

5. *Caso F, Rigante D, Vitale A, Lucherini O, Costa L, Atteno M, Compagnone A, Caso P, Frediani B, Galeazzi M, Punzi L, Cantarini L.* Monogenic autoinflammatory syndromes: state of the art on genetic, clinical, and therapeutic issues. *International Journal of Rheumatology.* 2013; Article ID513782: 15 p. DOI 10.1155/2013/513782

6. *Goldbach-Mansky R, Kastner DL.* Autoinflammation: The prominent role of IL-1 in monogenic autoinflammatory diseases and implication for common illnesses. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009; 124: 1141–1151.

7. *Lachmann HJ, Quartier P, So A, Hawkins PN.* The Emerging Role of Interleukine-1 in Autoinflammatory Diseases. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 314–324.

8. *Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н.* Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI веке. *Научно-практическая ревматология* 2018; 56 (Прилож. 4): 5–18.

9. *Petersdorf RG, Beeson PB.* Fever of unexplained origin: report on 100 cases. *Medicine (Baltimore).* 1961; 40: 1–30.

10. *Кузьмина Н.Н., Мовсисян Г.Р., Федоров Е.С., Алексеев Д.Л., Мовсисян М.М.* Лихорадка неясного генеза в практике педиатра и детского ревматолога. *Педиатрия.* 2009; 88 (5): 120–127.

11. *Захарова И.Н., Творогова Т.М., Заплатников А.В.* Лихорадка у детей: от симптома к диагнозу. *Русский медицинский журнал.* 2013; 2: 51–58.

12. *Баранов А.А., Таточенко В.К., Бакрадзе М.Д.* Лихорадочные синдромы у детей. Рекомендации по диагностике и лечению. А.А. Баранов, В.К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе, ред. 2-е изд. М.: ПедиатрЪ, 2015: 269.

13. *Attard L, Tadolini M, Rose DU, Cattalini M.* Overview of fever of unknown origin in adult and paediatric patients. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2018; 36 (110): 10–24.

14. *Гордеев А.В., Савушкина Н.М., Галушко Е.А.* Лихорадка неясного происхождения в ревматологии. *Современная ревматология.* 2018; 12 (2): 4–11.

15. *Пикуза О.И., Сулейманова З.Я., Закирова А.М., Пикуза А.В., Рашитов Л.Ф.* Синдром лихорадки неясного генеза в педиатрической практике. *Электронный журнал. Современные проблемы науки и образования.* 2018; 6.

16. *Chow A, Robinson JL.* Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World J. Pediatr.* 2011; 7: 5–10.

17. *Щербина А.Ю.* Аутовоспалительные заболевания – взгляд иммунолога. *Современная ревматология.* 2015; 1: 48–54.

18. *Marshall GS.* Prolonged and recurrent fevers in children. *J. Infect.* 2014; 68 (1): 83–93.

19. *Gattorno M, Caorsi R, Meini A, Cattalini M, Federici S, Zulian F, Cortis E, Calcagno G, Tommasini A, Consolini R, Simonini G, Pelagatti MA, Baldi M, Ceccherini I, Plebani A, Frenkel J, Sormani MP, Martini A.* Differentiating PFAPA syndrome from monogenic periodic fevers. *Pediatrics.* 2009; 124: 721–728.

20. *Padeh S, Breznjak N, Zemer D, Pras E, Livneh A, Langevitz P, Migdal A, Pras M, Passwell JH.* Periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenopathy syndrome: clinical characteristics and outcome. *J. Pediatr.* 1999; 135: 98–101.

21. *Барabanова О.В., Щербина А.Ю.* Аутовоспалительные заболевания. В кн.: *Практическое руководство по детским болезням.* В.Ф. Коколина, А.Г. Румянцев, ред. Иммунология детского возраста. А.Ю. Щербина, Е.Д. Пашанов, ред. М.: Медпрактика-М, 2006; 8.

22. *Vigo G, Zulian F.* Periodic fevers with aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis (PFAPA). *Autoimmun. Rev.* 2012; 12: 52–55.

© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-150-156
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-150-156>

Т.С. Туманян¹, Т.М. Чачия¹, Е.Г. Чистякова¹, Е.В. Кондрикова¹, А.А. Корсунский^{1,2},
 С.Г. Гадецкая¹, Н.В. Авдеенко¹, И.О. Скугаревская¹, Ю.В. Иванова¹

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАКТИВНЫХ АРТРИТОВ, ВЫЗВАННЫХ КИШЕЧНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ У ДЕТЕЙ

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), ²ГБУЗ Детская городская клиническая больница им. Г.Н. Сперанского ДЗМ, Москва, РФ



Существуют определенные возбудители, которые приводят к развитию симптомов как острой кишечной инфекции, так и осложнений, которые являются результатом этих перенесенных инфекций. Реактивный артрит (РеА) является одним из примеров последствий, к которому могут привести такие инфекционные агенты, как *Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*. В статье представлены данные эпидемиологических, патофизиологических и клинических исследований РеА, обусловленного кишечной инфекцией у детей.

Ключевые слова: реактивный артрит, дети, кишечные инфекции, *Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, суставной синдром, HLA B27.

Цит.: Т.С. Туманян, Т.М. Чачия, Е.Г. Чистякова, Е.В. Кондрикова, А.А. Корсунский, С.Г. Гадецкая, Н.В. Авдеенко, И.О. Скугаревская, Ю.В. Иванова. Клинико-эпидемиологические особенности реактивных артритов, вызванных кишечной инфекцией у детей. *Педиатрия.* 2019; 98 (3): 150–156.

Контактная информация:

Кондрикова Елена Владимировна – к.м.н., доц. каф. педиатрии и детских инфекционных болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет)
 Адрес: Россия, 123317, г. Москва, Шмитовский проезд, 29
 Тел.: (499) 256-57-72, E-mail: e.kondrikova@mail.ru
 Статья поступила 28.05.18, принята к печати 15.05.19.

Contact Information:

Kondrikova Elena Vladimirovna – Ph.D., associate prof. of Pediatrics and Pediatric Infectious Diseases Department, Pediatric Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical
 Address: Russia, 123317, Moscow, Shmitovsky proyezd, 29
 Tel.: (499) 256-57-72, E-mail: e.kondrikova@mail.ru
 Received on May 28, 2018, submitted for publication on May 15, 2019.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES OF REACTIVE ARTHRITIDES CAUSED BY INTESTINAL INFECTION IN CHILDREN

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; ²G.N. Speransky City Children's Hospital № 9, Moscow, Russia

There are certain pathogens that lead to development of symptoms of both acute intestinal infection and complications that are the result of these infections. Reactive arthritis (ReA) is one example of the consequences that can be caused by infectious agents such as *Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*. The article presents data from epidemiological, pathophysiological and clinical studies of ReA caused by intestinal infection in children.

Keywords: reactive arthritis, children, intestinal infections, *Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, articular syndrome, HLA B27.

Quote: T.S. Tumanyan, T.M. Chachiya, E.G. Chistyakova, E.V. Kondrikova, A.A. Korsunskiy, S.G. Gadetskaya, N.V. Avdeenko, I.O. Skugarevskaya, Yu.V. Ivanova. Clinical and epidemiological peculiarities of reactive arthritides caused by intestinal infection in children. *Pediatrics*. 2019; 98 (3): 150–156.

Проблема реактивного артрита (РеА) является одной из актуальных в практике врача-педиатра. Многообразие проявлений клинической картины, которые описаны в различных источниках (как в отечественных, так и в зарубежных), недостаточное количество исследований данного заболевания среди детского населения, отсутствие общепринятых критериев диагностики, а также установление диагноза РеА при инфекционных патологиях, вызванных не только возбудителями, перечисленными в диагностических критериях, затрудняют оценку истинной распространенности заболевания у детей. Вышеизложенное диктует необходимость изучения особенностей клинической картины, эпидемиологии РеА у детей.

Определение. РеА – это воспалительное асептическое заболевание суставов, развивающееся вследствие иммунных нарушений после перенесенной острой кишечной и/или урогенитальной инфекции [1–5].

Первый случай РеА был описан в 1818 г. В. Brodie, который в своих записях указал о 5 пациентах с уретритом, артритом и конъюнктивитом [6]. В 1904 г., когда Ганс Рейтер сообщил о своих наблюдениях, в публикации французских авторов Feissinger и LeRoy уже имелись данные о 4 подобных случаях артрита, уретрита и конъюнктивита после диарейного синдрома. Позже, в 1916 г. Ганс Рейтер описал клиническую триаду (уретрит, артрит и конъюнктивит) после острого эпизода дизентерии у офицера немецкой кавалерии. Сам термин «реактивный артрит» ввели финские ученые Р. Ahvonen и К. Aho в 1969 г. для описания артритов, возникших после иерсиниозной инфекции [7, 8].

Этиология. Выделяют два варианта РеА в зависимости от локализации инфекционной патологии: кишечный и урогенитальный. Основным возбудителем последнего является *Chlamydia trachomatis*. К причинно-значимым возбудителям кишечных инфекций, кото-

рые ведут к развитию РеА, относятся *Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*. Список патогенов, связанных с постэнтероколитическим артритом, невелик, и они имеют некоторые общие черты: являются инвазивными, внутриклеточными (либо облигатными, либо факультативными), аэробными грамотрицательными бактериями, вызывают первичную инфекцию слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта [8]. РеА, вызванный перечисленными энтеробактериями, относится к группе серонегативных спондилоартропатий и развивается преимущественно у генетически предрасположенных лиц (носителей HLA B27) [9, 10].

С увеличением роста заболеваемости РеА расширяется возможный этиологический спектр данной патологии. К потенциальным триггерным факторам относят вирусы (гепатита В, ВИЧ, энтеровирусы, в т.ч. вирусы Коксаки, парвовирус В19, вирусы краснухи, простого герпеса), условно-патогенную флору кишечника (*Clostridia*, *Klebsiella*), а также *Streptococci*, *Brucella*, *Borrelia* [11–13]. Недавние исследования продемонстрировали связь возникновения артритов и кишечной инфекции, вызванной *E. coli* [14]. Однако артриты, обусловленные перечисленными инфекционными агентами, не входят в группу спондилоартропатий, так как не имеют связи с HLA B27 и классических внесуставных признаков, в отличие от РеА, вызванных возбудителями *Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, поэтому их лучше рассматривать как постинфекционные артриты [8].

В настоящее время проводится большое количество исследований в области изучения микробиома человека. Пристальное внимание уделяют связи особенностей микробиома и выявления спондилоартритов и других воспалительных заболеваний суставов. Микробиом человека различается в зависимости от возраста, рациона (пищевых предпочтений), генетики (наследственности) и особенностей окружающей среды.

Любые нарушения этого хрупкого равновесия называют дисбиозом, который значимо отражается на иммунной системе. Предполагают, что сероводород, выделяемый сульфидогенными бактериями, вызывает повреждение слизистой оболочки, что приводит к повышению кишечной проницаемости [15]. Состав микробиома определяет защитные свойства слизистых оболочек и возможность развития инфекций, в т.ч. и кишечных, которые могут послужить триггерным фактором в развитии РеА. Проведенное исследование в Гватемале выявило значимые различия в микробиоме больных РеА по сравнению с контрольной группой (пациенты, перенесшие инфекцию, но не развившие артрит) [16–19].

Эпидемиология. По данным статистических отчетов Минздрава России, на 2013 г. распространенность РеА среди детей 0–14 лет составила 99 на 100 000 детского населения, а среди детей 15–17 лет – 172 на 100 000. В 5–8% случаев выявленного РеА триггерным фактором была иерсиниозная, а в 20% – сальмонеллезная инфекция. Среди заболевших преобладали мальчики. РеА, ассоциированный с иерсиниозной или кампилобактериозной инфекцией, у детей обычно заканчивается выздоровлением, однако у каждого третьего больного возможно рецидивирующее течение заболевания или его трансформация в другие спондилоартриты [20–23].

В исследовании, проведенном Ali Lahu и соавт., выявлено, что отсутствует достоверная разница между частотой развития заболевания среди лиц мужского и женского пола у взрослых с постэнтероколитическим артритом, так же как и среди детского населения и составляет 1:1 [24].

В оценке эпидемиологических данных возникают большие затруднения, так как нет четких диагностических критериев заболевания, а клиническая симптоматика очень вариабельна, лабораторные маркеры неспецифичны, существуют особенности распространения этиопатогенов и различный генетический фон в зависимости от национальной принадлежности, а также недавно выявленные связи возникновения заболевания и особенностей микробиома [16, 25]. С этим связана вариабельность частоты и распространенности РеА в разных странах. Так, в исследовании, проведенном в Швеции, были зарегистрированы 28 случаев, а в Норвегии и Финляндии – 3–5,4 случаев на 100 000 населения [2, 20, 26]. Факторы внешней среды также оказывают влияние на возникновение заболевания. Кишечные инфекции чаще встречаются в развивающихся странах, в то время как инфекция мочевого тракта, ассоциированная с *Ch. trachomatis*, является наиболее распространенной причиной РеА в развитых странах (в США она была идентифицирована у 42–69% пациентов) [2]. Известно, что инфекция, возбудителем которой является *Yersinia enterocolitica*, не свойственна жителям США, но часто выявляется в Европе [2, 6]. *Campylobacter* как причина гастроэнтерита, а в последующем возможного РеА,

достаточно частое явление в западных странах, что нельзя сказать о возбудителе шигеллеза, который редко встречается в этих регионах [27].

В зарубежной литературе имеются указания на то, что *Salmonella enteritidis* является одним из самых распространенных возбудителей РеА в США (6–30%) [6, 28]. Продукты распада *Salmonella* были обнаружены в синовиальной жидкости у пациентов с РеА, однако сам возбудитель отсутствовал. В 2013 г. R. Tuomro и соавт. провели исследование в Финляндии и получили аналогичные данные, свидетельствующие о самой высокой частоте встречаемости данного возбудителя, вызывающего РеА [29]. Между тем известно, что во время проведения исследований в Дании, где сравнивались показатели частоты встречаемости различных возбудителей РеА, было обнаружено, что *Salmonella enteritidis* является второй по частоте причиной поражения суставов (после *Yersinia*) [14].

Доказано, что все 4 вида *Shigella* (*S. flexneri*, *S. dysenteriae*, *S. sonnei*, *S. boydii*) могут вызвать РеА, однако описанных случаев зарегистрировано мало. J.S. Gaston в своей работе отразил, что *S. flexneri* и *S. dysenteriae* являются самыми характерными возбудителями РеА [30]. Напротив, в исследовании, проведенном T. Hannu и соавт. в 2005 г. в Финляндии, обнаружены случаи РеА, частым возбудителем которого явилась *S. sonnei* [31].

РеА обычно развивается спорадически, но его частота может существенно увеличиваться при возникновении вспышек инфекционных заболеваний. По данным систематического обзора, посвященного распространенности РеА при кишечных инфекциях, проведенного D.B. Horton и соавт., РеА диагностируют в 9 случаях из 1000 при кампилобактериозах, в 12 из 1000 при сальмонеллезах и в 12 из 1000 при шигеллезах [32]. У детей клостридиальная инфекция в 1,4% случаев осложняется РеА, а частота развития артрита после хламидийной инфекции составляет от 4 до 8%. Частота встречаемости РеА в проведенном исследовании у женщин в 1,5 раза выше, чем у мужчин, а у взрослых – в 2,5 раза выше, чем у детей [33].

В 2002 г. T. Hannu и соавт., изучая роль *Campylobacter jejuni* в Финляндии у 870 пациентов с подтвержденной инфекцией (кампилобактериоз), обнаружили, что 7% пациентов, перенесших инфекцию, впоследствии развили РеА [34]. В систематическом обзоре, проведенном J.E. Pore и соавт., было отмечено, что 1–5% случаев РеА ассоциированы с *Campylobacter* [35]. В 2008 г. P. Schiellerup и соавт., описывая случаи возникновения РеА в Дании, отметили, что среди 294 пациентов с подтвержденным диагнозом в группе с инфекцией, вызванной *Campylobacter*, было 131 человек (13,1%) [14].

Энтеропатогенные *Yersinia spp.* являются частыми возбудителями диареи человека в развитых странах [36]. Высокая распространенность иерсиниоза отмечается в Германии, где она выше, чем в других странах Европы и США

[37]. Частота иерсиниоза в значительной степени недооценивается из-за сложности выделения возбудителя при посеве кала [38]. Существует 3 вида *Yersinia*, но только *Yersinia enterocolitica* и *Yersinia tuberculosis* вызывают гастроэнтериты и могут спровоцировать развитие РеА. Исследование, проведенное в 2010 г. В.М. Rosner и соавт. (Германия), включало 351 пациента с иерсиниозом, из них 12% развили РеА [39]. Эти данные сопоставимы с результатами другого исследования, авторами которого были J.M. Townes, A.A. Deodhar, E.S. Laine (2008), в ходе которого РеА был выявлен у 14% пациентов с предшествующей иерсиниозной инфекцией [40]. В Дании частота встречаемости РеА, вызванного *Y. enterocolitica*, оказалась выше и составила 23%, что позволило авторам проведенного исследования подтвердить преобладание *Yersinia* в возникновении данной патологии [6, 14].

В 2011 г. Anuli N. Ajene, Christa L. Fischer Walker и Robert E. Black провели анализ 970 статей, в которых описывались случаи возникновения РеА после перенесенных кишечных инфекций [41]. Критериями включения в мета-анализ являлись установленный диагноз РеА и наличие лабораторно подтвержденных в гемо- и копрокультуре возбудителей: *Campilobacter*, *Salmonella*, *Shigella*. Согласно результатам проведенного мета-анализа, случаи РеА распределились следующим образом: в 0–16% возбудителем был *Campilobacter*, в 0,1–29% – *Salmonella* и в 0–12% – *Shigella*. Среднее значение случаев составило 9, 12 и 12 на 1000 соответственно. В работе также проводилось сравнение распространения возбудителя РеА среди взрослого и детского населения. Случаи *Campilobacter*-ассоциированного РеА составили 8–16% (со средним значением 8%) среди взрослых и 0–6% (со средним значением 3%) среди детей. *Salmonella*-ассоциированный РеА составил 1–24% (со средним значением 11%) среди взрослых и 0–12% (со средним значением 5%) среди детей. *Shigella*-ассоциированный РеА составил 7–12% (со средним значением 9,5%) среди взрослых и 0–7% (со средним значением 3,5%) среди детей [41].

Анализируя вышесказанное, можно прийти к выводу, что спектр основных возбудителей РеА варьирует в зависимости от географической местности и принадлежности к возрастной группе.

Патофизиология. Считается, что HLA B27 имеет тесную связь с РеА. Этот антиген относится к главному комплексу гистосовместимости I класса и выявляется на поверхности большинства клеток организма.

Существует несколько гипотез относительно роли HLA B27, но ни одна из них до конца не изучена. Так, теория «молекулярной мимикрии» основывается на сходстве антигенных детерминант бактерий с HLA-системой, что обеспечивает перекрестное реагирование антител с чужеродными и собственными антигенами. Согласно артритогенной пептидной гипотезе, HLA B27 представляет цитотоксическим Т-лимфоцитам (CD8+) артритиндуцирующий пептид (собствен-

ный или бактериальный), в результате чего запускается иммуновоспалительный ответ [1, 2, 26].

Другая гипотеза о роли HLA B27 возникла из наблюдений, согласно которым в процессе обработки и сборки данного антигена в эндоплазматическом ретикулуме происходит нарушение образования структуры белка и накапливаются тяжелые цепи HLA B27. Это приводит к активации ядерного фактора κВ, синтезу провоспалительных цитокинов, а также к отложению β₂-микроглобулина в синовиальной оболочке, что приводит к воспалению [1, 2].

В зарубежной литературе имеются сведения о том, что HLA B27 распространен в 75–80% у людей с РеА [6, 8, 42]. Детальный анализ других авторов показывает колебания этих цифр от 0 до 80% с преобладанием исследований, отражающих распространенность HLA B27 от 30 до 50% [28, 29, 31]. Данные, полученные J.M. Townes и соавт. в исследовании 2008 г., проведенном с целью изучения распространенности и клинической картины постэнтероколитических РеА среди населения штатов Миннесота и Орегон, свидетельствуют о том, что связь между риском возникновения РеА после перенесенной кишечной инфекции и наличием HLA B27 отсутствует [40]. Это нашло подтверждение и в работах других исследователей [35, 43].

Специалисты, проводившие исследования в Дании, пришли к выводу, что пациенты, позитивные по HLA B27, отличаются более тяжелыми клиническими проявлениями заболевания. Авторы разделили пациентов с РеА в зависимости от тяжести суставного синдрома и наличия у них HLA B27. В результате оказалось, что в группе с легким течением РеА процентное содержание позитивных по HLA B27 пациентов составило 12,9%, в группе со средним течением – 14,5%, в группе с тяжелым течением – 27,3% [14].

Исход заболевания, как и тяжесть, зависит от наличия HLA B27, а также от возбудителя, вызвавшего РеА. Подтверждение этому можно найти в трех отдельных работах P.S. Kim, T. Hannu, J.D. Carter (2009, 2011, 2009 соответственно), в которых приводятся данные о переходе острого РеА в рецидивирующее течение, о трансформации в артрит, ассоциированный с энтезитом, или в спондилоартрит [3, 6, 26].

Из всего сказанного следует сделать вывод о том, что постэнтероколитический РеА имеет тесную связь с наличием HLA B27, который, вероятно, не предрасполагает к самой инфекции, но увеличивает риск развития артрита, течение которого может быть тяжелым и продолжительным.

Клиническая картина. Существует два варианта клинической картины РеА в зависимости от возбудителя. РеА, вызванный *Ch. trachomatis*, чаще всего проявляется в виде синдрома Рейтера, который включает в себя триаду симптомов: артрит, конъюнктивит и уретрит. При наличии кератодермии говорят о тетраде болезни Рейтера.

Другая клиническая картина развивается при постэнтероколитическом РеА. Признаки

Диагностические критерии РеА (С. Selmi, М.Е. Gershwin, 2014)

Критерии	Характеристика
Основные критерии	Артрит, имеющий 2 из 3 следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> • асимметричный • моно- или олигоартрит • поражение суставов нижних конечностей
	Предшествующая инфекция, сопровождающаяся 1 из 2 перечисленных признаков: <ul style="list-style-type: none"> • энтерит (определяется как эпизод диареи продолжительностью не менее 1 дня, развившийся в сроки от 3 дней до 6 недель от начала артрита) • уретрит (определяется как эпизод дизурии или выделений из уретры или влагалища продолжительностью не менее 1 дня, развившийся в сроки от 3 дней до 6 недель до начала артрита)
Дополнительные критерии	По меньшей мере один из перечисленных:
	Данные лабораторных исследований признаков, подтверждающих инфекцию: <ul style="list-style-type: none"> • положительная лигазная реакция мочи или соскоб уретры/шейки матки (влагалища) на <i>Ch. trachomatis</i> • положительное бактериологическое исследование фекалий на артритогенные кишечные инфекции
	Данные, подтверждающие наличие инфекции в синовиальной оболочке (иммуногистологическое исследование или ПЦР на <i>Chlamydia</i>)

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.

кишечной инфекции варьируют в зависимости от возбудителя инфекции. Так, при шигеллезе заболевание начинается с повышения температуры тела, однократной или повторной рвоты. Возникают схваткообразные боли в животе и частый жидкий стул с примесью слизи и прожилками крови. Через 1–3 недели остро развивается артрит, который проявляется немигрирующим олигоартритом с преимущественным поражением коленных и голеностопных суставов [1, 44].

При кишечной инфекции, вызванной *Salmonella enteritidis*, заболевание начинается с болей в эпигастральной области, повторной рвоты, повышения температуры тела, диареи. Стул при этом кашицеобразный или жидкий, иногда с примесью слизи или зелени. Через 7–21 день развивается острый олигоартрит с поражением коленных и голеностопных суставов [1, 44].

Кишечная инфекция, вызванная *Campylobacter jejuni*, сопровождается фебрильной температурой тела, болями в животе, рвотой и диареей. Испражнения обильные, водянистые, окрашены желчью, часто появляются прожилки крови.

При кишечной инфекции, вызванной *Yersinia enterocolitica*, клинические проявления зависят от возраста. У детей в возрасте до 5 лет чаще отмечается диарея, а в возрасте от 5 до 14 лет преобладают боли в правом нижнем квадранте живота [39]. У детей старшего возраста клиническая картина характеризуется терминальным илеитом и брыжеечным лимфаденитом, что может напоминать аппендицит [39, 45].

Типичным проявлением суставного синдрома у детей является асимметричный моно- или олигоартрит нижних конечностей, в некоторых случаях могут возникать артриты мелких суста-

вов [3, 46, 47]. В работе Д.В. Дагбаевой проведен анализ клинических особенностей течения РеА у детей. Было установлено, что из 96% случаев артрита у 71% отмечался моноартрит, у 24% – олигоартрит. У 4% детей отмечался полиартикулярный суставной синдром, который сопровождался ограничением функции суставов за счет выраженного болевого синдрома, нарушением самообслуживания. У 7% пациентов суставной синдром характеризовался артралгиями без визуальных островоспалительных изменений в области суставов и без нарушения функции в них [48]. Характерно также асимметричное поражение мелких суставов и околосуставных тканей кистей и стоп с выраженным отеком пальцев, болезненностью, гиперемией кожи и формированием так называемой «сосискообразной деформации», которую отмечают у 5–10% детей [49].

Для мальчиков в возрасте старше 6 лет, носителей HLA B27, характерны частые боли в пятках, скованность, ограничение подвижности в шейном и поясничном отделе позвоночника и илеосакральных сочленениях, так как развиваются энтезиты, бурситы и теносиновиты [7]. Эти пациенты находятся в группе риска по развитию ювенильного спондилоартрита [49].

Одним из клинических проявлений течения РеА являются энтезиты, для которых наиболее характерна болезненность в месте прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточным костям. В исследовании, проведенном J.M. Townes и соавт., изучались клинические проявления РеА среди взрослого населения, в ходе которого выяснилось, что энтезиты явились самым частым проявлением (54%) РеА, а частота симптомов самого артрита была меньше [40]. Д.В. Дагбаева в своей работе выявила

развитие энтезопатий у детей в 50% случаев [48].

Течение заболевания может также сопровождаться кератодермией ладоней и стоп, лимфаденопатией, реже – гепатоспленомегалией [7, 48].

Критерии диагноза. Учитывая многообразие клинической картины РеА, от асимптомного течения до асимметричного олигоартрита с внесуставными проявлениями (а в некоторых случаях ограниченного полиартрита), в настоящее время нет согласованных валидизированных диагностических критериев. Предложенные классификации включают комбинации микробиологических и клинических критериев [46, 50]. На сегодняшний день используются диагностические критерии, которые объединяют в себе рекомендации Американской ассоциации ревматологов (ACR) и Берлинские критерии (1999) [21, 27].

Заключение

Исследования РеА среди детского населения как в Российской Федерации, так и за рубежом малочисленны, зачастую носят односторонний характер и затрагивают не все аспекты развития, течения и диагностики заболевания. Среди публикаций преобладают исследования РеА, ассоциированного с кишечными инфекциями у взрослого населения. В русскоязычных источниках практически отсутствуют систематические обзоры, посвященные распространенности РеА, ассоциированного с кишечными инфекциями у детей. Исследования, в основном, носят региональный характер.










До настоящего времени педиатры сталкиваются с трудностями при диагностике РеА, триггером которого послужила кишечная инфекция, что обусловлено следующими причинами:

- сложностями выявления этиологического фактора;

- часто малосимптомной и быстропроходящей клинической картиной кишечной инфекции;
- многообразием проявлений клинической картины;
- отсутствием специфических маркеров заболевания;
- недостаточной информированностью педиатров о диагностических критериях РеА;
- отсутствием настороженности педиатров в отношении развития РеА после перенесенной кишечной инфекции и риска трансформации в другие формы спондилоартритов.

Анализ литературы за последнее десятилетие показал, что до недавнего времени интерес к данной проблеме был несколько утрачен. В связи с последними исследованиями, посвященными изучению микробиоты, появились новые возможности для трактовки этиопатогенетических особенностей развития РеА. Одной из возможных перспектив исследований реактивных артропатий может стать создание модели профилактики данного заболевания.

Финансирование и конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Tumanyan T.S.  0000-0003-4186-5353
 Chachiya T.M.  0000-0002-2169-2355
 Chistyakova E.G.  0000-0002-3146-3468
 Kondrikova E.V.  0000-0002-6966-0838
 Korsunskiy A.A.  0000-0002-9087-1656
 Gadetskaya S.G.  0000-0002-0690-2262
 Avdeenko N.V.  0000-0003-2630-1250
 Skugarevskaya I.O.  0000-0003-1625-9095
 Ivanova Yu.V.  0000-0001-5760-4700

Литература

1. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Детская ревматология. Атлас. 2-е изд. М.: ПедиатрЪ, 2015: 131–137.
2. Colmegna I, Cuchacovich R, Espinoza LR. HLA-B27-associated Reactive Arthritis: Pathogenetic and clinical considerations. *Clinical Microbiology Review*. 2004; 17 (2): 348–369.
3. Hannu T. Reactive arthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. 2011; 25 (3): 347–357.
4. Ravinder K, Gupta K. Reactive Arthritis in Children. *JK Science*. 2007; 9: 109–110.
5. Stavropoulos P, Soura E, Kanelleas A, Katsambas A, Antoniou C. Reactive arthritis. *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol*. 2015; 29 (3): 415–424. <https://doi.org/10.1111/jdv.12741>
6. Carter JD, Hudson AP. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. *Rheum. Dis. Clin. North Am*. 2009; 35: 21–44.
7. Алексеева Е.И., Жолобова Е.С. Реактивные артриты у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2003; 2 (1): 51–56.
8. Gaston HJS, Lillierap MS. Arthritis associated with enteric infection. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol*. 2003; 17 (2): 219–239.
9. Cassidy J, Petty R, eds. *Textbook of pediatric rheumatology*. New York: Churchill Livingstone, 2005: 698.
10. Colmegna I, Espinoza LR. Recent advances in reactive arthritis. *Curr. Rheumatol. Rep*. 2005; 7 (3): 201–207.
11. Genne H.A., Подчерняева Н.С., Лыскина Г.А. Руководство по детской ревматологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011: 265–284.
12. Birnbaum J, Bartlett JG, Gelber AC. *Clostridium difficile*: an under-recognized cause of reactive arthritis. *Clin. Rheumatol*. 2007; 28 (3): 121–123.
13. Taylor-Robinson D, Keat A. Observations on *Chlamydia trachomatis* and other microbes in reactive arthritis. *Int. J. STD AIDS*. 2015; 26 (3): 139–144.
14. Schiellerup P, Krogfelt KA, Loch H. A comparison of self-reported joint symptoms following infection with different enteric pathogens: effect of HLA B27. *Journal of Rheumatology* 2008; 35: 480–487.
15. Caminer A, Haberman R, Scher J. Human microbiome, infections, and rheumatic disease. *Clin. Rheumatol*. 2017; 36 (12): 2645–2653. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3875-3>
16. Manasson J, Shen N, Garcia H, Ubeda C, Iraheta I, Heguy A, Von Feldt J, Espinoza L, Garcia Kutzbach A, Segal L, Ogdie A, Clemente J, Sher J. Gut microbiota perturbations in reactive arthritis and post-infectious Spondyloarthritis arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70 (2): 242–254. <https://doi.org/10.1002/art.40359> [Epub ahead of print]
17. Van de Wiele T, Van Praet J, Marzorati M, Drennan M, Elewaut D. How the microbiota shapes rheumatic diseases. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2016; 12 (7): 398–411. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.85>
18. Caminer A, Haberman R, Scher J. Human microbiome, infections and rheumatic disease. *Clin. Rheumatol*. 2017; 36 (12): 2645–2653. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3875-3>
19. Asquith M, Rosenbaum J. The interaction between host genetics and the microbiome in the pathogenesis of spondyloarthropathies. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2016; 28 (4): 405–412. <https://doi.org/10.1097/BOR>.
20. Балабанова Р.М., Белов Б.С., Эрдеc Ш.Ф. Высокая распространенность реактивного артрита в России: гипердиагностика или реальность? *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53 (6): 577–580.

21. Баранов А.А., Алексеева Е.И. Ревматические болезни у детей: клинические рекомендации для педиатров. Союз педиатров России, ФГАУ Научный центр здоровья детей Минздрава России, ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России. А.А. Баранов, Е.И. Алексеева, ред. М.: ПедиатрЪ, 2016: 144.
22. Белов БС, Шубин СВ, Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Реактивные артриты. Научно-практическая ревматология. 2015; 53 (4): 414–420.
23. Aupiais C, Ilharreborde B. Aetiology of arthritis in hospitalised children: an observational study. Arch. Dis. Child. 2015; 100 (8): 742–747.
24. Ali Lahu, Teuta Backa, Jehona Ismaili, Vendenis Lahu, Valton Saiti. Modes of Presentation of Reactive Arthritis Based on the Affected Joints. Med. Arh. 2015; 69 (1): 42–45.
25. Gupta R, Misra R. Microbe-triggered arthropathies: reactive arthritis and beyond. Int. J. Rheum. Dis. 2016; 19 (5): 437–439. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12920>
26. Paul S, Kim MD, Thomas L. Reactive arthritis: a review. Journal of Adolescent Health. 2009; 44 (4): 309–315.
27. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. Autoimmun. Rev. 2014; 13: 546–549.
28. Leirisalo-Repo M, Hannu T, Mattila L. Microbial factors in spondyloarthropathies: insights from population studies. Curr. Opin. Rheumatol. 2003; 15 (4): 408–412.
29. Tuompo R, Hannu T, Mattila L, Siitonen A, Leirisalo-Repo M. Reactive arthritis following *Salmonella* infection: a population-based study. Scand. J. Rheumatol. 2013; 42: 196–202.
30. Gaston JS. *Shigella* induced reactive arthritis. Ann. Rheum. Dis. 2005; 64 (4): 517–518.
31. Hannu T. Reactive arthritis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2011; 25: 347–357.
32. Horton DB, Strom BL, Putt ME, Rose CD, Sherry DD, Sammons JS. Epidemiology of *Clostridium difficile* infection-associated reactive arthritis in children: an underdiagnosed, potentially morbid condition. JAMA. Pediatr. 2016; 170 (7): e160217.
33. Ajene AN, Fischer Walker CL, Black RE. Enteric pathogens and reactive arthritis: a systematic review of *Campylobacter*, *Salmonella* and *Shigella*-associated reactive arthritis. J. Health Popul. Nutr. 2013; 31 (3): 299–307.
34. Hannu T, Kauppi M, Tuomala M, Laaksonen I, Klemets P, Kuusi M. Reactive arthritis following an outbreak of *Campylobacter jejuni* infection. J. Rheumatol. 2004; 31 (3): 528–530.
35. Pope JE, Krizova A, Garg AX, Thiessen-Philbrook H, Ouimet JM. *Campylobacter* reactive arthritis: a systematic review. Semin. Arthritis Rheum. 2007; 37: 48–55.
36. Rosner BM, Stark K, Werber D. Epidemiology of reported *Yersinia enterocolitica* infections in Germany, 2001–2008. BMC Public Health. 2010; 10: 337.
37. Plesca DA, Luminos M, Spataru L, Stefanescu M, Cinteza E, Balgradean M. Postinfectious arthritis in pediatric practice. Maedica (Buchar). 2013; 8: 164–169.
38. Savin C, Leclercq A, Carniel E. Evaluation of a single procedure allowing the isolation of enteropathogenic *Yersinia* along with other bacterial enteropathogens from human stools. PLoS One. 2012; 7 (7): e41176.
39. Rosner BM, Werber D, Höhle M, Klaus Stark. Clinical Aspects and Self-reported Symptoms of Sequelae of *Yersinia Enterocolitica* Infections in a Population-based Study, Germany 2009–2010. BMC. Infect. Dis. 2013; 13: 236–236.
40. Townes JM, Deodhar AA, Laine ES, Smith K, Krug HE, Barkhuizen A, Thompson ME, Cieslak PR, Sobel J. Reactive arthritis following culture-confirmed infections with bacterial enteric pathogens in Minnesota and Oregon: a population-based study. Ann. Rheum. Dis. 2008; 67: 1689–1696.
41. Ajene AN, Walker FCL, Black RE. Enteric Pathogens and Reactive Arthritis: A Systematic Review of *Campylobacter*, *Salmonella* and *Shigella*-associated Reactive Arthritis. Health Popul. Nutr. 2013; 31 (3): 299–307.
42. Ravinder K, Gupta K. Reactive Arthritis in Children. JK Science. 2007; 9: 109–110.
43. Rohekar S, Tsui FW, Tsui HW, Xi N, Riarh R, Bilotta R, Inman RD. Symptomatic acute reactive arthritis after an outbreak of *Salmonella*. J. Rheumatol. 2008; 35 (8): 1599–1602.
44. Учайкин В.Ф. Острые кишечные инфекции у детей (диагностика, классификация, лечение): пособие для врачей. М.: Российский государственный медицинский университет, 2003.
45. Perdikogianni C, Galanakis E, Michalakis M, Giannoussi E, Maraki S, Tselentis Y, Charissis G. *Yersinia enterocolitica* infection mimicking surgical conditions. Pediatr. Surg. Int. 2006; 22: 589–592.
46. Бекетова Г.В., Солдатова О.В., Горячева И.П. и др. Дифференциальная диагностика суставного синдрома в педиатрии. Часть 1. Артриты. Педиатрия. Восточная Европа. 2013; 4 (4): 108–124.
47. Клиническая артрология: руководство для врачей. Кельцев В.А., ред. Самара: «Содружество», 2008: 352–364.
48. Дазбаева Д.В. Клинико-иммуногенетические особенности ювенильных артритов, ассоциированных с кишечной инфекцией: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2009: 54–59.
49. Жолобова Е.С., Чистякова Е.Г., Дазбаева Д.В. Реактивные артриты у детей – диагностика и лечение. Лечащий врач. 2007; 26 (2): 57–60.
50. Steven K, Schmitt MD. Reactive Arthritis. Infect Dis. Clin. N. Am. 2017; 31 (2): 265–277. <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2017.01.002>

© Балаболкин И.И., 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-156-163
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-156-163>

И.И. Балаболкин

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЛЛЕРГЕННОЙ ИММУНОТЕРАПИИ ПРИ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ, Москва, РФ

Контактная информация:

Балаболкин Иван Иванович – д.м.н., проф., член-корр. РАН, главный научный сотрудник ФГАУ «Научный медицинский исследовательский центр здоровья детей» МЗ РФ
 Адрес: Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-кт, 2/62
 Тел.: (499) 134-06-07,
 E-mail: balabolkin.ivan@yandex.ru
 Статья поступила 5.04.18,
 принята к печати 15.05.19.

Contact Information:

Balabolkin Ivan Ivanovich – MD., prof., correspondent member of RAS, chief researcher of Scientific Medical Research Center of Children's Health
 Address: Russia, 119991, Moscow, Lomonosovsky Prospect, 2/62
 Tel.: (499) 134-06-07,
 E-mail: balabolkin.ivan@yandex.ru
 Received on Apr. 5, 2018,
 submitted for publication on May 15, 2019.