

Реактивные артриты

Определение

Реактивные артриты (РеА) – это воспалительные негнойные заболевания суставов, развивающиеся в тесной хронологической связи (обычно не позднее чем через 1 месяц) с перенесенной *кишечной или урогенитальной инфекцией*.

Они относятся к группе *серонегативных спондилоартропатий (СпА)* и, как правило, ассоциируются с наличием HLA-B27-антигена.

Терминология

Серонегативные спондилоартропатии (СпА) – группа заболеваний, объединенных общим признаком – отсутствием положительной реакции на РФ.

СпА включают: анкилозирующий спондилоартрит, РеА, псориатический артрит, спондилоартриты при ЯК и БК, недифференцированные спондилоартриты.

Критерии диагностики спондилоартропатий (Европейская рабочая группа по изучению спондилоартропатий, 1991 г.)

Большие критерии:

1. Боль в позвоночнике воспалительного характера
2. Синовит (асимметричный артрит с преимущественным поражением суставов нижних конечностей)

Критерии диагностики спондилоартропатий

(Европейская рабочая группа по
изучению спондилоартропатий, 1991 г.)

Малые критерии:

1. Наследственная предрасположенность (наличие у родственников АС, псориаза, РеА, переднего увеита, ЯК, БК)
2. Псориаз
3. ВЗК
4. Альтернирующая боль в ягодичной области
5. Энтезопатии
6. Сакроилеит
7. Острая диарея или эпизод диареи в течение 1 мес. до развития артрита
8. Негонококковый уретрит или цервицит в течение 1 мес. до развития артрита

Критерии диагностики спондилоартропатий

(Европейская рабочая группа по
изучению спондилоартропатий, 1991 г.)

Заболевание может быть
классифицировано как
серонегативная СпА при наличии
любого большого критерия и хотя
бы одного малого.

1 Б.К. + 1 м.к.

Реактивные артриты

```
graph TD; A[Реактивные артриты] --> B[Урогенные]; A --> C[Энтерогенные]; B --- D[Болезнь Рейтера]; C --- E[Синдром Рейтера];
```

The diagram is a hierarchical flowchart. At the top is a light green rounded rectangle with a dark blue border containing the text 'Реактивные артриты'. Two dark blue arrows point downwards from this box to two more light green rounded rectangles with dark blue borders. The left one contains 'Урогенные' and the right one contains 'Энтерогенные'. Below each of these two boxes, two vertical dark blue lines connect to a final light green rounded rectangle with a dark blue border. The left one contains 'Болезнь Рейтера' and the right one contains 'Синдром Рейтера'.

Урогенные

Болезнь
Рейтера

Энтерогенные

Синдром
Рейтера

**Поражение
урогенитальной
системы, суставов
и глаз**



Триада Рейтера

**Поражение
урогенитальной
системы, суставов,
глаз и кожи**



Тетрада Рейтера

Эпидемиология (1)

Распространенность РеА составляет 4,6–13 и 5–14 случаев на 100 тыс. населения для урогенной и энтерогенной форм соответственно. Однако значения, по всей вероятности, занижены.

Распространенность РеА в Российской Федерации, по данным Минздрава России, в 2013 г. составила 42,8 случая на 100 тыс. взрослого населения.

Эпидемиология (2)

По данным ретроспективного анализа, выполненного в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, у стационарных пациентов с достоверным СпА в 33% случаев имела место хламидийная инфекция, в то время как кишечная инфекция отмечена лишь у 5% больных.

Заболевают 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 (м:ж = 9:1).

Эпидемиология (3)

МПИ, вызванные *Chlamydia trachomatis*, являются 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 формах РеА основными возбудителями являются *Salmonella* и *Yersinia* (33 и 18% случаев соответственно).

Триггерная инфекция при РеА идентифицируется в 40–56% случаев.

Микробы – триггеры РеА (1)

Кишечные	<i>Salmonella</i> (различные серотипы)
	<i>Shigella:</i>
	<i>S. flexneri, S. dysenteriae, 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, C. coli</i>
	<i>Clostridium difficile</i>
	<i>Escherichia coli</i> (штаммы, вызывающие диарею)
Урогенитальные	<i>Chlamydia trachomatis</i>
	<i>Ureaplasma urealyticum</i>
Респираторные	<i>Chlamydia pneumoniae</i>

Микробы – триггеры РеА (2)

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.

Общие признаки некоторых триггерных для РеА микроорганизмов

Для микроорганизмов родов *Yersinia*, *Chlamydia*, *Salmonella*, *Shigella* и *Campylobacter* установлены:

- способность к первичному поражению слизистых оболочек и внутриклеточному паразитированию
- наличие ЛПС в составе наружной мембраны
- наличие вирулентных факторов, позволяющих преодолевать защитные механизмы иммунитета, неуклонно размножаться и распространяться по всему организму
- при инфицировании отмечается активация выработки Ig класса А
- сходный паттерн поражения суставов

Частота развития РеА

Остается неясным, почему при инфицировании триггерными микроорганизмами РеА развивается лишь у 1–10% лиц.

Средняя частота развития РеА при инфекции различными возбудителями:

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

Основные характеристики инфекции, вызванной *Chlamydia trachomatis*

Признаки	Инфекция, вызванная <i>Chl. trachomatis</i>	
	продуктивная	персистентная
Морфология	ЭТ/РТ	Аберрантные формы
Культура	+	-
Метаболическая активность	+	+
Экспрессия генов:		
МOMP	+	-
HSP	+	+++
ЛПС	+	-
белков цитокинеза	+	-
репликации ДНК	+	+
Получение энергии:		
гликолиз	+	-
АТФ/АДФ	+	+

Патогенез

Механизм развития РеА остается неясным. Тем не менее считается, что важная роль аутоиммунных нарушений обусловлена перекрестным реагированием между грам- микробами (хламидии и все возбудители ЭРеА) и антигенами системы HLA-B27, которые выявляются у 80% больных.

При УРеА артрите особая роль отводится перекрестному реагированию HLA-B27 с белками теплового шока (БТШ-60) хламидий. Также о значимости аутоиммунных изменений при хламидийном реактивном артрите свидетельствуют наличие отложений иммунных комплексов в коже.

Стадии течения РеА

Стадия I – инфекционно-токсическая, когда образуется первичный очаг инфекции в МПС или ЖКТ, который становится источником диссеминации возбудителя и поражения органов, в первую очередь суставов, а также источником токсемии. В этот ранний период болезни при ликвидации инфекции в первичном очаге обычно наступает полное излечение.

Если лечение не дает эффекта, позднее развиваются иммунопатологические реакции; именно они выходят на первый план вместо инфекционного воспаления.

Во II стадии – аутоиммунной – устранение инфекционного агента уже существенно не влияет на течение болезни, при которой формируются персистирующие очаги иммунного воспаления в суставах и других органах.

Иммунологическая характеристика течения РеА

При изучении иммунного статуса у пациентов с *острым и хроническим РеА* отмечались однонаправленные изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета. Это выражалось в снижении относительного содержания CD3+- и CD4+- лимфоцитов и, напротив, в увеличении количества IgA, IgM и ЦИК.

Полученные результаты свидетельствуют о нарушениях иммунного статуса при РеА, и, в целом, соответствуют изменениям параметров, характерным **для аутоиммунной патологии.**

Иммунологическая характеристика больных РеА в зависимости от течения процесса

Иммунологическая характеристика больных РеА в зависимости от течения процесса

Показатели	Группа контроля	Больные острым РеА	Больные хроническим РеА
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	$6,22 \pm 0,2$	$5,52 \pm 0,3$	$6,45 \pm 0,2$
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л} \%$	$2,19 \pm 0,1$ $35,33 \pm 0,6$	$1,97 \pm 0,04$ 3 $6,42 \pm 1,37$	$2,63 \pm 0,1^*$ $41,33 \pm 3,2^*$
CD3 ⁺ , $\times 10^9/\text{л} \%$	$1,4 \pm 0,1$ $62,61 \pm 0,7$	$1,11 \pm 0,1^*$ $54,75 \pm 1,9^*$	$1,27 \pm 0,07$ $51,51 \pm 1,3^*$
CD4 ⁺ , %	$42,12 \pm 0,7$	$33,25 \pm 1,5^*$	$38,62 \pm 0,9^*$
CD8 ⁺ , %	$24,24 \pm 0,4$	$24,67 \pm 1,3$	$21,69 \pm 1,8^*$
CD19 ⁺ , $\times 10^9/\text{л} \%$	$0,31 \pm 0,01$ $14,22 \pm 0,4$	$0,33 \pm 0,01$ $15,54 \pm 1,0$	$0,42 \pm 0,03^*$ $17,08 \pm 1,6^*$
Фагоцитарный показатель (%)	$59,45 \pm 1,1$	$60,33 \pm 3,2$	$43,33 \pm 3,5^*$
Фагоцитарный индекс	$3,67 \pm 0,1$	$4,08 \pm 0,3$	$3,32 \pm 0,1^*$
Ig G, г/л	$12,80 \pm 0,4$	$14,59 \pm 0,8^*$	$13,23 \pm 1,1$
Ig M, г/л	$1,44 \pm 0,04$	$1,63 \pm 0,1^*$	$1,78 \pm 0,1^*$
Ig A, г/л	$1,91 \pm 0,03$	$2,71 \pm 0,2^*$	$2,28 \pm 0,2^*$
ЦИК, ЕД ОП	$67,96 \pm 1,1$	$98,36 \pm 2,4^*$	$118,62 \pm 9,1^*$

*-p<0,05 по сравнению с группой контроля

Морфология

Морфологические изменения в синовиальной оболочке проявляются отеком, гиперемией и инфильтрацией синовии нейтрофильными лейкоцитами.

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

Классификация РеА

По времени существования симптомов поражения опорно-двигательного аппарата выделяют:

- Острый РеА – до 6 месяцев
- Хронический РеА – более 6 месяцев

Клиника (1)

Клиническая картина РеА протекает однотипно. К моменту развития заболевания симптомы триггерной инфекции, особенно кишечной, в большинстве случаев стихают или полностью регрессируют.

Болезнь развивается через 3–60 дней после перенесенной 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 I пальцев).

Синдром	Симптомы и частота встречаемости
Периферический артрит	Артрит крупных суставов нижних конечностей (15–30%), “сосискообразные пальцы” (16%)
Энтезопатии	Боли в пятке, тендинит ахиллова сухожилия, боль в проекции большеберцового бугра(30%)
Тазовый и аксиальный	Сакроилеит (14–49%); спондилит (12–26%); воспаление связок и сухожилий в месте их прикрепления к седалищному бугру (15–30%)
Поражения глаз	Конъюнктивит (35%), ирит (5%), кератит, эписклерит
Поражения мочеполового тракта	Уретрит, простатит (80%), геморрагический цистит, цервицит
Поражения ЖКТ	Диарея, эндоскопические признаки поражения кишечника (25–70%)
Поражения кожи и слизистых	Бленноррагическая кератодермия (5–30%), эрозивный круговидный баланит (4–20%), язвы слизистой оболочки полости рта (5–10%), гиперкератоз ногтей (6–12%), узловатая эритема
Поражение ССС	Поражения аорты, нарушения проводимости по данным ЭКГ (5–14%)
Поражение почек	Протеинурия, микрогематурия, асептическая пиурия

Клиника (2)

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

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



Клиника (3)

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

Ахиллотендинит у больного РеА



Клиника (4)

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.

Внесуставные проявления.

Поражение глаз.

В 30% случаев наблюдается **двусторонний катаральный слабо выраженный конъюнктивит**, который обычно появляется вместе с артритом и угасает в течение нескольких дней даже без лечения.

Примерно у 5% больных отмечается **острый передний увеит**, который может привести к прогрессирующему снижению зрения вплоть до полной слепоты.

При рецидивирующем течении болезни описаны **кератит, язва роговицы, эписклерит, ретробульбарный неврит**.

Внесуставные проявления.

Поражение кожи.

В 5–20% случаев выявляют **кератодермию ладоней и подошв**, которую ранее ошибочно относили к гонорейной инфекции и обозначали как «*keratoderma blennorrhagica*».

Возможно наличие **кератодермических псориазоподобных высыпаний** на разных участках тела и волосистой части головы

У 6–12% больных наблюдаются поражения ногтей (чаще – на пальцах стоп) по типу **ониходистрофии, подногтевого гиперкератоза, онихолизиса.**

Кератодермия подошв у больного РеА



Кератодермические псориазоподобные высыпания на пальцах у больного Ред



Подошвенная кератодермия при РеА



**Возможно развитие узловой эритемы
(чаще у больных с иерсиниозным РеА)**



Внесуставные проявления. Поражение слизистых.

Достаточно часто (20–40%) встречается **кольцевидный баланит** или **баланопостит**.

В 5–10% случаев наблюдаются малосимптомные безболезненные **эрозии в полости рта**, которые могут оставаться незамеченными.

Язвенное поражение языка при РеА



Внесуставные проявления. Поражение уrogenитального и желудочно-кишечного трактов.

Необходимо отметить, что симптомы со стороны уrogenитального тракта (**уретрит, простатит, цервицит, сальпингоофорит**) и ЖКК (**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.

Внесуставные проявления. Редкие поражения.

Одним из проявлений УРеА может быть **лимфаденопатия**, особенно паховая, которая отражает реакцию регионарных лимфатических узлов на тазовый очаг инфекции.

Возможно поражение скелетных мышц по типу **миозита**, **невриты периферических нервов**.

Имеются сообщения о развитии **аортита** с формированием недостаточности аортального клапана и **миокардита** с нарушениями АВ-проводимости.

При хронических формах течения РеА описаны тяжелый **системный некротический васкулит**, **тромбофлебит**, **пурпура**, **сетчатое ливедо** и **вторичный амилоидоз**.

Диагностика

1. ОАК: анемия (+/-), тромбоцитопения (+/-), нейтрофильный лейкоцитоз (+/-), ↑СОЭ, ↑СРБ.
2. ОАМ: протеинурия, лейкоцитурия, микрогематурия.
3. Синовиальная жидкость: низкая вязкость, нейтрофилез.
4. Идентификация триггерных микробов: бактериологические, иммунологические, молекулярно-генетические методы.
5. Исследование на ВИЧ, гепатиты В и С.
6. Исследование на носительство HLA-B27.
7. Rg методы: околоуставной остеопороз, тендопериоститы, «рыхлые» пяточные шпоры, сужение суставных щелей и асимметричные эрозии, ассиметричный сакроилеит.

Односторонний сакроилеит у больного РеА



Тендопериостит и пяточная шпора у больного РеА



Предикторы тяжелого течения РеА в дебюте болезни

- артрит тазобедренного сустава
- боли в пятке
- СОЭ >30 мм/ч
- малая эффективность НПВС
- скованность поясничного отдела позвоночника
- дактилит (“сосискообразные пальцы”)
- начало заболевания в возрасте до 16 лет
- наличие HLA-B27

Этапы диагностики РеА

Диагностика РеА включает в себя три этапа:

1. Верификация серонегативной спондилоартропатии.
2. Установление ее связи с предшествующей МПИ или КИ.
3. Исключение альтернативных заболеваний, имеющих сходную клиническую картину.

Причины низкой выявляемости РеА

1. Схожесть основных клинических синдромов при различных СПА
2. Разнообразии дебюта заболевания
3. Появление отдельных симптомов в разные сроки от начала дебюта
4. Относительно небольшое число больных с наличием типичной триады РеА (не более чем в 50% случаев)
5. Недостаточная осведомленность врачей о существовании *четвертого характерного синдрома заболевания* (поражение кожи и слизистых оболочек) и его гетерогенности
6. Отсутствие специфических клинических симптомов и специфических лабораторных и рентгенологических маркеров
7. Триггерные инфекции протекают бессимптомно в 36% случаев УРеА, и в 26% – с ЭРеА
8. Трудность лабораторного выявления триггерного фактора
9. Отсутствие квалифицированной интерпретации результатов лабораторных исследований

Диагностические критерии (1)

Большие критерии:

1. Артрит (наличие 2-х из 3-х критериев):
 - асимметричный
 - моно/олигоартрит
 - поражение нижних конечностей
2. Предшествующая клинически выраженная инфекция (наличие 1-го из двух критериев):
 - уретрит/цервицит, предшествующий артриту за 8 нед
 - энтерит, предшествующий артриту за 6 нед

Примечания к большим критериям

1. Число пораженных суставов редко превышает 6.
2. Уретрит - дизурия, выделения из уретры или лейкоцитурия – не менее 8–10 лейкоцитов в поле зрения в первой порции утренней мочи.
3. Цервицит - диагностируется гинекологом.
4. Энтерит - кратковременная (не более 1 нед) диарея или учащение стула и изменение его консистенции (неоформленный, кашицеобразный).

Диагностические критерии (2)

Малый критерий:

Лабораторное подтверждение инфекции, вызванной (1 из двух вариантов):

- а) *Chlamydia trachomatis* (**доказанное инфицирование!**)
- б) *Энтеробактериями* (**доказанное инфицирование!**)

Доказательство инфицирования *Chlamydia trachomatis* (1)

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 доказать инфицирование можно следующими методами:

А. Клинически выраженный уретрит/цервицит

– положительный результат соскоба уретры/шейки матки, полученный методами ПИФ или ПЦР

Доказательство инфицирования *Chlamydia trachomatis* (2)

Б. Бессимптомный уретрит/цервицит

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

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 3-х классов иммуноглобулинов (IgG \geq 1:32 + диагностические титры IgA или IgM),

или

– положительный результат соскоба уретры/шейки матки, полученный методом ПЦР, и положительный результат серологического исследования с использованием видоспецифических антисывороток 3-х классов иммуноглобулинов (IgG \geq 1:32 + диагностические титры IgA или IgM).

Доказательство инфицирования *Chlamydia trachomatis* (1)

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 ($\text{IgG} \geq 1:32$ + 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.

Доказательство инфицирование энтеробактериями (1)

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 (в ИФА или РНГА)

Б. Атипичная клиническая картина поражения ЖКТ

– повышение титров антител в сыворотке крови не менее чем в 3 раза (в ИФА или РНГА)

Доказательство инфицирование энтеробактериями (2)

Вероятное инфицирование.

В случае **отсутствия клинических признаков поражения ЖКТ**: повышение в сыворотке крови титров антител IgG и IgA (или IgM) не менее чем в 2 раза или повышение титров антител в реакции Видаля не менее чем в 2 раза. Требуется повторные исследования, поиск других локализаций этих инфекций.

Диагностические критерии

(3)

Диагноз определенного РеА

устанавливается при наличии обоих больших критериев и соответствующего малого критерия.

Диагноз вероятного РеА устанавливается при наличии обоих больших критериев или при наличии первого большого критерия и малого критерия.

Заболевания	Ключевые признаки и исследования
Подагра	Кристаллы уратов при исследовании синовиальной жидкости
Ревматоидный артрит	Симметричный артрит, эрозии при Rg или УЗИ сустава, РФ в плазме, АЦЦП
Псориатический артрит	Псориатическая сыпь, изменения ногтей
ВЗК (БК, ЯК)	Колоноскопия и биопсия
Септический артрит	Микроскопия с окраской по Граму и посев синовиальной жидкости, посев крови
ИЭ	Эхокардиография, посев крови
Саркоидоз	Rg ОГК, биопсия лимфатических узлов или органов-мишеней, уровни АПФ и кальция сыворотки
Ревматическая лихорадка	Анамнез и объективное обследование, АСЛО, эхокардиография, критерии Киселя-Джонса
Болезнь Лайма	Серологические тесты на боррелии, ПЦР синовиальной жидкости
Сифилис	Микроскопия в темном поле, серологические тесты
Туберкулез	Посев синовиальной жидкости, биопсия синовиальной оболочки, Rg легких

Принципы лечения РеА

1. Эффективность АБ-терапии доказана при лечении УРеА, но не ЭРеА.
2. Как можно более раннее назначение АБ при РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией.
3. Для лечения УРеА в качестве препаратов выбора рекомендуются АБ из групп макролидов или тетрациклинов.
4. При непереносимости или неэффективности указанных АБ применяют фторхинолоны.
5. Длительность курса АБ-терапии не менее 28–30 дней.

Проблемы лечения РеА

Признавая необходимость длительного применения АБ при РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией, следует отметить, что единого мнения в отношении схем лечения в мировой литературе нет.

Многообещающими представляются результаты исследования J. Carter и соавт., свидетельствующие о высокой эффективности 6-месячных курсов комбинированной АБ-терапии **(доксциклин+рифампицин или азитромицин+рифампицин)**.

Препараты	Суточная доза	Длительность, дни
Средства выбора		
<i>Макролиды:</i>		
Азитромицин	1,0 г в 1-й день, затем 0,5 г в один прием	29
Кларитромицин	0,5 г в два приема	30
Спирамицин	9 млн ЕД в три приема	28
Рокситромицин	0,3 г в два приема	30
Эритромицин	2,0 г в четыре приема	30
<i>Тетрациклины:</i>		
Доксициклин	0,3 г в два приема	30
Альтернативные средства		
<i>Фторхинолоны:</i>		
Ципрофлоксацин	1500 мг в два приема	28
Офлоксацин	600 мг в два приема	28
Ломефлоксацин	400–800 мг в один или в два приема	28
Спарфлоксацин	400 мг в 1-й день, затем 200 мг в один прием	28

Частота эрадикации Ch.trachomatis у больных РеА

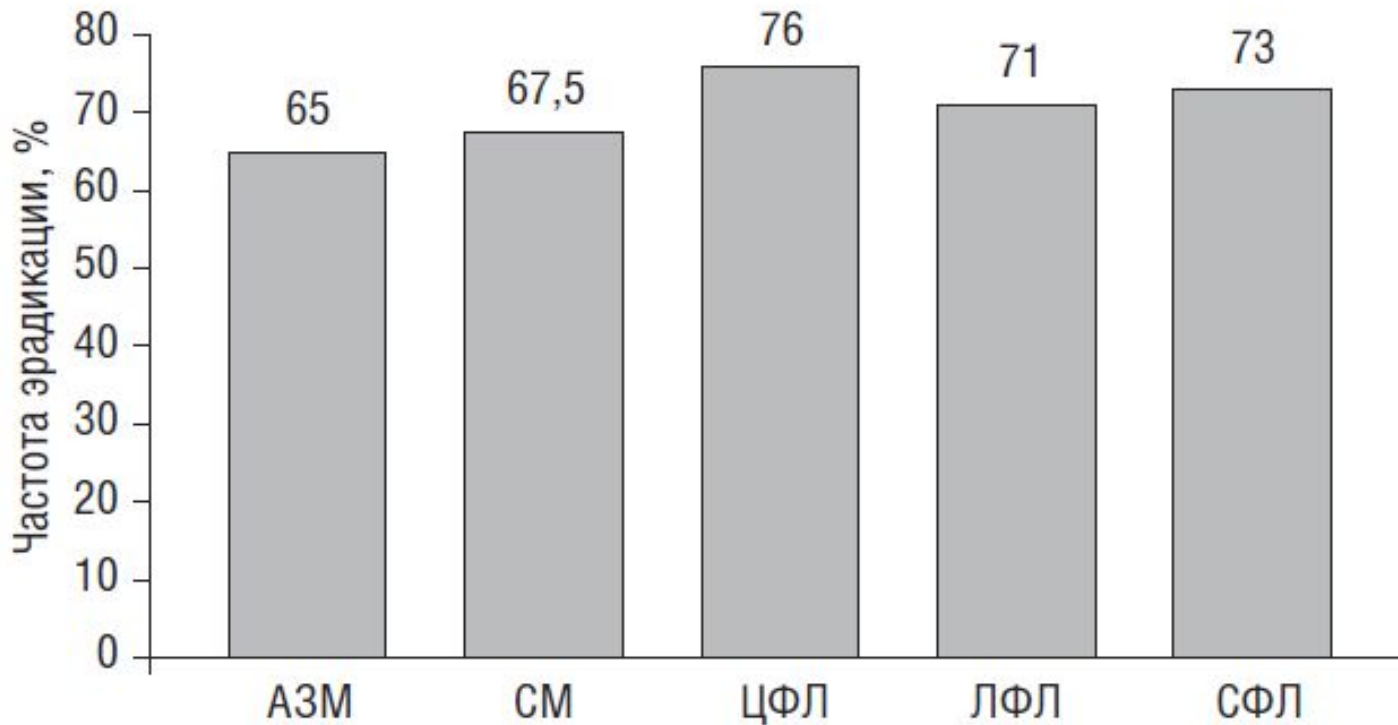


Рис. 7. Эффективность антибактериальной терапии урогенитального хламидиоза при РеА. АЗМ – азитромицин, СМ – спирамицин, ЦФЛ – ципрофлоксацин, ЛФЛ – ломефлоксацин, СФЛ – спарфлоксацин

Контроль эффективности лечения

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 пользоваться презервативами.

Половые партнеры этих больных должны пройти обследование у гинеколога или уролога и при необходимости получить соответствующее лечение.

Патогенетическое лечение РеА. НПВП

НПВП 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. Применяют ацеклофенак, диклофенак, нимесулид, мелоксикам.

Патогенетическое лечение РеА. ГКС

Системное использование ГКС не показано, за исключением коротких курсов в случае упорного течения артритов или наличии выраженных системных проявлений (нефрит, кардит).

Возможно введение ГКС внутрисуставно или периартикулярно. В большинстве случаев использование внутрисуставных инъекций ГКС дает выраженный эффект, но требует предварительного исключения септического артрита.

В случае хронических артралгий ГКС следует избегать.

Патогенетическое лечение РеА. БПВП

Лишь у 25% пациентов с РеА удается добиться улучшения при приеме НПВП. Если симптомы сохраняются на фоне терапии НПВП *более 3 месяцев*, применяют **сульфасалазин в дозе 2 г/сут**, эффективность которого доказана даже у пациентов с 10-летним стажем заболевания.

Сульфасалазин эффективен при периферических артритах и малополезен в случае поражения позвоночника!

Патогенетическое лечение РеА. БПВП

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.

Местное лечение при поражении КОЖИ И СЛИЗИСТЫХ

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. (например, гидрокортизон).

Язвочки на слизистой оболочке полости рта проходят самостоятельно и отдельной терапии не требуют.

Лечение при поражении органа зрения

Дискомфорт в глазу любой выраженности у пациента с РеА требует немедленного осмотра офтальмологом, так как высока угроза потери зрения вследствие развития ***переднего увеита!***

Как правило, применяют ГКС местно или интравитреально в сочетании с мидриатиками. В случае недостаточной эффективности переходят на системную терапию ГКС.

Естественное течение и прогноз

У 80% больных полное выздоровление отмечается в течение 6–12 мес. В 20% случаев возможна хронизация процесса.

В случае УРеА у 30–50% пациентов отмечается рецидивирующее течение, обусловленное, как правило, реинфекцией. Для ЭРеА рецидивирование наблюдается значительно реже.

У пациентов с агрессивным течением заболевания могут развиваться эрозии суставов с последующим возникновением вторичного артрита и деформаций.

Описаны случаи летальных исходов, обусловленных развитием амилоидоза или тяжелым поражением сердца.

Клинический пример 1

Случай
постэнтероколитического
реактивного артрита
(синдрома Рейтера)

Пациентка Б. 36 лет поступила с подозрением на *пустулезный псориаз* в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ в апреле 2015 г.

Предъявляла жалобы на:

- наличие высыпаний в области туловища, конечностей, половых органов, промежности
- боль, отек и красноту I пальца правой кисти
- боль в пояснице
- общую слабость
- повышение температуры тела в вечернее время до 37,1–37,3 °С.

Больна с июня 2014 г., когда *через месяц после эпизода жидкого стула* появились псориазиформные высыпания на коже волосистой части головы, лба, позже распространившиеся на половые органы и промежность.

В сентябре 2014 г. пациентка отметила возникновение красноты и мелких эрозий на слизистой вульвы, отдельных мелких эрозий на языке (вскоре самостоятельно разрешились).

В ноябре – появление красных шелушащихся пятен на тыле кистей, на туловище; изменение ногтевой пластинки IV пальца левой стопы; отек I пальца правой кисти, за счет чего палец приобрел форму «сосиски».

В декабре началось воспаление околоногтевого валика I пальца правой стопы.

В последние 3 месяца отмечала ознобы, температура тела по вечерам повышалась до

За этот период больная неоднократно обращалась к дерматологам целого ряда частных медицинских центров.

По поводу «герпеса половых органов», «розацеа», «красного плоского лишая», «экссудативного псориаза», «псориазиформной экземы» она получала курсы лечения валацикловиром, антигистаминными препаратами, изотретиноином, аппликациями кортикостероидных мазей.

Эффект от лечения был кратковременным или отсутствовал.

При осмотре:

Кожный процесс представлен красными папулами и бляшками от 2 мм до 3 см в диаметре, округлой формы, с плотно сидящими белесовато-желтоватыми чешуе-корками, которые располагаются в области туловища, конечностей, промежности, волосистой части головы, лба, ушных раковин, половых органов.

На слизистой оболочке твердого нёба – поверхностная эрозия неправильной формы диаметром 3 мм.

Псориазиформные высыпания на коже лба



Псориазиформные высыпания на коже виска, ушной раковины, заушной области



Псориазиформные высыпания (бляшки) на коже туловища



Кератодермия на коже правого локтя



Рупеоидная бляшка



На слизистой оболочке половых губ – участки гиперемии с мелкими поверхностными эрозиями неправильной формы.

Околоногтевой валик I пальца левой стопы гиперемирован, отечен.

IV ногтевая пластинка левой стопы деформирована, утолщена, сероватого цвета.

Имеются «сосисковидная» деформация и отек I пальца правой кисти

Воспаление околоногтевого валика



«Сосисковидная» деформация I пальца правой кисти



При лабораторном обследовании:

Серореакции на сифилис, ВИЧ, гепатиты (В, С) – отрицательные

Общий анализ крови: HGB 132 г/л, RBC 3,93, MCV 98 фл, MCH 34 пг, PLT 164, WBC 8,5

Лейкоцитарная формула: относительное содержание лимфоцитов 21,8%, относительное содержание гранулоцитов 72,4%, относительное содержание моноцитов 5,8%

СОЭ – до 80 мм/ч

СРБ - 12 мг/л

Таблица 1. Субпопуляции лимфоцитов крови

Показатель	Референсные значения	Пациент	Примечание
CD3 ⁺ (Т-лимфоциты), %	60–75	50,5	↓
CD4 ⁺ CD3 ⁺ (Т-хелперы/индукторы), %	35–46	32,7	↓
CD8 ⁺ (Т-супрессоры/цитотоксические), %	25–35	21,6	↓
CD8 ⁺ CD3 ⁺ (Т-цитотоксические), %	20–30	16,9	↓
CD20 ⁺ (В-лимфоциты), %	5–15	5,1	
HLA-DR ⁺ (В-лимфоциты, активированные Т-лимфоциты), %	7–15	12,2	
CD38 ⁺ (активированные лимфоциты), %	24–40	67,4	↑
CD25 ⁺ (α-цепь рецептора интерлейкина-2), %	0–5	14,1	↑
CD16 ⁺ (NK-клетки), %	10–20	11,7	
CD11b ⁺ (C3bi рецептор C3 компонента комплемента), %	10–35	28,4	
CD50 ⁺ (молекула адгезии), %	85–100	88,3	
CD45RA ⁺ (В-лимфоциты, Т-лимфоциты, NK-клетки), %	45–65	76,1	↑
CD5 ⁺ (Т-лимфоциты), %	60–80	61,3	
CD7 ⁺ (Т-лимфоциты, NK-клетки), %	60–80	76,5	
CD71 ⁺ (рецептор трансферрина), %	0–5	2,0	

Таблица 2. Показатели гуморального иммунитета

Показатель, МЕ/мл	Референсные значения	Пациент
Иммуноглобулин G	140–150	125
Иммуноглобулин А	110–120	145
Иммуноглобулин М	150–160	800

При иммунофенотипировании выявлен антиген HLA-B27.

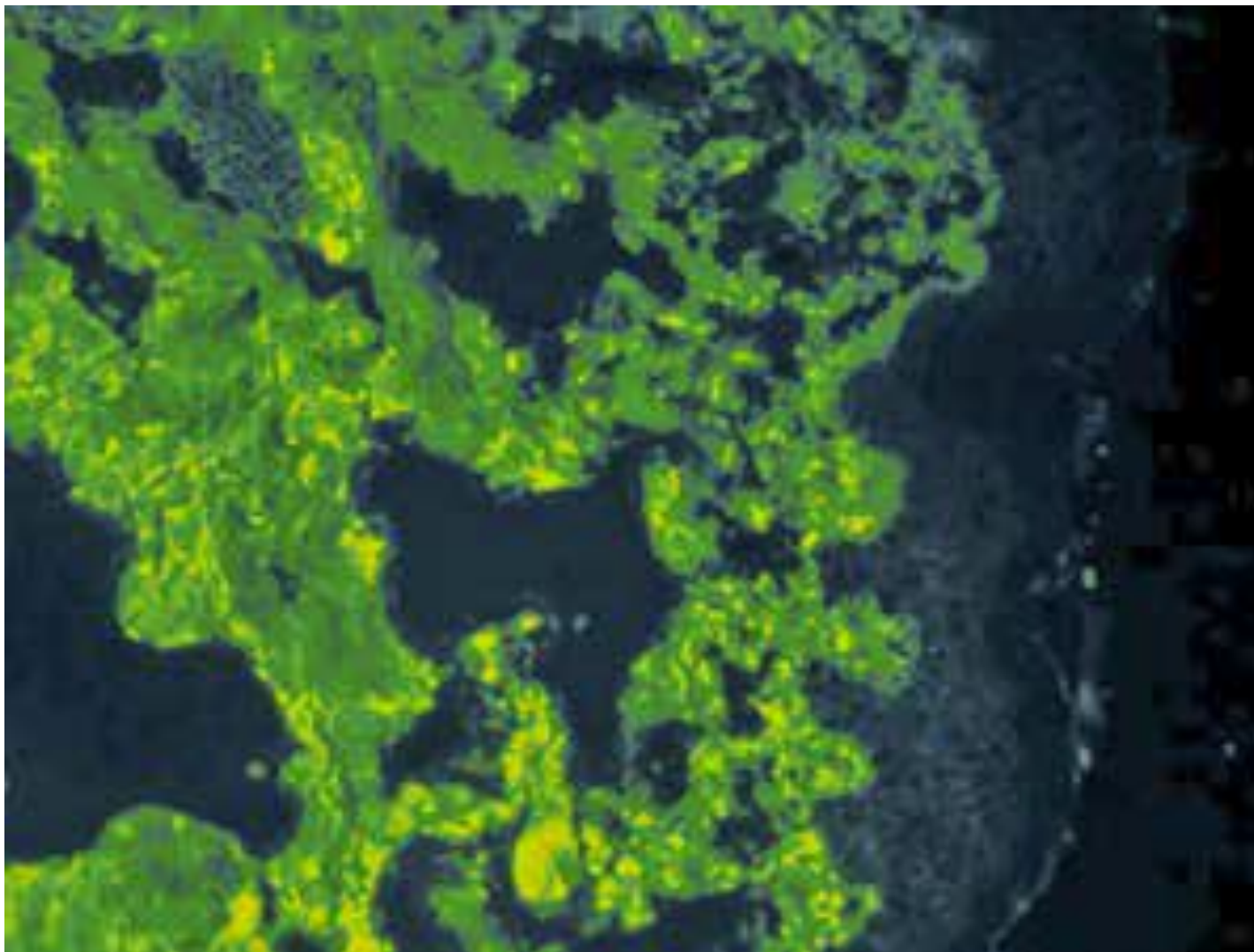
При обследовании на хламидии методом ИФА антитела к белкам теплового шока 60 (HSP60) не выявлены.

В РПГА в крови обнаружены *Anti-Shigella flexneri* в титре 1:200.

При гистологическом исследовании биоптата пораженной кожи: эпидермис с паракератозом, скоплениями нейтрофилов в роговом и верхних отделах шиповатого слоя, акантозом, спонгиозом. В верхних отделах дермы периваскулярные лимфогистиоцитарные инфильтраты.

Заключение: *гистологические изменения могут наблюдаться при синдроме Рейтера и псориазе.*

Иммуноморфологический анализ непораженного участка кожи. Диффузная фиксация IgG (степень 3+) в сетчатом и сосочковом слоях дермы



*Консультация гастроэнтеролога:
постинфекционный колит (*Shigella flexneri*), реактивный артрит.*

*Рекомендовано: колоноскопия с целью
исключения болезни Крона.*

По данным проведенной колоноскопии
патологии толстой кишки не выявлено.

*Консультация офтальмолога (для
исключения заднего увеита,
конъюнктивита, осмотра глазного дна).*

Диагноз: миопия средней степени обоих
глаз.

На рентгенограммах костей таза:
подвздошно-крестцовые сочленения
справа резко сужены, местами не
прослеживаются, сочленовые
поверхности склерозированы. Щели
тазобедренных суставов равномерные,
не суженные.

**Заключение: рентгенологическая
картина асимметричного
(преимущественно
правостороннего) сакроилеита.**

Rg таза в прямой проекции. Двухсторонний асимметричный сакроилеит (справа – III стадии, слева – I стадии)



Консультация ревматолога

Диагноз: реактивный серонегативный артрит экстраартикулярного (энтероколитического) генеза (олигоартрит с поражением отдельных суставов кистей, двухсторонний асимметричный сакроилеит (с асимметрией выраженности изменений: справа III стадии, слева I стадии), дактилит I пальца правой кисти), активность – 1–2-я степень.

Рекомендации: прием нимесулида по 100 мг 2 раза в день (после еды).

На основании данных клинико-лабораторного и физикального обследований выставлен клинический диагноз:

*Реактивный серонегативный артрит
экстраартикулярного (энтероколитического)
генеза (олигоартрит с поражением отдельных
суставов кистей, двухсторонний асимметричный
сacroилеит (с асимметрией выраженности
изменений: справа – III стадии, слева – I стадии),
дактилит I пальца правой кисти), активность 1–2-
й степени.*

*Постинфекционный (*Shigella flexneri*) колит.*

*Кератодермия туловища, конечностей,
псориазиформные высыпания, цирцинарный
уранит, цирцинарный вульвит. Бактериальный
вагиноз.*

*Астено-невротическое состояние. Соматоформная
дисфункция вегетативной нервной системы.*

Проведен первый курс лечения: антигистаминные препараты; противодизентерийная антибактериальная терапия, рекомендованная гастроэнтерологом; витамины группы В; физиотерапия; местная терапия кортикостероидными мазями.

На этом фоне отмечено улучшение – уменьшение инфильтрации, шелушения, частичный регресс бляшек.

Уплотнение высыпаний на коже правого локтя



Значительный регресс высыпаний на коже виска, ушной раковины, заушной области



Заключение

У пациентки Б., которая поступила с подозрением на пустулезный псориаз, имелись псориазиформные высыпания (гистологически неотличимые от псориазических), ониходистрофия, полиартрит. Но в отличие от псориаза в биоптате видимо здоровой кожи были выявлены отложения *IgG* в зоне *сосочкового и сетчатого слоев дермы* (при псориазе они выявляются *только в сосочковом слое*).

Это наряду с обнаружением колита и сывороточных антител к *Shigella flexneri* в титре 1:200 позволило установить диагноз ***постэнтероколитического реактивного артрита***

Клинический пример 2

Случай урогенитального
реактивного артрита
(болезни Рейтера)

Пациент К., 23 года, студент,
подрабатывает барменом.

Обратился с жалобами на:

- наличие высыпаний на коже туловища, конечностей, половом члене
- постоянные боли, утреннюю скованность в суставах, в том числе пальцев стоп
- ограничение подвижности за счет отека в I и II пальцах левой стопы
- изменение ногтей
- похудание.

Считает себя больным в течение 3 лет, когда появились боли в суставах пальцев левой стопы, затем постепенно в течение 3–4 месяцев в левом коленном, левом тазобедренном, правом плечевом суставах, в позвоночнике.

За полгода до этого после случайных половых контактов без презерватива отмечал кратковременный эпизод острого уретрита.

Обращался в поликлинику по месту жительства, методом ПЦР в соскобе из уретры была выявлена *S. trachomatis*.

Лечился у ревматолога с диагнозом «синдром Рейтера» сульфасалазином в течение 6 месяцев, НПВС, 10-дневными курсами антибиотиков группы тетрациклинов, внутрисуставным введением глюкокортикоида (3 инъекции), метотрексатом по 10 мг в неделю с незначительным эффектом.

В дальнейшем заболевание прогрессировало, спустя 1,5 года от его начала стали появляться высыпания на коже.

С диагнозами «пустулезный генерализованный псориаз», «псориатический артрит», «фурункулез» пациент лечился в стационаре по месту жительства и в НИИ ревматологии РАМН, получал метотрексат по 20–30 мг внутримышечно (было проведено 7 туров), внутрисуставные инъекции бетаметазона.

Пустулезные высыпания на этом фоне регрессировали. Однако боли в суставах оставались, возникали новые «псориатические» высыпания, в том числе на коже и слизистой головки полового члена, а также мелкие эрозии на языке.

Появились ограничение подвижности за счет отека в I и II пальцах левой стопы, изменение ногтей. Из-за суставных болей и общей слабости пациент перестал заниматься спортом.

В течение последнего года постоянно принимает НПВС.

За 1,5 года похудел на 10 кг, появились повышенная светочувствительность глаз (слезотечение) и неприятные ощущения в области сердца.

В связи с торпидностью течения заболевания был госпитализирован в отделение дерматовенерологии и дерматоонкологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

При осмотре:

Телосложение нормостеническое. Температура тела 36 °С.

Паховые лимфоузлы (0,5–0,7 см в диаметре) увеличены, при пальпации подвижные, безболезненные.

При аускультации тоны сердца ясные, ритмичные, умеренная тахикардия – частота сердечных сокращений 102 удара в минуту.

Поражение кожи хронического воспалительного характера. Высыпания распространенные, поражена кожа конечностей, туловища, волосистой части головы.

Высыпания мономорфны, представлены бляшками от 2 до 2,5 см в диаметре, неправильной округлой формы, с четкими границами, красного цвета, сливающимися на разгибательных поверхностях голеней и предплечий, а также в паховой области в очаги неправильных очертаний.

Псориазиформные высыпания на коже туловища: красные «рупиоидные» бляшки, на поверхности бляшек – плотные чешуе-корки



Приуроченность псориазиформных высыпаний к очагу хронической инфекции: поражена кожа мошонки, полового члена, промежности.



**«Бленнорейная» кератодермия голеней.
Асимметричная, более выраженная слева
миодистрофия голеней**



«Бленнорейная» кератодермия предплечий



Отмечается ограничение активной и пассивной подвижности (за счет отека) в I и II пальцах левой стопы. Дактилит II пальца левой стопы с вовлечением двух суставов. Кожа над дистальными межфаланговыми суставами имеет синюшно-красный оттенок из-за воспалительной инфильтрации периартикулярных тканей.

Поражение околоногтевых валиков и ногтей пальцев стоп. Ногтевые пластинки желтовато-серого цвета, подногтевой гиперкератоз, участки онихолизиса, ониходистрофии, отторжения ногтевой пластинки.

**Поражение межфаланговых суставов стоп.
«Колбасовидный» II палец левой стопы. Поражение
околоногтевых валиков и ногтей пальцев стоп.**



На коже ствола полового члена – единичные папулы 0,3–0,5 см в диаметре. На слизистой оболочке головки полового члена – вторичная гиперпигментация на месте бывших ксеротических высыпаний. Губки уретры незначительно гиперемированы.

При ректальном пальцевом исследовании – предстательная железа умеренно болезненна при пальпации, асимметрична за счет увеличенной правой доли, срединная борозда сглажена.

Тест умышленной провокации –
положительный (повышение
температуры тела до 37,2 °С на фоне
постоянного приема НПВС).

По данным уретроскопии: хронический
тотальный уретрит, литтреиты,
катаральный колликулит.

При лабораторном обследовании:

Серологический анализ крови на сифилис, ВИЧ и гепатиты В и С – отрицательный

В ОАК: лейкоциты $11 \cdot 10^9$ /л

СОЭ 10 мм/ч

СРБ – отрицательный

При микроскопии секрета

предстательной железы - умеренный лейкоцитоз.

При иммунофенотипировании обнаружен антиген HLA-B27.

ПЦР в соскобе из уретры урогенитальных инфекций не выявила.

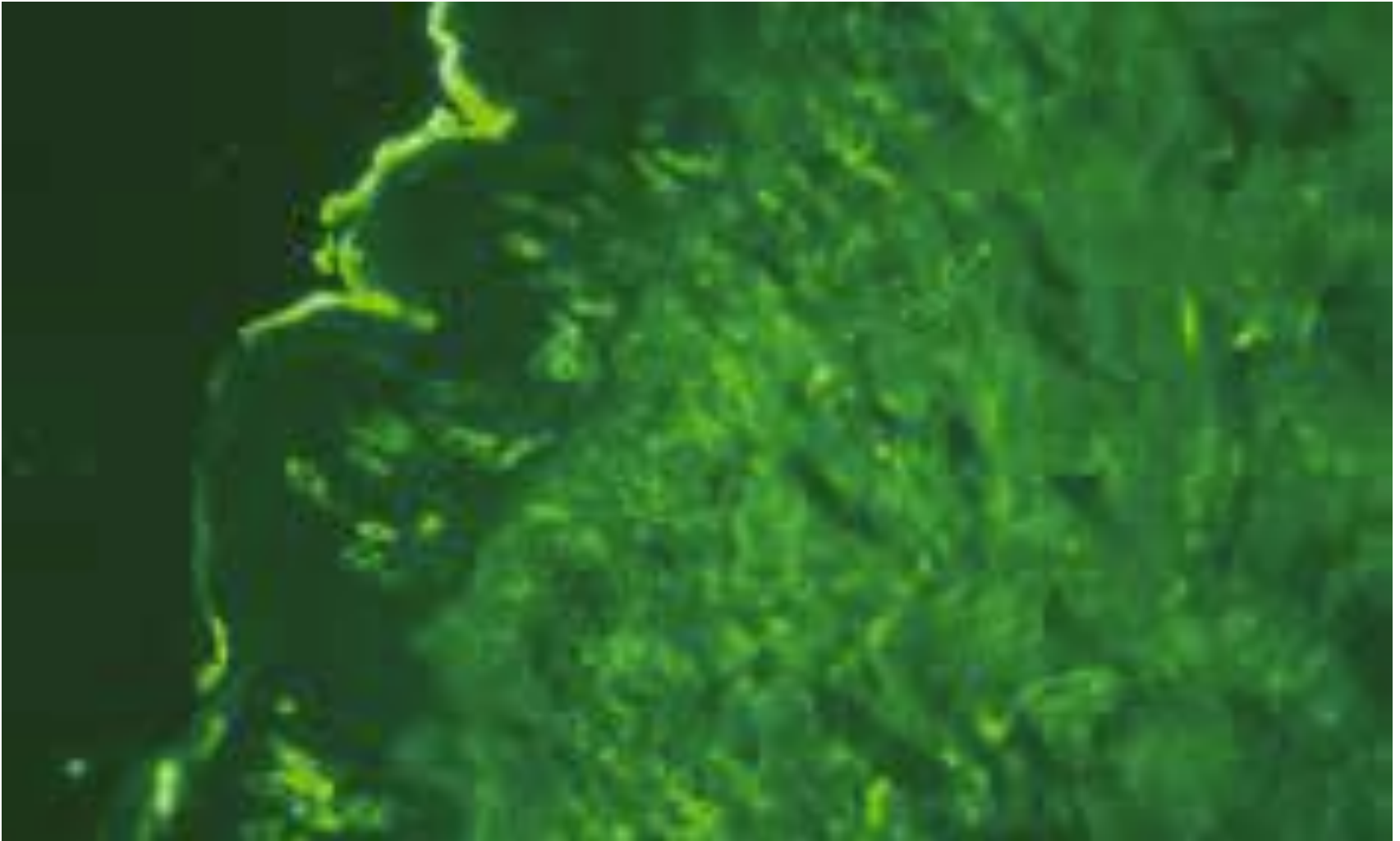
Методом ИФА обнаружен **диагностически значимый титр антител IgG к БТШ-60 *Ch.trachomatis* – 1:100.**

В соскобах с конъюнктивы глаз и задней стенки глотки хламидийная инфекция *методом ПЦР* не выявлена.

Характеристика клеточного и гуморального звеньев иммунитета

Показатель	Норма	Пациент
Субпопуляция лимфоцитов крови, %		
CD3 ⁺ (Т-лимфоциты)	60–75	81,1
CD4 ⁺ (Т-хелперы/индукторы)	35–46	51,5
CD8 ⁺ (Т-супрессоры/цитотоксические)	25–30	41,8
CD20 ⁺ (В-лимфоциты)	5–15	5,9
HLA-DR ⁺ (В-лимфоциты, активированные Т-лимфоциты)	7–15	7,7
CD38 ⁺ (активированные лимфоциты)	24–40	59,7
CD25 ⁺ (α-цепь рецептора интерлейкина-2)	0–5	10,0
CD16 ⁺ (NK-клетки)	10–20	17,4
CD11b ⁺ (C3bi рецептор C3 компонента комплемента)	15–35	20,6
CD50 ⁺ (молекула адгезии)	85–100	97,1
CD45RA ⁺ (В-лимфоциты, Т-лимфоциты, NK-клетки)	45–65	68,9
CD5 ⁺ (Т-лимфоциты)	60–80	80,7
CD7 ⁺ (Т-лимфоциты, NK-клетки)	60–80	89,6
CD71 ⁺ (рецептор трансферрина)	0–5	0,7
CD95 ⁺ (FAS/APO-1 антиген, опосредующий апоптоз)	23–60	79,9
CD4 ⁺ /CD8 ⁺ (иммунорегуляторный индекс)	1,2–2,4	1,23
Иммуноглобулин, МЕ/мл		
IgG	140–150	300
IgA	110–120	500
IgM	150–160	140

Прямая РИФ видимо здоровой кожи. Диффузная фиксация IgG в сетчатом и сосочковом слоях дермы (степень 3+)



Rg таза. Асимметричный сакроилеит (1-й степени – справа, 2–3-й степени – слева) и признаки симфизита



Установлен клинический диагноз:

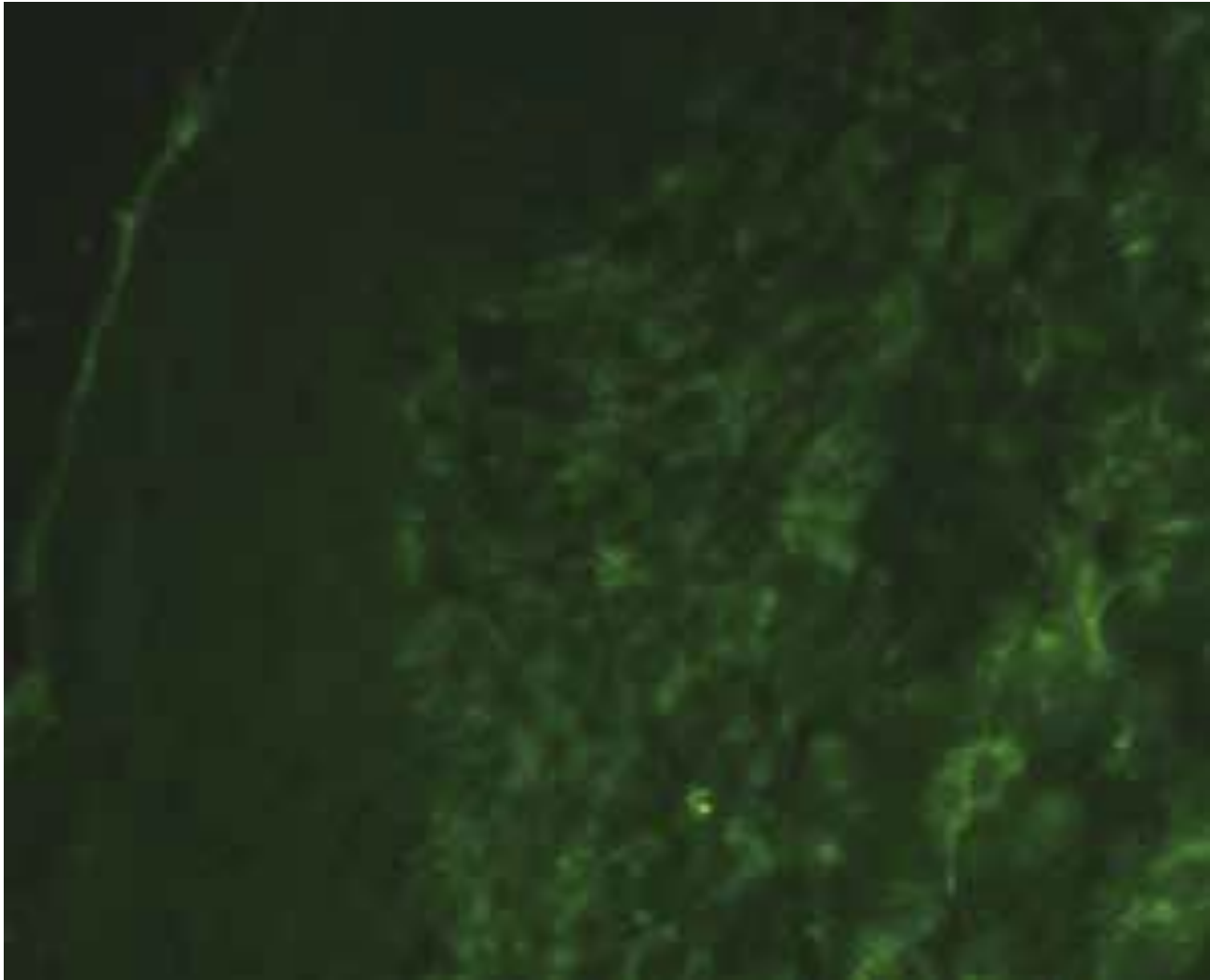
Урогенный реактивный артрит (болезнь Рейтера), II стадия: реактивный артрит (активность 2-й степени, функциональная недостаточность 1-й степени), асимметричный сакроилеит, хронический хламидийный уретропростатит, псориазиформные высыпания, ксеротический баланит, миодистрофия голеней.

Проведено комплексное лечение, включившее:

1. 4 сеанса экстракорпоральной фотохимиотерапии (фотоферез)
2. инъекцию пролонгированного глюкокортикоида (1 мл внутримышечно однократно)
3. противохламидийные антибиотики (пемфлоксацин 5 мл лимфотропно в голень на лидазе, 15 инъекций)
4. сосудистые препараты для улучшения микроциркуляции
5. физиотерапию (КВЧ-терапия)
6. местное лечение (массаж предстательной железы, инстилляции уретры соком каланхоэ с прокаином, туширование семенного бугорка 10% нитратом серебра)
7. НПВС
8. местно кортикостероидные мази в сочетании с 2% салициловой мазью.

На фоне терапии наступило не только клиническое и микробиологическое излечение хронического хламидийного уретропростатита, но и уменьшение отечности пораженных суставов, значительное уменьшение в них болей и утренней скованности.

**Прямая РИФ. Биоптат видимо здоровой кожи.
Незначительная диффузная фиксация IgG в
сетчатом и сосочковом слоях дермы (±)**



Заключение

В представленном случае отражена обычная для таких пациентов история заболевания: половое инфицирование, стертый и малозаметный для заболевшего эпизод острого уретрита, последовательное нарастание симптоматики, безуспешное разрозненное лечение с разнообразными диагнозами (включая псориаз) без санации очага хронической инфекции.