

В.В.Бадюкин

Реактивные артриты

Урогенитальные
и постэнтероколитические



Москва
«МЕДпресс-информ»
2021

УДК 616.72-000-02:[616.6:618+616.348

ББК 54.18

Б15

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Авторы и издательство приложили все усилия, чтобы обеспечить точность приведенных в данной книге показаний, побочных реакций, рекомендуемых доз лекарств. Однако эти сведения могут изменяться.

Информация для врачей. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных средств.

Бадокин, Владимир Васильевич.

Б15 Реактивные артриты. Урогенитальные и постэнтероколитические / В.В.Бадокин. – Москва : МЕДпресс-информ, 2021. – 280 с. : ил.
ISBN 978-5-00030-988-9.

Монография посвящена реактивному артриту – одному из ревматических заболеваний, которое до сих пор остается малоизвестным как ревматологам, так и врачам смежных специальностей. Внимание к проблеме реактивных артритов привлечено в связи с распространенностью этого заболевания, недостаточной изученностью его патогенеза, отсутствием общепринятых критериев диагностики и способов лечения.

В книге приведены современные представления об эпидемиологии реактивных артритов, их этиологии, особенностях патогенеза и механизмов персистенции микроорганизмов, индуцирующих данное заболевание. Детально описана клиническая картина суставного синдрома и внесуставных проявлений урогенитальных и постэнтероколитических реактивных артритов, отличия от других спондилоартритов, критерии диагностики, а также рациональная этиологическая, противовоспалительная и патогенетическая терапия. В конце книги представлены вопросы и задачи для контроля усвоения материала.

Издание рассчитано на широкий круг читателей – ревматологов, терапевтов, дерматовенерологов, гинекологов, инфекционистов, а также курсантов факультетов повышения квалификации по специальности «ревматология».

УДК 616.72-000-02:[616.6:618+616.348

ББК 54.18

ISBN 978-5-00030-988-9

© Бадокин В.В., 2021

© Оформление, оригинал-макет, иллюстрации.
Издательство «МЕДпресс-информ», 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сокращения	5
Предисловие: реактивные артриты как актуальная проблема современной ревматологии	6
Глава 1. История изучения реактивных артритов	16
Глава 2. Реактивный артрит – типичный представитель спондилоартритов	21
Глава 3. Эпидемиология реактивных артритов	33
Глава 4. Этиология реактивных артритов	45
4.1. Кишечные инфекции	48
4.2. Хламидийная инфекция	51
Глава 5. Патогенез реактивных артритов	66
Глава 6. Морфология и иммунопатология реактивных артритов	87
6.1. Гистопатология и иммуноморфология артрита	87
6.2. Гистопатология энтезитов	92
6.3. Гистопатология кожи	93
Глава 7. Клиническая картина	96
Глава 8. Реактивные артриты в детском возрасте	128
Глава 9. Обследование пациентов	138
9.1. Клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования	138
9.2. Методы выявления триггерной инфекции	143
9.2.1. Диагностика <i>Ch. trachomatis</i>	144
9.2.2. Диагностика кишечных инфекций	151
9.2.3. Диагностика иерсиниоза	153
9.2.4. Диагностика шигеллеза	154

9.2.5. Диагностика сальмонеллеза	155
9.2.6. Диагностика кампилобактериоза	156
Глава 10. Диагноз и дифференциальный диагноз	158
Глава 11. Терапия реактивных артритов	188
11.1. Антибактериальная терапия	189
11.2. Симптоматическая противовоспалительная терапия	205
11.3. Базисная противовоспалительная терапия	211
11.4. Терапия внесуставных проявлений	227
11.5. Инновационные методы терапии	228
Глава 12. Течение и прогноз	233
Глава 13. Профилактика реактивных артритов	243
Вопросы и задачи для контроля усвоения материала	248
Ответы	259
Литература	260

ПРЕДИСЛОВИЕ:

реактивные артриты как актуальная проблема современной ревматологии

Реактивные артриты (РеА) представляют собой негнойные «стерильные» воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата, индуцированные внесуставной кишечной или урогенитальной инфекцией и часто ассоциированные с HLA-B27 (Баранов А.А., 2015). Такое же определение представлено в Европейских рекомендациях по ведению больных с хламидийной инфекцией (Lanjouw E. et al., 2016).

Это заболевание традиционно рассматривается как асептическое воспаление синовиальной оболочки, связок и фасций, вызванное триггерной инфекцией, локализующейся исключительно в пищеварительном или мочеполовом тракте. Полагали, что РеА – это «стерильное» воспалительное заболевание суставов, развивающееся в ответ на внесуставную инфекцию, при котором предполагаемый первичный агент не может быть выделен из суставов на обычных питательных средах. Однако обнаружение микробных антигенов (ДНК и РНК) в суставной жидкости и синовиальной оболочке пациентов с РеА привело к пересмотру этого определения.

Существует и другое определение РеА, согласно которому его более правильно рассматривать как иммунозависимый синовит, развивающийся в результате бактериальной инфекции, характеризующейся внутрисуставной персистенцией жизнеспособных некультивируемых бактерий и/или бактериальных антигенов, синтезируемых метаболически активными бактериями, которые локализуются в суставе и/или имеют иную локализацию в организме (Toivanen P., 2001). Некоторые исследователи считают РеА аутоиммунным заболеванием, развивающимся в ответ на внесуставную инфекцию, которая выступает в качестве триггера (Mayo Staff, 2011), хотя при РеА не наблюдается формирования сывороточных аутоантител к нормальным тканям организма. На IV Международном рабочем совещании по РеА (Берлин,

1999) было достигнуто соглашение по определению РеА. Рекомендовано называть РеА воспалительным (негнойным) заболеванием суставов, развивающимся вскоре (обычно не позднее чем через 4 нед.) после перенесенной острой кишечной или урогенитальной инфекции (Braun J. et al., 2000; Yu D.T. et al., 2013).

Изучение этиологии, патогенеза и клинической картины РеА затруднено из-за отсутствия четкого определения этого заболевания (Inman R.D., 2015; Yu D.T. et al., 2013). Если возбудитель по каким-то причинам не был выделен из желудочно-кишечного тракта или мочеполовых путей, будет ли достаточным для диагностики РеА указаний на предшествующую диарею или уретрит? Существуют ли специфические антитела, которые можно было бы рассматривать в качестве критериев диагностики РеА? Будет ли пролиферация иммунореактивных клеток из синовиальной жидкости (в ответ на бактериальные антигены-кандидаты) иметь диагностическую специфичность? Ответы на поставленные вопросы до сих пор были затруднены в связи с отсутствием общепринятых диагностических критериев РеА и изменением названия этого заболевания: старый термин «синдром Рейтера» заменен термином «реактивный артрит».

Со временем не только изменилось определение реактивного артрита. Отсутствие четкого разграничения реактивных и инфекционных артритов привело к тому, что до сих пор нет консенсуса по поводу того, в каких случаях должен применяться диагноз РеА. Учитывая новые представления о персистенции бактериальных антигенов и микроорганизмов в воспаленных суставах, необходимо соответствующим образом изменить номенклатуру, терминологию и классификацию РеА. Следует пересмотреть, на наш взгляд, строгое нозологическое различие между инфекционными, септическими и гнойными артритами, с одной стороны, и негнойными, асептическими, стерильными, реактивными артритами – с другой. Важно отметить, что при РеА несколько различных видов бактерий могут вызывать сходные клинические синдромы после первичной внесуставной инфекции.

Хотя термин «реактивный артрит» предполагает стерильный воспалительный артрит как проявление внесуставной инфекции, локализующейся в желудочно-кишечном или мочеполовом тракте, обнаружение антигенного материала (например, липополисахарида сальмонелл

и иерсиний), микробных ДНК и РНК, а в отдельных случаях метаболически активных хламидий в суставах размывает границу между реактивными и постинфекционными артритами. Валидированных и общепринятых диагностических критериев РеА не существует. Этот диагноз основан на клинических данных, в частности на выявлении олигоартикулярного артрита крупных суставов, который развивается в течение 2–4 нед. после перенесенной инфекции. Диагностика провоцирующей инфекции полезна для диагностики РеА, что достигается главным образом путем выделения возбудителя инфекции в кале или эпителии мочеполовых путей, но после появления артрита это становится менее вероятным, и тогда для диагностики триггерной инфекции информативны молекулярно-биологические методы – полимеразная цепная реакция (ПЦР), лигазная цепная реакция, методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК). Диагноз может основываться и на различных серологических тестах для доказательства перенесенной инфекции, но эти серологические тесты не стандартизированы (Hannu T., 2011; Lucchino B. et al., 2019).

Обнаружение жизнеспособных хламидий в суставах пациентов с РеА ставит под сомнение концепцию о РеА как об асептическом артрите и повышает вероятность того, что его можно рассматривать как инфекционный или инфекционный несептический артрит. Это заболевание имеет общие клинические и иммунопатологические признаки как со спондилоартритами (СпА) (РеА считается одним из фенотипов СпА), так и с инфекционным септическим артритом. Постэнтероколитический РеА в большей степени имеет общие черты со СпА, чем уrogenитальный. РеА, обусловленный *Chlamydia trachomatis*, рассматривается как нетипичный септический артрит (Burgos-Vargas R., Vázquez-Mellado J., 2016).

РеА – одно из основных воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата у детей и лиц молодого возраста. Его социальная значимость прослеживается при анализе заболеваемости и распространенности. Заболеваемость РеА значительно варьирует, составляя в среднем 5–14 случаев на 100 000 населения в год (Hannu T., 2011), хотя в некоторых регионах, например в Финляндии, она достигала 30 случаев на 100 000 населения (Isomaki H. et al., 1978). Уrogenитальная форма заболевания развивается у 7,8–9% больных негонококковым уретритом (Аснер Т.В., Калягин А.Н., 2010), а РеА,

ассоциированный с кишечной инфекцией, – у 6–30% (Gaston H., Lillicap M.S., 2003). Заболеваемость РеА существенно возрастает во время эпидемий кишечной инфекции. От 8,6 до 41,1% пациентов детских ревматических стационаров составляют больные с РеА (John J., Chandran L., 2011; Manimegalai N. et al., 2008). Следует отметить, что примерно у 10% пациентов с этим диагнозом не удается выявить предшествующую симптоматическую инфекцию, несмотря на четкие ее клинические проявления. Хотя для РеА наиболее характерно спонтанное выздоровление, частота хронических форм достигает 63% всех заболевших, что связано, прежде всего, с длительной персистенцией бактериальных антигенов, а также с трансформацией РеА в другие СпА, особенно анкилозирующий спондилит (АС).

Термин «реактивный артрит» был предложен в 1969 г. финскими учеными (Ahvonen P. et al., 1969), описавшими артрит после перенесенного энтероколита иерсиниозной этиологии. До последнего времени окончательно не решены многие проблемы диагностики и лечения РеА. Одной из них является отсутствие единой классификации и общепринятых диагностических критериев этого заболевания, поскольку предложенные критерии не отображают всей полноты клинических проявлений РеА как системного заболевания. Кроме того, до сих пор до конца не определен спектр возможной триггерной инфекции. Полагают, что РеА может развиваться после перенесенной атипичной инфекции, вызванной, например, *Clostridium difficile*, *Giardia lamblia* и другими бактериями и вирусами. Неоднозначность определения РеА приводит к диагностической неопределенности при рассмотрении отдельных клинических ситуаций. В частности, невозможно провести четкую грань между РеА и синдромом SAPHO*, включая наличие возбудителя инфекции (Morris D., Inman R.D., 2012).

В ходе обсуждений на IV Международном рабочем совещании по РеА, проходившем в Германии в 1999 г., было принято решение, согласно которому термин «реактивный артрит» должен применяться только в случаях с типичными для РеА клиническими проявлениями, вызванными предшествующей кишечной или урогенитальной инфек-

* Синдром SAPHO (synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis) – заболевание, относящееся к группе серонегативных СпА и характеризующееся изменениями в опорно-двигательном аппарате и коже. – *Примеч. ред.*

ГЛАВА 1. ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ РЕАКТИВНЫХ АРТРИТОВ

Связь артрита с инфекциями, передающимися половым путем, известна давно, хотя термин РеА, обозначающий негнойный асептический артрит, связанный с инфекцией, появился только в 1969 г. (Ahvonen P. et al., 1969). Гиппократ был, вероятно, первым, кто выявил связь артрита и инфекции мочеполового тракта. Он отметил, что термин «подагра» неправильно используется в случаях острого артрита у молодых пациентов, у которых наблюдается припухлость суставов после случайных половых контактов (Lloyd G.E., 1978).

Связь артрита с дизентерией впервые была отмечена в 1743 г. (Bollet A.J., 1981), а воспаление суставов, связанное с венерической болезнью, представил F.C.Swediaur уже в 1798 г. Он наблюдал пациентов с бленноррагической сыпью, припухлостью коленных суставов и болью в пятках. В.C.Brodie (1818) описал 5 случаев гнойного конъюнктивита, уретрита и артрита у пациентов с диареей, причиной которой была кишечная инфекция. В дальнейшем он наблюдал рецидивы острого уретрита, конъюнктивита и артрита с преимущественным поражением коленного и голеностопного суставов, а также суставов стопы.

С 1818-го по 1836 г. опубликовано 13 случаев, соответствующих по своим проявлениям РеА. В 1836 г. Thompson наблюдал рецидивирующий уретрит и артрит, а также воспаление глаз и отметил, что это заболевание отличается от других ИППП (цит. по: Storey G.O., Scott D.L., 1998). В 1872 г. T.Bond сообщил о 300 пациентах, преимущественно мужского пола, с венерической болезнью. У 10% из них, кроме конституциональных симптомов, наблюдались боли в пятках, выпот в коленных суставах, воспаление глаз и уретрит. Автор выделил это заболевание из других ревматических заболеваний прежде всего из-за наличия уретрита и назвал его «уретральный ревматизм». Открытие гонококка в 1879 г. позволило дифференцировать пациентов

с урогенитальной инфекцией и негонококковым артритом от больных мочеполовой инфекцией и артритом при локальной и диссеминированной гонококковой инфекции (Keat A., 1983).

Во Франции в 1916 г. M.Fiessinger и E.Leroу наблюдали 4 пациентов с синдромом, проявляющимся синовитом, уретритом и конъюнктивитом, который возник после диареи шигеллезной природы. Они назвали такое сочетание симптомов «*oculo-urethro-synovial*»-синдромом. В том же году немецкий военный врач H.Reiter (1916) описал триаду симптомов, включая негонококковый уретрит, конъюнктивит и артрит, у молодого прусского офицера вслед за эпизодом диареи с примесью крови. Этот симптомокомплекс (так называемый синдром Рейтера) получил широкое распространение в литературе после его первого описания в американской медицинской литературе W.Bauer и E.P.Engelman в 1942 г. Позже стало известно, что H.Reiter был членом Национал-социалистической немецкой рабочей партии (NSDAP), директором Института экспериментальной терапии имени кайзера Вильгельма и ответственным за проведение бесчеловечных медицинских экспериментов в концентрационных лагерях (Petersel D.L., Sigal L.H., 2005). Поэтому медицинское сообщество сочло использование этого имени в контексте РеА нецелесообразным по этическим соображениям.

Толчком к детальному изучению этого заболевания явилась концепция спондилоартритов (спондилоартропатий), предложенная и детально разработанная J.M.H.Moll и V.Wright в 1976 г. Эта концепция подвела итог многочисленным исследованиям и позволила выделить ряд воспалительных заболеваний, включая РеА, ассоциированных с HLA-B27 и характеризующихся хроническим прогрессирующим течением, общностью клинико-рентгенологической картины, вовлечением в патологический процесс осевого скелета и периферических суставов, а также выделением характерного симптомокомплекса для каждой нозологической единицы, входящей в эту группу. Интенсивное изучение этой проблемы привело к значительным успехам в понимании сущности СпА, уточнению нозологических рамок и эволюции отдельных представителей СпА, разработке классификационных и диагностических критериев и новых подходов к их дифференцированной терапии. В отличие от других заболеваний, входящих в группу СпА (АС, ПсА, воспалительных заболеваний кишечника [ВЗК], не-

дифференцированного СПА), при РеА были выделены две наиболее важные особенности: возможность самопроизвольного разрешения и ведущая роль инфекции в развитии и течении этого заболевания (Carter J.D. et al., 2011; Inman R.D., 2015; Zeidler H., Hudson A.P., 2019).

Термин «реактивный артрит» был введен в литературу финскими ревматологами в 70-х годах прошлого века для обозначения артрита, развивавшегося после перенесенной инфекции *Yersinia enterocolitica* (Ahvonen P. et al., 1969). РеА предлагалось называть воспалительные заболевания суставов, которые возникают в тесной хронологической связи с какой-либо экстраартикулярной инфекцией, причем подразумевалось, что ни микробы, ни их антигены не обнаруживаются в полости сустава. Допускалось, однако, что с совершенствованием методов исследований последнее утверждение, возможно, будет пересмотрено. Действительно, вскоре появились первые сообщения о том, что при хламидийном РеА этот микроб может обнаруживаться не только в мочеполовых органах, но и в полости сустава. В решении этого вопроса приоритетную роль играли исследования отечественных ученых А.А.Шаткина и Э.Р.Агабабовой (Агабабова Э.Р., 2003).

В нашей стране одним из первых ученых, занимавшихся проблемой хламидиоза, был А.А.Шаткин, который руководил лабораторией хламидиоза в Институте эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи с 1965-го по 1994 г. и с 1985 г. одновременно возглавлял Российский центр и Центр ВОЗ по изучению хламидиозов. Основные научные труды он посвятил различным проблемам хламидийных инфекций. Впервые он получил отечественные штаммы трахомы, которыми заразил себя, чтобы доказать их роль в возникновении болезни глаз, войдя, таким образом, в историю драматической медицины. А.А.Шаткин совместно с французскими коллегами внедрил в практику культуральную диагностику хламидий. В эксперименте им были получены убедительные данные в пользу возможности существования персистентных форм хламидийной инфекции (Шаткин А.А., 1990).

Существенный вклад в проблему РеА внесла Э.Р.Агабабова – один из лидеров отечественной ревматологии. Под руководством Э.Р.Агабабовой проводились исследования по многим актуальным разделам ревматологии. После создания лаборатории серонегативных спондилоартритов в Институте ревматологии РАМН, которую она возглавила, основным направлением научных исследований явились

различные аспекты этой группы заболеваний, в первую очередь АС и РеА. Вместе с профессором А.А.Шаткиным разрабатывались современные представления об этиологической роли *Ch. trachomatis* в развитии РеА, методы диагностики триггерной инфекции, клинические проявления РеА и их рациональная терапия. Была продемонстрирована возможность выделения культивируемых хламидий не только из мочеполовых путей, но и из тканей воспаленных суставов. Многолетние целенаправленные исследования при РеА, индуцируемом *Ch. trachomatis*, привели к выявлению ДНК хламидий в суставах, что указывает на хроническую персистенцию этой инфекции в биологических формах, устойчивых к традиционной химиотерапии антибиотиками.

В лаборатории Э.Р.Агабабовой был разработан вариант диагностических критериев РеА, детально исследованы особенности клинических форм (урогенитальной и постэнтероколитической) на основе тщательного изучения более 400 пациентов с этим заболеванием, характера течения и отдаленного прогноза этого заболевания, что позволило существенно улучшить диагностику РеА в нашей стране. Приоритетными явились работы по морфологии РеА, взаимосвязи мочеполового хламидиоза с «периферической формой» АС, возможности существования у одного пациента симптомов двух СпА и более – так называемых сочетанных форм СпА. Успешно разрабатывались различные методы лечения РеА антимикробными препаратами и изучалось их влияние на течение урогенного артрита, а также эффективность салазопиридазина и бифидумбактерина при постэнтероколитической форме заболевания.

Многочисленные исследования, проведенные в конце прошлого столетия и в начале XXI в., были направлены на изучение различных аспектов патогенеза РеА, в том числе врожденных и приобретенных факторов, способствующих возникновению заболевания. Из врожденных факторов первостепенное значение придавалось связи РеА с HLA-B27, которая была впервые выявлена D.A.Brewerton и соавт. (1973). Эта связь при РеА выражена существенно больше, чем связь с каким-либо лабораторным тестом при различных других заболеваниях, кроме АС и ПсА, протекающих с поражением осевого скелета. Из приобретенных факторов определяющее значение в развитии РеА имеют артритогенные свойства триггерной инфекции, сочетание хла-

мидийной инфекции с другими микроорганизмами, а также особенности взаимодействия бактерий и организма хозяина и особенности локального иммунного ответа, имеющие значение в развитии этого заболевания (Zeidler H., Hudson A.P., 2016; Carter, J.D., Hudson A.P., 2017; Schmitt S.K. 2017; Witkin S.S. et al., 2017).

Многочисленные фундаментальные работы последнего времени по выяснению интимных механизмов взаимодействия генетического фактора и триггерной инфекции в развитии РеА, нарушений элиминации микроорганизмов, их диссеминации из первичного очага в другие ткани и органы, персистенции бактерий и их антигенов в суставах, а также особенностей иммунного ответа макроорганизма, включая дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, позволили вплотную подойти к разработке принципов рациональной терапии этого заболевания с использованием длительной комбинированной антибактериальной терапии и болезнь-модифицирующих средств, включая генно-инженерные биологические препараты.

ГЛАВА 2. РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ – ТИПИЧНЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ СПОНДИЛОАРТРИТОВ

Концепция серонегативных спондилоартритов (СпА) или спондилоартропатий, впервые сформулированная в 70-х годах прошлого столетия J.M.H.Moll и V.Wright (1976), позволила выделить ряд воспалительных заболеваний, характеризующихся хроническим прогрессирующим течением, общностью клинико-рентгенологической картины с вовлечением в патологический процесс осевого скелета и периферических суставов, а также частой ассоциацией с HLA-B27.

СпА представляют собой группу хронических иммуновоспалительных заболеваний суставов и/или позвоночника, обусловленных многими наследственными и средовыми факторами (Dougados M., Baeten D., 2011; Ehrenfeld M., 2012; Cargnelutti E., Di Genaro M.S., 2013; Inman R.D., 2015). Генетически эти заболевания тесно связаны с одним из антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса – HLA-B27, хотя имеют значение и другие генетические маркеры. При АС частота выявления HLA-B27 достигает 90–95%, при энтеропатическом спондилите – 35–75%, недифференцированном СпА – 70%, ПсА – 40–50%. HLA-B27, как правило, выявляется при наличии воспалительного процесса в позвоночнике по типу сакроилеита или спондилита. При РеА он чаще обнаруживается при тяжелом течении урогенитальной формы заболевания и достигает 80% (Khan M., 2002).

Патогенетически СпА характеризуются не только выраженной наследственной предрасположенностью, но и отсутствием сывороточных аутоантител. Кроме того, в отличие от РА, СпА реагируют на схемы лечения, включающие ИЛ-23- или ИЛ-17-таргетные биологические препараты, и почти не отвечают на системное лечение кортикостероидами. Основываясь на этих различиях с прототипиче-

скими аутоиммунными заболеваниями, такими как РА или системные заболевания соединительной ткани, СпА определяют как аутовоспалительные заболевания с преобладающим вовлечением врожденного иммунитета (Generali E. et al., 2018). Это позволяет рассматривать СпА по своему патогенезу ближе к подагрическому артриту и средиземноморской лихорадке, чем к классическим аутоиммунным ревматическим заболеваниям.

Как известно, к СпА относятся АС, реактивные (урогенитальные и постэнтероколитические) артриты, ПсА, поражение суставов при хронических ВЗК (ВЗК-артрит) – болезни Крона и неспецифическом язвенном колите, недифференцированный СпА и сочетанный (перекрестный) спондилоартрит. Некоторые полагают, что СпА представляет собой одну болезнь с разными клиническими фенотипами (Baraliakos X., Braun J., 2011; Baeten D. et al., 2013). Между тем такая точка зрения весьма спорна в связи с наличием важных этиологических, иммуногенетических и клинических особенностей, присущих отдельным заболеваниям, входящим в эту группу. Распространенность СпА среди населения составляет примерно 2% (Baraliakos X., Braun J., 2011).

В отличие от РА, эта группа заболеваний чаще встречается у мужчин, преимущественно молодого возраста. Общие признаки СпА: боль воспалительного типа в позвоночнике, перемежающаяся боль в ягодицах, сакроилеит по данным рентгенографии или активные воспалительные изменения в крестцово-подвздошных суставах с достоверным отеком костного мозга (остеитом), а также пролиферация костной ткани в области суставов и энтезисов по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), асимметричный артрит преимущественно суставов нижних конечностей, дактилит, энтезиты, общие внесуставные проявления, в частности воспалительное поражение глаз (острый передний увеит), сердца (аортит, формирование аортальной недостаточности вследствие вальвулита, кардиомиопатия), легких (фиброз верхней доли легких), кожи (псориаз, псориазоподобные высыпания, узловатая эритема, гангренозная пиодермия), ногтей (ониходистрофия до степени онихолизиса и онихогрифоза), язвенное поражение слизистых оболочек полости рта, кишечника или мочеполовых путей, повышенное число случаев спондилоартрита у родственников первой и второй степени родства и связь с

ГЛАВА 4. ЭТИОЛОГИЯ РЕАКТИВНЫХ АРТРИТОВ

В отличие от большинства ревматических заболеваний, при РеА известен этиологический фактор. В развитии этого заболевания принимает участие урогенитальная или кишечная инфекция, что дает основание для выделения соответственно урогенитальной и постэнтероколитической форм. Эти инфекции вызываются облигатными или факультативными внутриклеточными патогенами, по большей части грамотрицательной флорой (Sahlberg A.S. et al., 2009).

В 1999 г. сообщество экспертов определило специфические гастроинтестинальные и урогенитальные патогены, которые могут рассматриваться в качестве основных причинных факторов РеА (Braun J. et al., 2000). Они включают *Ch. trachomatis*, *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella* и *Campylobacter* и рассматриваются в качестве определенных триггерных факторов этого заболевания. *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* и *Chlamydia pneumoniae* обсуждаются как дополнительные (возможные) причинные факторы (Townes J.M., 2010; Morris D., Inman R.D., 2012).

Эпидемиологические исследования подтверждают высокую корреляцию между определенными патогенами и развитием РеА. Если перечень *определенных* возбудителей инфекции, ответственных за возникновение РеА, является общепринятым, то вопрос об участии других (*вероятных*) микроорганизмов в развитии заболевания до сих пор окончательно не решен. Возбудители артритагенных инфекций при РеА представлены в блоке 3 (Limbach F.X., 2002; Flores D. et al., 2003; Sibilia J., 2004; Toivanen A., Toivanen P., 2004).

Определенными возбудителями инфекций также считаются *Ureaplasma urealyticum*, возможными или вероятными – β -гемолитические стрептококки, *Borrelia burgdorferi*, *Brucella abortus*, *bacillus Calmette-Guerin* (вакцина БЦЖ), *Clostridium difficile*, *Gardnerella vaginalis*, *Helicobacter pylori*, *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus*

и др. D.K.Hong и K.Gutierrez (2018) к этиологическим факторам РеА относят также *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*. Этими микроорганизмами не исчерпываются этиологические факторы РеА. Полагают, что это заболевание может развиваться после вакцинации от столбняка или бешенства. Заболевания, индуцируемые представленными выше микроорганизмами, сопровождаются поражением опорно-двигательного аппарата, которое выступает в качестве одного из синдромов. Такие заболевания (кроме септического артрита) следует рассматривать как «артриты, связанные с инфекциями» (вирусными, спирохетозными и бактериальными).

Блок 3

Триггерные микроорганизмы РеА
<p>Возбудители урогенитальных инфекций</p> <ul style="list-style-type: none"> Определенные: <i>Chlamydia trachomatis</i>
<p>Возбудители кишечных инфекций</p> <ul style="list-style-type: none"> Определенные: <i>Salmonella enteritidis</i> <i>Salmonella typhimurium</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> <i>Campylobacter jejuni</i> Возможные: <i>Escherichia coli</i> <i>Cryptosporidium</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Giardia lamblia</i> <i>Brucella abortus</i> <i>Clostridia difficile</i>
<p>Возбудители респираторных инфекций</p> <ul style="list-style-type: none"> Возможные: <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Chlamydia psittaci</i>

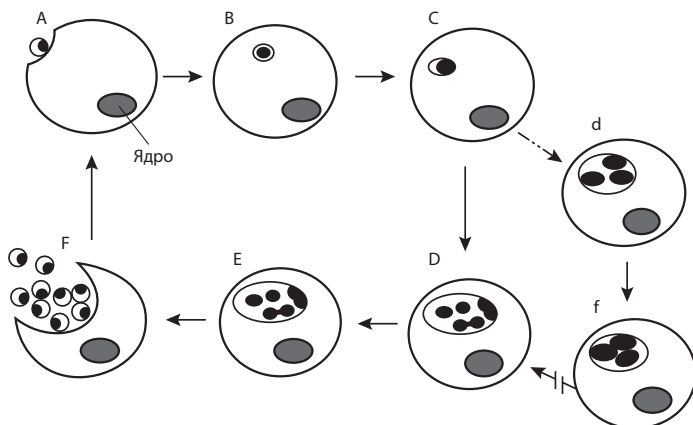


Рис. 2. Жизненный цикл *Ch. trachomatis*. A – захват клеткой элементарных телец; B, C – превращение элементарного тельца в ретикулярное; D – рост и развитие ретикулярных телец; E – превращение ретикулярных телец в элементарные тельца нового поколения; F – разрушение клетки и высвобождение элементарных телец.

matis, кодирует продукт, который вводится в цитоплазму клеток хозяина на протяжении всего цикла развития этой инфекции и влияет на ее персистенцию, как и ген CT228, также влияющий на продолжительность активной инфекции. *Ch. trachomatis* модулирует транспорт глюкозы клетками хозяина через усиление регуляции GLUT1 и GLUT3 (Wang X. et al., 2017). Эти микробы активно потребляют железо макроорганизма, хотя до конца не раскрыты механизмы, с помощью которых они этого достигают (Pokorzynski N.D. et al., 2017). Хламидии влияют на апоптоз клеток хозяина, а их белок ChlaDUB1 приводит к распаду аппарата Гольджи клетки хозяина (Pruneda J.N. et al., 2018).

В последнее время появились неоспоримые доказательства роли хламидий как этиологического фактора SpA (Carter J.D. et al., 2009; Zeidler H., Hudson A.P., 2016). Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что хламидийный PeA более распространен, чем считалось ранее, и что клиницисты часто его не распознают (Carter J.D. et al., 2012; Rizzo A. et al., 2012).

Неуклонный рост выявляемости урогенитального хламидиоза объясняется внедрением скрининга хламидийной инфекции и использованием чувствительных методов диагностики, таких как МАНК. По оценкам ВОЗ, ежегодно 131 млн человек инфицируется *Ch. trachomatis*. Распространенность хламидийной инфекции варьиру-

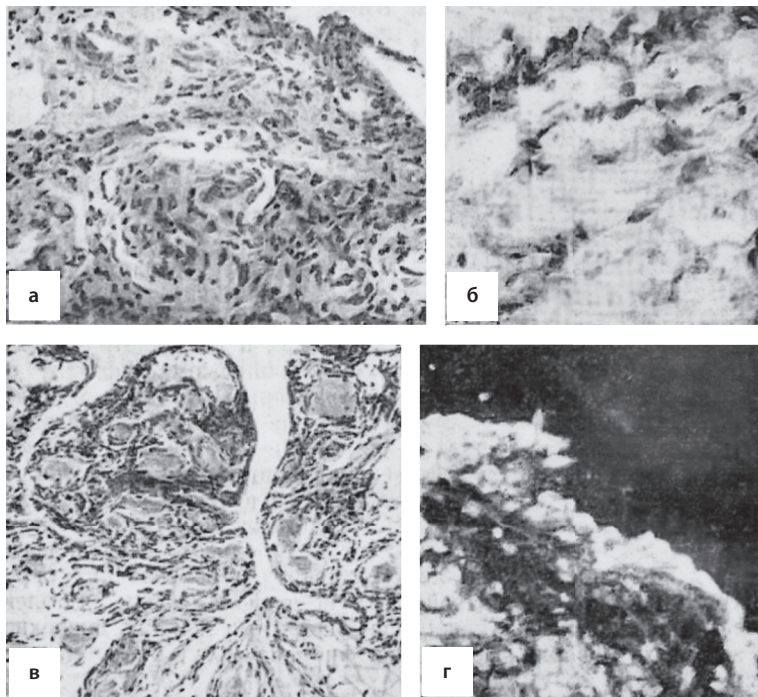


Рис. 5. Морфология синовиита при остром реактивном артрите (по Т.М.Копьевой и М.С.Вениковой): *а* – гиперплазированная ворсина с умеренной пролиферацией синовиоцитов и фибробластов субпокровного слоя, ангиоматоз, васкулиты, диффузная инфильтрация лимфоцитами, гистиоцитами и нейтрофилами (окраска гематоксилином и эозином, $\times 250$); *б* – умеренная активность кислой фосфатазы у части синовиоцитов и макрофагов воспалительного инфильтрата (метод азосочетания с нафтолом AS, $\times 250$); *в* – мелкие гиперплазированные ворсины с уплотненными синовиоцитами и большим количеством полнокровных сосудов в субпокровном слое, скудная лимфоидно-гистиоцитарная инфильтрация, очаговый склероз, липоматоз (окраска гематоксилином и эозином, $\times 160$); *г* – свечение IgG в синовиоцитах и клетках субпокровного слоя (прямой метод Кунса, $\times 250$).

полнокровных капилляров и венул, васкулиты, умеренная инфильтрация макрофагами, большое количество метаболически активных фибробластов.

В биоптатах, взятых при развернутой клинической картине артрита, наблюдался хронический ворсинчатый синовит, который характеризовался слабовыраженным пролиферативным воспалительным процессом. Большинство ворсин были мелкими, покрыты 1–2 рядами

ВОПРОСЫ И ЗАДАЧИ ДЛЯ КОНТРОЛЯ УСВОЕНИЯ МАТЕРИАЛА

По каждому заданию выберите один правильный ответ из числа представленных вариантов.

1. Для РеА наиболее характерны:

- а) артрит дистальных межфаланговых суставов;
- б) артрит плюснефаланговых суставов;
- в) сакроилеит;
- г) спондилит грудного отдела позвоночника;
- д) изолированный коксит.

2. Рентгенологические изменения при РеА наиболее характерны для:

- а) лучезапястных суставов;
- б) пястно-фаланговых суставов;
- в) плюснефаланговых суставов;
- г) дистальных межфаланговых суставов стоп или кистей;
- д) голеностопных суставов.

3. Выберите наиболее частый возрастной диапазон дебюта РеА:

- а) 5–10 лет;
- б) 10–17 лет;
- в) 18–25 лет;
- г) 35–45 лет;
- д) старше 45 лет.

ЛИТЕРАТУРА

- Агабабова Э.Р.* Реактивные артриты и синдром Рейтера / В кн.: «Ревматические болезни». Под ред. В.А.Насоновой, Н.В.Бунчука. – М., 1997. – С. 324–331.
- Агабабова Э.Р.* Современные направления исследований при спондилоартритах. Актовая речь. – 1-й Всерос. конгресс ревматологов. – Саратов, 2003.
- 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.
- Агабабова Э.Р., Гусева И.А., Годзенко А.А. и др.* Анкилозирующий спондилоартрит и другие серонегативные спондилоартропатии: современное состояние проблемы и вопросы классификации // Клин. ревматол. – 1997. – №1. – С. 8–15.
- Алексеева Е.И., Жолобова Е.С.* Реактивные артриты у детей // Вопр. совр. педиатрии. – 2003. – №2 (1). – С. 51–56.
- Алексеева Л.И., Шаранова Е.П., Таскина Е.А.* Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симпто- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 2. Оценка структурно-модифицирующего действия препарата // Науч.-практ. ревматол. – 2014. – №52(2). – С. 174–177.
- Аснер Т.В., Калягин А.Н.* Урогенные реактивные артриты: современные аспекты диагностики и лечения // Совр. ревматол. – 2010. – №4. – С. 11–15.
- Бадюкин В.В.* Диагностика и лечение реактивных артритов // Мед. совет. – 2014. – №5. – С. 100–107.
- Бадюкин В.В.* Симптом-модифицирующая терапия идиопатического анкилозирующего спондилоартрита // РМЖ. – 2004. – №6. – С. 433–436.
- Бадюкин В.В.* Эффективность и переносимость сульфасалазина при ревматических заболеваниях // Науч.-практ. ревматол. – 2005. – №4. – С. 47–52.
- Бадюкин В.В.* Ревматология. Клинические лекции. – М.: Литтерра, 2012. – 592 с.
- Бадюкин В.В., Агабабова Э.Р., Шубин С.В.* Место глюкокортикостероидов в лечении спондилоартритов // Науч.-практ. ревматол. – 2001. – №4. – С. 48–54.
- Бадюкин В.В.* Терапия остеоартроза. Фокус на биологическую активность и клиническую эффективность // Лечащий врач. – 2017. – №3. – С. 29.
- Балабанова Р.М., Белов Б.С., Эрдес Ш.Ф.* Высокая распространенность реактивного артрита в России: гипердиагностика или реальность? // Науч.-практ. ревматол. – 2015. – Т. 53, №6. – С. 577–580.
- Баранов А.А.* Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с реактивным артритом. – М., 2015. – 19 с.