

Высокая распространенность реактивного артрита в России: гипердиагностика или реальность?

Балабанова Р.М., Белов Б.С., Эрдес Ш.Ф.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им.

В.А. Насоновой,
Москва, Россия
115522 Москва,
Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research
Institute of Rheumatology,
Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse,
Moscow 115522

Контакты:

Римма Михайловна
Балабанова;
balabanova@irramn.ru

Contact:

Rimma Balabanova;
balabanova@irramn.ru

Поступила 11.02.15

Реактивный артрит (РеА) является одним из вариантов спондилоартритов. По данным статистических отчетов Минздрава России, распространенность РеА в 2013 г. составила 42,8 на 100 тыс. взрослого населения, 99 и 172,4 на 100 тыс. детей 0–14 лет и 15–17 лет соответственно. Отмечается большой разброс показателей выявляемости РеА как по федеральным округам, так и по субъектам Федерации, что может быть связано как с распространением инфекций, передающихся половым путем, асимптомным течением триггерной хламидийной инфекции, так и с гипердиагностикой РеА.

Ключевые слова: реактивный артрит; статистические данные; распространенность; гипердиагностика.

Для ссылки: Балабанова РМ, Белов БС, Эрдес ШФ. Высокая распространенность реактивного артрита в России: гипердиагностика или реальность? Научно-практическая ревматология. 2015;53(6):577–80.

HIGH PREVALENCE OF REACTIVE ARTHRITIS IN RUSSIA: OVERDIAGNOSIS OR REALITY?

Balabanova R.M., Belov B.S., Erdes Sh.F.

Reactive arthritis (ReA) is one of the types of spondyloarthritis. According to the statistics reports by the Ministry of Health of Russia, the prevalence of ReA in 2013 was 42.8 per 100,000 adult population, 99, and 172.4 per 100,000 children aged 0–14 and 15–17 years, respectively. There is a wide scatter of ReA detection rates in both the federal districts and subjects of the Russian Federation, which may be associated with both the spread of sexually transmitted infections, asymptomatic trigger Chlamydia infection, and overdiagnosis of ReA.

Keywords: reactive arthritis; statistics; prevalence; overdiagnosis.

For reference: Balabanova RM, Belov BS, Erdes ShF. High prevalence of reactive arthritis in Russia: Overdiagnosis or reality? Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya=Rheumatology Science and Practice. 2015;53(6):577–80 (In Russ.).

doi: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-577-580>

Реактивный артрит (РеА) является одним из вариантов спондилоартритов (СпА). Клинические проявления РеА развиваются после предшествующей инфекции определенной локализации (табл. 1).

В последние годы пораженность населения инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), достаточно высока. По оценке ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется 330 млн новых случаев ИППП, среди которых наблюдается быстрый рост числа заболеваний, вызванных трихомонадами, хламидиями, уреаплазмами, микоплазмами, а также герпесом, вирусом папилломы человека и др. [3]. Большинство этих инфекций являются артритогенными, для них характерно последующее развитие симптоматики поражения суставов и внесуставных проявлений. Рост инфицированности *Chlamydia trachomatis* (основного триггера РеА) среди жителей Европы и Америки особенно высок у молодых сексуально активных индивидуумов. В США РеА развивается у 4,1–8,1% пациентов, перенесших хламидийную инфекцию [4]. В Норвегии и Финляндии частота РеА составляет 3–5,4 случая на 100 тыс. населения в год [5]. В Германии РеА страдают 30% больных с асимптомной хламидийной инфекцией, чаще – женщины (61%) [6]. При недифференцирован-

ном СпА в 42% случаев выявляется *Chlamydia trachomatis* [7].

По нашим данным, основанным на ретроспективном анализе стационарных пациентов со СпА, в 33% случаев имела место хламидийная инфекция (преимущественно у лиц мужского пола в возрасте 17–20 лет), в то время как кишечная инфекция отмечена лишь у 5% больных.

Ведущую роль в распространенности ИППП играют изменения, произошедшие в обществе: ранний сексуальный дебют, беспорядочные половые связи в некоторых группах (подростки, молодые люди, употребляющие наркотики, и др.). Большое негативное влияние оказывают средства массовой информации, рекламирующие западную секс-ориентированную культуру [1].

По данным Минздрава России (форма №12), распространенность РеА в России по обращаемости в лечебные учреждения составляет 43–44 на 100 тыс. взрослого населения (табл. 2).

Как следует из табл. 2, за анализируемый период существенной динамики распространенности РеА по регионам России не произошло. Однако обращает на себя внимание тот факт, что распространенность РеА по ФО неравномерна: в 2013 г. она в 1,5–2 раза

Таблица 1 Возбудители инфекций – триггеры РеА [1, 2]

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

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

Таблица 2. Распространенность РеА среди взрослого населения в России (2010–2013)

Регион	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Россия	51 138 / 44,0	47 732 / 40,9	46 779 / 40,2	49 802 / 42,8
ЦФО	9438 / 29,7	7325 / 22,6	7760 / 23,9	7049 / 21,7
СЗФО	4693 / 41,5	3986 / 34,9	4144 / 36,3	3420 / 29,9
ЮФО	3432 / 30,5	3647 / 32,2	3757 / 33,1	5568 / 49,1
СКФО	8317 / 120,8	9740 / 141,2	9997 / 143,7	9714 / 139,2
ПФО	11 621 / 47,4	10 226 / 41,9	9104 / 37,6	10 835 / 37,4
УФО	4251 / 43,2	3834 / 39,4	3587 / 36,8	3641 / 37,4
СФО	7061 / 45,4	6322 / 41,0	6052 / 39,4	7030 / 45,9
ДВФО	2255 / 44,2	2557 / 50,7	2231 / 44,5	2314 / 46,3

Примечание. В числителе – общее число зарегистрированных больных; в знаменателе – число больных на 100 тыс. взрослого населения региона. ЦФО – Центральный федеральный округ (ФО); СЗФО – Северо-Западный ФО; ЮФО – Южный ФО; СКФО – Северо-Кавказский ФО; ПФО – Приволжский ФО; УФО – Уральский ФО; СФО – Сибирский ФО; ДВФО – Дальневосточный ФО.

Таблица 3 Распространенность РеА у детей (0–14 лет) и подростков (15–17 лет) в России

Регион	Возраст, годы			
	0–14		15–17	
	2012 г.	2013 г.	2012 г.	2013 г.
Россия	21 234 / 94,3	22 584 / 99,0	6689 / 159,1	7064 / 172,4
ЦФО	4009 / 77,2	4246 / 80,5	1220 / 123,0	1129 / 116,4
СЗФО	1923 / 100,5	1899 / 97,7	530 / 151,8	672 / 196,5
ЮФО	2452 / 114,3	2807 / 129,3	650 / 155,6	811 / 200,5
СКФО	3057 / 142,4	3650 / 169,0	1038 / 252,1	1468 / 363,1
ПФО	5036 / 108,1	5238 / 111,1	1623 / 181,9	1727 / 199,5
УФО	1842 / 89,2	2015 / 67,4	554 / 155,4	430 / 123,7
СФО	2250 / 67,4	2216 / 65,4	766 / 130,1	564 / 98,3
ДВФО	637 / 60,4	486 / 45,6	308 / 157,4	260 / 137,1

Примечание. В числителе – общее число зарегистрированных больных детей, в знаменателе – число больных детей на 100 тыс. человек соответствующего возраста.

ниже общероссийской в ЦФО и СЗФО (21,7 и 29,9 соответственно) и более чем в 3 раза выше в СКФО (139,2) из расчета на 100 тыс. населения. К сожалению, такое различие в распространенности РеА по ФО трудно объяснить однозначно, поскольку мы не располагаем данными об этиологических факторах, вызвавших заболевание. Если предположить, что в развитии РеА в СКФО, как регионе с более жаркими климатическими условиями, триггером является кишечная инфекция, то следовало бы ожидать аналогичную ситуацию и в ЮФО. Однако в ЮФО она близка к показателям средней полосы России, Сибири и Дальнего Востока. Остается предположить, что столь высокая заболеваемость в СКФО, скорее всего, связана с гипердиагностикой РеА за счет включения больных с моно- и олигоартритом без подтверждения этиологического фактора, вызвавшего заболевание. Предположение о возможности гипердиагностики РеА возникает и при анализе распространенности заболевания по отдельным регионам. Так, в ЦФО распространенность РеА составляла в 2013 г. 21,7 с небольшими колебаниями в различных областях, а во Владимирской области – 109,5. Сходная ситуация в ПФО, в котором распространенность РеА в 2013 г. в целом была 44,8, а в Чувашской республике – 264,2.

Еще больше возникает вопросов о правильности диагностики РеА при анализе его распространенности у детей, в который мы включили данные за 2012–2013 гг. (табл. 3).

Среди детей младшего возраста (0–14 лет) распространенность РеА из расчета на 100 тыс. человек соответствующей популяции особенно высока в южных регионах России: ЮФО, СКФО, ПФО, – что может быть обусловлено кишечной инфекцией в летний период времени и неблагоприятными бытовыми условиями. Предположение, что у этой категории детей триггером является *Chlamydia trachomatis* или другая урогенитальная инфекция, вряд ли обоснованно. Вероятнее всего, диагноз РеА ставится при развитии артрита после любой перенесенной инфекции без идентификации триггера, характерного для этой нозологии, и, следовательно, такое заболевание не может трактоваться как РеА.

Особую тревогу вызывают данные по распространенности РеА среди подростков (см. табл. 3). Высокие общероссийские показатели распространенности РеА у подростков обусловлены данными по СКФО, превышающими общероссийские практически вдвое. Обращает на себя внимание и высокая распространенность РеА в СЗФО, ЮФО и ПФО. Нельзя недооценивать тот факт, что подростки рано начинают вступать в половые контакты и в этой возрастной категории РеА может быть вызван инфекцией урогенитального тракта. В связи с этим при возникновении моно- и олигоартрита у подростков их необ-

ходимо обязательно обследовать на наличие хламидийной инфекции и при необходимости проводить санацию для предупреждения хронизации процесса и развития РеА.

Проведенный анализ позволяет выделить ряд возможных причин, объясняющих различную частоту РеА в отдельных регионах Российской Федерации.

1. Гипердиагностика РеА у пациентов с моно- и олигоартритом без исследования триггерной инфекции — ИППП, а также из-за наличия перекрестных симптомов, встречающихся при других Спа [8].

2. Частота инфекций, вызываемых одним и тем же возбудителем, являющимся потенциальным триггером РеА, может варьировать в данном регионе в разные периоды времени.

3. Возможность спонтанного купирования симптоматики РеА (70–80%), вследствие чего своевременная микробиологическая диагностика не проводится.

4. Асимптомное течение урогенитальной инфекции, «запускающей» патогенез РеА.

Главной причиной различий эпидемиологических данных по РеА большинство авторов называют отсутствие единой классификации и общепринятых диагностических критериев заболевания. Так, в 1999 г. Международной рабочей группой по РеА были разработаны предварительные классификационные критерии, предусматривавшие дефиниции «определенного» или «вероятного» РеА (табл. 4).

Для «определенного» диагноза РеА необходимы два больших критерия и соответствующий малый критерий, для «вероятного» — два больших критерия или один большой и один-два малых критерия.

Однако в предложенных критериях не получили отражения и остались несогласованными некоторые важные аспекты, касающиеся диагностики РеА. В 2003 г. отечественными авторами представлен вариант диагностических критериев РеА с рядом изменений и дополнений, касающихся уточнения характеристик суставного синдрома, сроков от момента возникновения урогенитального хламидиоза до развития артрита, а также доказательств триггерной инфекции [10]. Но на сегодняшний день эти критерии широкого признания, к сожалению, не получили.

С учетом возможности асимптомного течения указанных инфекций-триггеров для их верификации рекомендуют применять серологические, иммунофлюоресцентные, иммуноферментные методы, а также различные методики амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР и др.). Кроме того, в диагностике РеА оказывают существенную помощь лабораторные показатели воспаления (СОЭ, уровень С-реактивного белка), лейкоцитоз с преобладанием нейтрофилов в синовиальной жидкости, а также наличие HLA-B27 (чувствительность — 69%, специфичность — 93,5%) [11].

Большинство авторов признают целесообразным раннее назначение антибиотиков при остром РеА, ассоциированном с хламидийной инфекцией. Половым партнерам этих больных настоятельно рекомендуется проведение обследования у гинеколога или уролога и, при необходи-

Таблица 4 Диагностические критерии РеА [9]

Большие критерии	Малые критерии
1. Артрит при наличии двух из трех следующих признаков: – асимметричный – моно- и олигоартрит – поражение суставов нижних конечностей	1. Доказательство триггерной инфекции: – обнаружение <i>Chlamydia trachomatis</i> посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР) в утренней порции мочи или мазке из уретры/влагалища – обнаружение в кале энтеропатогена, ассоциированного с РеА
2. Предшествующая манифестная инфекция с одним или двумя следующими признаками: – энтерит (диарея как минимум в течение 1 дня, за 3 дня – 6 нед до развития артрита) – уретрит (дизурия или выделения из уретры как минимум в течение 1 дня, за 3 дня – 6 нед до развития артрита)	2. Доказательство персистентной синовиальной инфекции (положительные результаты иммуногистологического анализа или данные ПЦР, свидетельствующие о хламидийной инфекции)

мости, курс соответствующего лечения антибиотиками. С этой целью применяют антибактериальные препараты из групп макролидов или тетрациклинов, а в качестве средств второго ряда — фторхинолоны. Несомненного внимания заслуживают работы, свидетельствующие о высокой эффективности доксициклина и азитромицина в сочетании с рифампицином при длительном их применении у больных РеА [12, 13], однако эти данные нуждаются в подтверждении в ходе дополнительных исследований. Назначение антибиотиков при энтерогенном РеА признано нецелесообразным.

Для лечения суставного синдрома применяют нестероидные противовоспалительные препараты. При моно- и олигоартрите можно использовать глюкокортикоиды внутрисуставно. При хроническом течении РеА рекомендуются лечение сульфасалазином. При неосложненном течении РеА в 50% случаев отмечают выздоровление в течение 6 мес, у 15% больных период выздоровления может удлиняться до 1 года. Длительное проспективное наблюдение за больными РеА свидетельствует, что у 2–18% из них развивается хронический артрит, у 14–49% — сакроилит, у 12–26% — анкилозирующий спондилит [14]. По нашим данным, среди больных с начальными проявлениями РеА при дальнейшем наблюдении в 38% случаев диагностируется Спа.

Заключение

1. Распространенность РеА в России превышает зарубежные показатели, что, скорее всего, связано с гипердиагностикой заболевания в отдельных субъектах Федерации (особенно в некоторых возрастных группах). При выявлении ИППП настоятельно рекомендуется своевременное проведение санации очага для предупреждения развития РеА.

2. Принимая во внимание распространенность ИППП в популяции и возможность их асимптомного течения, требуется своевременное обследование пациентов на наличие этих инфекций для верификации диагноза РеА, особенно у лиц молодого возраста.

3. Для уточнения первичной заболеваемости и распространенности РеА на территории России, а также клинических особенностей течения болезни на современном этапе крайне необходимо проведение многоцентрового проспективного исследования с использованием единых диагностических критериев.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hannu T. Reactive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25(3):347–57. doi: 10.1016/j.berh.2011.01.018
2. Inman RD. Reactive arthritis. In: Hochberg ML, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, editots. *Rheumatology.* 6th ed. Philadelphia: Mosby; 2015. P. 928–40.
3. Юцковский АД. Актуальность инфекций, передающихся половым путем. *Русский медицинский журнал.* 2014;24:1746–50 [Yutskovskii AD. The relevance of infections, sexually transmitted infections. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2014;24:1746–50 (In Russ.)].
4. Carter JD, Inman RD. Chlamydia-induced reactive arthritis: hidden in plain sight? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2011;25:359–74. doi: 10.1016/j.berh.2011.05.001
5. Wollenhaupt J, Kolbus F, Weissbrodt H, et al. Manifestations of Chlamydia induced arthritis in patients with silent versus symptomatic urogenital chlamydial infection. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13:453–8.
6. Zeidler H, Hudson AP. New insights into Chlamydia and arthritis. Promise of a cure? *Ann Rheum Dis.* 2014; 73:637–44. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204110
7. Carter JD, Gerard HR, Espinosa LR, et al. Chlamydiae as etiologic agents in chronic undifferentiated spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1311–6. doi: 10.1002/art.24431
8. Lin J, Shetty AG, Carter JD. The diagnosis of reactive arthritis in the real world and factors that might contribute to it's under/misdiagnosis [abstract]. *Arthritis Rheum.* 2010;62 Suppl 10:1647. doi: 10.1002/art.29412
9. Braun J, Kingsley G, van der Heijde D, Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3–6, 1999. *J Rheumatol.* 2000;27(9):2185–92.
10. Агабабова ЭР, Бунчук НВ, Шубин СВ и др. Критерии диагноза реактивных артритов (проект). Научно-практическая ревматология. 2003;(3):82–3 [Agababova ER, Bunchuk NV, Shubin SV, et al. The criteria for the diagnosis of reactive arthritis (draft). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2003;(3):82–3 (In Russ.)].
11. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4–5):546–9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.01.005
12. Carter JD, Valeriano J, Vasey FB. Doxycycline versus doxycycline and rifampin in undifferentiated spondyloarthritis, with special reference to chlamydia-induced arthritis. A prospective, randomized 9-month comparison. *J Rheumatol.* 2004;31(10):1973–80.
13. Carter JD, Espinosa LR, Inman RD, et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(5):1298–307. doi: 10.1002/art.27394
14. Singh A, Karrar S. The role of intracellular organisms in the pathogenesis of inflammatory arthritis. *Int J Inflam.* 2014;2014:158793. doi: 10.1155/2014/158793