



Клинико-иммуноморфологические особенности и новые подходы к терапии хламидия-индуцированного урогенного реактивного артрита

М.С. Петрова, Ю.В. Молочкова, д.м.н., Д.Е. Каратеев, д.м.н.,
В.А. Молочков, д.м.н., проф., А.Г. Куприянова, к.м.н.

Адрес для переписки: Марина Сергеевна Петрова, marina.s.petrova@gmail.com

Для цитирования: Петрова М.С., Молочкова Ю.В., Каратеев Д.Е. и др. Клинико-иммуноморфологические особенности и новые подходы к терапии хламидия-индуцированного урогенного реактивного артрита. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (16): 6–14.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-16-6-14

Хламидия-индуцированный урогенный реактивный артрит – тяжелое системное осложнение урогенитальной хламидийной инфекции, ведущей причины реактивного артрита у молодых мужчин. Данное заболевание характеризуется хроническим рецидивирующим течением, резистентностью к терапии и высоким риском инвалидизации. Отсутствие унифицированных и эффективных лечебно-диагностических методов приводит к поздней диагностике и частой хронизации процесса.

Цель – разработать и оценить эффективность комплексного лечения хламидия-индуцированного урогенного реактивного артрита с использованием лимфотропной антибактериальной терапии.

Материал и методы. В проспективное рандомизированное открытое исследование включены 65 мужчин с верифицированным хламидия-индуцированным урогенным реактивным артритом. Всем пациентам наряду с применением Берлинских диагностических критериев и выявлением возбудителя методом полимеразной цепной реакции проводили иммуноморфологическое исследование биоптатов интактной кожи методом прямой иммунофлуоресценции. Основная группа получала лимфотропную антибиотикотерапию пefлоксацином на лидазе с локальной фототерапией, контрольная группа – стандартную схему лечения с пероральным доксициклином. Эффективность оценивали в ближайшие и отдаленные сроки по динамике клинико-лабораторных и иммуноморфологических параметров.

Результаты. Классическая триада симптомов отмечена у 30,8% пациентов. При этом у 93,8% в сетчатом слое дермы были обнаружены диффузные депозиты IgG, что подтверждает системный иммунокомплексный генез заболевания. В основной группе в ближайшие от окончания лечения сроки зафиксированы статистически значимо более высокая эффективность эрадикации инфекции, скорость регресса высыпаний и частота полной клинической ремиссии. Отдаленные результаты продемонстрировали стойкое излечение значимо большего числа пациентов данной группы. Интенсивность свечения IgG в сетчатом слое коррелировала с активностью процесса и снижалась при достижении клинического улучшения и излечения.

Выводы. Полученные данные подтверждают концепцию о хламидия-индуцированном урогенном реактивном артрите как системном иммунокомплексном заболевании, инициируемом и поддерживаемом урогенитальной инфекцией, вызванной *Chlamydia trachomatis*. Разработанный метод комплексной терапии патогенетически обоснован и достоверно превосходит стандартный по эффективности и долгосрочным результатам.

Прямая иммунофлуоресценция кожи рекомендована как объективный диагностический и мониторинговый инструмент.

Ключевые слова: реактивный артрит, болезнь Рейтера, *Chlamydia trachomatis*, урогенный простатит, лимфотропная терапия, иммунофлуоресценция



Введение

Проблема реактивного артрита (ReA), в частности его урогенной формы, индуцированной *Chlamydia trachomatis* (х/иУРеА), известной как болезнь Рейтера, на протяжении многих десятилетий остается в фокусе внимания специалистов разного профиля, прежде всего ревматологов и дерматовенерологов [1–3]. Это обусловлено целым комплексом факторов, среди которых значительная распространенность в популяции, пик заболеваемости у лиц молодого, социально и репродуктивно активного возраста, а также исключительная клиническая многогранность и нередко упорное, рецидивирующее течение, ведущее к стойкому снижению качества жизни и профессиональной дезадаптации [4–6]. Эволюция терминологии – от синдрома Рейтера к реактивному артриту – отражает не только этические соображения, но и смену парадигмы в понимании природы патологии, смещение акцента с описания симптомокомплекса на признание ключевой роли инфекционного триггера [7]. Однако смена номенклатуры не решила фундаментальных проблем: отсутствия универсальных валидированных диагностических критериев, неполного понимания механизмов хронизации и персистенции и, как следствие, дефицита стандартизованных, высокоэффективных терапевтических стратегий [8, 9].

В современной ревматологической классификации х/иУРеА отнесен к группе серонегативных спондилоартритов наряду с анкилозирующим спондилитом и псориатическим артритом [10]. Такой подход важен для понимания общности патогенетических механизмов, связанных с антигеном HLA-B27, и клинических фенотипов, включающих аксиальное поражение и энтезиты [11, 12]. Однако данная систематизация с акцентом на ревматологическую составляющую может нивелировать первостепенное значение триггерной урогенитальной инфекции и то, что хронический персистирующий очаг воспаления в предстательной железе является не просто анамнестическим эпизодом, а основополагающим в поддержании системного иммунновоспалительного ответа [13, 14]. Именно в простатезикулярной зоне, часто при минимальной клинической симптоматике, происходит длительная персистенция возбудителя, его взаимодействие с иммунокомпетентными клетками, формирование персистирующих и L-форм, резистентных к стандартной терапии, что создает условия для непрерывной антигенной стимуляции и хронизации заболевания [8, 15, 16].

С позиции дерматовенерологов, х/иУРеА представляет собой яркий пример тяжелого системного осложнения хронической урогенитальной хламидийной инфекции, что логически вытекает из эпидемиологических данных, демонстрирующих четкую временную и причинно-следственную связь с половым инфицированием, а также из повседневной клинической практики, в которой поражения кожи и слизистых оболочек – цирциарный баланит, кератодермия, псориазиформные высыпания – нередко являются важнейшим диагностическим маркером, а подчас и доминируют в клинической картине [13, 17]. При этом наличие кожных симптомов, особенно псориазиформных высыпаний, значительно затрудняет диагностику и требует тщательной дифференциации

от артропатического псориаза, что имеет принципиальное значение для выбора тактики лечения [18].

Основой современной терапии, направленной на элиминацию триггерного агента, признаны антибиотики. Однако накопленный клинический опыт и данные многочисленных исследований свидетельствуют о неэффективности даже пролонгированных курсов пероральных антибактериальных препаратов, особенно при хронических и рецидивирующих формах заболевания [1, 6, 19]. Одной из центральных причин терапевтической резистентности может быть неспособность стандартных способов введения антибиотиков создать и достаточное время поддерживать бактерицидную концентрацию препарата в ткани хронически воспаленной предстательной железы, окруженной фиброзной капсулой и характеризующейся выраженными нарушениями микроциркуляции и лимфооттока. В этой связи лимфотропный метод введения лекарственных средств, основанный на регуляции интерстициального транспорта по цепи «кровь – интерстиций – лимфа» и позволяющий целенаправленно доставлять препарат по лимфатическим коллекторам непосредственно к органу-мишени, представляет значительный практический интерес [20–22]. Имеющиеся единичные сообщения об успешном применении этого метода при хроническом хламидийном простатите [23, 24] должны быть верифицированы в рамках контролируемых клинических испытаний.

Еще одним нерешенным вопросом является разработка объективных методов диагностики и оценки активности системного иммунновоспалительного процесса при х/иУРеА. Рутинные лабораторные тесты, в частности определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и уровня С-реактивного белка (СРБ), неспецифичны. В этой связи может быть предпочтительна прямая иммунофлуоресценция (ПИФ), изначально использовавшаяся в диагностике аутоиммунных буллезных дерматозов. В единичных работах указывается на возможность обнаружения в коже больных х/иУРеА депозитов иммуноглобулинов (Ig) и компонентов комплемента, что может быть морфологическим отражением патогенетически значимого феномена отложения циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [17, 18, 25]. Тщательный мониторинг динамики свечения данных отложений может стать эффективным инструментом оценки успешности терапии.

В связи со сказанным очевидно необходима проведение комплексного исследования, которое способно обеспечить как детальный клинко-иммуноморфологический анализ хламидийного урогенного артрита, так и прямое сравнение эффективности стандартной терапии антибиотиками с инновационным лимфотропным методом их введения.

Цель исследования

Цель настоящей работы – на основании клинко-иммуноморфологического анализа особенностей патогенеза хламидия-индуцированного урогенного артрита разработать комплексное лечение с использованием лимфотропной антибактериальной терапии пefлоксацином и оценить его эффективность.



Материал и методы

На базе отделения дерматовенерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского проведено проспективное рандомизированное открытое сравнительное исследование, в которое были включены 65 лиц мужского пола в возрасте от 19 до 55 лет с установленным диагнозом «хламидия-индуцированный урогенный реактивный артрит». Диагноз верифицировался на основании комплекса клинических признаков, соответствующих модифицированным критериям, принятым на IV Международном семинаре по реактивному артриту (Берлин, 1999 г.) [5, 26, 27].

Обязательными условиями включения в исследование были наличие периферического артрита (асимметрично, с преимущественным поражением суставов нижних конечностей, по типу моно- или олигоартрита) и предшествующего или текущего уретрита/простатита, дебют которых опережал дебют артрита на срок до восьми недель. Лабораторным подтверждением триггерной роли *Chlamydia trachomatis* считалось выявление ее ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени в соскобах из уретры.

Критериями исключения служили наличие реактивных артритов, ассоциированных с кишечными инфекциями, и других установленных ревматических заболеваний (ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, псориазического артрита), тяжелая декомпенсированная сопутствующая патология, а также отказ пациента от участия в исследовании.

Всем пациентам при поступлении проводилось комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование. Оценка суставного синдрома включала подсчет числа болезненных и припухших суставов, а также расчет индексов активности заболевания – BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) и DAS44 (Disease Activity Score). Дерматологический осмотр подразумевал документирование всех поражений кожи и слизистых оболочек с расчетом индекса BSA (Body Surface Area). Урологическое обследование включало пальцевое ректальное исследование предстательной железы с последующим микроскопическим анализом ее секрета. Из инструментальных методов исследования выполнены сухая тотальная уретроскопия для оценки состояния слизистой оболочки уретры и рентгенография таза в прямой проекции для выявления сакроилиита или других аксиальных поражений. Лабораторная диагностика помимо ПЦР-исследования на наличие *C. trachomatis* и других возбудителей инфекций, передаваемых половым путем, включала определение серологических маркеров персистирующей хламидийной инфекции (антител к белку теплового шока (БТШ-60)), общеклинический и биохимический анализы крови, исследование острофазовых показателей (СОЭ, уровня СРБ), а также титрование антигена HLA-B27 методом ПЦР.

Принципиально важным методологическим компонентом исследования стало проведение всем пациентам ПИФ биоптата клинически здоровой кожи. Забор материала проводился методом панч-биопсии (диаметр – 5 мм) с верхней трети плеча, закрытой от инсоляции, под мест-

ной анестезией. Криостатные срезы инкубировали с флуоресцеин-мечеными поликлональными кроличьими антителами к человеческим иммуноглобулинам (IgG, IgA, IgM) и С3-компоненту комплемента. Оценка проводилась с помощью люминесцентного микроскопа Leica DM2500 (Leica Microsystems, Германия) с полуколичественной градацией интенсивности свечения от отрицательного (-) до резко положительного (+++).

После завершения базового обследования пациенты методом случайной выборки (метод конвертов) были рандомизированы на две группы.

Для обеих групп базовая комплексная патогенетическая терапия была одинаковой и включала однократное внутримышечное введение пролонгированного глюкокортикоидного (бетаметазон в дозе 7 мг/мл, ампула – 1 мл), курс рекомбинантного интерферона альфа-2b в суппозиториях (Виферон® в дозе 3 млн МЕ в течение десяти дней), инфузионную дезинтоксикационную терапию (меглюмина натрия сукцинат), препараты кальция и калия, системную противогрибковую профилактику (флуконазол), местное лечение урогенитального очага инфекции (инстилляции уретры, массаж простаты, ректальные суппозитории с экстрактом простаты), а также симптоматическую терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и наружными кортикостероидными препаратами при наличии кожных проявлений. Варьируемым компонентом лечения был способ антибиотикотерапии. Пациенты контрольной (первой) группы (n = 32) получали доксициклина моногидрат перорально в дозе 100 мг два раза в сутки в соответствии с федеральными клиническими рекомендациями. Пациентам основной (второй) группы (n = 33) антибиотик вводился лимфотропно. Методика заключалась в подкожном введении в верхнюю треть задней поверхности голени 32 Ед лидазы с последующим, через три-четыре минуты, введением 400 мг пefлоксацина. Инъекции проводились по следующей схеме: первые пять дней ежедневно, затем пять инъекций через день. Всего десять процедур на курс. После каждой инъекции на область воздействия в течение 8–12 минут подавался поляризованный полихроматический свет аппарата Biopton (BIOPTRON AG, Швейцария).

Оценка эффективности лечения проводилась через один месяц после его окончания (ближайшие результаты терапии). Анализировались динамика урогенитального, суставного, офтальмологического и кожного синдромов, нормализация лабораторных показателей (СОЭ, уровень СРБ, эрадикация возбудителя по данным ПЦР) и изменение картины при иммунофлуоресценции кожи. Отдаленные результаты терапии оценивались в ходе динамического проспективного наблюдения продолжительностью до семи лет, при этом с ежегодными контрольными осмотрами. Фиксировались частота клинически значимых рецидивов (возобновление артрита на фоне признаков инфекции мочевыводящих путей), достижение стойкой немедикаментозной ремиссии (отсутствие симптомов без поддерживающей терапии) и случаи снятия с ревматологического учета как выздоровевших после семи лет наблюдения при условии сохранения ремиссии.



Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ StatTech v. 4.7.1 и RStudio (язык R). Проверка распределения на нормальность осуществлялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Для описания количественных данных использовали медиану (Me) и межквартильный размах (Q1–Q3). Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку применялся U-критерий Манна – Уитни, зависимых выборок – критерий Уилкоксона. Сравнение качественных переменных проводилось с использованием критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера. Анализ выживаемости без рецидива и достижения ремиссии проводился методом Каплана – Мейера с использованием log-rank теста. Уровень статистической значимости устанавливали при $p < 0,05$.

Результаты

Возраст включенных в исследование пациентов варьировался от 19 до 55 лет, медиана возраста составила 30 [24–39] лет. Абсолютное большинство (84,6%) больных относились к лицам сексуально активного молодого возраста (18–44 года), при этом более половины (53,8%) были моложе 30 лет. Средняя продолжительность заболевания к моменту госпитализации составила $18,5 \pm 16,6$ месяца, медиана – 12 месяцев [6–24]. Показательным стал тот факт, что лишь у 6,2% пациентов давность заболевания не превышала трех месяцев. При этом 72,3% больных поступили в отделение дерматовенерологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского через семь месяцев и более от начала появления симптоматики. Это свидетельствует о существенных диагностических трудностях и длительном, нередко неэффективном симптоматическом лечении на догоспитальном этапе, что, несомненно, способствует хронизации патологического процесса.

Антиген HLA-B27 обнаружен у 56,9% (у 37 из 65) обследованных. Следует отметить, что частота его обнаружения была значимо выше в группе, которой впоследствии проводилась лимфотропная терапия (24 (72,7%) против 13 (40,6%); $p = 0,018$).

Группы были сопоставимы по возрасту, давности заболевания, спектру и тяжести клинических проявлений, а также по спектру сопутствующей соматической патологии, что подтверждает корректность рандомизации. В ходе анализа структуры манифестных симптомов при поступлении выявлен значительный клинический полиморфизм, характерный для данного заболевания. Классическая триада симптомов, включающая уретрит, артрит и конъюнктивит, была зарегистрирована лишь у 30,8% (20) пациентов. Сочетание уретропростатита, артрита и поражения кожи наблюдалось у 20% (13) больных. Полная тетрада симптомов, когда к указанным проявлениям присоединялось поражение глаз, имела место более чем у трети пациентов – 36,9% (24). Так называемая неполная форма, представленная уретропростатитом и артритом, диагностирована у 12,3% (8) пациентов. Таким образом, более чем у двух третей пациентов заболевание протекало в виде неклассических вариантов, что закономерно затрудняло своевременную

диагностику и часто приводило к ошибочной интерпретации симптомов разными специалистами.

Результаты иммунофлуоресцентного исследования биоптата клинически здоровой кожи, проведенного до начала терапии, оказались высокоинформативными. У 93,8% (61 из 65) обследованных были обнаружены депозиты иммуноглобулинов. Наиболее постоянным и выраженным признаком были диффузные отложения IgG в сетчатом слое дермы. Интенсивность свечения в 76,9% (50) случаев оценивалась как умеренная (++) , в 10,8% (7) – как сильная (+++). Лишь у 6,2% (4) пациентов результат был слабоположительным (+), а у 4,6% (3) пациентов – сомнительным (+-). У 1 (1,5%) пациента депозиты IgG не были обнаружены. Отложения IgM, IgA и C3-компонента комплемента отмечались реже и были менее выражены. Полученные данные позволяют рассматривать наличие диффузных отложений IgG в сетчатом слое дермы клинически неизменной кожи в качестве характерного иммуноморфологического маркера системного иммунокомплексного процесса при х/иУРеА.

Ближайшие результаты лечения свидетельствовали о выраженной положительной динамике в обеих группах. Эрадикация *S. trachomatis*, подтвержденная отрицательным результатом ПЦР в соскобе из уретры, была достигнута у пациентов обеих групп. Однако по ключевому критерию клинического излечения урогенитальных проявлений (исчезновение симптомов, нормализация данных уретроскопии и микроскопии секрета простаты) выявлены статистически значимые межгрупповые различия. В группе, получавшей лимфотропную терапию пefлоксацином, полное клиническое излечение достигнуто у 90,9% (у 30 из 33). В группе стандартной пероральной терапии доксициклином этот показатель был достоверно ниже и составил 68,7% (22 из 32) ($p = 0,033$). У остальных пациентов обеих групп отмечалось частичное улучшение (табл. 1 и 2).

Таблица 1. Анализ динамики поражения мочевыводящего тракта в обеих группах, абс. (%)

| Группа | Поражение мочевыводящего тракта | | p |
|-----------------------|---------------------------------|---------------------------------------|----------|
| | до лечения | после лечения (остаточные явления) | |
| Группа 1: | | | < 0,001* |
| ■ есть признаки ВЗОМТ | 32 (100,0) | 13 (40,6) | |
| ■ нет признаков ВЗОМТ | 0 (0,0) | 19 (59,4) | |
| Группа 2: | | | < 0,001* |
| ■ есть признаки ВЗОМТ | 33 (100,0) | 3 (9,1) | |
| ■ нет признаков ВЗОМТ | 0 (0,0) | 30 (90,9) | |
| P | – | 0,004* | – |

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Примечание. ВЗОМТ – воспалительные заболевания органов малого таза.

Таблица 2. Анализ клинического излечения в обеих группах, абс. (%)

| Показатель | Группа 1 | Группа 2 | p |
|---------------------------------|-----------|-----------|--------|
| Полное клиническое излечение | 22 (68,7) | 30 (90,9) | 0,033* |
| Частичное клиническое излечение | 10 (31,2) | 3 (9,1) | |

* Различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).



Таблица 3. Анализ динамики значений BASDAI в обеих группах, баллы (Me [Q1–Q3])

| Группа | Значение BASDAI | | p |
|----------|------------------|------------------|----------|
| | до лечения | после лечения | |
| Группа 1 | 5,25 [3,98–6,28] | 1,45 [0,95–2,17] | < 0,001* |
| Группа 2 | 5,50 [4,20–6,70] | 1,60 [0,80–2,50] | < 0,001* |
| p | 0,232 | 0,921 | – |

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 4. Анализ динамики значений DAS44 в обеих группах, баллы (Me [Q1–Q3])

| Группа | Значение DAS44 | | p |
|----------|------------------|------------------|----------|
| | до лечения | после лечения | |
| Группа 1 | 2,85 [2,38–3,70] | 1,26 [0,80–1,99] | < 0,001* |
| Группа 2 | 2,76 [2,20–3,70] | 1,36 [0,70–1,90] | < 0,001* |
| p | 0,546 | 0,758 | – |

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 5. Оценка индивидуального ответа на лечение пораженных суставов у всех пациентов, включенных в исследование

| Показатель | Значение |
|---|------------|
| Возраст, лет: | |
| ■ Me [Q1–Q3] | 30 [24–39] |
| ■ Min – max | 19–55 |
| Ближайшие результаты лечения, абс. (%): | |
| ■ ремиссия без терапии НПВП | 26 (40) |
| ■ ремиссия на фоне терапии НПВП | 39 (60) |

Таблица 6. Оценка индивидуального ответа на лечение пораженных суставов в обеих группах, абс. (%)

| Показатель | Группа 1 | Группа 2 | p |
|--|-----------|-----------|--------|
| Стойкая немедикаментозная ремиссия по окончании курса терапии | 10 (31,2) | 16 (48,5) | 0,244* |
| Стойкая медикаментозная ремиссия (НПВП) по окончании курса терапии | 22 (68,8) | 17 (51,5) | |

* Критерий χ^2 Пирсона.

Таблица 7. Анализ динамики у пациентов с сочетанным поражением кожи и слизистых оболочек в обеих группах, абс. (%)

| Группа | Сочетание поражения кожи и слизистых оболочек | | p |
|---------------------------|---|---------------|--------|
| | до лечения | после лечения | |
| Группа 1: | | | 0,002* |
| ■ есть признаки поражения | 11 (34,4) | 1 (3,1) | |
| ■ нет признаков поражения | 21 (65,6) | 31 (96,9) | |
| Группа 2: | | | 0,025* |
| ■ есть признаки поражения | 5 (15,2) | 0 (0,0) | |
| ■ нет признаков поражения | 28 (84,8) | 33 (100,0) | |
| p | 0,090 | 0,492 | – |

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 8. Сравнение сроков полного регресса кожных высыпаний в обеих группах (Me [Q1–Q3])

| Группа | Срок полного регресса высыпаний, дни | Количество человек, абс. | p |
|----------|--------------------------------------|--------------------------|--------|
| Группа 1 | 30,00 [20,00–60,00] | 13 | 0,022* |
| Группа 2 | 19,00 [14,00–25,00] | 10 | |

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

В отношении суставного синдрома в обеих группах наблюдалось выраженное и статистически значимое улучшение, о чем свидетельствовали значения всех используемых в работе ревматологических индексов. Медианное значение по BASDAI снизилось с 5,25 [3,98–6,28] до 1,45 [0,95–2,17] балла в первой группе и с 5,50 [4,20–6,70] до 1,60 [0,80–2,50] балла во второй группе (p < 0,001 для внутригруппового сравнения в каждой группе) (табл. 3). Аналогичная динамика зафиксирована для значений DAS44 (табл. 4). При этом межгрупповых различий в отношении степени снижения активности суставного синдрома через один месяц не было выявлено (p > 0,05). Стойкая немедикаментозная ремиссия (отсутствии симптомов без приема НПВП) достигнута у 40% (у 26 из 65) пациентов, а стойкая медикаментозная ремиссия, требующая приема НПВП для купирования остаточных явлений, – у 60% (у 39 из 65) (табл. 5). Распределение по типам ремиссии между группами также не имело статистически значимых различий (табл. 6).

Динамика кожного синдрома также оказалась положительной (табл. 7). У всех пациентов с кожными проявлениями отмечен полный или значительный регресс высыпаний. Однако сроки достижения полного регресса статистически значимо различались между группами (табл. 8). В группе лимфотропной терапии они полностью разрешались в среднем за 19 [13–24] дней, в то время как в группе стандартного лечения – за 30 [20–60] дней (p = 0,022). Значения индекса BSA достоверно снизились в обеих группах (табл. 9).

В обеих группах было отмечено достоверное снижение лабораторных показателей системного воспаления (табл. 10 и 11). Так, медиана СОЭ снизилась с 15–16 до 5–6 мм/ч, а уровень СРБ нормализовался. Межгрупповых различий по динамике этих параметров выявлено не было (см. табл. 10).

Через месяц после окончания курса терапии при контрольном иммунофлуоресцентном исследовании кожи у 78,5% пациентов депозиты иммуноглобулинов не определялись или были резко ослаблены. Интенсивные отложения (++ и ++++) не регистрировались ни у одного пациента. Статистический анализ показал высокодостоверное снижение выраженности иммунофлуоресцентной реакции после лечения (p < 0,001). При этом достоверных различий в динамике между двумя терапевтическими группами не установлено, что указывает на эффективность проведенной комплексной терапии в подавлении системного иммунокомплексного компонента.

Отдаленные результаты, оцениваемые в ходе динамического наблюдения, оказались наиболее показательными. По окончании семи лет наблюдения доля пациентов, достигших стойкой ремиссии и снятых с ревматологического учета как выздоровевшие, в группе лимфотропной терапии была достоверно выше, чем в группе стандартного лечения, – 78,8% (26 из 33) против 50,0% (16 из 32) (p = 0,015). Анализ кривых выживаемости терапии свидетельствовал, что шансы на долгосрочное выздоровление при использовании лимфотропного метода были в 3,7 раза выше (95%-ный доверительный



Таблица 9. Анализ динамики значений индекса BSA в обеих группах, % (Me [Q1–Q3])

| Группа | Значение индекса BSA | | p |
|-------------------|----------------------|------------------|----------|
| | до лечения | после лечения | |
| Группа 1 (n = 13) | 2,00 [1,50–5,00] | 0,00 [0,00–0,30] | < 0,001* |
| Группа 2 (n = 10) | 3,00 [2,25–4,75] | 0,10 [0,00–0,40] | 0,002* |
| p | 0,595 | 0,742 | – |

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 10. Анализ динамики СОЭ в обеих группах, мм/ч (Me [Q1–Q3])

| Группа | СОЭ | | p |
|----------|---------------------|------------------|----------|
| | до лечения | после лечения | |
| Группа 1 | 15,00 [10,00–25,00] | 6,00 [5,00–8,00] | < 0,001* |
| Группа 2 | 16,00 [10,00–27,00] | 5,00 [4,00–7,00] | < 0,001* |
| p | 0,777 | 0,176 | – |

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 11. Анализ динамики уровня СРБ в обеих группах, мг/л (Me [Q1–Q3])

| Группа | Уровень СРБ | | p |
|----------|------------------|------------------|----------|
| | до лечения | после лечения | |
| Группа 1 | 5,25 [3,98–6,28] | 1,45 [0,95–2,17] | < 0,001* |
| Группа 2 | 5,50 [4,20–6,70] | 1,60 [0,80–2,50] | < 0,001* |
| p | 0,232 | 0,921 | – |

* Различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

интервал 1,26–10,99). За семилетний период наблюдения клинически значимый рецидив заболевания, потребовавший повторного лечения, был зарегистрирован у 10,8% (7) пациентов от общей когорты. В группе стандартной терапии рецидив отмечался несколько чаще, чем в группе лимфотропного лечения, – пять случаев против двух. Однако эта разница не достигла уровня статистической значимости (p = 0,258). Примечательно, что у всех пациентов с рецидивом вновь была выявлена хламидийная инфекция (ПЦР) и характерная картина при иммунофлуоресцентном исследовании кожи (диффузные отложения IgG в сетчатом слое дермы), что подчеркивает патогенетическую связь между персистенцией возбудителя и активностью иммунопатологического процесса.

Переносимость терапии в целом была удовлетворительной в обеих группах. В группе перорального приема доксициклина у части пациентов на восьмой – десятый день отмечались диспепсические явления, потребовавшие коррекции. Лимфотропные инъекции пefлоксацина удовлетворительно переносились, сопровождаясь у большинства пациентов лишь кратковременными умеренными болевыми ощущениями или парестезиями в момент введения, которые купировались после сеанса фототерапии поляризованным светом. Локальные реакции в виде гиперемии и болезненности в области голени были преходящими и полностью регрессировали в течение первого года наблюдения у всех пациентов.

Обсуждение

Проведенное исследование, охватившее репрезентативную для данной патологии когорту пациентов

и длительный период проспективного наблюдения, позволило получить ряд результатов, которые вносят вклад в понимание патогенеза х/иУРeA и открывают новые перспективы в его терапии.

Выраженный клинический полиморфизм и существенные диагностические трудности являются прямым следствием стадийности и склонности к хронизации патологического процесса [13]. Тот факт, что классическая триада симптомов встречается лишь у трети пациентов, а у значительной части больных заболевание манифестирует изолированным артритом на фоне малосимптомного или субклинического течения уретропростатита, имеет первостепенное практическое значение. Это диктует необходимость тщательного урологического обследования и проведения высокочувствительных молекулярно-биологических тестов на хламидийную инфекцию у любого молодого мужчины с асимметричным артритом нижних конечностей, даже в отсутствие субъективных урологических жалоб [13]. Выявленная большая продолжительность заболевания к моменту госпитализации (медиана – 12 месяцев) свидетельствует о системных проблемах в диагностике на догоспитальном этапе. Пациенты длительно и без выраженного эффекта получают симптоматическое лечение у разных специалистов, что способствует переходу болезни в хроническую, трудно поддающуюся терапии форму с формированием аутоиммунного компонента, когда элиминация возбудителя уже не приводит к быстрому регрессу суставной симптоматики [14].

По мнению авторов, результаты иммунофлуоресцентного исследования являются наиболее значимым достижением



настоящей работы. Обнаружение у 93,8% пациентов диффузных отложений IgG в сетчатом слое дермы клинически здоровой кожи представляется важным фактом, требующим патогенетической интерпретации. Авторы рассматривают этот феномен как прямое морфологическое свидетельство отложения ЦИК в микроциркуляторном русле дермы. Ранее роль ЦИК в патогенезе х/иУРеА предполагалась на основании серологических данных и их обнаружения в синовиальной жидкости [24, 28], однако морфологическая визуализация в коже была фрагментарной и касалась в основном биоптатов из пораженных очагов, таких как кератодермия или псориазиформные высыпания [17, 18, 25]. Данные авторов убедительно свидетельствуют о том, что отложение иммунных комплексов носит системный, генерализованный характер. Это полностью соответствует концепции заболевания как системного иммуновоспалительного процесса, а не локального поражения суставов или кожи. Данный признак приобретает и важное дифференциально-диагностическое значение. С учетом того что для классического псориазического артрита подобная картина диффузного отложения IgG в сетчатом слое интактной кожи не характерна [18, 25], метод ПИФ может служить дополнительным инструментом в клинических ситуациях, требующих разграничения этих двух заболеваний. Кроме того, выраженная положительная динамика этого признака после успешной терапии – исчезновение или резкое ослабление свечения – позволяет рассматривать его в качестве объективного лабораторного маркера эффективности лечения, отражающего регресс системного иммунопатологического компонента заболевания. Однако инвазивность метода (необходимость биопсии) несколько ограничивает его широкое применение в рутинной практике, оставляя для него нишу в виде сложных диагностических ситуаций и научных исследований.

Ключевым выводом нашего исследования стала высокая клиническая эффективность разработанного и апробированного метода лимфотропного введения пefлоксацина. Его преимущества перед стандартной пероральной терапией доксициклином были продемонстрированы на нескольких уровнях. Более эффективная санация хронического простатита, выразившаяся в достоверно более высокой частоте полного клинического купирования урогенитальных проявлений (90,9 против 68,7%), имеет принципиальное патогенетическое значение. Она объясняется уникальными фармакокинетическими особенностями лимфотропного введения. Создание искусственного лимфотока после введения лидазы (фермента, расщепляющего гиалуроновую кислоту – основное вещество соединительной ткани) и последующее введение антибиотика приводит к активному захвату препарата лимфатическими капиллярами и его направленному транспорту по лимфатическим сосудам [20, 21]. Учитывая хорошо изученные анатомические связи, при которых часть лимфатических сосудов предстательной железы дренируется в паховые лимфоузлы, можно предположить, что антибиотик, введенный таким образом в голень, способен по лимфатическим путям достигать ткани простаты и создавать в ней кон-

центрацию, в несколько раз превышающую таковую при парентеральном введении [22, 29]. Это позволяет преодолеть основные барьеры на пути к хроническому инфекционному очагу: плотную фиброзную капсулу воспаленной железы и значительно нарушенные в условиях хронического воспаления микроциркуляцию и венозный отток.

Ускоренное исчезновение кожных высыпаний в группе лимфотропной терапии (медиана – 19 против 30 дней) является логичным следствием более быстрого и полного подавления антигенной стимуляции из основного очага. Уменьшение поступления хламидийных антигенов и, возможно, самих жизнеспособных персистирующих форм возбудителя в системный кровоток приводит к снижению уровня ЦИК и, соответственно, к более быстрому разрешению связанных с их отложением кожных симптомов, которые, как показало наше исследование, имеют иммунокомплексную природу. Наиболее значимым с клинической точки зрения результатом является достоверное увеличение доли пациентов, достигших стойкой долгосрочной ремиссии и снятых с учета, в группе лимфотропной терапии – 78,8 против 50,0%. Этот факт позволяет утверждать, что предложенный метод не просто купирует обострение, а модифицирует естественное течение заболевания, существенно снижая риск его хронизации и рецидивирования.

Хорошей переносимости лечебной методики способствовало применение поляризованного полихроматического света аппарата Biopton сразу после инъекции. Помимо доказанных в ряде исследований эффектов в виде улучшения микроциркуляции, уменьшения отека и болевого синдрома [30, 31] в нашей работе эта процедура, по-видимому, способствовала более равномерному распределению и резорбции введенного препарата, а также предупреждала развитие выраженных местных воспалительных реакций и появление инфильтратов.

Высокая частота (56,9% пациентов) обнаружения антигена HLA-B27 подтверждает его роль как важнейшего генетического фактора, ассоциированного не только с риском развития заболевания, но и с тенденцией к более тяжелому и хроническому его течению [12, 13, 32]. Нами установлено, что его носительство было случайным, но значимо более частым в группе лимфотропной терапии – 72,7 против 40,6% случаев. Тем не менее именно в этой, генетически менее благоприятной группе были достигнуты лучшие отдаленные результаты. Это может косвенно свидетельствовать о том, что эффективная, патогенетически нацеленная санация инфекционного очага способна в определенной степени нивелировать влияние неблагоприятного генетического фона на прогноз заболевания. Обнаружение серологических маркеров персистенции инфекции (антитела к БТШ-60) у части пациентов служило дополнительным лабораторным подтверждением обоснованности применения максимально эффективных, в том числе инвазивных, методов антибактериальной терапии, направленных на элиминацию именно персистирующих форм возбудителя.



Заключение

Хламидия-индуцированный урогенный реактивный артрит является системным иммуновоспалительным заболеванием, развивающимся на фоне урогенитальной хламидийной инфекции. Его клинический полиморфизм и частое малосимптомное течение требуют от врачей всех специальностей, особенно терапевтов, ревматологов и дерматовенерологов, высокого уровня настороженности и проведения целенаправленного комплексного обследования, включая использование высокочувствительных методов детекции *C. trachomatis*.

Метод прямой иммунофлуоресценции биоптата клинически здоровой кожи, позволяющий обнаружить диффузные отложения IgG в сетчатом слое дермы, является ценным диагностическим инструментом. Он объективизирует наличие системного иммунокомплексного компонента, может служить вспомогательным средством при сложной дифференциальной диагностике

с псориатическим артритом и позволяет оценивать эффективность проводимой терапии.

Разработанный и апробированный в нашем исследовании метод комплексной терапии, ключевым элементом которого является лимфотропное введение антибиотика из группы фторхинолонов (пefлоксацина) на лидазе в сочетании с локальной фототерапией поляризованным светом, является патогенетически обоснованным. По сравнению со стандартной пероральной терапией тетрациклинами он обеспечивает достоверно более высокую санацию хронического простатита, более быстрое разрешение кожных проявлений и приводит к значимому улучшению долгосрочного прогноза, существенно увеличивая шансы на достижение стойкой клинической ремиссии и выздоровление. ☺

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено за счет собственных средств учреждения.

Литература

1. Cheeti A., Chakraborty R.K., Ramphul K. Reactive Arthritis. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2023.
2. Беседовская Н.А., Загребнева А.И. Дебют аксиального спондилита на фоне синдрома Рейтера (клинический случай). РМЖ. Медицинское обозрение. 2018; 2 (5): 43–45.
3. Pennisi M., Perdue J., Roulston T., et al. An overview of reactive arthritis. JAAPA. 2019; 32 (7): 25–28.
4. Klingebiel S., Rieger H., Gosheger G., et al. Postinfectious reactive arthritis after chlamydia infection in competitive sports: clinical management and current literature review. Orthopade. 2021; 50 (3): 179–187.
5. Di Pietro M., Filardo S., Romano S., Sessa R. *Chlamydia trachomatis* and *Chlamydia pneumoniae* interaction with the host: latest advances and future prospective. Microorganisms. 2019; 7 (5): 140.
6. Filardo S., Di Pietro M., Diaco F., Sessa R. *In vitro* modelling of *Chlamydia trachomatis* infection in the etiopathogenesis of male infertility and reactive arthritis. Front. Cell. Infect. Microbiol. 2022; 12: 840802.
7. Buchanan W.W., Kean W.F., Rainsford K.D., Kean C.A. Reactive arthritis: the convoluted history of Reiter's disease. Inflammopharmacology. 2024; 32 (1): 93–99.
8. Denison H.J., Curtis E.M., Clynes M.A., et al. The incidence of sexually acquired reactive arthritis: a systematic literature review. Clin. Rheumatol. 2016; 35 (11): 2639–2648.
9. Ding Y., Xue L. HLA-B27 negative reactive arthritis versus HLA-B27 positive reactive arthritis: a retrospective study. Medicine (Baltimore). 2022; 101 (35): e30383.
10. Ревматология. Национальное руководство / под ред. Е.Д. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
11. Гусева И.А., Годзенко А.А., Разумова И.Ю. Антигены гистосовместимости HLA класса I у больных передними увеитами со спондилоартритами и без этой патологии. Современная ревматология. 2018; 12 (1): 20–25.
12. Rihl M., Kuipers J.G. Reactive arthritis. Z. Rheumatol. 2025; 84 (4): 259–267.
13. Молочков В.А., Палеев Ф.Н., Молочков А.В. и др. Урогенитальный реактивный артрит. М.: БИНОМ, 2014.
14. Ковалев Ю.Н., Молочков В.А. Болезнь Рейтера. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
15. Kvien T.K., Gaston J.S., Bardin T., et al. Three month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo controlled study. Ann. Rheum. Dis. 2004; 63 (9): 1113–1119.
16. Zeidler H., Hudson A.P. Reactive arthritis update: spotlight on new and rare infectious agents implicated as pathogens. Curr. Rheumatol. Rep. 2021; 23 (7): 53.
17. Viswanath V., Vishwanath T., Joshi P., et al. Sustained cutaneous remission with adalimumab in reactive arthritis: a case series. Dermatol. Ther. 2020; 33 (6): e13965.
18. Молочков В.А., Альбанова В.И., Петрова М.С., Белецкая Л.В. Результаты сравнительных гистологических и иммуноморфологических изменений кожи при болезни Рейтера и псориазе. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2001; 3: 13–21.
19. Flores D., Marquez J., Garza M., Espinoza L.R. Reactive arthritis: newer developments. Rheum. Dis. Clin. North Am. 2003; 29 (1): 37–59.
20. Мкртчян А.М., Ефименко А.П. Лимфотропная терапия в комплексе реабилитационных мероприятий у пациентов хроническим простатитом. Вестник физиотерапии и курортологии. 2018; 24 (3): 112–114.
21. Гаряева Н.А., Завгородний И.Г., Гаряев К.П. Лимфотропная терапия: история, достижения, перспективы. Вестник Пермского федерального исследовательского центра. 2023; 2: 17–26.



22. Семкин В.А., Надточий А.Г., Возгомет О.В., Иванова А.А. Лимфатическая терапия и ее значение в комплексном лечении больных. *Стоматология*. 2020; 99 (5): 116–121.
23. Курганов С.А. Влияние антибиотика при введении его лимфотропным способом на морфо-функциональное состояние лимфатических сосудов на фоне экспериментального воспаления гениталий. *Бюллетень Сибирского отделения РАМН*. 2001; 4: 71–75.
24. Молочков В.А., Ильин И.И. *Хронический уретрогенный простатит*. 2-е изд., перераб и доп. М.: Медицина, 2004.
25. Mazzoli S., Meacci F., Cosco E., Poggiali C. Clinical consequences of immune responses to Chlamydia in men. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 1996; 4 (3): 136–142.
26. 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): 2185–2192.
27. Bentalib I., Abdelghani K.B., Rostom S., et al. Reactive arthritis: update. *Curr. Clin. Microbiol. Rep.* 2020; 7 (4): 124–132.
28. Фотоферез в дерматовенерологии / под ред. В.А. Молочкова, А.В. Кильдюшевского, А.В. Молочкова. М.: БИНОМ, 2014.
29. Owlia M.B., Eley A.R. Is the role of *Chlamydia trachomatis* underestimated in patients with suspected reactive arthritis? *Int. J. Rheum. Dis.* 2010; 13 (1): 27–38.
30. Лазаренко Н.Н., Супова М.В. Реабилитация больных с использованием поляризованного полихроматического некогерентного света. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2019; 18 (5): 316–355.
31. Гуляр С.А., Лиманский Ю.П., Тамарова З.А., Сушко Б.С. Экспериментальные данные об анальгетической эффективности поляризованного поли- и монохроматического и неполяризованного монохроматического света. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2013; 12 (3): 49–50.
32. Аснер Т.В., Калягин А.Н. Урогенные реактивные артриты: современные аспекты диагностики и лечения. *Современная ревматология*. 2010; 4: 11–15.

Clinical and Immunomorphological Features and New Approaches to Therapy of Chlamydia-Induced Urogenic Reactive Arthritis

M.S. Petrova, Yu.V. Molochkova, PhD, D.E. Karateev, PhD, V.A. Molochkov, PhD, Prof., A.G. Kupriyanova, PhD
Moscow Regional Research and Clinical Institute

Contact person: Marina S. Petrova, marina.s.petrova@gmail.com

Chlamydia-induced urogenital reactive arthritis is a severe systemic complication of urogenital chlamydial infection and the leading cause of reactive arthritis in young men. It is characterized by a chronic, relapsing course, resistance to therapy, and a high risk of disability. The lack of unified and effective therapeutic and diagnostic methods leads to late diagnosis and frequent chronicling of the process.

Objective – to develop and evaluate the effectiveness of a comprehensive treatment for chlamydia-induced urogenital reactive arthritis using lymphotropic antibacterial therapy.

Material and methods. This prospective, randomized, open-label study included 65 men with verified chlamydia-induced urogenital reactive arthritis. In addition to the Berlin diagnostic criteria and polymerase chain reaction detection of the pathogen, all patients underwent immunomorphological examination of intact skin biopsies using direct immunofluorescence. The study group received lymphotropic antibiotic therapy with pefloxacin-based lidase and local phototherapy, while the control group received a standard regimen with oral doxycycline. Efficacy was assessed in the short and long term based on changes in clinical, laboratory, and immunomorphological parameters.

Results. The classic triad of symptoms was observed in 30.8% of patients. Diffuse IgG deposits were present in the reticular dermis in 93.8% of patients, confirming the systemic immune complex origin of the disease. The study group demonstrated statistically significantly higher infection eradication efficacy, lesion regression rate, and complete clinical remission rate. Long-term results demonstrated persistent cure in a significantly higher proportion of patients in the study group. IgG fluorescence intensity in the reticular dermis correlated with disease activity and decreased as clinical improvement and cure were achieved.

Conclusions. The obtained data support the concept of chlamydia-induced urogenital reactive arthritis as a systemic immune complex disease initiated and maintained by the urogenital infection *Chlamydia trachomatis*. The developed combination therapy method is pathogenetically substantiated and significantly outperforms the standard method in terms of efficacy and long-term results. Direct skin immunofluorescence is recommended as an objective diagnostic and monitoring tool.

Keywords: reactive arthritis, Reiter's disease, *Chlamydia trachomatis*, urogenic prostatitis, lymphotropic therapy, immunofluorescence