

Реактивный артрит:

клиника, диагностика и лечение

👁 Т.В. Казакова¹, М.А. Рашид², Н.А. Шостак¹, Н.Ю. Карпова¹

¹ Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова Лечебного факультета
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова

² Городская клиническая больница № 55 г. Москвы

В статье рассматриваются актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения реактивного артрита. Отдельно освещены проблемы, связанные с этиологическими агентами, ролью генетических факторов и антибактериальной терапии в развитии заболевания.

Ключевые слова: серонегативная спондилоартропатия, реактивный артрит, инфекция, HLA-B27.

Определение и история вопроса

Реактивный артрит (РеА) — это стерильный синовит, развивающийся после отдаленной инфекции, как правило, в мочеполовом или желудочно-кишечном тракте.

Впервые обнаружил связь между артритом и инфекцией мочеполового тракта еще Гиппократ в IV веке до н.э., описывая случаи “дебюта симптомов подагры у молодого человека после полового акта” (тогда термином “подагра” обозначались все случаи острого артрита). Из исторических документов также известно, что Христофор Колумб страдал артритом, сопровождавшимся воспалением глаз. В 1818 г. Бенджамин Броди впервые описал классическую триаду симптомов (уретрит, артрит и конъюнктивит) у 5 пациентов. Идентификация гонококков А.Л. Нейссером в 1879 г. способствовала выделению “негонококковых артритов” из группы артритов, обусловленных диссеминацией гонококковой инфекции.

Связь артрита с дизентерией была обнаружена практически одновременно в 1916 г.

во Франции (Fiessinger и Leroу описали 4 случая сочетания уретрита, артрита и конъюнктивита с диареей под общим наименованием “окуло-уретро-синовиальный синдром”) и в Германии, где Г. Рейтер описал подобный клинический синдром у молодого солдата.

Эпоним “синдром Рейтера” получил широкое распространение в научном мире после публикации статьи с таким термином в 1942 г. Однако позднее выяснилось, что во время Второй мировой войны Г. Рейтер участвовал в проведении бесчеловечных медицинских экспериментов над заключенными концлагерей. Эти факты послужили основанием для ряда медицинских организаций, чтобы переименовать данный синдром в “реактивный артрит”.

Эпидемиология

Частота встречаемости РеА в общей популяции достигает 0,1%. Заболеваемость РеА, связанным с **мочеполовыми инфекциями** (МПИ), составляет 4,6–13 случаев на 100 тыс. человек, а РеА, связанным с **кишечными инфекциями** (КИ), — 5–14 случаев на 100 тыс. человек. Характерна высокая регио-

Контактная информация: Рашид Михаил Акрамович, miran68@mail.ru

Таблица 1. Причинные микроорганизмы при РеА

Локализация инфекции	Возбудители	
	вероятные	возможные
Мочеполовой тракт	Chlamydia trachomatis	Neisseria gonorrhoeae Mycoplasma fermentans Mycoplasma genitalium Ureaplasma urealyticum
Желудочно-кишечный тракт	Shigella flexneri Salmonella enteritidis Salmonella typhimurium Yersinia enterocolitica Yersinia pseudotuberculosis Campylobacter jejuni	Escherichia coli Cryptosporidium Entamoeba histolytica Giardia lamblia Brucella abortus Clostridium difficile
Дыхательный тракт	Streptococcus pyogenes Chlamydia pneumoniae Chlamydia psittaci	

Примечание. Выделенные жирным шрифтом микроорганизмы зависимы от наличия HLA-B27.

нальная вариабельность данных показателей: так, в Швеции заболеваемость РеА составила 28 случаев на 100 тыс. человек в год.

Реактивный артрит обычно поражает лиц в возрасте 20–40 лет и возникает через 1–4 нед после перенесенной МПИ (отношение мужчин и женщин среди заболевших 9 : 1) или КИ (отношение полов 1 : 1). Низкая выявляемость РеА может быть обусловлена двумя причинами. Во-первых, на ранних стадиях заболевания верификация РеА осложняется схожестью основных клинических синдромов при различных спондилоартропатиях — лишь у трети пациентов диагноз РеА оказывается своевременным и изначально корректным. Во-вторых, предшествовавшие (триггерные) инфекции протекают бессимптомно в 36% случаев РеА, связанного с МПИ, и в 26% — с КИ.

В целом причинная инфекция при РеА идентифицируется в 40–56% случаев. МПИ, вызванная *Chlamydia trachomatis*, является ведущей причиной РеА в развитых странах (в США — у 42–69% пациентов), тогда как в развивающихся странах наиболее частым триггером РеА служит инфицирование энтеробактериями. При связанных с КИ фор-

мах РеА основными возбудителями являются *Salmonella* и *Yersinia* (33 и 18% случаев соответственно), причем частота выявления иерсиний повсеместно снижается.

Этиология

Попытки связать развитие РеА с определенным микроорганизмом предпринимаются уже более двух веков. Очевидно, что классические постулаты Коха—Пастера о причинно-следственной связи определенного возбудителя и заболевания в случае с РеА малоинформативны. Информация о том, что в развитии РеА играют роль определенные инфекции, была получена в основном из двух источников. Первый — эпидемиологические данные о резком повышении частоты РеА в регионах со вспышками бактериальной диареи. Второй — изоляция микроорганизмов из сыворотки крови и/или их компонентов из синовиальной жидкости у части пациентов с РеА. С увеличением настороженности в отношении РеА растет перечень причинных возбудителей (табл. 1).

Сейчас стало очевидным, что разные микроорганизмы могут вызывать РеА со

сходной клинической картиной. Попытки выявить общие признаки, которые характерны для причастных к возникновению РеА возбудителей, пока не принесли желаемых результатов. Для микроорганизмов родов *Yersinia*, *Chlamydia*, *Salmonella*, *Shigella* и *Campylobacter* (вызывающих заболевания, ассоциированные с антигеном HLA-B27) установлены: способность к первичному поражению слизистых оболочек и внутриклеточному паразитированию, наличие липополисахаридов в составе наружной мембраны, сходный паттерн поражения суставов, а также наличие вирулентных факторов, позволяющих преодолевать защитные механизмы иммунитета, неуклонно размножаться и распространяться по всему организму. Также при инфицировании указанными возбудителями отмечается отчетливая активация выработки иммуноглобулинов (Ig) класса А.

В то же время остается неясным, почему при инфицировании данными микроорганизмами РеА развивается лишь у 1–10% лиц. Средняя частота развития РеА при инфекции различными возбудителями составляет:

- *Chlamydia trachomatis* – 1%;
- *Campylobacter jejuni* – 2–3%;
- *Shigella flexneri* – 1,2%;
- *Salmonella* – 1,2–14%;
- *Yersinia enterocolitica* – 5–33%.

Следует отметить, что наибольшее влияние на заболеваемость формами РеА, связанными с кишечными инфекциями, оказывают региональные факторы, в частности общая частота встречаемости КИ.

Chlamydia trachomatis, облигатный внутриклеточный микроорганизм, является в США наиболее частым бактериальным возбудителем, передающимся половым путем. Приблизительно у 1% мужчин с клинической картиной негонококкового уретрита развивается РеА. Лабораторные маркеры урогенитальной инфекции *C. trachomatis* выявляются в 36–50% случаев при

отчетливой клинической картине артрита и в 69% случаев при наличии признаков воспаления мочеполовых путей на момент осмотра (без артрита).

Clostridium jejuni служит ведущей причиной бактериального гастроэнтерита во многих западных странах, а частота развития РеА при этой инфекции составляет около 2–3% (от 0,6 до 24%). Рассчитанная заболеваемость РеА после инфекции *Shigella* составляет 0,1%, однако реальные значения в очагах вспышек достигают 1,2%. Средняя заболеваемость РеА при инфекции *Salmonella* составляет 1,2–7,3%, а при вспышках она увеличивается до 19%. Среди различных сероваров сальмонелл *S. typhimurium* ответствен за 60% случаев возникновения РеА, а *S. enteritidis* – за 25%. Наиболее частыми триггерами РеА у детей являются *Yersinia enterocolitica* и *Y. pseudotuberculosis* с уровнем заболеваемости от 5 до 35%.

Разнообразие триггерных микроорганизмов обусловило появление множества определений и синонимов РеА:

- реактивный артрит (Ahvonen P. et al., 1969) – асептическое воспаление суставов, триггером которого служит инфекция в отдаленных областях организма, развивающееся у генетически предрасположенных лиц;
- синдром Рейтера (классическое определение Bauer W., Engleman E.P., 1942) – развитие триады симптомов (уретрита, артрита и конъюнктивита) вследствие инфекционной дизентерии;
- синдром Рейтера (определение Американской коллегии ревматологов, 1981) – эпизод периферического артрита продолжительностью более 1 мес, возникшего в ассоциации с уретритом или цервицитом;
- уроартрит (Olhagen B., 1983) – реактивный артрит, вторичный по отношению к перенесенной мочеполовой инфекции;
- реактивный артрит, приобретенный половым путем (Keat A.C. et al., 1978), – ре-

активный артрит, ассоциированный с недавно перенесенной инфекцией, передающейся половым путем.

Патогенез

Ключевые звенья патогенеза РеА включают:

- наличие бактерий или их продуктов в составе и развитие локального иммунного ответа, направленного против данных бактерий;
- воздействие артритогенных пептидов, являющихся продуктами жизнедеятельности триггерных бактерий (*Salmonella*, *Yersinia*), чьи эпитопы презентуются фагоцитами цитотоксическим Т-лимфоцитам на синовиальной мембране;
- распознавание бактериальных антигенов на поверхности клеток и формирование комплексов с человеческими лейкоцитарными антигенами (HLA) класса I и антигенами главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса II, представленными на поверхности CD4⁺ и CD8⁺ Т-лимфоцитов при инфекции *Chlamydia*;
- тенденция к персистенции бактериальных инфекций, а также дисбаланс активности ряда цитокинов: фактора некроза опухоли α , интерферона- γ , интерлейкинов (ИЛ) 12 и 10 (увеличение активности ИЛ-10 в кишечнике, урогенитальном и респираторном трактах при длительно персистирующих инфекциях).

Свою роль в возникновении РеА и его развитии играют генетические факторы. **Антиген HLA-B27** обнаруживается при РеА в 65–80% случаев: в случае триггерной инфекции *Shigella* — у 80–90% пациентов, *Yersinia* — у 70–80%, *Salmonella* и *Chlamydia* — у 40–50%.

Ассоциация HLA-B27 со спондилоартропатиями известна давно. Данный антиген определяется не только при РеА, но и при анкилозирующем спондилите (в 95% случаев) и служит маркером более тяжело-

го и продолжительного течения обоих заболеваний. Белок HLA-B27 в комплексе с β_2 -микроглобулином экспрессируется на поверхности многих клеток. Этот комплекс необходим для презентирования антигенов, прошедших соответствующий процессинг, CD8⁺-лимфоцитам для индукции специфического иммунного ответа. В настоящее время предложено несколько **теорий, объясняющих роль HLA-B27 в патогенезе РеА.**

Артритогенная пептидная теория: HLA-B27 связывает отдельные белки микробного или собственного происхождения и затем презентует их CD8⁺ Т-лимфоцитам.

Теория молекулярной мимикрии: активизация выработки антител против чужеродных антигенов во время бактериальной инфекции с последующей перекрестной реакцией этих антител с HLA-B27 (отдельные участки этого антигена гомологичны пептидам кишечных бактерий, хламидий и цитокератину).

Теория собственной перестройки HLA-B27 — аберрантный перенос тяжелых цепей HLA-B27 приводит к увеличению его поверхностной экспрессии и активации ряда провоспалительных механизмов. HLA-B27 обладает уникальной способностью образовывать гомодимеры, которые сами могут функционировать в качестве патологических пептидов.

Теория аутоэкспонирования (“auto-display”) — участки тяжелых цепей молекулы HLA-B27, свободные от β_2 -микроглобулина и пептидов, проходят спиралевидное перекручивание в α_2 - и α_3 -доменах молекулы. Это приводит к экспонированию специфических участков (идентичных лигандам HLA-B27), которые занимают собственные места прикрепления. Такие процессы, происходящие как внутри, так и между молекулами HLA-B27, способны индуцировать воспалительный ответ.

К настоящему времени описан ряд других антигенов, ассоциированных с разви-

Таблица 2. Клинические проявления РеА и частота их встречаемости

Синдром	Симптомы и частота встречаемости (%)
Периферический артрит	Артрит крупных суставов нижних конечностей, несимметричный, острый, неструктурный олигоартрит (15–30%) “Сосискообразные пальцы” (16%)
Энтезопатии	Боли в пятке, тендинит ахиллова сухожилия, боль в проекции большеберцового бугра (30%)
Тазовый и аксиальный	Воспалительная боль в нижнем отделе спины: сакроилеит (14–49%); спондилит (12–26%); воспаление связок и сухожилий в месте их прикрепления к седалищному бугру (15–30%)
Другие поражения	
глаз	Конъюнктивит (35%), ирит (5%), кератит, эписклерит
мочеполового тракта	Уретрит, простатит (80%), геморрагический цистит, цервицит
желудочно-кишечного тракта	Диарея, эндоскопические признаки поражения кишечника (25–70%)
кожи	Бленнорегическая кератодермия (5–30%), эрозивный круговидный баланит (4–20%), язвы слизистой оболочки полости рта (5–10%), гиперкератоз ногтей (6–12%), узловатая эритема
сердечно-сосудистой системы	Поражения аорты, нарушения проводимости по данным ЭКГ (5–14%)
почек	Протеинурия, микрогематурия, асептическая пиурия

тием РеА в регионах с низкой частотой встречаемости HLA-B27. К ним относят антигены HLA-B39, B60 и DR1. Однако детальные механизмы взаимодействия микробных антигенов и антигенов гистосовместимости в большинстве случаев остаются неизученными.

Таким образом, в настоящее время РеА рассматривается как иммуноопосредованный синовит, который развивается вследствие медленных бактериальных инфекций и характеризуется внутрисуставной персистенцией жизнеспособных некультивируемых бактерий и/или антигенов, синтезируемых метаболически активными бактериями в суставе и/или в отдаленных органах.

Клиническая картина

Реактивный артрит является системным заболеванием с множеством **внесуставных проявлений**. Клиническая картина включает симптомы периферического артрита (острый или подострый олигоартрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей), энтезита, тазового и

аксиального синдромов (вовлечение позвоночника с развитием сакроилеита), а также множество симптомов, не связанных с поражением опорно-двигательного аппарата (табл. 2).

Мышечно-скелетные симптомы

Артрит появляется в 95% случаев и обычно возникает как острый, асимметричный олигоартрит (1–5 суставов) нижних конечностей, преимущественно поражающий коленные, плюсовые и голеностопные суставы. Синовит малых суставов, в особенности суставов плюсны, иногда может сопровождаться эрозивными изменениями на рентгенограммах. Вовлечение межфаланговых суставов и поражение их связочного аппарата приводит к развитию дактилита (“сосискообразных пальцев”). Поражение суставов верхних конечностей нетипично. Гистологические изменения в пораженных суставах неспецифичны и не отличаются от таковых при ревматоидном артрите.

Кардинальным и высокоспецифичным симптомом для всех спондилоартропатий, включая РеА, является **энтезит** — воспа-

ние связок и сухожилий в месте их прикрепления к кости. Появление энтезита сопровождается болями, воспалением и местной припухлостью. Подошвенный апоневроз (плантарный фасциит) и место прикрепления ахиллова сухожилия к таранной кости является излюбленным местом поражения при РеА и обуславливает боль в пятке и затруднения в ходьбе. Энтезиты связок надколенника и таза вызывают соответственно боль в колене и области таза. Энтезиты иногда сочетаются с остеоитом в прилегающей области, который удается выявить при проведении магнитно-резонансной томографии.

Боль в нижнем отделе спины и ягодицах нетипична в острую фазу заболевания. Иногда она может быть обусловлена сакроилеитом, но чаще всего точную причину установить не удастся. В редких случаях заболевание приобретает черты анкилозирующего спондилита, что проявляется ограничением подвижности поясничного отдела позвоночника и появлением синдесмофитов на рентгенограммах позвоночника (они могут быть выявлены и вне связи со спинальными симптомами).

Поражение кожи и ногтей

Бленнорегическая кератодерма поражает 5–10% пациентов и типична для РеА. Гистологически она неотличима от пустулезного псориаза. Ранние пустулезные высыпания в последующем становятся гиперкератозными, чешуйчатыми и сливаются в более крупные бляшки. Часто это сопровождается псориатической ониходистрофией пальцев стоп.

Эрозивный круговидный баланит характеризуется наличием безболезненных, мокнущих, неглубоких псориазоподобных эрозий на головке и стволе полового члена. У обрезанных мужчин сыпь не такая мокнущая и чаще представлена гиперкератозными бляшками.

Узловатая эритема не является непосредственным симптомом РеА, но может появляться у 15% пациентов на высоте активности артрита (как правило, после иерсиниозной КИ) вне зависимости от наличия HLA-B27.

Другие нетипичные кожные проявления представлены безболезненными, блестящими язвенноподобными изменениями на слизистой оболочке твердого неба, щек, губ и языка. Исключительно редко встречаются гангренозная пиодермия и “географический” язык. Кожные проявления могут рецидивировать вне зависимости от течения артрита.

Поражение глаз

Конъюнктивит выявляется у 30% пациентов и является ключевым компонентом “триады Рейтера”. Как правило, он возникает на ранних стадиях заболевания, на несколько дней предшествуя артриту. Чаще всего конъюнктивит двусторонний, протекает легко и вследствие этого нередко игнорируется пациентами. Иногда больные жалуются на покраснение глаз, зуд век и гнойные выделения из глаз.

Глазные симптомы обычно длятся от 1 до 4 нед и проходят самостоятельно. Однако у части больных течение конъюнктивита осложняется эписклеритом, кератитом и изъязвлениями на роговице. В редких случаях развивается передний увеит (ирит), который может угрожать слепотой, поэтому любые глазные симптомы при РеА требуют срочной консультации офтальмолога.

Поражение мочеполовой системы

Реактивный артрит, развивающийся после МПИ, всегда сочетается с уретритом или цервицитом. Эти симптомы могут присутствовать и при РеА, связанном с КИ. В обоих случаях мочеполовые симптомы могут быть стертыми и незаметными. В анамнезе у таких пациентов можно выявить указания на инфекцию, перене-

сенную за 4–6 нед до артрита. Уретрит возникает в сроки от 1 дня до 3 нед после полового акта или эпизода диареи, но может протекать незаметно для пациента. Обычно уретрит предшествует конъюнктивиту и артриту. В таких случаях дизурия и выделения из мочеполювых путей (иногда с примесью крови) становятся заметными. Следует отметить, что обнаружение гонококковой инфекции не исключает диагноз РеА, поскольку эти два заболевания могут сочетаться. Исключительно редко развивается тяжелый гломерулонефрит или IgA-нефропатия.

Поражение желудочно-кишечного тракта

РеА, связанный с КИ, возникает в течение 4 нед после эпизода острого диарейного заболевания. Выраженность и продолжительность эпизода диареи не коррелируют с тяжестью и продолжительностью артрита, поэтому у части пациентов с артритом требуется тщательный диагностический поиск кишечных симптомов, даже если их выраженность очень низкая. В толстом и тонком кишечнике у большинства пациентов со спондилоартропатиями выявляются очаги, напоминающие макро- и микроскопически неспецифический язвенный колит или болезнь Крона. У таких пациентов часто имеется семейный анамнез спондилоартропатий.

Поражение сердца

Клинически значимое поражение сердца при РеА возникает редко. Иногда отмечаются эпизоды проходящей атриовентрикулярной блокады, как правило, I степени. Проксимальный (восходящий) аортит развивается у 1–2% пациентов, в особенности при тяжелом, рецидивирующем течении болезни. В таких случаях формируется вторичная аортальная регургитация, приводящая в последующем к развитию сердечной недостаточности и иногда — к смерти пациентов. Исключительно редко происходит

аневризматическая дилатация аорты. Описаны единичные случаи, когда РеА сочетался с миокардитом и перикардитом. При длительном течении заболевания развивается умеренная дилатация полости левого желудочка сердца.

Естественное течение

Продолжительность острого периода РеА может варьировать. У большинства пациентов его проявления стихают спустя 3–12 мес, но в отдельных случаях артрит приобретает хроническое течение. У пациентов с агрессивным течением заболевания могут развиваться эрозии с последующим возникновением вторичного артрита и деформаций. В случае артрита, приобретенного половым путем, у 30–50% пациентов отмечается рецидивирующее течение, обусловленное, как правило, реинфекцией. Для РеА, связанного с КИ, рецидивирование наблюдается значительно реже.

После стихания эпизода артрита нередко в течение нескольких лет пациентов беспокоит неспецифическая артралгия. Основной клинической проблемой является боль в спине и энтезопатии. Односторонний сакроилеит диагностируется у трети больных РеА, вызванным МПИ, и у 10% больных РеА, вызванным КИ. Более часто сакроилеит отмечается у пациентов с длительным тяжелым течением РеА, и в некоторых случаях он отражает прогрессирование заболевания после первичного эпизода. У других больных появление сакроилеита или спондилита можно считать самостоятельным заболеванием, развивающимся у генетически предрасположенных лиц. Ранние признаки указанных заболеваний могут остаться незамеченными при рентгенологическом исследовании, но они отчетливо видны при использовании магнитно-резонансной томографии. Эпизоды ирита или эрозивного круговидного баланита рецидивируют независимо от других проявлений заболевания.

Предикторы тяжелого течения РеА в дебюте болезни:

- артрит тазобедренного сустава;
- боли в пятке;
- СОЭ >30 мм/ч;
- малая эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);
- скованность поясничного отдела позвоночника;
- дактилит (“сосискообразные пальцы”);
- олигоартрит;
- начало заболевания в возрасте до 16 лет.

Наличие артрита тазобедренного сустава или трех других факторов свидетельствует в пользу тяжелого течения заболевания.

У пациентов с положительным тестом на HLA-B27 заболевание обычно протекает более тяжело, чаще отмечаются боли в спине, а также поражения кожи и слизистых.

У большинства больных РеА происходит полное выздоровление, однако заболевание оказывает существенное влияние на функциональный статус пациентов. Поражение пятки и стопы служит важным неблагоприятным предиктором функционального статуса и инвалидности, что подчеркивает необходимость лечения заболевания на ранних стадиях. Летальные случаи вследствие осложнений РеА крайне редки и обусловлены поражением сердца и/или амилоидозом.

Диагностика и классификация

Реактивный артрит является представителем обширного семейства **серонегативных спондилоартропатий**, которое включает в себя также анкилозирующий спондилит, псориатический артрит, энтеропатический артрит, ювенильный анкилозирующий спондилит и недифференцированную спондилоартропатию. Вследствие этого диагностика РеА включает в себя три этапа: верификация серонегативной спондилоартропатии, установление ее связи с предшествующей инфекцией и исключение аль-

тернативных заболеваний, имеющих сходную клиническую картину. **Критерии диагностики спондилоартропатий** (Европейская рабочая группа по изучению спондилоартропатий, 1991 г.) включают наличие воспалительной боли в позвоночнике или синовиита (асимметричного, с преимущественным поражением нижних конечностей) в сочетании с хотя бы одним из следующих признаков:

- отягощенный семейный анамнез;
- воспалительное заболевание кишечника;
- уретрит, цервицит или острая диарея в течение 1 мес до возникновения артрита;
- альтернирующая боль в ягодичных областях;
- энтезопатии;
- сакроилеит.

Для диагностики собственно РеА в настоящее время используется два набора **диагностических критериев РеА** — американские и европейские. Критерии Американской ревматологической ассоциации (2004) включают сочетание артрита продолжительностью более 1 мес с уретритом или цервицитом и/или конъюнктивитом; необходимо инструментальное подтверждение артрита, уретрита или цервицита, но не требуется обязательного подтверждения предшествующей инфекции. Европейские критерии диагностики РеА (Международная рабочая группа по реактивному артриту, 1996) включают периферический артрит (асимметричный олигоартрит преимущественно суставов нижних конечностей) в сочетании с признаками предшествующей инфекции (диарея или уретрит в течение предшествующих 4 нед), а при отсутствии лабораторного подтверждения инфекции требуется исключить другие причины моно- или олигоартрита. В связи с недостаточной чувствительностью указанных критериев были предложены различные классификации и диагностические алгоритмы РеА, в том числе критерии японских исследователей (табл. 3).

Таблица 3. Предварительные классификационные критерии РеА (Kobayashi S., Kida I., 2005)

Критерии	Определение
Большие	- Артрит (наличие 2 из 3 признаков): - асимметричный; - моно- или олигоартрит; - нижних конечностей. - Предшествующая артриту в сроки от 3 дней до 6 нед симптоматическая инфекция: - кишечная (диарея в течение хотя бы суток); - мочеполовая (дизурия/выделения из мочеполовых путей).
Малые	Лабораторные признаки предшествующей инфекции: - выявление хламидий в утренней моче или мазке из уретры/шейки матки; - обнаружение соответствующих кишечных бактерий при посеве кала. Признаки персистирующей синовиальной инфекции (положительная ПЦР на Chlamydia).
Дополнительные классификационные критерии	- Урогенный или энтероколитический РеА. - Острый (<6 мес) или хронический (>6 мес) РеА.
Критерии исключения	Исключение других ревматических заболеваний путем сбора анамнеза, проведения клинического обследования и минимального набора диагностических тестов: - синовиальная жидкость (при возможности) – микроскопия, посев, анализ кристаллов; - серологические тесты – ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, при возможности определение антител к стрептококкам и боррелиям; - рентгенологическое исследование – признаки хондрокальциноза, сужения суставных щелей.
Дефиниции	- Определенный РеА: сочетание двух больших и хотя бы одного малого критерия. - Вероятный РеА: наличие двух больших критериев при отсутствии малых или сочетание первого большого и хотя бы одного малого критерия.
Обозначения: ПЦР – полимеразная цепная реакция.	

Результаты рутинного обследования при РеА, как правило, неспецифичны. В клиническом анализе крови выявляется нейтрофильный лейкоцитоз, тромбоцитоз и иногда анемия. Нередко отмечается увеличение СОЭ более 60 мм/ч и повышение уровня С-реактивного протеина, который может нормализоваться при длительном течении болезни. Тест на антинуклеарные антитела отрицателен. В моче может выявляться неспецифический лейкоцитоз. В анализе синовиальной жидкости в острой фазе РеА обнаруживаются полиморфноядерные лейкоциты, а затем начинают преобладать лимфоциты. Биопсия синовиальной оболочки выявляет неспецифическую инфильтрацию

полиморфно-ядерными лейкоцитами, которая неотличима от других ревматических заболеваний. Электрокардиограмма в большинстве случаев без патологических изменений, изредка отмечается атриовентрикулярная блокада различной степени.

Наилучшие результаты получают при использовании **диагностических алгоритмов**, содержащих как клинические, так и лабораторные данные. В табл. 4 суммированы данные различных алгоритмов.

При **дифференциальной диагностике** следует исключать другие серонегативные спондилоартропатии, септический артрит, инфекционные артриты и саркоидоз (табл. 5).

Таблица 4. Лабораторные тесты, используемые для подтверждения диагноза РеА*

Клинические ситуации	Значимость тестов	Тесты и их диагностическая ценность
Предшествующая инфекция мочеполового тракта (50%)	Облигатные	Мазок из уретры/шейки матки или утренняя порция мочи на хламидии (93%)
	Факультативные	Серологические тесты на хламидии (77%) HLA-B27 ПЦР синовиальной жидкости на хламидии
	Не показаны	Серологические тесты на иерсинии и сальмонеллы
Предшествующая инфекция желудочно-кишечного тракта (50%)	Облигатные	Посев кала на кишечные бактерии (68%) Серологические тесты на иерсинии и сальмонеллы (80%)
	Факультативные	HLA-B27
	Не показаны	Анализы на хламидии (мазки из уретры/шейки матки, анализ мочи, серологические тесты, ПЦР синовиальной жидкости)
Отсутствие данных о предшествующей инфекции (12%)	Облигатные и факультативные в сочетании	Утренняя порция мочи на Chlamydia (63%) + HLA-B27 [#] (85%) Серологические тесты на хламидии (31%) + HLA-B27 [#] (60%) Серологические тесты на иерсинии и сальмонеллы (56%) + HLA-B27 [#] (80%) Мазок из уретры/шейки матки на хламидии (?) ПЦР синовиальной жидкости на хламидии (?)
	Не показаны	Посев кала на кишечные бактерии

* В скобках приведена вероятность положительного диагноза РеА.

Обозначения: (?) — диагностическая ценность в данных условиях неясна, [#] — необходимость тестирования на HLA-B27 признается не всеми экспертами.

Таблица 5. Дифференциальная диагностика РеА

Альтернативные заболевания	Ключевые диагностические признаки и исследования
Подагра	Кристаллы уратов при исследовании синовиальной жидкости
Ревматоидный артрит	Симметричный артрит, эрозии при рентгенографии или ультразвуковом исследовании сустава, ревматоидный фактор в плазме, антицитруллиновые антитела
Псориатический артрит	Псориатическая сыпь, изменения ногтей
Воспалительные заболевания кишечника	Колоноскопия и биопсия
Септический артрит	Микроскопия с окраской по Граму и посев синовиальной жидкости, посев крови
Инфекционный эндокардит	Эхокардиография, посев крови
Саркоидоз	Рентгенография грудной клетки, биопсия лимфатических узлов или органов-мишеней, уровни ангиотензинпревращающего фермента и кальция сыворотки
Ревматическая лихорадка	Анамнез и объективное обследование, антистрептолизин-О, эхокардиография, использование модифицированных критериев Джонса
Болезнь Лайма	Серологические тесты на боррелии, ПЦР синовиальной жидкости
Сифилис	Микроскопия в темном поле, серологические тесты
Туберкулез	Посев синовиальной жидкости, биопсия синовиальной оболочки, рентгенологическое исследование легких

Лечение

При ведении пациентов с РеА следует учитывать несколько важных аспектов:

- заболевание в большинстве случаев поражает лиц молодого возраста, как правило ранее здоровых;
- тяжесть заболевания варьирует от легких артралгий до инвалидизирующих состояний, что требует своевременной коррекции терапии. Пациентам должна быть предоставлена вся необходимая и правдивая информация о характере заболевания. Больных следует предупредить, что любая кишечная или мочеполовая инфекция может спровоцировать обострение заболевания, поэтому их нужно избегать;
- причиной обращения пациентов к врачу в большинстве случаев является артрит, а признаки предшествующей инфекции к этому времени, как правило, уже исчезают или минимальны. Необходимо объяснить пациенту важность тщательного обследования и длительного лечения;
- дискомфорт в глазу любой выраженности у пациента с РеА требует немедленно осмотра офтальмологом, так как высока угроза потери зрения вследствие переднего увеита.

Лечение артрита

Нефармакологические методы лечения включают различные упражнения для улучшения подвижности пораженных суставов в умеренном режиме, а также физиотерапию и кинезиотерапию.

Нестероидные противовоспалительные препараты значительно уменьшают болевые ощущения при РеА, особенно в ночное время. НПВП следует применять как можно раньше и в полной дозировке. Среди множества НПВП преимуществ конкретных препаратов при лечении РеА не установлено.

Глюкокортикостероиды (ГКС). Системное использование ГКС обычно не показано, за исключением коротких курсов в случае упорного течения артритов или про-

грессирующих нарушений проводимости сердца. В большинстве случаев использование внутрисуставных инъекций ГКС дает выраженный эффект, но требует предварительного исключения септического артрита. В случае хронических артралгий ГКС следует избегать.

Болезнь-модифицирующие антиревматические препараты. Лишь у 25% пациентов с РеА удастся добиться улучшения при приеме НПВП. Если симптомы сохраняются на фоне терапии НПВП более 3 мес, применяют сульфасалазин в дозе 2 г/сут, эффективность которого продемонстрирована даже у пациентов с 10-летним стажем заболевания. Сульфасалазин эффективен при периферических артритах и малополезен в случае поражения позвоночника. Метотрексат может быть успешно использован у пациентов со спинальными симптомами, поскольку он способен уменьшать рентгенологическое прогрессирование как периферического, так и спинального суставного синдрома. Азатиоприн эффективен для лечения периферических артритов в дозе 1–2 мг/кг/сут. Эффективность других болезнь-модифицирующих препаратов пока не доказана.

Антагонисты фактора некроза опухоли α . Данные по эффективности этих препаратов при РеА остаются противоречивыми и основаны на клинических исследованиях, проведенных на малых группах. При персистирующих инфекциях есть вероятность реактивации триггерной инфекции.

Антибиотики. Короткие (1–2 нед) курсы антибактериальной терапии при РеА не оказывают влияния на выраженность, течение и прогноз суставного синдрома. Польза более долгосрочной терапии антибиотиками показана в ряде исследований. Так, при хламидийной инфекции использование ципрофлоксацина (по 500 мг 2 раза в сутки в течение 3 мес) способствовало уменьшению продолжительности артрита и уменьшению утренней скованности при наблюдении за больными спустя 6 мес, а также в последующие 4–7 лет. При РеА, индуциро-

ванном иерсиниями, ципрофлоксацин в том же режиме также показал благоприятное влияние на исходы РеА и выраженность болей в суставах. Применение азитромицина (1 г в неделю в течение 3 мес) оказалось полезным лишь при хламидийной инфекции. В другом исследовании продемонстрирован положительный эффект комбинированной антибактериальной терапии (доксциклин 400 мг/сут + рифампицин 600 мг/сут в течение 9 мес) на продолжительность утренней скованности, выраженность болевого синдрома и число пораженных суставов. Преимущество применения лимециклина при РеА выявлено исключительно на малых группах пациентов при инфицировании хламидиями. Таким образом, антибиотикотерапия абсолютно оправдана в случае артрита, вызванного хламидиями, а в отношении кишечных бактерий данных пока недостаточно.

В последнее время появилась информация о возможном применении антибиотиков при РеА с новой целью. Применение левофлоксацина и доксициклина (с достоверным преимуществом левофлоксацина) сопровождалось определенной противовоспалительной активностью, заключающейся в угнетении продукции ИЛ-6 фибробластоподобными клетками синовиальной оболочки.

Лечение других проявлений РеА

Псориазоподобные высыпания хорошо поддаются лечению местными ГКС и кератолитическими препаратами. В упорных случаях хороший эффект дает применение метотрексата или ретиноидов. При эрозивном круговидном баланите применяют ГКС в виде кремов в течение 1 мес (напри-

мер, гидрокортизон). Язвочки на слизистой оболочке полости рта проходят самостоятельно и отдельной терапии не требуют.

При поражении глаз требуется срочная консультация офтальмолога. Как правило, применяют ГКС местно или интравитреально в сочетании с мидриатиками. В случае недостаточной эффективности переходят на системную терапию ГКС.

Рекомендуемая литература

- Агабабова Э.Р., Бунчук Н.В., Шубин С.В. и др. Критерии урогенных и энтерогенных реактивных артритов (проект) // Науч.-практ. ревматол. 2003. № 3. С. 82–83.
- Colmegna I., Cuchacovich R., Espinoza L.R. HLA-B27-associated reactive arthritis: pathogenetic and clinical considerations // Clin. Microbiol. Rev. 2004. V. 17. № 2. P. 348–369.
- Corr M. The tolls of arthritis // Arthritis Rheum. 2005. V. 52. № 8. P. 2233–2236.
- Hamdulay S.S., Glynn S.J., Keat A. When is arthritis reactive? // Postgrad. Med. J. 2006. V. 82. P. 446–453.
- Ikeda-Dantsuji Y., Konomi I., Nagayama A. Effects of levofloxacin and doxycycline on interleukin-6 production of Chlamydia trachomatis-infected human synovial fibroblasts // Chemotherapy. 2007. V. 53. P. 332–337.
- Kobayashi S., Kida I. Reactive arthritis: recent advances and clinical manifestations // Intern. Med. 2005. V. 44. P. 408–412.
- Kwiatkowska B., Sosnowska A.F. Reactive arthritis // Pol. Arch. Med. Wewn. 2009. V. 119. P. 60–65.
- Petersel D.L., Sigal L.H. Reactive arthritis // Infect. Dis. Clin. North Am. 2005. V. 4. P. 863–883.
- Rihs M., Klos A., Köhler L., Kuipers J.G. Infection and musculoskeletal conditions: reactive arthritis // Best Pract. Res. Clin. Rheumatol. 2006. V. 20. P. 1119–1137.
- Toivanen A. Managing reactive arthritis // Rheumatology. 2000. V. 39. P. 117–121.

Reactive Arthritis: Clinical Features, Diagnosis and Treatment

T.V. Kazakova, M.A. Rashid, N.A. Shostak, and N.Yu. Karpova

The article deals with actual aspects of clinical picture, diagnosis and treatment of reactive arthritis. Special attention was made to elucidate problems that associated with etiological agents, role of genetic factors and antibacterial therapy in disease development.

Key words: seronegative spondyloarthritis, reactive arthritis, infection, HLA-B27.