case associated with COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93(1):192-193.
4. Jali I. Reactive arthritis after COVID-19 Infection. *Cureus.* 2020;12(11):e11761.
5. Ono K, et al. Reactive arthritis after COVID-19 infection. *RMD Open.* 2020 Aug;6(2):e001350.
6. Wendling D, et al. Can SARS-CoV-2 trigger reactive arthritis? *Joint Bone Spine.* 2021 Jan;88(1):105086.
7. Liew IY, et al. A Case of reactive arthritis secondary to Coronavirus Disease 2019 Infection. *J Clin Rheumatol.* 2020 Sep;26(6):233.
8. Hønge BL, et al. Reactive arthritis after COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2021 Mar 2;14(3):e241375.
9. Danssaert Z, et al. Reactive Arthritis in a 37-Year-Old Female With SARS-CoV2 Infection. *Cureus.* 2020 Aug 12;12(8):e9698.
10. Salvatierra J, et al. CoVid-19 related dactylitis. *Joint Bone Spine.* 2020 Dec;87(6):660.
11. Wendling D, et al. Can SARS-CoV-2 trigger reactive arthritis? *Joint Bone Spine.* 2021 Jan;88(1):105086.
12. Favalli EG, et al. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev.* 2020 May;19(5):102523.