

Реактивные артриты: современные аспекты диагностики и лечения

*Б. С. БЕЛОВ, Р. М. БАЛАБАНОВА

ФБГНУ НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой

Reactive Arthritis: Modern Aspects of Diagnosis and Treatment

*B. S. BELOV, R. M. BALABANOVA

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

В настоящее время проблема реактивных артритов (РеА) сохраняет свою значимость. Это обусловлено достаточной высокой распространённостью заболевания, в первую очередь, в России. Анализ эпидемиологических данных позволяет выдвинуть ряд возможных причин, объясняющих различную частоту РеА в отдельных регионах РФ и в других странах. В лекции подробно освещена клиническая картина болезни, проанализирована значимость различных лабораторных методов, направленных на выявление возбудителя РеА. Представлены Российские диагностические критерии РеА. Излагаются основные подходы к терапии РеА с акцентом на применение antimicrobных препаратов. Эффективность и безопасность медикаментозной иммунокоррекции (индукторы интерферона, полиоксидоний, иммунофан и т. д.) в лечении урогенитального хламидиоза у больных РеА не подтверждены данными рандомизированных контролируемых исследований.

Ключевые слова: реактивный артрит, урогенитальный хламидиоз, диагностика, antimicrobная терапия.

Currently, the problem of reactive arthritis (ReA) retains its importance due to the fairly high prevalence of the disease, primarily in Russia. Analysis of epidemiological data allows us to put forward a number of possible reasons explaining the different frequency of ReA in certain regions of the Russian Federation and in other countries. The lecture describes the clinical picture of the disease, as well as analyzes the significance of various laboratory techniques aimed at identifying the causative agent of ReA. The Russian diagnostic criteria for ReA are presented. The main approaches to the therapy of ReA are outlined with an emphasis on the use of antimicrobial drugs. The effectiveness and safety of drug immunocorrection (inducers of interferon, polyoxidonium, immunofan, etc.) in the treatment of urogenital chlamydia in patients with ReA have not been confirmed by data from randomized controlled trials.

Keywords: reactive arthritis, urogenital chlamydia, diagnostics, antimicrobial therapy.

Реактивные артриты (РеА) представляют собой воспалительные негнойные заболевания суставов, которые развиваются в тесной хронологической связи (обычно не позднее, чем через 1 мес.) с перенесённой кишечной или урогенитальной инфекцией. Они относятся к группе серонегативных спондилоартритов и, как правило, ассоциируются с наличием HLA-B27-антигена. РеА необходимо отличать от постинфекционных артритов, которые могут развиваться в рамках реакции макроорганизма на любой инфекционный агент.

В 1818 г. В. Brody впервые описал классическую триаду болезни (артрит, уретрит, конъюнктивит). После выделения Нейссером возбудителя гонореи в 1879 г. была очерчена отдельная группа больных с артритом в рамках диссеминированной гонококковой инфекции. В 1916 г. французскими врачами Фиссенже и Леруа описано 4 случая так называемого уретрокулоосиновиального

синдрома. В это же время Г. Рейтер сообщает о развитии данного синдрома у немецкого солдата и предполагает спирохету в качестве триггерного (пускового) агента. Получивший впоследствии широкое распространение эпоним «синдром Рейтера» стали применять для обозначения варианта артрита в сочетании с конъюнктивитом и уретритом, а также с другими симптомами, указанными ниже. Поражение позвоночника при синдроме Рейтера впервые описано в 1953 г. [1]. Позднее (1960 г.) было показано, что более 20% больных с этой патологией имеют сакроилиит [2]. Термин «реактивный артрит» предложили в 1969 г. финские авторы, которые описали РеА, индуцированный йерсиниозной инфекцией, охарактеризовали клинические (в т. ч. внесуставные) симптомы и верифицировали возбудителя серологическими методами [3].

В начале 2000-х гг. был опубликован ряд материалов, в которых рассказывалось о сотрудничестве Рейтера с германскими нацистами во время Второй мировой войны и его участии в экспериментах над заключёнными концлагерей, что при-

© Б. С. Белов, Р. М. Балабанова, 2020

*Адрес для корреспонденции: Каширское ш., 34А, ФБГНУ НИИР им. В. А. Насоновой, г. Москва, 115522

вело к гибели тысяч людей. В связи с этим, экспертами ряда научных медицинских обществ, включая Американскую ассоциацию спондилита, а также адвокатскими группами, представляющими интересы этих больных, было выдвинуто настоятельное требование об исключении из обращения термина «синдром Рейтера» и замене его на «реактивный артрит». В октябре 2003 г. на собрании редакторов ревматологических журналов было принято решение об указанной замене [4].

Эпидемиология

Распространённость РеА, по данным большинства авторов, составляет 4,6–13 и 5–14 случаев на 100 000 населения для урогенной и энтеро-генной формы, соответственно. Однако цифры, по всей вероятности, занижены. Так, в исследовании, выполненном в Южной Швеции, ежегодная частота РеА составила 28 на 100 тыс. В Германии 30% больных с асимптомной хламидийной инфекцией страдают РеА. При недифференцированном спондилоартрите (СА) в 42% случаев выявляется *Chlamydia trachomatis*. По данным ретроспективного анализа, выполненного в НИИ ревматологии, у стационарных пациентов с достоверным СА в 33% случаев имела место хламидийная инфекция (преимущественно у лиц мужского пола в возрасте 17–20 лет), в то время как кишечная инфекция отмечена лишь у 5% больных.

По данным Минздрава России (форма №12), распространённость РеА среди взрослого населения в последние годы составляет 35–43 на 100 тыс. населения, причём имеются значительные различия по федеральным округам. Различная частота РеА как в отдельных регионах РФ, так и в других странах может быть объяснена рядом возможных причин:

- разнообразие генетического фона в обследованных популяциях, в т. ч. различная частота HLA-B27;
- варибельность частоты инфекций, вызываемых одним и тем же возбудителем — потенциальным триггером РеА, в конкретном регионе в разные периоды времени;
- снижение распространённости возбудителей РеА по причине своевременной диагностики, адекватной терапии триггерных инфекций, а также проведения профилактических мероприятий;
- отсутствие проведения своевременной микробиологической диагностики вследствие спонтанного купирования симптоматики РеА (70–80%);
- асимптомное течение урогенитальной инфекции, «запускающей» патогенез РеА;
- гипо- или гипердиагностика РеА из-за наличия перекрестных симптомов, встречающихся при других СА.

Поражаются преимущественно молодые люди в возрасте 20–40 лет. Для энтерогенного РеА

характерно одинаковое распределение между полами, в то время как урогенная форма наблюдается преимущественно у мужчин.

Этиология

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

В качестве наиболее значимого этиологического агента урогенного РеА (УРеА) рассматривается *Chlamydia trachomatis* — облигатный внутриклеточный микроб с жизненным циклом, характеризующимся последовательной сменой двух высокоспецифичных форм с адаптацией к существованию внутри и вне клетки. Элементарные тельца (ЭТ) прикрепляются к чувствительным клеткам, поглощаются ими с формированием внутриклеточной вакуоли и реорганизуются в метаболически неактивные внутриклеточные образования — ретикулярные тельца (РТ). В дальнейшем происходит бинарное деление РТ внутри образовавшейся эндосомы, вторичная реорганизация РТ в ЭТ и высвобождение инфекционных ЭТ в результате цитолиза или экзоцитоза, что ведёт к заражению новых клеток. Полный цикл развития хламидий при изучении *in vitro* на культуре чувствительных клеток длится 48–72 ч в зависимости от штамма, природы клеток-хозяев и условий среды. Течение хламидийной инфек-

Таблица 1. Возбудители инфекций — триггеры РеА [5, 6]

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

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

ции, как в целом, так и при РеА во многом определяется способностью возбудителей к образованию аберрантных (персистентных) форм, отличающихся рядом свойств от обычных (продуктивных) (табл. 2). С наличием этих форм связан ряд проблем, возникающих при обследовании и лечении больных РеА (см. ниже).

Патогенез

Посредством фагоцитоза макрофагами и дендритными клетками возбудитель попадает из очага первичной инфекции в суставы и другие отделы макроорганизма. В синовиальной оболочке и синовиальной жидкости обнаруживают живые микробы, способные к делению. Большое значение придаётся 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 (т. н. «артритогенными пептидами»), может повлечь за собой развитие перекрестных реакций со схожими аутоантигенами поражаемых тканей человека. Персистенция антигенов триггерных микробов в макроорганизме может быть причиной длительно сохраняющегося высокого уровня антител к возбудителю.

В последние годы активно обсуждаются разнообразные иные аспекты патогенеза РеА: роль клеточных toll-like-рецепторов, активируемых лигандами хламидий, гипотеза дисбаланса цитокинов, неэффективность иммунного ответа, заключающаяся в недостаточной элиминации возбудителей и их антигенов из суставной полости и т. д.

Морфологические изменения в синовиальной мембране напоминают таковые при инфекционном артрите и проявляются отёком, гиперемией и инфильтрацией синовиальной нейтрофильными лейкоцитами. При хроническом течении формируется неспецифический синовит с умеренным скоплением лимфоидных и плазматических клеток.

Клиническая картина

Клиническая картина РеА протекает однотипно независимо от этиологических факторов. Симптомы триггерной инфекции, большей частью кишечной, стихают или полностью регрессируют к моменту развития заболевания.

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

Таблица 2. Основные характеристики *Chlamydia trachomatis*-инфекции [7]

Признаки	<i>C. trachomatis</i> -инфекция	
	продуктивная	персистентная
Морфология	ЭТ/РТ	аберрантные формы
Культура	+	—
Метаболическая активность	+	+
Экспрессия генов		
— МOMP	+	—
— HSP	+	+++
— ЛПС	+	—
— белков цитокинеза	+	—
— репликации ДНК	+	+
Получение энергии		
— гликолиз	+	—
— АТФ/АДФ	+	+

флебитического синдрома. Суставы верхних конечностей поражаются значительно реже.

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

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

Среди внесуставных проявлений РеА наиболее типичным является поражение глаз. В 30% случаев наблюдается двусторонний катаральный слабовыраженный 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.

Весьма специфичными для РеА являются поражения кожи и слизистых оболочек, в частности кератодермия ладоней и подошв (5–20% случаев), которую ранее ошибочно относили к гонорейной инфекции и обозначали как «keratoderma blennorrhagica». Эти изменения клинически и морфологически напоминают пустулёзный псориаз. Кроме этого, возможно наличие кератодермических псориазоподобных высыпаний на различных участках тела и волосистой части головы. У 6–12% больных наблюдаются поражения ногтей (чаще — на пальцах стоп) по типу ониходис-

трофии (изменение цвета, повышенная ломкость, шероховатость, бугристость ногтей), подногтевого гиперкератоза, онихолизиса. В отличие от истинного псориаза упомянутые изменения исчезают при выздоровлении или ремиссии РеА.

Достаточно часто (20–40%) встречается кольцевидный баланит или баланопостит. В 5–10% случаев наблюдаются малосимптомные безболезненные эрозии в полости рта, которые могут оставаться незамеченными. Возможно развитие узловой эритемы (15%), чаще у больных с йерсиниозным РеА.

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

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

Диагностика

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

Для идентификации триггерных инфекционных агентов используют различные микробиологические, иммунологические и молекулярно-биологические методы (см. ниже). Необходимо отметить, что для диагностики персистирующей хламидийной инфекции методы прямой и непрямой иммунофлуоресценции малоэффективны, поскольку в их основе лежит обнаружение светящихся комплексов антигенов возбудителя — МОМР и ЛПС, находящихся на поверхности ЭТ, расположенных внеклеточно. При персистенции продукция МОМР и ЛПС блокирована, поскольку патоген

находится внутриклеточно, а ЭТ выявляются лишь в 8,2% случаев. Метод культуры клеток также малоинформативен, так как в одном пассаже хламидии при персистирующей инфекции, как правило, не выделяются вследствие неинфекционности и непродуктивности aberrantных включений. Поэтому в настоящее время для определения персистентных форм хламидий оптимальными являются молекулярно-генетические методы на основе амплификации нуклеиновых кислот (полимеразная цепная реакция — ПЦР, в т.ч. в режиме реального времени, ПЦР с обратной транскрипцией, амплификация с вытеснением цепи), чувствительность и специфичность которых крайне высоки и достигают 97 и 99,5%, соответственно.

Учитывая высокую вероятность сопутствующей инфекции, целесообразно исследование на ВИЧ, гепатиты В и С, особенно у больных с УРеА.

С помощью лучевых методов диагностики 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 двухстороннего сакроилиита.

Диагностические критерии

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

Большие критерии

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

Малый критерий

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

- а) *Chlamydia trachomatis*⁴;
- б) энтеробактерии⁵.

Диагноз определённого 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.

Примечание

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

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

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

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

А. Клинически выраженный уретрит/цервицит
— положительный результат соскоба уретры/шейки матки, полученный методами прямой иммунофлуоресценции (ПИФ) или полимеразной (ПЦР)/лигазной (ЛЦР) цепной реакции.

Б. Бессимптомный уретрит/цервицит:

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

или

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

или

— положительный результат соскоба уретры/шейки матки, полученный методом ПИФ, и положительный результат серологического исследования с использованием видоспецифических антисывороток трёх классов иммуноглобулинов ($IgG \geq 1:32$ + диагностические титры IgA или IgM),

или

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

В. Вероятное инфицирование предполагается в случае отсутствия симптомов уретрита/цервицита и отрицательного результата выявления хламидий (или их антигенов) в урогенитальной сфере, но при наличии диагностических титров видоспецифических антител к *Chlamydia trachomatis* в сыворотке крови ($IgG \geq 1:32$ + 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.

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

А. Клинически выраженный энтерит

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

Б. Атипичная клиника поражения желудочно-кишечного тракта

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

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

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

Лечение

Роль антибактериальной терапии при урогенном РеА на сегодняшний день остаётся предметом дискуссий. Диапазон мнений о целесообразности её применения чрезвычайно широк и колеблется от необходимости длительного курса лечения (в течение нескольких месяцев) до полного отрицания. Однако современные данные свидетельствуют о том, что раннее лечение триггерной урогенной инфекции может предотвратить инициацию и персистенцию последующего артрита. Так, в ретроспективном исследовании на 109 пациентах, получавших антибиотикотерапию против *C. trachomatis*, риск последующего артрита был снижен с 37% до 10% [9]. Назначение такой терапии приводит к обратному развитию симптоматики хламидий-индуцированного РеА, ремиссии заболевания и улучшению отдалённого прогноза [10].

Признано целесообразным раннее назначение антибиотиков при остром РеА, ассоциированным с хламидийной инфекцией. Следует от-

Таблица 3. Антибактериальная терапия урогенитального хламидиоза при РеА

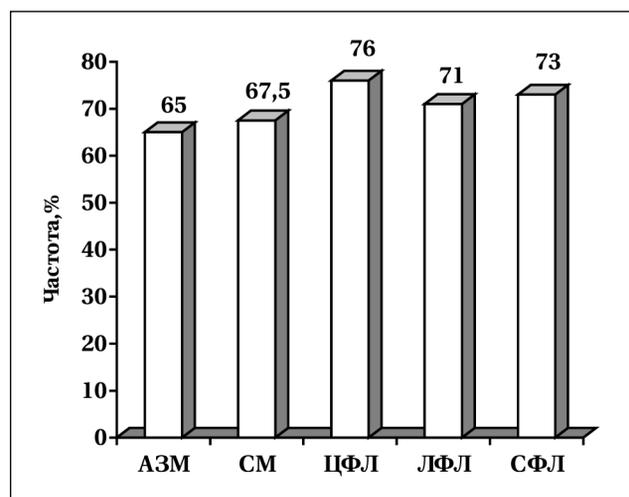
Препараты	Суточная доза	Длительность, дни
Средства выбора		
Макролиды:		
— азитромицин	1,0 г в 1-й день, затем 0,5 г в 1 приём	29
— кларитромицин	0,5 г в 2 приёма	30
— спирамицин	9 млн ЕД в 3 приёма	28
— рокситромицин	0,3 г в 2 приёма	30
— эритромицин	2,0 г в 4 приёма	30
Тетрациклины:		
— доксициклин	0,3 г в 2 приёма	30
Альтернативные средства		
Фторхинолоны:		
— ципрофлоксацин	1500 мг в 2 приёма	28
— офлоксацин	600 мг в 2 приёма	28
— ломефлоксацин	400–800 мг в 1 или в 2 приёма	28
— спарфлоксацин	400 мг в 1-й день, затем 200 мг в 1 приём	28

метить, что санация организма больного РеА от хламидийной инфекции представляет собой достаточно сложную задачу. Показано, что при УРеА практически у всех больных воспалительный процесс в урогенитальном тракте не ограничивается уретрой, а распространяется на вышележащие его отделы, что значительно затрудняет санацию этого очага [11]. Данное обстоятельство в определённой степени может служить объяснением того, что 7–10 дневные курсы антибиотикотерапии, применяемые для лечения неосложнённого урогенитального хламидиоза, совершенно не эффективны при РеА, ассоциированным с хламидийной инфекцией. Однако даже при адекватной длительной антимикробной терапии частота бактериологических неудач при РеА может достигать 40%, что, по всей видимости, связано с биологическими особенностями возбудителя. Как указывалось выше, носители видовых признаков хламидий — ЭТ — метаболически не активны, существуют во внеклеточной среде и могут неопределённо долгое время находиться в состоянии покоя. Более того, у пациентов с РеА, которые ранее уже лечились антибиотиками, возможно развитие персистирующей инфекции, когда изначально метаболически активные РТ, локализуясь внутри клетки, останавливаются на определённом этапе развития и не превращаются в ЭТ. Эти промежуточные формы, по сравнению с обычными, имеют меньшие размеры и не чувствительны к действию антибиотиков.

В НИИ ревматологии им. В. А. Насоновой в течение более чем 25-летнего периода времени для лечения урогенитального хламидиоза при РеА в качестве препаратов выбора применяют антибиотики из групп макролидов или тетрациклинов (табл. 3), назначаемые в течение 28–30 дней. При непереносимости или неэффективности указанных препаратов назначают фторхинолоны. Как свидетельствует накопленный опыт (рисунок), частота эрадикации *C. trachomatis* у больных РеА колеблется от 65 до 76%, что является весьма действенным стимулом к постоянному поиску

новых схем и методов лечения данной инфекции у этих пациентов.

В целом, признавая необходимость длительного применения антибиотиков при РеА, ассоциированным с хламидийной инфекцией, следует отметить, что единого мнения в отношении схем лечения в мировой литературе нет. Финскими авторами показано, что среди больных урогенным РеА, принимавших ципрофлоксацин 1000 мг/сут. в течение 3 мес., в дальнейшем на протяжении 4–7-летнего периода наблюдения хронические воспалительные ревматические заболевания, ассоциированные с HLA-B27, развивались значимо реже по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (8 и 41%, соответственно, $p=0,006$) [12]. Поскольку хламидии в aberrantном состоянии устойчивы к традиционной антибактериальной монотерапии, для получения значимого эффекта целесообразна комбинация антибиотиков, направленных на различные метаболические процессы бактерий [13]. В связи с этим, многообеща-



Эффективность антибактериальной терапии урогенитального хламидиоза при РеА.

Примечание. АЗМ — азитромицин; СМ — спирамицин; ЦФЛ — ципрофлоксацин; ЛФЛ — ломефлоксацин; СФЛ — спарфлоксацин.

ющими представляются результаты исследования J. Carter и соавт., полученные в ходе 9-месячного проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Эффективность терапии доксициклином в комбинации с рифампицином (12 больных) или азитромицином в комбинации с рифампицином (15) сравнивали с приёмом плацебо (15). Назначение рифампицина было продиктовано хорошей клеточной пенетрацией препарата (с учётом того, что хламидии являются облигатным внутриклеточным патогеном), а также влиянием на хламидийные гены транскрипции, включая HSP. Комбинированная терапия продемонстрировала высокую эффективность по сравнению с плацебо в плане 20% улучшения, по крайней мере, 4 из 6 параметров заболевания (63 и 20%, соответственно, $p=0,01$). К концу 6-го месяца лечения эрадикация хламидий по результатам ПЦР была более высокой в группах антибиотикотерапии по сравнению с плацебо-контролем (76 и 33%, соответственно, $p=0,057$). Отсутствие значимых различий в последнем случае, вероятно, объясняется малым числом больных [14]. Несомненно, эти данные должны быть подтверждены в других исследованиях, на более крупных выборках пациентов. Кроме того, представляется чрезвычайно важным проведение дальнейших исследований, направленных на поиск более эффективной комбинации антибиотиков с отработкой дозы и длительности лечения [15]. В то же время общепризнано, что назначение антибиотиков при энтерогенном РеА является нерациональным.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ford D.K. Natural history of arthritis following venereal urethritis. *Ann Rheum Dis* 1953; 12 (3): 177–197.
2. Csonka G.W. Significance of sacro-iliitis in Reiter's disease. *Br J Vener Dis* 1959; 35: 77–80.
3. Ahvonen P., Sievers K., Aho K. Arthritis associated with *Yersinia enterocolitica* infection. *Acta Rheumatol Scand* 1969; 5: 232–253.
4. Panush R.S., Wallace D.J., Dorff R.E., Engleman E.P. Retraction of the suggestion to use the term «Reiter's syndrome» sixty-five years later: the legacy of Reiter, a war criminal, should not be eponymic honor but rather condemnation. *Arthritis Rheum* 2007; 56 (2): 693–694.
5. Hannu T. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25 (3): 347–357. doi: 10.1016/j.berh.2011.01.018
6. Inman R.D. Reactive arthritis. In: M.L. Hochberg, A.J. Silman, J.S. Smolen, M.E. Weinblatt, M.H. Weisman, editots. *Rheumatology*. 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2015; 928–940.
7. Zeidler H., Hudson A.P. New insights into Chlamydia and arthritis. Promise of a cure? *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 637–644. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204110
8. Агабабова Э.Р., Бунчук Н.В., Шубин С.В. и др. Критерии диагноза реактивных артритов (проект). Научно-практическая ревматология. — 2003. — № 3. — С. 82–83. / Agababova E.R., Bunchuk N.V., Shubin S.V. i dr. Kriterii diagnoza reaktivnykh artritov (proekt). *Nauchno-prakticheskaya Revmatologiya* 2003; 3: 82–83. [in Russian]
9. Bardin T., Enel C., Cornelis F. et al. Antibiotic treatment of venereal disease and Reiter's syndrome in a Greenland population. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 190–194.
10. Lassila K., Laasonen L., Leirisalo-Repo M. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 655.
11. Ковалев Ю.Н., Ильин Н.И. Болезнь Рейтера. Челябинск, Вариант-книга, 1993. — 240 с. / Kovalev Ju.N., Il'in N.I. Bolezn' Rejtera. Chelyabinsk, Variant-kniga, 1993; 240. [in Russian]
12. Yli-Kerttula T., Luukkainen R., Yli-Kerttula U. et al. Effect of a three month course of ciprofloxacin on the late prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 880–884.
13. Luccino B., Spinelli F.R., Perricone C. et al. Reactive arthritis: current treatment challenges and future perspectives. *Clin Exp Rheumatol* 2019; 37; 1065–1076.

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

Для лечения поражения суставов применяют нестероидные противовоспалительные препараты (диклофенак, нимесулид, мелоксикам) в стандартных суточных дозах, а также глюкокортикоиды (бетаметазон, триамсинолон), которые вводят внутрисуставно или периартикулярно. При наличии выраженных прогностически неблагоприятных системных проявлений (нефрит, кардит и др.) глюкокортикоиды назначают внутрь в средних дозах. При хроническом течении РеА назначают сульфасалазин, метотрексат, азатиоприн. Имеются данные об успешном применении отдельных представителей из групп генно-инженерных биологических препаратов при резистентных к терапии хронических вариантах РеА, однако небольшое число наблюдений пока не позволяет дать объективную оценку этому методу лечения [16, 17].

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 тяжёлым поражением сердца.

14. *Carter J.D., Espinosa L.R., Inman R.D. 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): 1298–1307. doi: 10.1002/art.27394
15. *Zeidler H., Hudson A.P.* Chlamydia-Induced Reactive Arthritis: Disappearing Entity or Lack of Research? *Current Rheumatology Reports* 2019; 21: 63. <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0863-4>.
16. *Zeng H., Luo B., Zhang Yu. et al.* Treatment of reactive arthritis with biological agents: a review. *Bioscience Reports* 2020; 40 BSR20191927. <https://doi.org/10.1042/BSR20191927>.
17. *Wendling D., Prati C., Chouk M., Verhoeven F.* Reactive arthritis: treatment challenges and future perspectives. *Curr Rheumatol Rep* 2020; 22 (7): 29. doi:10.1007/s11926-020-00904-9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Белов Борис Сергеевич — д. м. н., зав. лабораторией изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФБГНУ НИИР им. В. А. Насоновой

Балабанова Римма Михайловна — д. м. н., проф., вед. н. с. лаборатории медико-социальных проблем ревматологии ФБГНУ НИИР им. В. А. Насоновой