

РЕАКТИВНЫЕ АРТРИТЫ



Д.м.н., профессор Е.А. Беляева

РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ

- это асептическое воспаление суставов, развивающееся в ответ на внесуставную кишечную и урогенитальную инфекцию, часто ассоциированное с HLAB27.

ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА

- ◉ Болеют дети и молодые взрослые (25-40 лет)
- ◉ Соотношение М:Ж = 20:1
- ◉ Продолжительность первичных случаев 3-6 мес., в отдельных ситуациях до 12 мес.
- ◉ Наиболее типичен «лестничный артрит» с вовлечением энтезисов, бурс, фасций, сухожилий
- ◉ Более частые рецидивы характерны для урогенитальных РеА
- ◉ Рецидивы протекают с поражением глаз, кожи, слизистых
- ◉ В 15-50 % случаев РеА приобретает хроническое течение

РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ У ДЕТЕЙ



- Реактивный артрит (РеА) развивается у 5–10% детей, перенесших иерсиниоз,
- у 20% – перенесших диарею, вызванную *Salmonella typhimurium*.
- Чаще болеют мальчики в возрасте 8–12 лет.
- Реактивный артрит, ассоциированный с кишечными инфекциями, развивается в любом возрасте;
- связанный с хламидийной инфекцией – в подростковом у сексуально активных подростков.

ВОЗБУДИТЕЛИ АРТРИТОГЕННЫХ ИНФЕКЦИЙ

- Желудочно-кишечный тракт
 - *Clostridium difficile*
 - *Campylobacter lari*
 - *Chlamydia psittaci*
 - *Chlamydia pneumoniae*
 - *Yersinia*
 - *Salmonella*
 - *Shigella*
 - *Campylobacter jejuni*
- Урогенитальный тракт
 - *Chlamydia trachomatis*
 - *Ureaplasma urealyticum*
 - *Mycoplasma genitalium*
 - *Neisseria gonorrhoeae*

АРТРИТОГЕННЫЕ ФАКТОРЫ ПРИ РЕАКТИВНОМ АРТРИТЕ

- Шигелла Флекснера содержит ген, кодирующий последовательность пептидов, соответствующий молекуле HLA-B27
- Артритогенные штаммы йерсиний способны модулировать процессы клеточной адгезии и инвазии
- Некоторые антигены возбудителей обнаруживают сходство с собственными антигенами макроорганизма (феномен молекулярной мимикрии)

ПАТОГЕНЕЗ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА

- Роль HLA-B27 в патогенезе РеА до конца не изучена. Показано сходство последовательностей аминокислот бактерий и HLA-B27.
- Согласно артритогенной пептидной гипотезе, молекула HLA-B27 связывает бактериальный или собственный антигенный пептид, который затем презентруется цитотоксическим (CD8+) Т-лимфоцитам.
- Взаимодействие (CD8+) Т-лимфоцитов с бактериальными эпитопами приводит к воспалению и повреждению тканей.
- Согласно гипотезе нарушения образования вторичной и третичной структуры белка, в эндоплазматическом ретикулуме накапливаются тяжелые цепи HLA-B27.
- Это приводит к активации ядерного фактора κB и синтезу провоспалительных цитокинов.
- Артритогенная инфекция (*Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*) поражает слизистую оболочку кишечника и реплицируется в полимофно-ядерных лейкоцитах и макрофагах.
- При РеА в клетках синовиальной жидкости и биоптатах синовиальной оболочки определяются компоненты артритогенных бактерий (липополисахарады, ДНК и РНК).

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЙ КАСКАД

- Этиологический фактор (микроорганизм)+ генетическая предрасположенность (HLA-B27)

- Артритогенный пептид (белок теплового шока)

- Активация цитотоксических Т- лимфоцитов (CD8+) + Гиперпродукция цитокинов

- Повреждение синовия + синтез ауто-АТ, образование ЦИК 
- Иммуновоспалительный процесс

КЛИНИЧЕСКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ

- ◉ Интервал после перенесенной инфекции: 1-6 нед.
- ◉ Асимметричный артрит (в дебюте – моно- или олиго-)
- ◉ Осевое поражение преимущественно пальцев стоп (палец –»сосиска»)
- ◉ Багрово-синюшная окраска кожи над суставом (не всегда)
- ◉ Вовлечение околосуставных структур
- ◉ Внесуставные проявления (кожа, слизистые)
- ◉ Спорадическая форма (хламидиоз) и эпидемическая (йерсиниоз, сальмонеллез, шигеллез)

ВАРИАНТЫ ДЕБЮТА

- ⦿ острый артрит с выраженной болью, в ряде случаев с гиперемией кожи над пораженными суставами;
- ⦿ артрит с незначительной или умеренно выраженной болью и отеком суставов в течение нескольких недель;
- ⦿ изолированный энтезит или в сочетании с артритом, теносиновитом
- ⦿ артралгии с последующим развитием артрита.

ПОСТШИГЕЛЛЕЗНЫЙ РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ

- При кишечной инфекции, вызванной *Shigella*, острый период (лихорадка с водянистой диарей или без нее, схваткообразные боли в животе) длится 48–72 ч.
- Артрит развивается через 7–21 день.
- Он характеризуется острым началом, проявляется немигрирующим олигоартритом с поражением коленных и голеностопных суставов продолжительностью от нескольких недель до 3–4 мес.
- Для постановки диагноза РеА необходимы данные, подтверждающие перенесенную инфекцию: выявление агглютининов к *Shigella flexneri* серотипов 2 или 2a и (или) возбудителя в фекалиях.

ПОСТСАЛЬМОНЕЛЛЕЗНЫЙ РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ

- После кишечной инфекции, вызванной *S. typhimurium* или *Salmonella enteritidis*, через 1–3 нед развивается острый олигоартрит с поражением коленных и голеностопных суставов, сопровождающийся субфебрильной температурой.
- Бактериологическое исследование фекалий выявляет возбудителя даже на поздних стадиях болезни;
- Сероконверсия наблюдается у 50% пациентов.

ПОСТЙЕРСИНИОЗНЫЙ РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ

- Кишечная инфекция, вызванная *Yersinia enterocolitica*, у детей раннего возраста обычно протекает в форме гастроэнтерита;
- у детей старше 5 лет – в псевдоаппендикулярной форме (синдром правой подвздошной области).
- У 1/3 больных артрит может длиться от 3 до 22 мес (в среднем 6,5 мес).
- У взрослых типична узловатая эритема
- HLA-B27 выявляется у 85% заболевших.

ХЛАМИДИЙНЫЙ РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ

- Урогенитальная инфекция, вызванная *Chlamydia trachomatis*, **как правило, протекает бессимптомно**, но может сопровождаться дизурией, частым мочеиспусканием, выделениями из уретры и (или) влагалища.
- В редких случаях РеА развивается после перенесенной респираторной инфекции, обусловленной *C. pneumoniae*.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Поражаются, как правило, **коленные и голеностопные суставы**, реже – метатарзофаланговые, проксимальные и дистальные межфаланговые суставы стоп.
- В процесс вовлекаются 2 или 3 сустава одного или более пальцев, развиваются теносиновит и бурсит.
- У пациентов, перенесших иерсиниоз или сальмонеллез, могут поражаться мелкие суставы кистей рук.
- В периферических суставах выражены экссудативные проявления; пролиферативный синовит наблюдается редко.
- Могут развиваться воспалительные явления в суставах осевого скелета (до 30 %) и сопровождаться болью в спине, крестцово-подвздошных сочленениях, скованностью и нарушением функции в шейном и поясничном отделах позвоночника.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



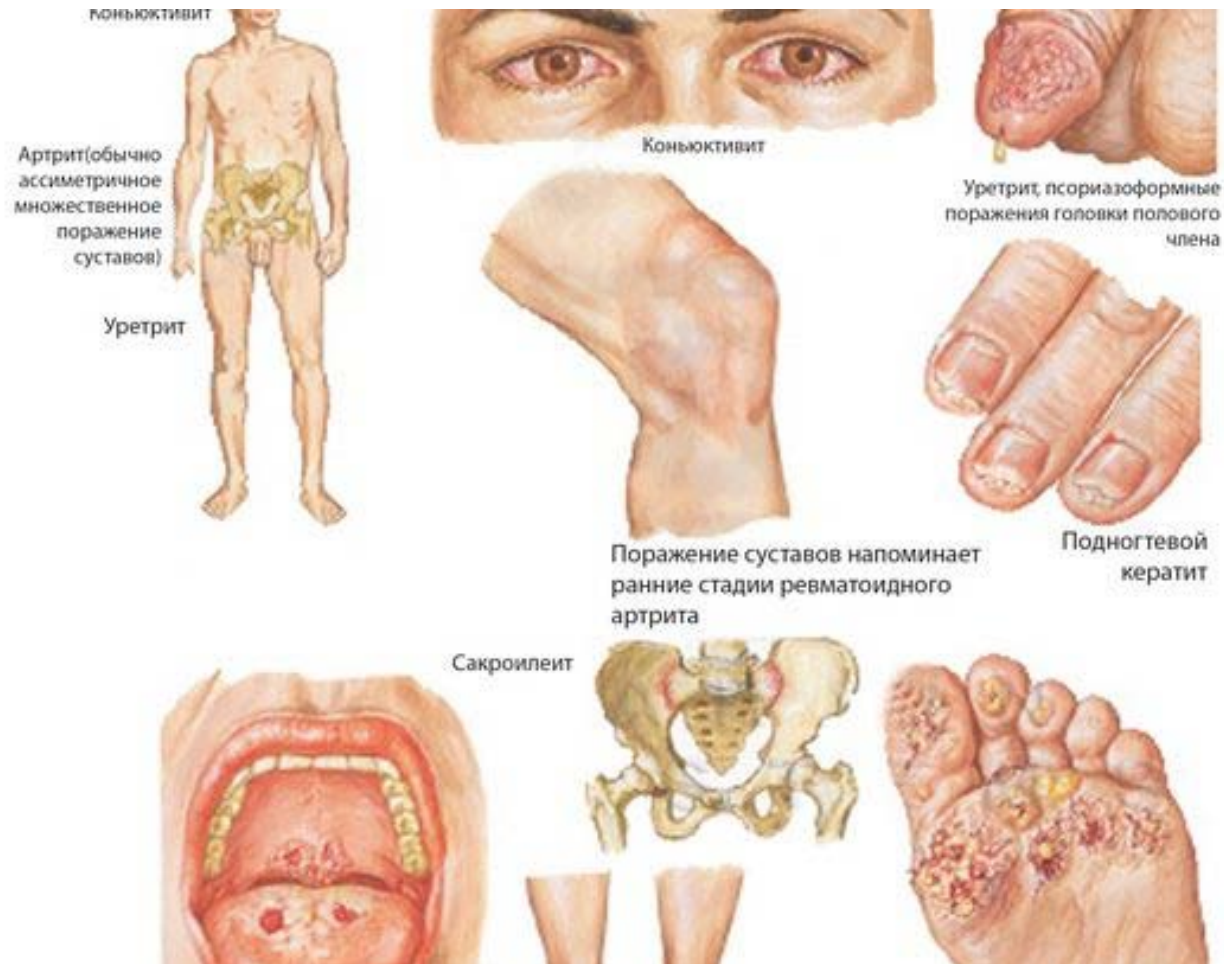
ВНЕСУСТАВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- У носителей HLA-B27 развиваются иридоциклит и классическая триада симптомов: артрит, конъюнктивит, уретрит.
- В остром периоде РеА наблюдаются лихорадка, снижение массы тела, слабость, мышечная слабость, которые могут сочетаться с полиартралгией, миалгией и утренней скованностью в пораженных суставах.

ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК И КОЖИ

- Сочетаются с артритом и развиваются в остром периоде болезни.
- Поражение слизистых оболочек проявляется безболезненными бессимптомными неглубокими язвами на слизистой оболочке полости рта; в ряде случаев – афтозным стоматитом.
- Возможен глоссит
- Уретрит, цервицит (у детей развиваются редко, преимущественно у сексуально активных подростков и взрослых с РеА хламидийной этиологии).

КЛИНИЧЕСКИЙ СПЕКТР



ПОРАЖЕНИЕ КОЖИ

- Проявляется узловатой эритемой (чаще при иерсиниозном РеА),
- баланопоститом, кольцевидным баланитом
- Кератодермия при РеА клинически и гистологически схожая с псориазом - кератодермия бленноррагика
- Гиперкератоз ногтей (в том числе подногтевой), ониходистрофия, кератолизис

КЕРАТОДЕРМИЯ



Кератодермические псориазоподобные высыпания на ладонях у больного РеА



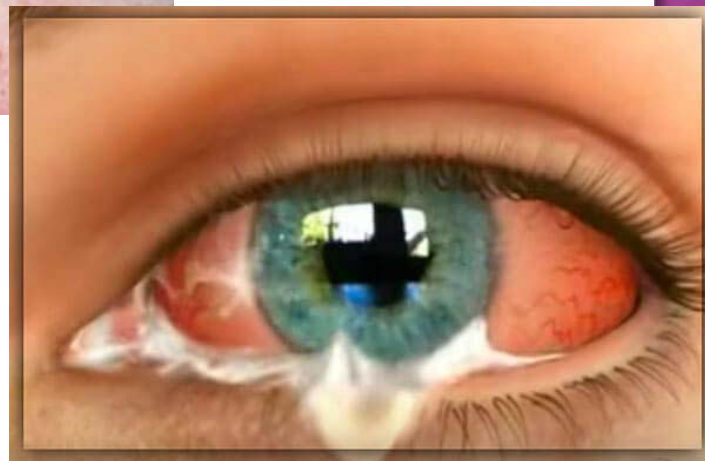
ОНИХОЛИЗИС И ПОДНОГТЕВАЯ КЕРАТОДЕРМИЯ



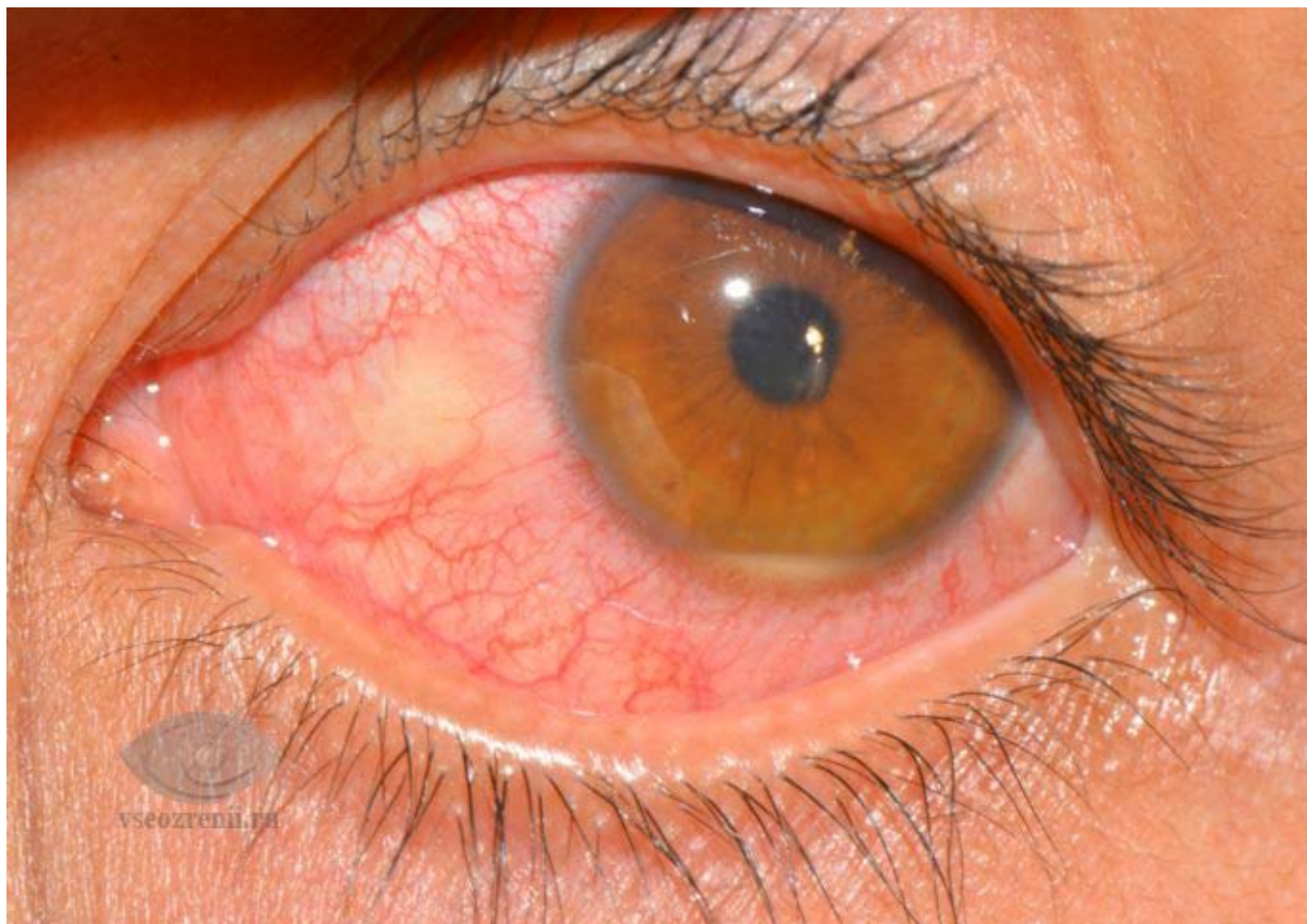
ПОРАЖЕНИЕ ГЛАЗ

- ◉ У 2/3 больных в дебюте заболевания развивается конъюнктивит.
- ◉ При иерсиниозном РеА он может быть гнойным, течение – тяжелое.
- ◉ Также развиваются острый иридоциклит и передний увеит (до 5 % слепоты).
- ◉ Для острого иридоциклита характерны острое течение, наличие клеток в передней камере глаза, мелкие преципитаты в роговице, клетки в стекловидном теле, фибринозный экссудат, задние синехии, отек желтого пятна.
- ◉ Острый иридоциклит может быть одно- и двусторонним.
- ◉ Острый передний увеит чаще наблюдается при РеА, ассоциированном с *S. typhimurium*.

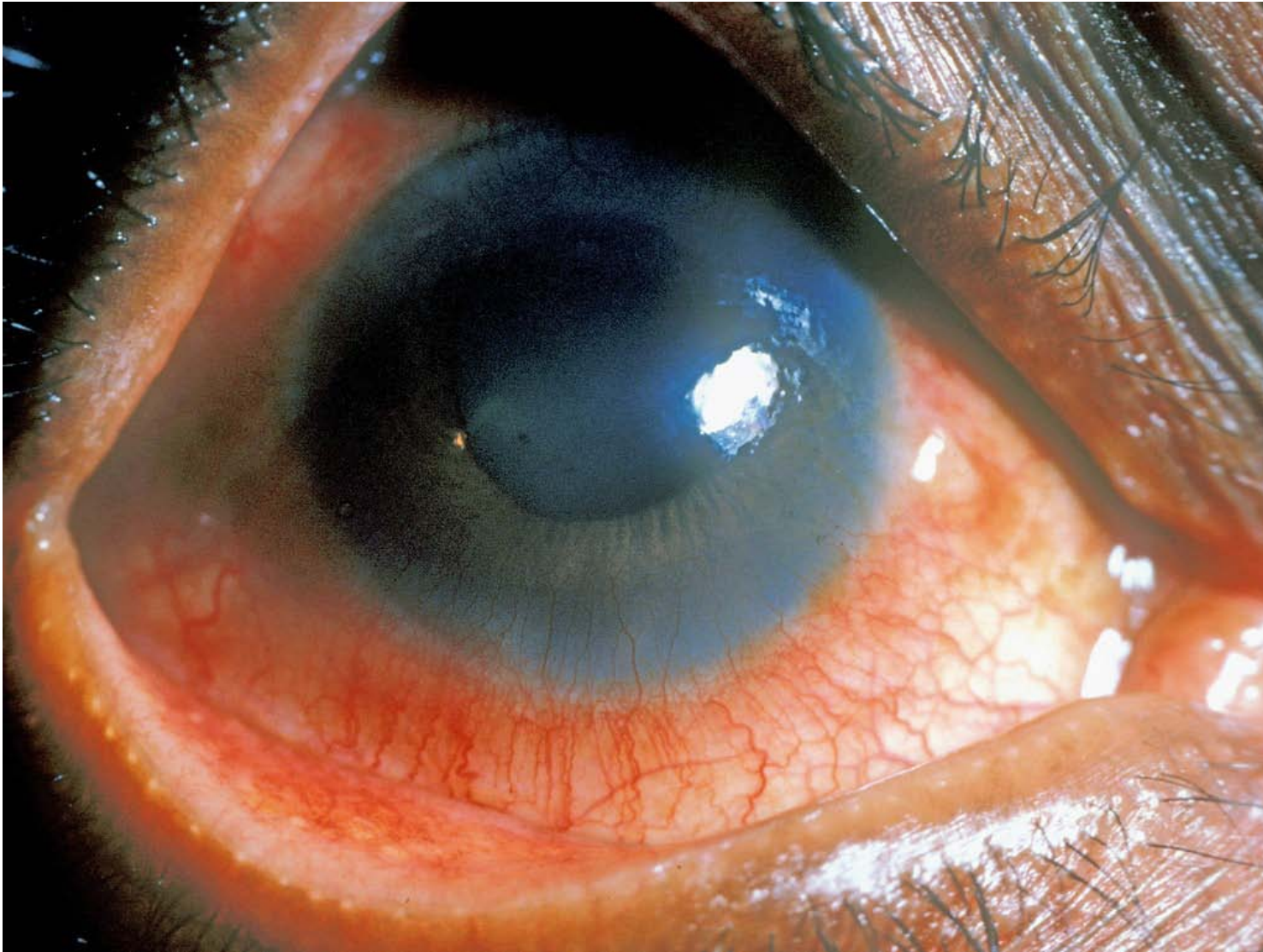
КЕРАТОКОНЪЮНКТИВИТ



ИРИДОЦИКЛИТ



УВЕИТ



МОЧЕПОЛОВЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- Простатит
- Сальпингит
- Геморрагический цистит
- Вульвовагинит
- Цервицит

ПОРАЖЕНИЯ ССС

- ⦿ Блокады сердца (1%)
- ⦿ Аортит (1%)
- ⦿ Аортальная недостаточность
- ⦿ Перикардит

ДРУГИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

- ⦿ Нейропатия (периферических и черепных нервов)
- ⦿ Амилоидоз
- ⦿ Ig A-ассоциированная нефропатия

КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ КРОВИ

- В ранней воспалительной фазе – небольшое снижение уровня гемоглобина, гематокрита, умеренный лейкоцитоз и нейтрофилез, тромбоцитоз, повышение СОЭ.
- У пациентов с тяжелым течением РеА (с полиартритом, полиэнтеритом, лихорадкой, потерей массы тела, слабостью, мукозитом или дерматитом) – выраженная
- гипохромная анемия (80–100 г/л),
- тромбоцитоз ($> 400 \cdot 10^9/\text{л}$),
- значительное повышение СОЭ.

БИОХИМИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КРОВИ

- ⊙ Повышение содержания СРБ;
- ⊙ РФ, АНФ – отрицательные;
- ⊙ высокие титры антител классов IgA, IgM к возбудителям артритогенных инфекций.
- ⊙ Для диагностики инфекций, вызванных *Salmonella* или *Yersinia*, целесообразно проведение тестов, основанных на гемагглютинации (РНГА диагност. титр 1:200).
- ⊙ ПЦР-диагностика
- ⊙ Культуральные методы

СИНОВИАЛЬНАЯ ЖИДКОСТЬ

- Пониженная вязкость
- Цитоз от 5000 до 50 000 кл/мм³
- Преобладают нейтрофилы
- Типично наличие вакуолизированных макрофагов

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- ⦿ **УЗИ суставов:** утолщение синовиальной оболочки и связок, накопление синовиальной жидкости в полости сустава и в суставной сумке.
- ⦿ **Рентгенография.** На ранних стадиях выявляются неспецифический отек мягких тканей, экстраартикулярная остеопения, реже – незначительная периостальная неровность в области прикрепления связок к костям.
- ⦿ При тяжелом синовите – субхондральные кисты, эрозии (при хроническом течении) в тазобедренных, проксимальных и дистальных межфаланговых суставах кистей и стоп, реже – в лучезапястных суставах.
- ⦿ Остеопения в костях стопы; эрозии и выраженная пролиферация кости – формирование «шпор» в области прикрепления связок к костям (бугор пяточной кости, ладьевидная кость, большой вертел бедренной кости (*greater trochanter*), седалищная кость);
- ⦿ острые и хронические воспалительные изменения в крестцово-подвздошных сочленениях.
- ⦿ **МРТ.** Выявляются воспалительный отек кости и синовиальной мембраны;

САКРОИЛИИТ, СПОНДИЛИТ И АРТРИТ ПРИ РЕАКТИВНОМ АРТРИТЕ

- Не бывает одностороннего сакроилиита без периферического артрита
- Частота сакроилиита до 25 %
- Частота анкилоза позвоночника до 25 %
- Синдесмофиты по форме аналогичны таковым при ПсА («ручка от чашки»)
- Типичны периоститы и кальцификация сухожилий
- Эрозии чаще встречаются в плюсне-фаланговых суставах

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА [ПО С. SELMI, M.E. GERSHWIN, 2014]

Основные критерии

1. Артрит, имеющий 2 из 3 следующих признаков:

- асимметричный
- моно- или олигоартрит
- поражение суставов нижних конечностей

2. Предшествующая инфекция, сопровождавшаяся 1 из 2 перечисленных признаков:

- энтерит (определяется как эпизод диареи продолжительностью не менее 1 дня, развившийся в сроки от 3 дней до 6 нед до начала артрита)
- уретрит (определяется как эпизод дизурии или выделений из уретры или влагалища продолжительностью не менее 1 дня развившийся в сроки от 3-х дней до 6 нед до начала артрита)

Дополнительные критерии

По меньшей мере один из перечисленных:

- 1. Данные лабораторных исследований признаков, подтверждающие инфекцию:
 - положительная лигазная реакция мочи или соскоб из уретры/шейки матки (влагалища) на *C. trachomatis*
 - положительное бактериологическое исследование фекалий на артритогенные кишечные инфекции
- 2. Данные, подтверждающие наличие инфекции в синовиальной оболочке (иммуногистологическое исследование или ПЦР на *Chlamydia*)

Достоверный диагноз РеА можно установить при наличии обоих основных критериев и подтверждающего его дополнительного критерия.

Диагноз вероятного РеА устанавливается при наличии обоих больших и отсутствии подтверждающего его дополнительного критерия или при наличии одного большого и одного или более дополнительных критериев.

Идентификация триггерной инфекции необходима.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ У ДЕТЕЙ НЕОБХОДИМО ПРОВОДИТЬ СО СЛЕДУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

- вирусный артрит,
- постстрептококковый артрит,
- септический артрит,
- туберкулез,
- гонококковая артропатия,
- болезнь Лайма,
- ювенильный идиопатический артрит,
- артропатии, ассоциированные с ВЗК,
- SAPHO-синдром,
- болезнь Кавасаки,
- боли роста,
- болезнь Пертеса,
- болезнь Осгуда-Шлаттера,
- идиопатические болевые синдромы (фибромиалгия, рефлекторная симпатическая дистрофия).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ РЕАКТИВНОГО И ГОНОКОККОВОГО АРТРИТА

Признак	РеА	Гонококковый артрит
Пол	М	Ж
Возраст	20-40 лет	Разный. Чаще 20-40
Мигрирующие артралгии	-	+
Артрит	Нижние конечности	Верхние конечности, коленные суставы
Энтезит	+	-
Спондилит	+	-
Теносиновит	+	-
Дактилит	+	-
Уретрит	+	+
Язвы в полости рта	+	-
Кожные признаки	Кератодермия, баланит	пустулы
Посев	-	+(до 50%)
HLA-B27	+ (до 80 %)	Как в популяции
Увеит	+	-
Чувств.к пенициллину	-	+

ЛЕЧЕНИЕ

- ⊙ НПВП
- ⊙ Локальные и системные ГКС (30-60 мг на старте)
- ⊙ Доксициклин при хламидиозе не менее 4-х недель, до 12 нед., в отдельных случаях до 6 мес.
- ⊙ Азитромицин 1 г+ ципрофлоксацином 750 мг в дебюте сальмонеллеза, шигеллеза, кампилобактериоза и йерсиниоза может предотвратить РеА.

ЛЕЧЕНИЕ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

- ◉ **Сложная задача!!!**
- ◉ Хламидии – Гр(-)-кокки: 2 формы: ретикулярные (метаболически активные) и элементарные тельца (внеклеточные спящие формы)
- ◉ Неадекватная а/б терапия превращает ретикулярные тельца в протопласты (L-формы), **нечувствительные к а/б!**
- ◉ Наличие протопластов – основная причина персистирующей инфекции
- ◉ Эффективны: тетрациклины, макролиды, фторхинолоны
- ◉ Обязательно лечение полового партнера!

ЛЕЧЕНИЕ БПВП

- ⦿ Показания: хроническое и рефрактерное течение
- ⦿ Оценка эффекта через 6-8 недель
- ⦿ Сульфасалазин (наиболее эффективен при назначении в первые 3 мес. заболевания) – при отсутствии эффекта через 12 нед. дальнейшее применение нецелесообразно! При плохой переносимости допустимо снижение дозы до 1-1,5 г/сут!
- ⦿ Метотрексат при иридоциклите и кератодермии (низкие дозы переключают синтез цитокинов с Th 1 (ФНО, ИЛ-2) на Th 2 (ИЛ-10), угнетают миграцию моноцитов в очаг)
- ⦿ Азатиоприн 150-100 мг в сут. (угнетает синтез РНК и ДНК в пролиферирующих моноцитах и лимфоцитах)
- ⦿ Возможно назначение и-ФНО!

ЛЕЧЕНИЕ КЕРАТОДЕРМИИ

- ◉ Локальные ГКС
- ◉ Кератолитическая терапия:
 - ◉ керасал,
 - ◉ кератолан,
 - ◉ кремы с мочевиной,
 - ◉ колломак (с бензойной и молочной кислотой),
 - ◉ бенсалитин (бензойная и салициловая кислота)

РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ И ВИЧ ИНФЕКЦИЯ

- РеА может быть первым проявлением ВИЧ
- При первичной диагностике РеА необходимо исследование на ВИЧ и гепатиты

ФАКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА ПРИ РЕАКТИВНЫХ АРТРИТАХ

- Реинфицирование
- Мужской пол
- Коксит
- СОЭ более 30 мм/ч
- Дактилит
- Плохой ответ на НПВП
- HLA-B27
- Талалгия

НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКАЯ СПОНДИЛОАРТРОПАТИЯ - ЧТО ЭТО?

- ⦿ Патология, не соответствующая критериям РеА и ПсА
- ⦿ Асимметричный артрит нижних конечностей или энтезит или дактилит +один из признаков: HLA-B27, мочеполовая и кишечная инфекция, псориаз, ВЗК, сакроилиит на МРТ.
- ⦿ Асимметричный артрит нижних конечностей или энтезит или дактилит +2 признака из : артрит, энтезит, дактилит, воспалительная боль в спине, семейный анамнез

ОШИБКИ

- Опрометчиво диагностировать РеА у лиц старше 40-45 лет с болями в суставах н/к
- Диагностировать РеА после воздушно-капельной инфекции
- Диагностировать РеА при поражении суставов без энтезитов, бурситов. Теносиновитов
- Не проводить этиологическую диагностику после кишечной или урогенитальной инфекции
- Не лечить полового партнера при мочеполовой инфекции

ОШИБКИ

- Не исследовать HLA-B27
- Не проводить дифференциальный диагноз с другими серонегативными артритами
- Назначать длительную а/б терапию с энтероколитическим РеА
- Проводить короткие курсы а/б терапии (менее 30 дней) при хламидийной инфекции
- Назначать пенициллины и цефалоспорины при хламидиозе

ОШИБКИ

- Не проводить эвакуацию синовиальной жидкости из суставов при большом объеме выпота с последующим введением ГКС
- Назначать иммуносупрессанты до проведения полного курса а/б терапии при хламидийной инфекции
- Не назначать СС и другие БПВП при длительности РеА более 3-х месяцев с высокой клинико-иммунологической активностью и системными поражениями
- Назначать БПВП на срок менее 6 мес.

ИСТОЧНИКИ ИНФОРМАЦИИ

- 1. Ревматические болезни под ред. В.А. Насоновой. – М.: Медицина, 1997. – 520 с.
- 2. Ревматические заболевания в 3 т. Под ред. Дж. Х. Клиппела и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 336 с.
- 3. Ревматология: национальное руководство/под.ред. Е.л. Насонова, В.А. Насоновой – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
- 4. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: рук.для практикующих врачей/ В.А. Насонова и др. – М.: Литтерра, 2003. – 507 с.
- 5. Диагностика и лечение в ревматологии. Проблемный подход/Кевин Пайл, Ли Кеннеди. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 306 с.
- 6. Российские клинические рекомендации. Ревматология/под ред. Е.л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 – 464 с.
- 7. Ревматология: фармакотерапия без ошибок/под ред. В.А. Мазурова, О.М. Лесняк. – Е-НОТО, 2017 – 528 с.
- 8. Биологическая терапия в ревматологии/Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина. – 3-е изд. – Мю:Практическая медицина, 2015 – 336 с.
- 9. Секреты ревматологии/под ред. Стерлинга Дж. Уэста – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 780 с.
- 10. М.Затуروفф. Симптомы внутренних болезней. – Практика, 1997. – 439 с.