

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ РЕАКТИВНЫХ АРТРИТОВ

В статье обсуждаются особенности клинических проявлений реактивных артритов, проблемы диагностики и лечения этой группы заболеваний. Подчеркивается роль рациональной антибактериальной терапии в лечении разных форм реактивных артритов.

Ключевые слова: реактивный артрит, урогенитальный артрит, постэнтероколитический артрит, цитрофлуксацин

Реактивные артриты (РеА) представляют собой негнойные «стерильные» воспалительные заболевания опорно-двигательного аппарата, индуцированные инфекцией, которая не выявляется обычными микробиологическими методами. При этом очаг инфекции располагается вне сустава, прежде всего в урогенитальном тракте или кишечнике. РеА входит в группу серонегативных спондилоартритов и полностью соответствует критериям Европейской группы по изучению спондилоартритов (ESSG) [1].

Термин *реактивный артрит* был введен в литературу финскими ревматологами в 1970-х гг. для обозначения артритов, развивающихся после перенесенной иерсиниозной инфекции. Реактивными артритами предлагали называть воспалительные заболевания суставов, которые возникают непосредственно после перенесенной экстраартикулярной инфекции, причем подразумевалось, что ни микроорганизмы, ни их антигены не обнаруживаются в полости сустава. Позже эта точка зрения была отвергнута. Допускалось, однако, что по мере совершенствования методов исследований последнее утверждение, возможно, будет пересмотрено. Действительно, вскоре появились первые сообщения о том, что при реактивных артритах, ассоциированных с хламидийной инфекцией, этот микроорганизм может быть обнаружен не только в урогенитальном тракте, но и в полости сустава. В изучении этого вопроса приоритетную роль сыграли исследования отечественных ученых Э.Р. Агабаевой и А.А. Шаткина [2].

Эпидемиологические исследования при РеА ограничены, что связано с отсутствием унифицированных диагностических критериев, трудностью обследования этой группы больных и нередко асимптоматическим течением триггерной инфекции. Заболеваемость РеА составляет 4,6–5,0 случая на 100 тыс. населения. Пик развития РеА приходится на третью декаду жизни. Соотношение заболеваемости среди мужчин и женщин колеблется от 25 : 1 до 6 : 1 [3]. Урогенитальная форма существенно чаще встречается у мужчин, в то время как энтероколитическая – одинаково часто у мужчин и женщин. Приблизительно у 1–3% больных с хламидийным уретритом развивается воспалительное заболевание суставов и примерно в 50% случаев РеА являются хламидий-индуциро-

ванными. С другой стороны, кишечные инфекции, вызываемые грамотрицательными микроорганизмами, приводят к развитию РеА в 1–15% случаев [4]. В некоторых регионах РеА, ассоциированные с кишечной инфекцией, встречаются чаще по сравнению с РеА, ассоциированными с мочеполовой инфекцией.

К общим признакам РеА относят молодой возраст больного (до 30–40 лет), хронологическую взаимосвязь развития артрита с предшествующей диареей, конъюнктивитом или уретритом, острое начало заболевания, ограниченное число пораженных суставов (моно- и олигоартрит, хотя возможен и полиартрит), асимметричность поражения суставов и осевого скелета, вовлечение сухожильно-связочных структур, наличие признаков системного воспаления (кожа, слизистые оболочки, внутренние органы, глаза), серонегативность по ревматоидному фактору. Для РеА характерно относительно доброкачественное течение заболевания с полным обратным развитием воспаления, но в ряде случаев наблюдаются рецидивы и хронизация патологического процесса. Помимо этого, РеА характеризуются наличием бактериологических или серологических доказательств инфекции, наличием HLA-B27 или агрегацией случаев серонегативных спондилоартритов в семье.

О роли инфекции в развитии РеА свидетельствуют диссеминация инфекции из очагов инфицирования в суставы или другие органы, фагоцитоз микроорганизмов макрофагами и дендритными клетками, персистенция триггерных микроорганизмов и их антигенов в синовиальной оболочке и суставной жидкости, а также идентификация жизнеспособных микроорганизмов, способных к делению [2, 5]. Участие инфекции в реализации РеА находит свое подтверждение в выявлении антител к хламидийной и кишечной инфекции, частом обнаружении воспалительных изменений в кишечнике или урогенитальной сфере и их связи с обострением или хронизацией суставного процесса, а также положительном (хотя и не всегда отчетливо выраженном) эффекте антибиотиков в предупреждении и лечении артрита.

Одним из основных предрасполагающих факторов развития РеА является антиген HLA-B27, который выявляется у 50–80% больных. Он повышает восприимчивость организма к артритогенным микроорганизмам, определяет характер течения заболевания и способствует персистенции триггерного инфекционного агента. В этом плане имеет значение и

Рисунок 1. Хламидийная инфекция



неадекватный, генетически обусловленный ответ CD4+Т-лимфоцитов на инфекцию, особенности продукции провоспалительных цитокинов, недостаточная элиминация микроорганизмов и их антигенов из полости сустава, предыдущая экспозиция микробных антигенов.

Для объяснения патогенетической значимости антигена HLA-B27 выдвинуто несколько гипотез: 1) HLA-B27 является рецептором для микроорганизмов и способствует их диссеминации в различные ткани организма; 2) HLA-B27 участвует в клеточных реакциях, связывая пептиды микробных клеток и представляя их цитотоксическим Т-лимфоцитам; 3) теория микробной мимикрии, согласно которой имеются общие перекрестно-реагирующие антигены между пептидами микроорганизмов, пептидами HLA-B27 и тканями организма, в результате чего иммунный ответ направлен как против внешнего агента, так и против собственных тканей.

Инфекционные агенты, являющиеся триггерным фактором при РеА, подразделяются на определенные и возможные [4]. К первым относятся *Chlamydia trachomatis*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Campylobacter jejuni* и *Shigella flexneri*, а ко вторым – *Clostridium difficile*, *Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*. Следует отметить, что если к истинным РеА относятся заболевания опорно-двигательного аппарата, индуцированные только урогенитальной и кишечной инфекцией, то РеА в широком понимании могут развиваться как реакция на многие инфекционные агенты, в частности вирусные, бактериальные, спирохетозные. Например, хорошо известно, что β-гемолитический стрептококк группы А индуцирует развитие постстрептококкового артрита, который имеет много общего с классическими РеА. Однако постстрептококковый артрит не квалифицируется как РеА, к которым относятся только заболевания, ассоциированные с HLA-B27 и входящие в группу спондилоартритов/спондилоартропатий.

Chlamydia trachomatis – одна из наиболее распространенных инфекций человека (рис. 1). Она является облигатным внутриклеточным грамотрицательным патогеном и выступает в качестве основного триггерного фактора реактивных артритов, ассоциированных с мочеполовой инфекцией [1]. Хламидийная инфекция передается половым путем, часто протекает со стертой клинической картиной, встречается в

2–6 раз чаще, чем гонорея, и нередко активизируется под влиянием другой урогенитальной или кишечной инфекции. С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), используемой для идентификации микробных антигенов в различных биологических средах, было показано, что в синовиальной жидкости и синовиальной оболочке больных РеА в большом числе случаев (до 75%) присутствуют ДНК и/или РНК *Ch. trachomatis*.

Существуют 2 основные формы РеА – урогенитальная и постэнтероколитическая (энтерогенная). Кроме того, выделяют 2 варианта течения – спорадический и эпидемический. Спорадический вариант обычно наблюдается при урогенной форме РеА, а эпидемический – при постэнтероколитической. Этот вариант встречается в закрытых коллективах (например, в молодежных лагерях или армейских подразделениях), обычно возникает в летнее время и связан с нарушением санитарно-гигиенических условий. При РеА выделяют также характер течения заболевания, а именно острое (при длительности заболевания до 6 мес.), затяжное (от 6 до 12 мес.) и хроническое (более 12 мес.). Характер течения четко ассоциируется с симптоматикой заболевания и имеет прямое отношение к объему терапевтических мероприятий. Целесообразно выделять также характер процесса (первичный, возвратный и первично-хронический).

РеА характеризуются вовлечением в патологический процесс многих органов и систем организма, при этом основными мишенями являются суставы конечностей, крестцово-подвздошные суставы и позвоночник, энтезы, слизистые оболочки, кожа, глаза, т. е. те же ткани и структуры, что и при других спондилоартритах. Однако клиническая картина при этом заболевании имеет свои особенности как по выраженности отдельных симптомов, так и по частоте (табл. 1) [3, 6, 7].

Существенных отличий в клинических проявлениях постэнтероколитической и урогенитальной форм не наблюдается. Заболевание начинается после кишечной или урогенитальной инфекции, при этом период от ее начала до

Таблица 1. Клинические проявления реактивных артритов

Общие симптомы	Лихорадка, недомогание, слабость
Опорно-двигательный аппарат	Артралгия, артрит
	Энтезопатия, тендинит, теносиновит
	Сacroилеит, спондилит
Кожа и слизистые оболочки	Кератодермия, ладонно-подошвенный гиперкератоз, псориазоподобные высыпания
	Дистрофия ногтей
	Поражение слизистой полости рта
Урогенитальные проявления	Цирцинарный баланит, стерильный уретрит или цистит, простатит
Кишечные проявления	Воспаление кишечника
Глазные проявления	Стерильный конъюнктивит, ирит, эписклерит, кератит
Висцеральные проявления	Аортит, кардит, нефрит

появления первых симптомов артрита занимает от 3 дней до 1,5–2 мес.

При остром течении заболевания (первые 6 мес. заболевания) более чем у 85% больных наблюдается заинтересованность ограниченного числа суставов по типу моно-, олиго- или пауциартрита, что встречается и при других вариантах течения РеА. Характерна асимметричность поражения суставов – примерно у 80% больных. Наиболее часто поражаются суставы нижних конечностей, прежде всего стоп. Такая локализация артрита и артралгий наблюдается у всех больных, при этом в процесс вовлекаются чаще всего плюснефаланговые и голеностопные суставы, а также суставы предплюсны, реже – коленные. Следует отметить, что почти в половине случаев отмечается артрит суставов 1-го пальца стопы, что является диагнозом исключения для ревматоидного артрита. Тазобедренные суставы обычно интактны. Воспаление суставов верхних конечностей встречается крайне редко, и только в начале заболевания. У больных наблюдается ограничение подвижности пораженных суставов и утренняя скованность.

РеА может дебютировать синдромом SEA (серонегативная энтезопатическая артропатия), для которого характерны сосискообразные пальцы, тендиниты, периоститы и шпоры, эрозии в области энтезисов, асимметричный сакроилеит, серонегативность по ревматоидному фактору и ассоциация с HLA-B27. Выраженные энтезиты и дактилиты чаще встречаются при остром течении заболевания, но могут наблюдаться и в продвинутой стадии. Они проявляются сосискообразной деформацией пальцев стоп (у 49,0% больных) и подпяточным бурситом (20,5%). У каждого пятого больного развивается ахиллобурсит, причем более выраженный, чем при других заболеваниях. Стойкие синовиты и/или энтезиты существенно чаще встречаются у больных с урогенным РеА, чем энтерогенным.

Энтезиты чаще локализуются в области прикрепления ахиллового сухожилия или плантарной фасции к пяточной кости, хотя нередко наблюдается заинтересованность лонного сочленения, седалищного бугра, больших вертелов бедренной кости [2]. Поражение энтезисов наблюдается и в осевом скелете с вовлечением связочного аппарата межпозвонковых дисков, соединения рукоятки с телом грудины и области прикрепления связок к остистым отросткам (рис. 2).

Энтезиты сопровождаются болью воспалительного характера, припухлостью и покраснением области поражения. Воспаление связочного аппарата стопы ведет к ее деформации и плоскостопию. При РеА нередко наблюдаются и дактилиты, или

сосискообразные пальцы, – типичное проявление многих спондилоартропатий. Существенно чаще наблюдается сосискообразная деформация пальцев стоп, чем пальцев кистей. В основе развития дактилита лежит не столько артрит межфаланговых суставов, сколько воспаление окружающих сустав мягких тканей, включая связки и сухожильные влагалища [8]. В частности, наблюдается теносиновит сгибателя пальца, что приводит к диффузной отечности, болезненности и его покраснению, при этом не обязательно развивается артрит межфаланговых или плюснефаланговых суставов.

Для хронического течения РеА характерны локализация суставных проявлений преимущественно в нижних конечностях, тенденция к уменьшению, а не к увеличению числа пораженных суставов, нарастание выраженности сакроилеита и спондилита. Варианты хронического течения РеА могут быть представлены артритом по типу ревматоидоподобного, атипичным анкилозирующим спондилоартритом или комбинацией артрита и спондилита, которые имеют свои особенности.

Суставной синдром при хроническом РеА у 80% больных характеризуется суставным дискомфортом в течение многих лет. Обострения заболевания связаны с рецидивированием инфекции или новым инфицированием. При таком характере течения возможны следующие варианты: а) персистенция атипичных суставных симптомов (талалгия, боль в плюснефаланговых суставах, боль воспалительного типа в позвоночнике); б) отчетливые обострения (артриты, энтезиты, спондилиты); в) трансформация в другие спондилоартриты, прежде всего в типичный анкилозирующий спондилит (до 15%).

Появление более воспалительного типа в нижней части спины является неблагоприятным прогностическим фактором. Сакроилеит и спондилит менее характерны для РеА, чем периферический артрит. Возможно наличие воспалительной боли в спине со снижением ее интенсивности после двигательной активности, усилением во второй половине ночи, перемежающейся болью в ягодицах и утренней скованностью продолжительностью 30 мин и более. Спондилит при РеА имеет общие черты с анкилозирующим спондилитом, хотя нередко наблюдается латентное течение заболевания.

Рентгенологическая картина РеА отражает клинические особенности этого заболевания. В ранней стадии наблюдается околоуставной остеопороз и увеличение объема мягких тканей. Позже (при переходе острого течения заболевания в подострое или хроническое) возможно сужение щели пораженных суставов, появление костных эрозий с асимметричным их расположением, преимущественно в плюснефаланговых суставах. В области диафизов плюсневых и фаланговых костей стоп встречаются периоститы. Этот симптом практически не встречается при других заболеваниях, кроме спондилоартритов. Нередко выявляются рыхлые «пушистые» шпоры на нижней поверхности пяточной кости в месте прикрепления плантарной фасции, что является следствием энтезопатии. Энтезит может привести к деструкции костной ткани, например в месте прикрепления ахиллового сухожилия. Заинтересованность осевого скелета находит свое отражение

Рисунок 2.
Урогенитальный РеА.
Односторонний
ахиллобурсит



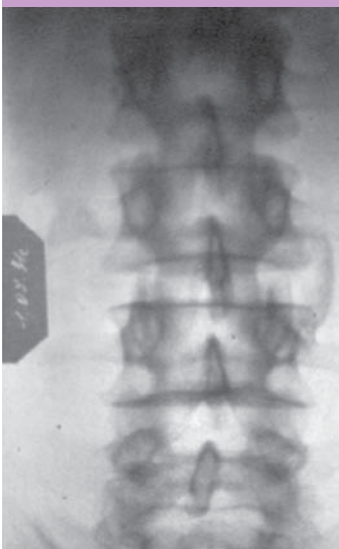
ние в одно- или двустороннем сакроилеите, «перескакивающем» типе расположения асимметричных синдесмофитов или грубых параспинальных оссификатах, которые встречаются только при РеА и псориатическом артрите (рис. 3). Ультрасонография визуализирует воспаление связок и сухожилий, а также периостальную реакцию.

Среди экстрастатных проявлений РеА наибольшее значение имеет воспалительный процесс в мочеполовом тракте, поражение органа зрения, кожи и слизистых оболочек. Неспецифический уретрит является ранним признаком этого заболевания. Он сопровождается слизисто-гнойными выделениями из мочеиспускательного канала и небольшими болями. Уретрит наблюдается у 70% больных, но урогенитальные симптомы встречаются намного чаще (у 90%) и проявляются эпидидимитом, везикулитом и простатитом, причем как при урогенитальной, так и постэнтероколитической природе заболевания. Хламидийная инфекция может проявляться слабой урогенитальной симптоматикой. Кишечная инфекция нередко сопровождается латентно текущим энтеритом, что при иерсиниозном артрите наблюдается у 10% больных. Уретрит и баланит встречаются не только при хламидийном артрите: в 10–43% случаев они наблюдаются при сальмонеллезном артрите и до 70% случаев при шигелла-ассоциированном артрите. В то же время воспалительный процесс в кишечнике наблюдается у 14% больных с урогенным артритом.

Воспалительное поражение глаз встречается у 10–25% больных с постэнтероколитическим РеА и до 35% – с урогенным артритом и является ранним признаком этого заболевания. Конъюнктивит, наряду с уретритом и артритом, входит в типичную триаду РеА. Он может быть как односторонним, так и двусторонним, сопровождается стерильными выделениями из глаз, раздражением конъюнктивы, повышенной инъектированностью склер и слезотечением. При РеА возможно развитие острого переднего увеита (ирита), который, как правило, является односторонним, сопровождается выраженной болью, светобоязнью, нечеткостью зрения. В редких случаях наблюдается задний увеит, кератит, язва роговицы. Конъюнктивит, как и уретрит, может протекать со стертой клинической картиной и длиться не более 1–2 дней. Воспалительные заболевания глаз, включая воспаление конъюнктивы, наблюдается у 65% больных РеА.

Поражение кожи, ногтей и слизистых оболочек является частью полиморфной картины заболевания, входит в тетраду

Рисунок 3. Реактивный артрит, хроническое течение. Параспинальный оссификат



РеА, встречается, как правило, при остром течении заболевания и характеризуется гетерогенностью проявлений. Кожная сыпь проявляется ладонно-подошвенным гиперкератозом, акродерматитом или формой, напоминающей каплевидный псориаз. Наиболее характерна бленнорегическая кератодермия, которая представлена болезненными псориазоподобными папулосквамозными высыпаниями и иногда протекает по типу пустулеза ладоней и подошв (рис. 4). Это проявление кожного синдрома наблюдается и при РеА хронического течения. Встречается ониходистрофия ногтевых пластинок стоп с подногтевым гиперкератозом и онихогрифозом. Вовлечение слизистых оболочек проявляется ксеротическим баланитом с паракератотическими папулами и цирцинарным баланитом. При РеА наблюдается безболезненный афтозный стоматит (цирцинарный уранит) с эрозиями или изъязвлениями и участками десквамации слизистой оболочки белесоватого цвета, локализирующийся на слизистой оболочке щек, десен, твердого неба, губ и языка. «Географический» язык наблюдается у каждого пятого больного.

Системные проявления РеА встречаются относительно редко. Возможно развитие аортита с формированием относительной аортальной недостаточности, но может быть и аортальная недостаточность вследствие вальвулита, различные нарушения проводимости вплоть до полной атриовентрикулярной блокады, связанной с кардитом. Изменения легких проявляются апикальным фиброзом и адгезивным плевритом. В половине случаев наблюдается мочевого синдром (незначительная протеинурия, микрогематурия, асептическая пиурия), который обусловлен воспалительным процессом в нижних отделах мочеполового тракта. Диффузный гломерулонефрит и амилоидоз почек наблюдается крайне редко. Возможно поражение желудочно-кишечного тракта в связи с триггерной кишечной инфекцией. Крайне редко наблюдается тромбоз нижних конечностей и периферический неврит. Лихорадка обычно выражается субфебрилитетом.

Идентификация триггерных инфекций проводится различными микробиологическими, иммунологическими и молекулярно-биологическими методами. Для выделения хламидий используются эпителиальные клетки, полученные в

Рисунок 4. РеА, острое течение. 2 варианта бленнорегической кератодермии



результате соскобов из уретры у мужчин, цервикального канала у женщин или из конъюнктивы, а также синовиальная жидкость, сыворотка больного и крайне редко – биоптаты синовиальной оболочки.

Метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ) рассматривается в качестве скринингового теста, он позволяет выявить хламидийные антигены в биологическом материале. Чувствительность этого метода составляет от 50 до 90% и напрямую зависит от количества элементарных телец в образце. Исследование сывороток больных на наличие антител классов IgG, IgA и IgM к Ch. trachomatis проводится методом непрямой иммунофлюоресценции с видоспецифическими антисыворотками. Кроме того, используют молекулярно-биологические методы – полимеразную (ПЦР) или лигазную (ЛЦР) цепную реакции – для выявления ДНК и РНК микроорганизмов, а также культуральный метод. Наличие инфекции подтверждается наиболее специфичным методом – выделением хламидий из уретры/шейки матки или суставных тканей в культуре клеток (клетки McCoу, синовиоциты, куриные эмбрионы), при этом дополнительные исследования не требуются. При отсутствии культурального метода необходимо получение положительного результата в двух других реакциях. Важное значение придается бактериологическому исследованию кала и выявлению антител к бактериям кишечной группы в сыворотке крови с помощью реакции прямой геммагглютинации и реакции связывания комплемента.

Для диагностики РеА используют классификационные критерии, принятые на 4-м Международном рабочем совещании в Берлине. Их подразделяют на большие и малые (табл. 2) [9].

Таблица 2. Предварительные классификационные критерии реактивных артритов (Workshop Report, 1999)

Большие критерии

1. Артрит (2 из 3)
 - Асимметричный
 - Моно- или олигоартрит
 - Нижних конечностей
2. Манифестные симптомы инфекции
 - Энтерит (диарея от 1–3 дней до 6 нед. до развития заболевания)
 - Уретрит (дизурия/выделения из уретры от 1–3 дней до 6 нед. до развития заболевания).

Малые критерии (один из двух)

1. Доказательства триггерной инфекции
 - Обнаружение Ch. trachomatis в уретре или соскобе из цервикального канала
 - Обнаружение энтеробактерий в кале
2. Доказательства персистирования инфекции в синовиальной оболочке или суставной жидкости
 - Положительная ПЦР на хламидии.

Категории диагноза реактивного артрита

- Определенный РеА: 1-й и 2-й большие критерии + соответствующие малые критерии
- Возможный РеА: 1-й и 2-й большие критерии без соответствующих малых или один большой критерий и один или более малых критериев.

Своевременная диагностика РеА базируется на анализе отдельных наиболее информативных признаков. К ним относится заболевание лиц молодого возраста и преимущественно мужского пола, острое начало артрита, асимметричный характер поражения суставов и позвоночника, преимущественно заинтересованность суставов нижних конечностей, псевдоподагрическое изменение большого пальца стопы, сосискообразная деформация пальцев стоп, ахилло-тендинит, талалгия, воспалительная боль в проекции крестцово-подвздошных суставов или позвоночника, наличие характерной триады или тетрады. Следует также учитывать четкую хронологическую взаимосвязь острой мочеполовой или энтерогенной инфекции с последующим развитием артрита, спондилита или энтезита, наличие в анамнезе острого энтероколита или случайного полового контакта, а также рентгенологические стигматы (асимметричные эрозии плюснефаланговых суставов, периоститы и пяточные шпоры, асимметричное расположение синдесмофитов, параспинальные оссификаты). Для верификации диагноза необходимы доказательства инфицированности артритогенными (урогенитальными или кишечными) микроорганизмами.

Дифференциальная диагностика РеА проводится с инфекционными и постинфекционными артритом, острым приступом подагры, другими воспалительными заболеваниями. Наибольшие затруднения вызывает разграничение РеА и других спондилоартритов, прежде всего анкилозирующего спондилита и псориатического артрита. Что же касается классической триады РеА (уретроокулоиновиальный синдром), которой придают большое диагностическое значение, то она встречается всего в половине случаев.

Основными направлениями терапии РеА являются санация очага инфекции в уrogenитальном тракте, кишечнике или тканях суставов, подавление воспалительного процесса в суставах и других органах и реабилитационные мероприятия. Эти мероприятия направлены на профилактику деструкции суставов и сохранение функциональной способности опорно-двигательного аппарата.

Санация очагов инфекции представляет большие трудности, что связано с внутриклеточным персистированием инфекции. Рациональная антибактериальная терапия уrogenного РеА предусматривает использование оптимальных терапевтических доз макролидов, тетрациклинов и фторхинолонов. Длительность ее проведения должна составлять не менее 3–4 нед., что определяется сменой эпителия в уретре и цервикальном канале. Не следует назначать пенициллины и цефалоспорины, т. к. их применение не приводит к санации очагов инфекции, но в то же время способствует появлению устойчивых к другим антибиотикам штаммов микроорганизмов. При неэффективности первого курса антибактериальной терапии назначается повторный курс, но при этом используют антибиотик другой группы. Антибактериальная терапия должна проводиться под микробиологическим контролем.

Вопрос о месте и значении антибактериальной терапии при уrogenном РеА все еще остается дискуссионным. Существует большое количество исследований по оценке

такой терапии с неоднозначными результатами, при этом диапазон мнений о целесообразности ее проведения чрезвычайно широк: от необходимости ее длительного (на протяжении нескольких месяцев) проведения до полного отрицания. Однако назначение такой терапии приводит к обратному развитию симптоматики хламидий-индуцированного РеА, ремиссии заболевания и улучшению отдаленного прогноза, что было доказано результатами рандомизированных контролируемых исследований [10]. В то же время в других исследованиях 3-месячная терапия ципрофлоксацином или тетрациклином не приводила к достоверным различиям в исходах заболевания по сравнению с плацебо, как и 4-месячная терапия доксициклином [11]. Следует отметить, что проведение антибактериальной терапии целесообразно только при ранней стадии РеА (появлении первых симптомов артрита) или при рецидивах заболевания, сопровождающихся воспалительным процессом в мочеполовой или кишечной системе.

Рокситромицин и кларитромицин – альтернативные макролидные антибиотики, концентрация которых в тканях достигает высокого уровня, при этом нежелательные явления терапии менее выражены по сравнению с другими препаратами этой группы. Наиболее эффективным из фторхинолонов в плане иррадикации хламидийной инфекции является офлоксацин. Терапия азитромицином показала идентичную эффективность спустя 1 и 3 мес. после курсового лечения. У больных РеА одинаково часто наблюдалось достоверное уменьшение числа воспаленных и болезненных суставов, снижение средних значений лабораторных показателей воспаления, что ассоциировалось с подавлением урогенитального воспаления и эрадикацией хламидий. Лечение следует проводить под микробиологическим контролем. При неэффективности первого курса терапии повторный курс следует проводить антибиотиком другой группы.

В литературе имеются сообщения о целесообразности проведения комбинированной антибактериальной терапии. Carter et al. в 2010 г. сообщили результаты 9-месячного проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности комбинированной терапии урогенитального РеА [12]. Эффективность терапии доксициклином в комбинации с рифампицином или азитромицином в комбинации с рифампицином сравнивали с терапией одним из вышеприведенных антибиотиков или приемом плацебо. Назначение рифампицина (Рифампин) было продиктовано хорошей клеточной пенетрацией препарата (с учетом того, что хламидии являются облигатным внутриклеточным патогеном), а также влиянием на хламидийные гены транскрипции, включая белок теплового шока. Комбинированная терапия продемонстрировала высокую эффективность по сравнению с монотерапией, что выражалось в 20%-ном улучшении по крайней мере 4 из 6 параметров заболевания. К концу 6-го мес. такой терапии у большинства большего числа больных отмечалась эрадикация хламидий по результатам полимеразной цепной реакции.

Что же касается постэнтероколитических артритов, в этих случаях наиболее целесообразна терапия ципрофлокса-

цином (Ципролет), который используют в качестве препарата выбора при большинстве желудочно-кишечных инфекций. Препарат высокоэффективен при шигеллезе, сальмонеллезе, иерсиниозе, инфекции, вызванной *E. coli*. Ципрофлоксацин (Ципролет) соответствует всем требованиям, предъявляемым к препарату для эмпирической антибактериальной терапии, т. к. перекрывает весь спектр наиболее частых возбудителей острой кишечной инфекции (ОКИ). Ципрофлоксацин, единственный из антибиотиков, включен в стандарты медицинской помощи больным с шигеллезом и сальмонеллезом, утвержденные Минздравом России. Ципрофлоксацин также входит в действующие российские и зарубежные рекомендации по лечению большинства желудочно-кишечных инфекций в качестве препарата выбора. Левомецитин и нифуроксазид не включены в стандарты лечения Минздрава России, а также не фигурируют в формулярах по лечению ОКИ, тем более что левомецитин вызывает серьезные нежелательные явления, в первую очередь гематологические, а кроме того, обладает канцерогенными свойствами. Суточная доза ципрофлоксацина составляет 1 г (по 500 мг 2 раза в сутки), продолжительность терапии 3–5 дней. Препарат не угнетает нормальную кишечную флору и не вызывает дисбактериоз.

■ Основными направлениями терапии реактивных артритов являются санация очага инфекции в урогенитальном тракте, кишечнике или тканях суставов, подавление воспалительного процесса в суставах и других органах и реабилитационные мероприятия. Эти мероприятия направлены на профилактику деструкции суставов и сохранение функциональной способности опорно-двигательного аппарата

Объем противовоспалительной терапии и выбор конкретного препарата определяются характером поражения суставов и внесуставных структур, распространенностью органических изменений и их выраженностью, а также активностью процесса. НПВП являются обязательным компонентом противовоспалительной терапии. Для быстрого подавления активности заболевания первые 2 нед. их следует назначать в максимально допустимых дозах. Нет существенных преимуществ при выборе конкретного НПВП для лечения РеА, тем не менее лучше назначать НПВП, которые зарекомендовали себя как препараты с наиболее выраженной противовоспалительной активностью (диклофенак, индометацин). При снижении интенсивности боли и уменьшении припухлости суставов суточную дозу следует снизить. Длительность назначения НПВП определяется обратным развитием не только артрита, но и спондилита. Энтезит обычно торпиден к НПВП.

При низкой эффективности НПВП, множественном поражении суставов и высокой воспалительной активности показаны системные глюкокортикоиды в низких дозах, например преднизолон не более 10–15 мг/сут. При лечении глюкокор-

тикоидами возможна активация триггерной инфекции, хронических очагов инфекции, что требует соответствующего мониторинга. Более целесообразно проведение локальной терапии стероидными гормонами, при этом их эффективность в целом выше, чем при системном назначении. Показаниями для ее проведения являются ограниченное число пораженных суставов, высокая местная активность, рефрактерный к другим видам терапии синовит, выраженные энтезопатии (дактилит, талалгия и др.). При хроническом РеА, сопровождающемся стойким артритом 1–3 суставов, резистентном к НПВП и базисным противовоспалительным препаратам (БВП), введение пролонгированных глюкокортикоидов внутрь сустава или периартикулярно в пораженные энтезы является терапией выбора.

■ В терапии постэнтероколитических артритов целесообразно назначение ципрофлоксацина, который входит в действующие российские и зарубежные рекомендации по лечению большинства желудочно-кишечных инфекций в качестве препарата выбора

При затяжном и хроническом течении РеА целесообразно назначение базисной противовоспалительной терапии, прежде всего сульфасалазина. Сульфасалазин эффективно подавляет проявления периферического артрита и практически не влияет на спондилит и энтезопатию. Более высо-

кий терапевтический эффект наблюдается при небольшой давности заболевания. При неэффективности сульфасалазина 2 г/сут на протяжении 3–4 мес. целесообразно увеличить суточную дозу до 3 г. Препарат характеризуется хорошей переносимостью. Тяжелые нежелательные явления встречаются редко и быстро разрешаются после прерывания лечения. Возможно применение метотрексата в дозе 10–15 мг/нед.

Локальная терапия РеА включает, помимо внутрисуставного и периартикулярного введения глюкокортикоидов, эвакуацию синовиальной жидкости, ирригацию суставов, аппликацию противовоспалительных препаратов (мази, кремы, гели) и Димексида. Из физиотерапевтических процедур предпочтительнее фонофорез гидрокортизона, УВЧ, синусоидально-модулирующие токи, криотерапия.

При РеА было проведено несколько открытых исследований по применению ингибиторов ФНО- α у больных, рефрактерных к общепринятой терапии, которые были инициированы с учетом высокой эффективности генно-инженерных биологических препаратов при других спондилоартритах. Сообщалось о высоком терапевтическом потенциале такой терапии без реактивации триггерной инфекции. Показанием для ее проведения являются хроническое течение заболевания, воспалительный процесс в позвоночнике, множественные энтезиты и дактилиты, неэффективность сульфасалазина, метотрексата и локальных глюкокортикоидов. В настоящее время трудно дать объективную оценку такому методу терапии, т. к. проведено небольшое число контролируемых исследований.



ЛИТЕРАТУРА

1. Dougados M, van der Linden S, Juhlin R et al. The European Spondyloarthropathy Study Group preliminary criteria for the classification of spondylarthropathy. *Arthritis Rheum*, 1991, 34: 1218–1227.
2. Агабабова Э.Р. Современные направления исследований при спондилоартритах. Актовая речь. 1-й Всероссийский конгресс ревматологов. Саратов, 2003.
3. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. Е.Л. Насоновой и В.А. Насоновой. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2008. 720.
4. Ritchlin CT, FitzGerald O. Psoriatic and reactive arthritis. A companion to Rheumatology. *Mosby*, 2007. 236.
5. Rihl M, Kohler L, Klos A, Zeidler H. Persistent infection of Chlamydia in reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2006, 65(3): 281–284.
6. Лиля А.М., Мазуров В.И., Гапонова Т.В. Реактивные артриты. Учебное пособие. СПб.: СПбМАПО, 2008. 36.
7. Sokka T. Reactive arthritis. *Pier*, 2004, 2–17.
8. Benjamin M, McGonagle D. The enthesitis organ concept and its relevance to the spondyloarthropathies. *Adv Exp Med Biol*, 2009, 649: 57–70.
9. Агабабова Э.Р., Бунчук Н.В., Шубин С.В. и др. Критерии урогенных и энтерогенных реактивных артритов (проект). *Научно-практическая ревматология*, 2003, 3: 82–83.
10. Lassila K, Laasonen L, Leirisalo-Repo M. Antibiotic treatment and long term prognosis of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62: 655.
11. 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.
12. Carter JD, Espinoza LR, Inman RD et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis. *Arthritis Rheum*, 2010, 65: 1298–1307.