

DOI 10.29254/2077-4214-2024-2-173-52-67

UDC 616.72-002-053.2-02-07-08]:001.82

¹Koniushkevskaya A. A., ²Vaizer N. V., ^{3,4}Kuzevanova M. V., ¹Gerasymenko V. V., ¹Gerasymenko K. O.**MODERN REACTIVE ARTHRITIS IN CHILDREN. VIEWS ON THE PROBLEM**¹Donetsk National Medical University (Kropyvnytskyi, Ukraine)²Lviv City Children's Clinical Hospital (Lviv, Ukraine)³Shupyk National Healthcare University of Ukraine (Kyiv, Ukraine)⁴Irpın Central City Hospital (Irpın, Ukraine)konyshkevskaya63@gmail.com

The problem of reactive arthritis (ReA) is one of the most challenging in both adult and paediatric rheumatology, as many issues remain unclear.

The initial concept of ReA as "sterile arthritis", in which the focus of infection is outside the joint, primarily in the urogenital tract or intestines, has been refuted to date. It has been proven that in ReA, individual microbial antigens and even microorganisms (chlamydia) can be isolated from joint tissues and synovial fluid.

*Epidemiological studies in ReA are limited due to the lack of unified diagnostic criteria, difficulties in examining patients, and the often asymptomatic course of the trigger infection. However, new pathogens have been identified, such as *Mycoplasma pneumoniae*, *Giardia lamblia*, *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, SARS-CoV-2 and others, which have become the etiological agent of overt ReA. The question of whether streptococcal arthritis, as well as arthritis after acute respiratory viral infections and post-vaccination arthritis, belong to ReA is still controversial.*

The pathogenesis and mechanisms of ReA development remain unclear. Although classical ReA is associated with HLA-B27, the role of HLA-B27 in ReA development is not fully understood. In most children, ReA is not associated with HLA-B27.

Currently, there is no single classification of ReA and no generally accepted diagnostic criteria for the disease. The diagnostic criteria used are developed and focused only on adult patients. Very often, in paediatrics, the main criteria for the diagnosis of ReA are clinical and anamnesis data. In half of the cases, it is practically impossible to establish the etiological factor, and therefore, ultrasound examination of the joints plays a crucial role in the diagnosis of ReA in children.

Recommendations for the treatment of ReA in both adults and children need to be updated. There are discrepancies in the recommendations for the treatment of ReA in adults and children. Medications used in adults are not always appropriate for children due to the age-related characteristics of the child's body and possible side effects.

Key words: reactive arthritis, children, clinic, diagnosis, treatment.

Connection of the publication with planned research works.

The work is a fragment of the research work «Clinical and pathogenetic significance of systemic and local metabolic disorders in rheumatic diseases: the role of comorbid pathology and development of optimal treatment methods», state registration number 0119U001448.

Introduction.

Modern paediatric rheumatology has made significant progress in studying joint diseases in children. For many years, the leading role belonged to juvenile idiopathic arthritis. However, in recent years, there has been a trend towards an increase in reactive arthritis (ReA) in childhood with a sharp rejuvenation of the disease and a growing number of cases in children under the age of 10 years, and increasingly, ReA is becoming recurrent or chronic [1, 2, 3, 4]. According to the literature, the frequency of relapses of ReA is 15-17% and increases with the duration of the disease, and 15-20% of adult patients develop chronic disease [2, 5, 6]. In children, chronic disease and the transformation of ReA into juvenile idiopathic arthritis are also possible [1, 2].

The aim of the study.

To analyse the current state of the problem of reactive arthritis in children.

Object and research methods.

The analysis of data on ReA in children and adults published in open access and in electronic form on the

official websites of peer-reviewed medical journals over the past 10 years is presented.

Main part.

Epidemiology. Usually, ReA occurs more often in adults, at a young age, with a peak from 20 to 29 years, adults are more susceptible to the disease [7-11]. The incidence of ReA in adults is 2.5 times higher than in children [2]. However, children can also be targeted, although the prevalence of ReA in children is lower [2, 12, 13]. The global prevalence of adult asthma is 1 in 1000, with 1-15% of people worldwide suffering from asthma [2, 9, 11, 13]. In recent years, the prevalence of ReA in childhood has increased from 0.3 to 0.7 per 1000 children [14]. The proportion of ReA in the structure of joint pathology in children ranges from 8 to 56% [1, 2, 15].

According to epidemiological data, the incidence and prevalence of ReA vary worldwide due to differences in geographical location, genetic backgrounds, HLA-B27 frequency, the prevalence and characteristics of a country's microbiome, and different approaches to diagnosis [2, 6, 9, 13].

For example, classical ReA is more common in white patients because the presence of the HLA-B27 gene is higher in them than in patients of other nationalities [9, 10, 13]. Regarding chlamydia-induced ReA, a study conducted in North Africa showed that the prevalence and incidence in North Africa is very low compared to Western Europe and the United

States, i.e., genitourinary tract infection associated with *Chlamydia trachomatis* is the most common cause of ReA in developed countries, while the prevalence of ReA after acute intestinal infections (AII) is high in third world countries [13, 16-18]. The incidence is 9 cases of ReA per 1000 infected with *Campylobacter* and 12 cases for *Salmonella* and *Shigella* [2, 19, 20]. Adults are more susceptible to developing ReA after suffering from AII, although intestinal infections are higher among children, especially under five years of age [4, 13, 17, 19, 20]. In adult patients infected with *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* or *Yersinia*, ReA develops in 7-24% of cases [2, 6, 20], and in patients with *Chlamydia trachomatis* infection, ReA occurs in 3-8% of cases [2, 6]. After *Yersinia* infection, ReA develops in 5-10% of children and 5-20% after diarrhoea caused by *Salmonella typhimurium*. *Campylobacter*-associated ReA is, on average, 3%, *Shigella*-associated ReA – 3.5%, and ReA in children after *Clostridium difficile* infection is 1.4% [2, 18, 20]. The lower incidence of ReA in children after undergoing an AII may be due to the lack of complete differentiation of their immune system [20].

The seasonality of the development of ReA in childhood is characteristic, depending on the nature of the pathogen and its primary localisation. ReA caused by urinary tract bacteria is present throughout the year. ReA after AII is more common in summer, while ReA after acute respiratory infections (ARIs), tonsillitis and other nasopharyngeal infections are more common in winter [2].

Definition. The term “reactive arthritis”, ICD-10 code M02, refers to aseptic, non-purulent joint inflammation that develops as a result of immune disorders and occurs in children, usually during or 1-4 weeks after an infectious disease (intestinal, urogenital or respiratory infection) in genetically predisposed individuals [1, 2, 6, 10, 15]. However, cases of ReA within one year after undergoing an AII have been described [20]. Other authors indicate that ReA develops no later than one month after the infection [21, 22, 23]. The exact period from infection to the onset of ReA has not been established, which contributes to significant uncertainty and contradictions between studies and affects the true incidence of ReA [20].

Pathogenesis. To date, the pathogenesis and mechanism of development of ReA remain poorly understood [2, 8, 11, 13, 24]. It is believed that ReA is an immune-mediated syndrome caused by a recent infection. On the one hand, bacterial antigens (AGs) from the penetration site spread through the bloodstream, are transported to the synovial fluid and joints and cause inflammation [11, 12, 23, 25, 26]. At the same time, microbial AGs form immune complexes (ICs). For example, an IC consisting of *Yersinia* AG and specific antibodies (ABs), detected in the bloodstream and synovial fluid in ReA, can participate in complement activation in inflammation and joint tissue damage triggered by *Yersinia* [11, 21, 27].

On the other hand, in ReA after chlamydial infection, the site of bacterial invasion is the urinary tract, which causes persistent intracellular infection of monocytes, and in ReA after AII, bacteria persist in the intestinal submucosa. Similar to the transfer of chlamydia-infected monocytes to joints, viable organisms or bacterial products of intestinal infection can also be transferred from the intestinal wall to the joints via the bloodstream.

Chlamydia is metabolically active and can persist as a chronic infection of synovial fibroblasts, while intestinal pathogens such as *Salmonella* degrade rapidly within synovial fibroblasts, resulting in synovial fibroblasts with intracellular “bacterial ghosts” or microbial products. AG *Yersinia* have been detected in phagocytes of joints and blood of patients with ReA for 17 years after the first reported infection [6, 11, 21, 25-27].

There is a theory of cytokine imbalance. After an extra-articular bacterial infection, T-lymphocytes are activated, and consequently, inflammatory cytokines are released, and a cytokine imbalance develops, leading to synovial inflammation [8, 11, 28]. Numerous studies of cytokine levels (tumour necrosis factor- α (TNF- α), interleukins – IL-1 β , IL-4, IL-10, IL-17, IL-23, and interferon- γ (IFN- γ) in patients with ReA are not unambiguous, but rather controversial [13, 19, 27, 29]. TNF- α and IFN- γ are crucial for destroying bacteria, while IL-4 and IL-10 can inhibit bacterial excretion [11]. Evidence in the literature shows that in the acute phase of ReA, IL-10, IL-12, IL-17, IL-23, and IL-6 may increase, and TNF- α and IFN- γ may decrease [4, 8, 12, 13, 29]. At the same time, an increase in IL-10 usually leads to the persistence of bacteria, and an increase in IL-6, IL-17, IFN- γ and TNF- α leads to chronic joint inflammation [4]. Some authors assign a dual role to TNF- α , i.e. its level decreases in acute ReA and increases significantly in chronic ReA [2, 8, 13, 23].

Some authors have pointed to the role of the gut microbiome in the pathogenesis of ReA [4, 12, 13, 19, 30]. Studies have shown significant differences in the microbiome of patients with ReA compared to the control group [4, 31-33]. Thus, a violation of the intestinal microbiocenosis was noted: an increase in enteropathogens *Pseudomonas* and *Erwinia*, pathogenic *Staphylococcus aureus* and fungi of the genus *Candida*, development of dysbiosis of the first and second degree with a decrease or severe deficiency in the number of bifidobacteria and lactobacilli, excessive growth of opportunistic microorganisms (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloaca*) [2, 3, 13]. One of the main activities of normal intestinal microflora is to ensure a normal immune response [3, 21]. Microbiotic disorders of the gut disrupt the normal immune response [3, 11]. However, some authors compared two groups of patients after AII with ReA and patients after AII without ReA and found no significant differences in the diversity of the intestinal microbiota [2].

The alleged pathogenesis of ReA is depicted in the figure by Tao He, Weiqing Qian, 2024 [11] (fig.).

Genetic predisposition. Numerous literature data indicate the significance of genetic predisposition in the development of ReA [7, 8, 13, 18, 34]. HLA-B27 is positive in 50 to 80% of adult patients with ReA [2, 4, 13, 18, 27]. The association of HLA-B27 with urogenic ReA is observed in 80-90% of patients and with post-enterocolitic ReA – in 56%. Obviously, in the presence of HLA-B27, the body's susceptibility to arthritogenic microorganisms increases, and there is a prolonged persistence of the triggering infectious agent [2, 7, 8, 13, 34]. In seropositive individuals, ReA develops 5-10 times more often [11, 27]. However, HLA-B27-associated ReA has been detected in less than 10% of post-streptococcal ReA (PSReA) [4]. The role of HLA-B27 in the development of ReA is not fully understood. There is an ongoing debate, with

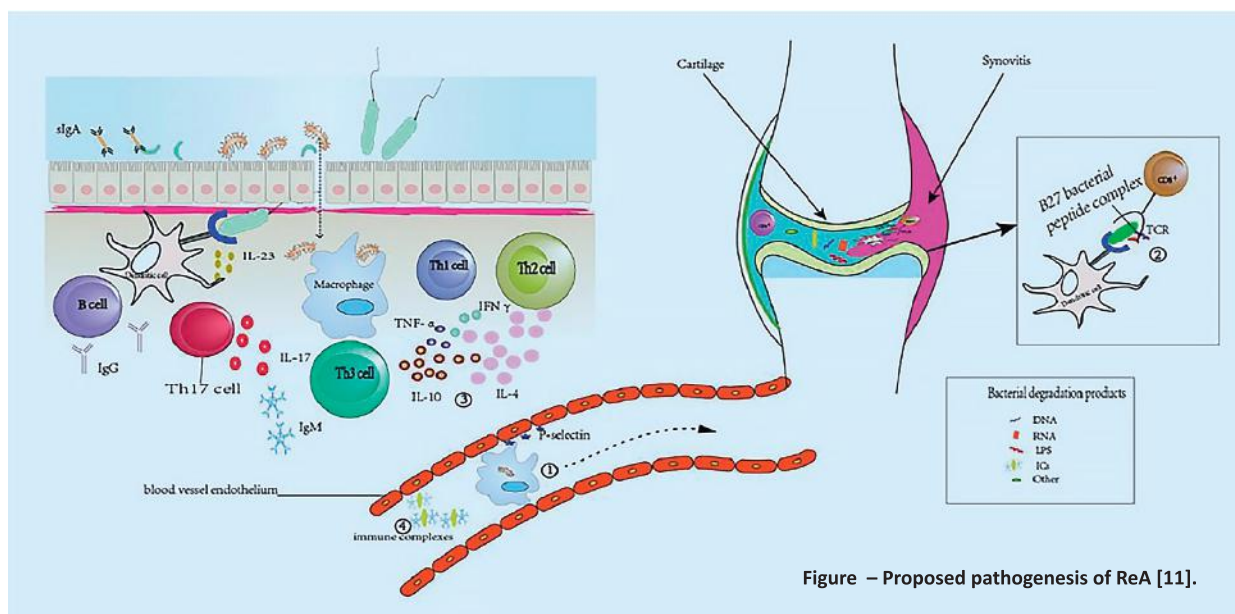


Figure – Proposed pathogenesis of ReA [11].

some authors suggesting that HLA-B27-positive people are more susceptible to ReA [7, 8, 13, 34], while other authors do not find this link [20]. HLA-B27 is not a diagnostic marker of ReA, but it shows the severity of arthritis, the possibility of persistence of the microorganism, the possibility of relapses and chronicity of the disease [7, 9, 13, 27, 35]. That is, the presence of HLA-B27 in a patient is a prognostic indicator [4, 6, 7, 12, 13].

Aetiology. Classification. In the 1985 working classification of rheumatic diseases, depending on the causative factor, post-arteritis, urogenital ReA, and ReA after nasopharyngeal infection were distinguished. According to the course, ReA can be acute (less than 6 months), prolonged (6-12 months) and chronic (more than a year) [2, 13, 21, 26, 36].

At the IV International Workshop on Reactive Arthritis (Berlin, 1999), it was decided to consider *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Helicobacter* as the main etiological factors of post-enterocolitic ReA; and *Chlamydia* and *Ureaplasma* as the main etiological factors of urogenic ReA. Other arthritis, such as PSReA, postviral arthritis, and Lyme arthritis, were grouped under the term "infection-related arthritis". Subsequently, the infectious arthritis group began to include PSReA, postviral ReA, and classic ReA caused by genitourinary and gastrointestinal infections [13, 18, 36].

Undoubtedly, an infectious agent plays a leading role in the development of ReA [10, 12, 35, 37]. However, several issues require further study. In particular, the list of microbial agents that initiate ReA remains incomplete, and the list of pathogens constantly expands. In addition to microbial pathogens, parasites, and viruses, it is believed that ReA is more likely to occur after vaccination and after taking medications [21, 24].

Previously, it was believed that ReA develops in response to an extra-articular infection in which the causative agent and its antigens cannot be isolated from the joint, i.e. the joints are "sterile" [12, 21, 36]. The immune response to the presence of an infectious agent in the body is manifested by the production of ABs circulating in the blood and synovial fluid [12, 36]. Subsequently, individual AGs of microbes and even microorganisms, especially chlamydial DNA, were isolated from joint tissues

and synovial fluid in patients with ReA. In addition, it has been proven that the persistence of bacterial AGs (DNA) and their components can turn acute ReA into chronic [4, 8, 13, 21, 38].

It has been proposed to abandon the distinction between two groups of diseases – postinfectious and reactive arthritis – and to prefer the term ReA for both groups. At the same time, classical ReA, which is referred to as spondyloarthropathy (SpA), has a close relationship with HLA-B27, while postinfectious ReA (PCReA, after viral infections) is usually not associated with HLA-B27 [21, 26, 27, 39]. However, the clinical symptoms and pathogenetic mechanisms for classical ReA and postinfectious arthritis are similar. Therefore, today, PCReA, as well as arthritis after viral infections, is included in the expanded spectrum of ReA [4, 6, 35]. Other authors [27, 36, 38] do not allow the use of the term ReA for arthritis associated with streptococcal, borreliosis, brucellosis, viral and other types of infections, as there is no connection with HLA-B27 or manifestations of SpA. This creates classification and diagnostic problems [21, 27, 39].

Most often, the disease develops after a history of an AII (*Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*) or urogenital infection (*Chlamydia trachomatis*) [4, 14, 22, 26, 36]. However, some rare infectious agents can cause ReA (*Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma genitalium*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Ureaplasma urealyticum*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, β -haemolytic *Streptococci*, *Leptospira*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus* and others) [2, 18, 36, 40].

Nasopharyngeal infection (the presence of chronic foci of infection – chronic tonsillitis, pharyngitis, sinusitis) and ARI have not lost their significance in the development of ReA [5, 12, 15]. Many authors believe that respiratory agents are the most common cause of ReA in childhood, compared to urogenital or post-enterocolitic agents [14, 15, 22, 36]. Therefore, the term "post-respiratory" is used in the literature [14, 15]. Among the viral infections often associated with joint damage are parvovirus B19, adenoviruses, Coxsackie viruses, rubel-

la virus, hepatitis A, B, C, and herpesviruses. In adults, about 1% of all cases of acute ReA also have a viral aetiology [41-42]. In some viral arthritis (hepatitis B, herpesviruses, adenovirus), ICs (AG-AB) have been found in the joint effusion, which leads to the development of postviral arthritis [21].

It is interesting to note that ReA is very common in HIV-infected individuals [4, 6, 13, 28]. However, it has been concluded that ReA is associated with other infections that HIV patients are exposed to rather than with HIV infection itself [6]. In 2020, ReA associated with COVID-19 was first described [10, 28, 40-43].

At the same time, the aetiology of many children with ReA remains unknown; in 25% of children, the previous infection was asymptomatic, and its presence cannot be detected from the anamnesis [5, 22, 36]. In 30-50% of patients with ReA, there is severe synovitis but no laboratory changes, and, most importantly, it is impossible to confirm the presence of intestinal or urogenital infection, but the absence of pathogen identification does not exclude ReA [36].

Clinic [5, 14, 15, 19, 21]. By the time arthritis develops, clinical signs of infection usually disappear. In some cases, arthritis develops simultaneously with diarrhoea, urinary tract infection, and eye lesions, but more often, 1-4 weeks afterwards. ReA is most common in children of early and primary school age [2, 15]. However, a previous infection may be clinically asymptomatic or identified only by laboratory tests [6, 20, 21, 36].

In adults, the joints of the lower extremities are more commonly affected, with the metatarsophalangeal joints, tarsometatarsal joints, and ankle joints most often involved. Every 2nd patient has arthritis of the joints of the 1st toe, a diagnosis of exclusion for rheumatoid arthritis. The hip joints are rarely involved and are intact. In patients with urogenic ReA, the joints of the extremities, lumbosacral joints are targeted, and the development of enthesitis, mucous membranes, skin, and eye lesions is typical, which is also typical for other SpA. There are no "exclusion" joints for Reiter's disease, so any joint can be involved in the inflammatory process [6]. Adults with ReA are more likely than children to develop polyarthritis, although asymmetric oligoarthritis is typical [13, 35]. Clinical features of ReA in children include

- acute nature of the joint syndrome: acute pain, oedema and swelling, deformity, temperature changes, pain can lead to severe limited activity of the child,

- joints of the lower extremities are more often affected [2, 15], asymmetric oligo – (24%) or monoarthritis (71%) of the medium and large joints is characteristic [14, 18, 19, 22, 26], most often knee (52-80.9%), ankle (26-57%), wrist (44-48%), hip (19%), less often small joints of the hands (4.2-11%) [14, 15, 44], rarely polyarthritis (4%) [2, 18],

- there is a possibility of developing torpid course of joint syndrome, relapses of the disease, especially for chlamydial ReA [5, 15, 22, 26].

The clinical picture of ReA in children depends on both the characteristics of the infection that caused the disease and the state of the macroorganism in which the disease occurred, the child's age, cytokine levels, HLA-B27 positivity and other factors [5, 13]. Thus, mycoplasma ReA affects not only the knee (73.7%), hip (26.32%), and ankle (10.5%) but also the wrist and small joints of the hands (5.26%), unlike other ReA, shoulder joints

(15.8%) [5]. Mycoplasma oligoarthritis is often migratory [15]. A sign of ureaplasma ReA is asymmetric arthritis of the knee and ankle joints, formation of bursitis in the heel area and tendonitis with low laboratory activity, and development of functional joint failure [5].

RSReA, which also belongs to ReA, is characterised by developing synovitis of the middle and large joints, mono – or oligoarthritis, no arthralgia, and no signs of heart disease [5, 35]. However, the joint syndrome is persistent, often torpid to treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). RSReA is accompanied by pathogen shedding from the pharynx, an increase in ACL-O titer, and is negative for HLA-B27. The course of RSReA is relapse-free in most patients [5]. The peak incidence of RSReA occurs at the age of 8-14 years, and the secondary peak is at the age of 21-37 years. If patients have recurrent tonsillitis, arthritis can also be recurrent. No residual joint damage or deformity was detected in any patients studied [6]. According to the literature, in contrast to classical ReA, RSReA is more often manifested by polyarthritis, is HLA-B27-seronegative, axial involvement and extra-articular manifestations are rare, there is no chronicity of the process, and treatment of RSReA with antibiotics is effective [4]. The question of whether RSReA belongs to ReA is still open and is often discussed in the literature [6, 12].

Chlamydial ReA is characterised by the involvement of large and medium-sized joints of the lower extremities, most often knee joints (75%), in 12.5% – hip joints, and the rest – radiocarpal joints [5]. The development of classic Reiter's disease, urethro-oculo-synovial syndrome, is rare in children [5]. Currently, Reiter's syndrome is considered a consequence of chlamydial infection. At the same time, 90% of children are diagnosed with Chlamydia pneumoniae and only 10% with Chlamydia trachomatis [15, 18, 43, 45, 46].

However, Reiter's disease can be caused by chlamydia, mycoplasma, ureaplasma, and enterobacteria. Children with ReA of chlamydial aetiology have clinical features such as high pathological process activity, poly-syndromicity, severe inflammatory changes in blood tests, and an increase in acute phase proteins [43]. Much more often than in adults, the first sign of the disease in children is acute purulent conjunctivitis, which is short-lived, frequently recurrent, and combined with dysuric disorders, urethritis, and vulvitis. Joint damage develops later. The joint syndrome begins acutely, with fever and severe arthritis. The "staircase" symptom (gradual involvement of joints from the bottom up) and the "spiral" symptom (upward involvement of joints of different names) are often observed in adults but rarely in children; usually, the disease begins with knee joint synovitis [47]. Mono – and oligoarthritis develop at the onset of the disease and later polyarthritis [7]. Fingers with severe swelling and tenderness, in the form of a "sausage-like deformity" or "sausage finger", are observed in 5-10% of children [2]. Enthesitis (inflammation of the site of tendon or ligament attachment to the bone or joint capsule, especially the site of Achilles tendon attachment) and dactylitis (joint damage of the entire finger) are found in 30-40% of patients with ReA [6, 7, 13, 23]. Sacroiliitis is observed in 20% of adult patients. Spondylitis and sacroiliitis are often observed in patients with HLA-B27 [6, 23, 28]. In children, there is no correlation between the classic Reiter triad and the presence

of HLA-B27 antigen [47]. Chlamydia is an intracellular infection that is difficult to detect and prone to long-term persistence and recurrence [2, 7, 21, 23].

After a history of All, ReA is more acute and aggressive than ReA associated with chlamydia, with asymmetric involvement of the lower extremity joints and high laboratory activity. There is a more obvious chronological relationship with the history of All. In children with ReA after yersiniosis or salmonellosis, small joints of the hands may be affected, and the hip joints and sacroiliac joint may be involved. The process can be subacute and last up to 3-5 months, after which full recovery occurs [20, 21, 23].

In children with *Clostridium difficile*-associated ReA, symptoms of arthritis appear 1-2 weeks after the onset of diarrhoea, in the form of migratory arthritis (77%), with inflammation ceasing in one joint and at the same time involving a new joint, most often the hip (62%) and knee joints (69%). All patients were diagnosed with synovitis. About half of the patients had concomitant fever and/or rash. All patients were HLA-B27 negative. In half of the children, arthritis symptoms resolve within two weeks. In 15% of children, joint pain recurs, but none are diagnosed with chronic arthritis or inflammatory bowel disease [48].

The onset of viral arthritis most often coincides with the clinical manifestations of a viral infection. Viral arthritis is characterised by predominantly symmetrical joint involvement, both small and large, with possible polyarticular joint involvement. These arthritis cases are reversed within 2-4 weeks, are non-destructive, resolve independently, and may not even require treatment. Their diagnosis is difficult, based on clinical symptoms and ultrasound diagnostics (USD) of the affected joints, and it is not always possible to detect viruses by polymerase chain reaction (PCR) or to detect specific antibodies [4, 36].

In the paediatric population, cases of ReA associated with COVID-19 have been described, including lesions of the hip, knee, and elbow joints and dactylitis with lesions of the II, IV, and V metatarsophalangeal joints [49-51]. However, in children, cases of ReA associated with COVID-19 are rarely described in the literature. The most studied is COVID-19-associated ReA in the adult population. It has been noted that the severity of COVID-19 disease can affect the nature of joint damage. In mild COVID-19, monoarticular (25.97%), oligoarticular (27.27%), polyarticular (25.97%) ReA developed, enthesitis was detected in 24.67%, and dactylitis in 1.3% of patients. The most commonly affected joints were the knee (38.96%), ankle (35.06%), wrist (25.97%), and less commonly elbow (7.79%), shoulder (5.19%), and hip (5.19%) [41-42]. In children, COVID-19-associated ReA is acute but responds well to NSAIDs. Children recover quickly without consequences if there is no association with MIS-C [49-51].

According to the literature [1, 2, 15], the clinic of ReA may depend on the child's age. It should be noted that preschool children are more likely to develop monoarthritis and middle-aged and older children – oligoarthritis [1, 2, 14, 15]. In preschool children, hip (41.7%) and knee (38.3%) joints are predominantly affected, while knee joints are most often affected in middle and older age groups. Only children in the older age group had

shoulder arthritis (13%). In 42% of preschool children, there was a recurrent course of ReA [1, 15].

The issue of ReA's dependence on gender is controversial. Some authors indicate that gender does not play a role in the development of ReA [20, 23]. According to other authors, ReA is more common in girls (61.9%) [14], especially in schoolgirls [15], and there is also evidence that preschool boys predominated among patients [18].

The literature also indicates that the clinical picture of ReA does not depend on etiological factors [2].

Diagnosis [13, 16, 21, 26, 27]. General clinical examinations are of secondary importance. The blood test may show moderate leukocytosis and neutrophilia, an increase in the erythrocyte sedimentation rate (ESR), a significant increase in the indicators is rare, only in patients with severe ReA. Clinical blood tests are more common without abnormalities [6].

Identification of trigger infections is carried out by various microbiological, immunological and molecular biological methods. CRP, RF, and ANP are most often negative. High titres of IgA and IgM antibodies to pathogens of arthritogenic infections can be detected. For the serological diagnosis of yersinia, salmonella and other intestinal infections, it is advisable to study tests based on haemagglutination and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Microbiological studies include the detection of pathogens of arthritogenic infections from mucosal scrapings, urethral and vaginal swabs, and bacteriological cultures of faeces and urine. Microbiological blood and synovial fluid tests are performed [6, 13, 21, 27]. A highly sensitive method for detecting Chlamydia trachomatis is urine PCR, which is 100 times more sensitive than synovial fluid PCR and is a simple and reliable method for diagnosing ReA caused by Chlamydia trachomatis [26]. However, in half of the cases, it is impossible to confirm the presence of infection, including neither intestinal nor urogenital pathogens [9, 16, 36]. It is not always possible to detect viruses by PCR or to detect specific antibodies [9, 16, 36]. It should be remembered that up to 36% of chlamydial and 26% of intestinal pathogens are asymptomatic, complicating diagnosis. Serological testing for Chlamydia trachomatis is of limited value due to cross-reactivity between Chlamydia trachomatis and Chlamydia pneumoniae, inability to distinguish between past and present, and decreased and absent AB depending on the duration of the pathogen's persistence [16, 21].

If PSReA is suspected, the antibody titer to streptokinase (ASK) or streptolysin O (ASL-O) should be determined. However, a negative result of the AB titres cannot rule out PSReA. A nasopharyngeal culture for streptococcus and a history of tonsillitis are important. Tonsil stimulation test (tonsil massage) leads to an increase in CRP, leukocyte count, fever, and exacerbation of arthritis within 24 hours [6].

Molecular genetic testing is recommended (especially in the case of sacroiliitis) – determination of HLA-B27 [7, 8, 13, 21, 34].

Instrumental investigations. Radiography. At the beginning of ReA, radiographs show nonspecific soft tissue oedema, with the progression of the disease – periostitis, slight periosteal irregularity in ligamentous attachment to the bones, and cystic deformity of the bone epiphyses. In adolescent patients, osteophytes may appear at the Achilles tendon's attachment site [6,

21]. However, no specific radiological changes would accurately and reliably confirm the diagnosis of ReA [13]. *Magnetic resonance imaging* (MRI) can detect peripheral synovitis and enthesitis, and MRI changes in the sacroiliac spine are especially diagnostically important in sacroiliitis [6, 21].

Ultrasound diagnostics (USD) is a susceptible method for diagnosing synovitis, especially for paediatric rheumatology. The absence of radiation exposure, safety, absence of contraindications, high information content, the ability to assess the condition of bone, cartilage structures, soft tissues, ligaments, tendons, and muscles, the ability to use joint ultrasound to monitor the effectiveness of therapy – all this makes joint ultrasound a widely used instrumental method for diagnosing ReA in children. Ultrasonography of joints in ReA reveals signs of inflammatory effusion in the joint cavity. In the case of a prolonged course of ReA, thickening of the synovial membrane and ligaments, changes in joint gaps, swelling of periarticular tissues, and signs of synovitis are detected [1, 6, 12, 21].

Diagnostic criteria. No generally accepted diagnostic criteria for ReA have been developed so far. Therefore, the diagnosis of ReA, especially in children, is made clinically based on a thorough history and physical examination [13, 19, 20, 40]. The criteria of the American Rheumatology Association (ACR) and the Berlin criteria (1999) are still used to diagnose ReA [4, 10, 27, 45]. The main criteria for ReA are asymmetric mono – or oligoarthritis with predominantly lower limb joints and a previous infection within 3 days to 6 weeks before the onset of arthritis. Additional criteria are laboratory tests confirming the infection. However, it should be noted that these criteria are developed and focused more on adult patients [5], and these criteria mainly focus on enteric or urethral infections [51]. Diagnostic criteria for ReA in children have not been developed [2]. There is no specific test to confirm the diagnosis of ReA [20, 21, 23, 27]. So far, there have been no updates to the criteria for ReA, so the main and very important problem of ReA remains the lack of diagnostic criteria in both adults and children [6, 13, 18, 37, 38].

Differential diagnosis. The most important task for the doctor is to identify a previous infection based on a thorough history, assessment of the clinical picture, physical examination of the patient and exclusion of differential diseases. Other, more severe diseases, such as acute rheumatic fever, juvenile idiopathic arthritis, Bechterev's disease, arthritis in ulcerative colitis, Crohn's disease, and systemic vasculitis, can occur under the mask of ReA. It is also necessary to exclude metabolic arthritis, arthropathy in endocrine diseases, paraneoplastic processes, tuberculosis, syphilis, Perthes disease, Osgood-Schlatter disease, congenital defects of connective tissue metabolism, etc. The differential diagnosis of joint syndrome is very complex, requiring knowledge and skills from the doctor [6, 10, 22, 35, 52].

Treatment [21, 27, 37, 53-55]. Currently, there are no clear, generally accepted guidelines for treating ReA in either adults or children [21, 27, 37]. For the treatment of ReA, drug therapy is more often used to eliminate the causative factor – an infectious agent, eliminate pain symptoms and restore joint mobility. Drug therapy is prescribed considering the age, the relevant trigger

agent, severity and nature of the joint syndrome [4, 8, 10, 13].

NSAIDs are the first line, a necessary component of the treatment of ReA, which quickly reduces the intensity of the inflammatory process and reduces pain [9]. NSAIDs are prescribed in children at the maximum dose for at least two weeks [10, 13, 41, 53, 54] and in adults – for up to 2-3 months [21, 27]. NSAID therapy has age restrictions due to the risk of developing possible adverse reactions. Therefore, paracetamol and ibuprofen are the drugs of choice for children under five years of age. NSAIDs are also used in the form of ointments, creams, and gels, which allows reducing the dose of orally administered drugs. Topical compresses with dimexide, dimexide and NSAIDs/glucocorticosteroids (GCS), and phonophoresis with hydrocortisone are prescribed.

Local therapy for severe ReA includes intra-articular injection of GCS, which has a clear anti-inflammatory and analgesic effect. As a rule, 1-2 injections are sufficient to eliminate the joint syndrome [9, 19, 21, 30, 41]. However, intra-articular injection of GCS in the treatment of ReA in children is rarely used due to the possibility of side effects. It is also an invasive method of therapy that requires penetration into the affected joint [13]. If necessary, GCSs are administered orally, but for the shortest possible time, optimally from several days to several weeks or a month, reducing the dose to the lowest possible dose [21, 27].

To date, the question of the effectiveness of antibiotic therapy (ABT) in ReA remains open, with no clearly proven data on the effectiveness of ABT [8, 12, 13, 21, 23]. Some authors point out that ABT is ineffective and suggest abandoning it [13, 23, 45, 55], while others show the effectiveness of ABT in chlamydia-induced ReA [6, 8, 13, 27, 41]. ABT is considered especially effective at the early stage of ReA development [4, 27]. Similarly, some authors find no differences in the effectiveness of monotherapy or combined ABT [10], while others show the effectiveness of combined long-term ABT [8, 13, 23, 27]. The question of the efficacy of ABT, even in chlamydia-induced ReA, remains open [21, 27].

First of all, ABT is prescribed in case of chlamydial, myco – and uroplasmic infections [6, 8, 10]. The drugs of choice in children are macrolides (azithromycin, clarithromycin, josamycin, roxithromycin, spiramycin), which accumulate intracellularly in inflamed tissues. It should be noted that with an increase in the duration of one course of ABT, the effectiveness of treatment does not increase. In case of persistent joint syndrome, a second course of ABT may be prescribed using an antibiotic of a different group. The duration of the ABT course is 1 month in children and up to 2-3 months or more in adults. Many authors believe that short 7-10-day ABT courses are not effective, especially for chlamydial infection [27]. For chlamydial infection in adults, it is recommended to use combination antibiotic therapy (doxycycline + rifampicin, azithromycin + rifampicin) rather than monotherapy [6, 13, 23, 27]. In adult patients, not only macrolides are prescribed, but also fluoroquinolones (ofloxacin, ciprofloxacin) and doxycycline from the tetracycline group. Fluoroquinolones are used primarily as the drugs of choice for post-enterocolitic arthritis. Some authors believe that using ABT in enterogenic ReA is inappropriate [6, 27] because no association between antibiotic treatment and improvement of enterogenic

ReA outcomes has been found [20]. However, ABT has been shown to be effective in PSReA. PSReA often resolves with the administration of NSAIDs and antibiotics. If there is no improvement, a tonsillectomy should be considered, after which arthritis symptoms are resolved within three weeks [6].

In severe forms of ReA, high arthritis activity, relapses and chronicity of the disease, with ineffective NSAIDs and ABT therapy, adult patients are prescribed GCSs (symptom-modifying therapy), cytostatics (CS), genetically engineered biological products (GEBPs) (disease-modifying antirheumatic drugs) [4, 9, 10, 41, 54]. It is believed that CS sulfasalazine is effective in acute and prolonged courses, in relapses [6, 13, 23, 41], in chronic courses, intolerance to sulfasalazine or lack of response to sulfasalazine, it is advisable to use methotrexate [12, 13, 23]. There is data on the effective use of azathioprine and cyclosporine A in chronic ReA in adults [27]. In adult patients who are refractory to conventional therapy and do not respond to 3 months of sulfasalazine or methotrexate therapy, GEBPs (TNF- α inhibitors – infliximab, etanercept, adalimumab, IL-6 inhibitor – tocilizumab, IL-17 inhibitor – secukinumab) are used [8, 10, 54, 56, 57]. At the same time, discontinuation of GEBPs is earlier in ReA, in contrast to RA and JIA, 3-6 months after the onset of remission [4, 23]. In children, these groups of drugs, given the side effects of systemic GCS and CS, as well as GEBPs, are practically not used for the treatment of ReA, and there is no literature data on their use.

Children with ReA are prescribed immunomodulatory drugs that are actively involved in the formation of antimicrobial immunity mechanisms.

Prognosis. The factors of unfavourable prognosis of ReA are the presence of HLA-B27, chlamydial infection, SpA and chronic intestinal inflammation in the family

history. These factors contribute to the greatest severity and progression of the disease [10, 13, 58]. With timely diagnosis and timely treatment, in most cases, ReA goes away without a trace, with spontaneous resolution of ReA symptoms in 6 weeks in 50-80% of children, complete remission is achieved within 6-12 months in 50% of adults, without any health consequences and ends in recovery [6, 13, 23, 36], although in every 3rd patient, relapses of the disease or the transition of ReA to other SpAs with chronicity of the process, which requires constant treatment, are possible [2, 6, 13, 20, 21].

Conclusions.

Thus, the increase in the incidence of ReA, the possibility of developing relapses and chronicity of the process, the lack of generally accepted diagnostic criteria and uniform approaches to treatment require further study of the clinical features of ReA and the possibility of using modern medications. Difficulties in diagnosing ReA are primarily related to the lack of generally accepted diagnostic criteria and the prevalence of clinically erased forms of the disease. Strict criteria for the appropriate time intervals between infection and the onset of symptoms of ReA are also needed. The problem of treatment of ReA is no less urgent. Despite the proven association of ReA with infection, there is no consensus on the feasibility and tactics of treating such patients with antibacterial drugs. Therefore, the study of this topic is quite relevant.

Prospects for further research.

Considering that ReA is a diagnostically complex pathology in children, further in-depth study of this problem, optimisation of the diagnostic algorithm, differential diagnosis and individual approach to treatment are planned.

DOI 10.29254/2077-4214-2024-2-173-52-67

УДК 616.72-002-053.2-02-07-08]:001.82

¹Конюшевська А. А., ²Вайзер Н. В., ^{3,4}Кузеванова М. В., ¹Герасименко В. В., ¹Герасименко К. О.

СУЧАСНИЙ РЕАКТИВНИЙ АРТРИТ У ДІТЕЙ. ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ

¹Донецький національний медичний університет (м. Кропивницький, Україна)

²Львівська міська дитяча клінічна лікарня (м. Львів, Україна)

³Національний університет охорони здоров'я України ім.П.Л. Шупика (м. Київ, Україна)

⁴Ірпінська центральна міська лікарня (м. Ірпінь, Україна)

konyshvskaya63@gmail.com

Проблема реактивного артриту (РеА) належить до однієї зі складних проблем як у дорослій, так і в дитячій ревматології, оскільки багато питань залишаються незрозумілими.

Початкова концепція РеА як «стерильного артриту», при якому вогнище інфекції знаходиться поза суглобом, насамперед в урогенітальному тракті чи кишечнику, на сьогодні спростована. Доведено, що при РеА із суглобових тканин та синовіальної рідини можуть бути виділені окремі антигени мікробів і навіть самі мікроорганізми (хламідії).

*Епідеміологічні дослідження при РеА обмежені, що пов'язано з відсутністю уніфікованих діагностичних критеріїв, труднощами обстеження хворих, часто асимптоматичним перебігом тригерної інфекції. Однак виявлені нові збудники - *Mycoplasma pneumoniae*, *Giardia lamblia*, *Helicobacter pylori*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, SARS-CoV-2 та інші, які стали етіологічним агентом явного РеА. Досі спірним залишається питання приналежності до РеА стрептококового артриту, а також артритів після перенесених ГРВІ, поствакцинальних артритів.*

До кінця залишається незрозумілим питання патогенезу та механізмів розвитку РеА. Як відомо, класичний РеА асоційований з HLA-B27. Роль HLA-B27 у розвитку РеА повністю не вивчена. У більшості дітей РеА не асоційований з HLA-B27.

В даний час відсутня єдина класифікація РеА та загальноприйняті діагностичні критерії захворювання. Діагностичні критерії, які використовуються, розроблені та орієнтовані тільки на дорослих пацієнтів.

Дуже часто в педіатрії для діагностики РеА основними критеріями є клінічні дані та дані анамнезу, а в половині випадків етіологічний фактор установити практично не є можливим, і тому вирішальну роль у діагностиці РеА у дітей відіграє ультразвукове дослідження суглобів.

Потребують оновлення рекомендації з лікування РеА як у дорослих, так і у дітей. Існують розбіжності у рекомендаціях щодо лікування РеА у дорослих та у дітей. Лікарські препарати, які використовуються у дорослих, не завжди можливо використовувати у дітей через вікові особливості дитячого організму та можливі побічні ефекти.

Ключові слова: реактивний артрит, діти, клініка, діагностика, лікування.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Клініко-патогенетична значущість системних і локальних метаболічних порушень при ревматичних захворюваннях: роль коморбідної патології та розробка оптимальних методів лікування», номер держреєстрації 0119U001448.

Вступ.

Сучасна дитяча ревматологія досягла значних успіхів у вивченні захворювань суглобів у дітей. Протягом багатьох років провідна роль належала ювенільному ідіопатичному артриті. Але останніми роками відмічається тенденція до наростання реактивних артритів (РеА) у дитячому віці з різким омолодженням захворювання та зростаючої кількості випадків у дітей у віці до 10 років, а також дедалі частіше РеА набуває рецидивуючого або хронічного перебігу [1, 2, 3, 4]. За літературними даними частота рецидивів РеА становить 15-17% і зростає зі збільшенням тривалості хвороби, у 15-20% дорослих пацієнтів виникає хронічний перебіг хвороби [2, 5, 6]. У дітей також можливий хронічний перебіг хвороби і трансформація РеА в ювенільний ідіопатичний артрит [1, 2].

Мета дослідження.

Проаналізувати сучасний стан проблеми реактивного артриті у дітей.

Об'єкт і методи дослідження.

Наведено аналіз даних щодо РеА у дітей і дорослих, опублікованих у відкритому друку, в електронному вигляді на офіційних сайтах медичних видань, що рецензуються, за останніх 10 років.

Основна частина.

Епідеміологія. Зазвичай РеА виникає частіше у дорослих, у молодому віці, з піком від 20 до 29 років, дорослі більш сприйнятливі до захворювання [7-11]. Частота РеА у дорослих у 2,5 рази вища, ніж у дітей [2]. Проте, діти також можуть бути мішенню, хоча поширеність РеА у дітей нижча [2, 12, 13]. Всесвітня поширеність РеА у дорослих становить 1 на 1000, у світі хворіють на РеА 1-15% людей [2, 9, 11, 13]. Поширеність РеА у дитячому віці за останні роки збільшилася з 0,3 до 0,7 на 1000 дитячого населення [14]. Питома вага РеА в структурі патології суглобів у дітей становить від 8 до 56% [1, 2, 15].

Епідеміологічні дані, рівень захворюваності та поширеності РеА в усьому світі різняться, у зв'язку з відмінністю географічного розташування, різного генетичного фону, частоти зустрічальності HLA-B27, різної поширеності та особливостей мікробіому тієї чи іншої країни, різними підходами до діагностики [2, 6, 9, 13].

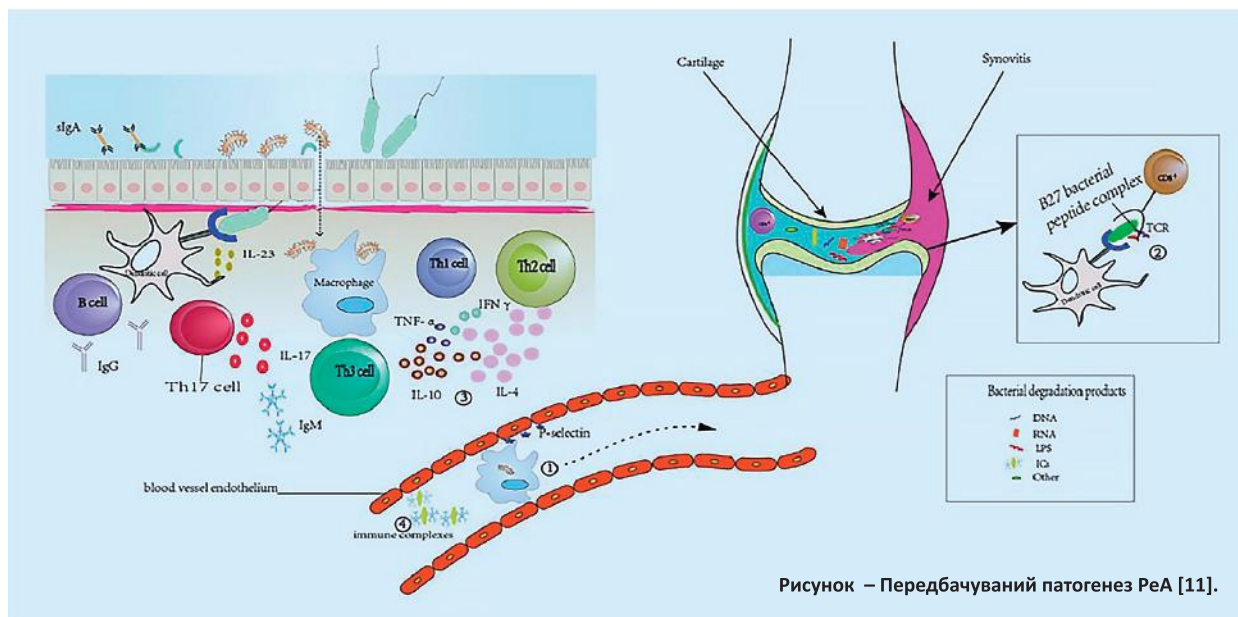
Так класичний РеА частіше трапляється у білих пацієнтів, тому що наявність гена HLA-B27 у них вища, ніж у пацієнтів інших національностей [9, 10, 13].

Щодо хламідійно-індукованого РеА, дослідження, проведене в Північній Африці, показало, що поширеність і захворюваність у Північній Африці дуже низька порівняно із Західною Європою і США, тобто інфекція сечостатевого тракту, асоційована з *Chlamydia trachomatis*, є найпоширенішою причиною РеА в розвинених країнах, водночас, поширеність РеА після перенесених гострих кишкових інфекцій (ГКІ) висока в країнах третього світу [13, 16-18]. Захворюваність становить 9 випадків РеА на 1000 інфікованих *Campylobacter*, 12 випадків для *Salmonella* і *Shigella* [2, 19, 20]. Дорослі більш сприйнятливі до розвитку РеА після перенесених ГКІ, хоча захворюваність на кишкові інфекції вища серед дітей, особливо до 5 років [4, 13, 17, 19, 20]. У дорослих пацієнтів, інфікованих шигелами, сальмонелами, кампілобактерами або ієрсиніями, РеА розвивається в 7-24% випадків, [2, 6, 20], а в пацієнтів з інфекцією *Chlamydia trachomatis* РеА виникає в 3-8% випадків [2, 6]. Після перенесеного ієрсиніозу РеА розвивається у 5-10% дітей, у 5-20% – після діареї, викликаной *Salmonella typhimurium*. *Campylobacter*-асоційований РеА становить у середньому 3%, *Shigella*-асоційований РеА – 3,5%, РеА у дітей після зараження клостридіями становить 1,4% [2, 18, 20]. Більш низька частота РеА у дітей після перенесених ГКІ може бути пов'язана з відсутністю повної диференціації їхньої імунної системи [20].

Характерна сезонність розвитку РеА у дитячому віці залежно від характеру збудника та його первинної локалізації. РеА, спричинений бактеріями із сечових шляхів, присутній протягом усього року. РеА після ГКІ частіше зустрічаються влітку, тоді як РеА, після гострих респіраторних інфекцій (ГРВІ), ангіни та інших носоглоткових інфекцій – у зимовий період року [2].

Визначення. Під терміном «реактивний артрит», код M02 за МКХ-10, розуміють асептичне, негнійне запалення суглобів, що розвивається внаслідок імунних порушень, та виникає у дітей, зазвичай, під час або через 1-4 тижні після перенесеної інфекційної хвороби (кишкової, урогенітальної або респіраторної інфекції) у генетично схильних осіб [1, 2, 6, 10, 15]. Однак, описано випадки захворювання на РеА протягом одного року після перенесених ГКІ [20]. Інші автори вказують, що РеА розвивається не пізніше, ніж через 1 місяць після перенесеної інфекції [21, 22, 23]. Точний період часу від зараження до виникнення РеА не встановлений, що сприяє значній невизначеності та суперечностям між дослідженнями, і впливає на рівень істинної захворюваності на РеА [20].

Патогенез. До теперішнього часу питання патогенезу і механізму розвитку РеА залишаються до кінця не вивченими [2, 8, 11, 13, 24]. Вважається, що РеА – це імунноопосередкований синдром, спричинений нещодавною інфекцією. З одного боку, бактеріальні антигени (АГ) з місця проникнення поширюються



через кровообіг, транспортуються в синовіальну рідину і суглоби, і спричиняють їхнє запалення [11, 12, 23, 25, 26]. При цьому мікробні АГ утворюють імунні комплекси (ІК), наприклад, ІК, що складається з АГ *Yersinia* і специфічних антитіл (АТ), виявляються в кровообігу, а також у синовіальній рідині при РеА, можуть брати участь при активації комплементу у запаленні та пошкодженні тканин суглоба, що запускається ієрсинією [11, 21, 27].

З іншого боку, при РеА після хламідійної інфекції місцем бактеріальної інвазії є сечовивідні шляхи, що спричиняє стійке внутрішньоклітинне інфікування моноцитів, а при РеА після ГКІ бактерії персистують у підслизовому шарі кишківника. Подібно до перенесення інфікованих хламідіями моноцитів у суглоби, життєздатні організми або бактеріальні продукти кишкової інфекції можуть також переноситися зі стінки кишківника в суглоби за допомогою кровообігу. Хламідії метаболічно активні й можуть персистувати у вигляді хронічної інфекції синовіальних фібробластів, тоді як кишкові патогени, як-от *Salmonella*, швидко деградує у середині синовіальних фібробластів, що призводить до утворення синовіальних фібробластів із внутрішньоклітинними «бактеріальними примарами» або мікробними продуктами. АГ ієрсинії були виявлені у фагоцитах суглобів і крові пацієнтів з РеА протягом 17 років після перше зареєстрованої інфекції [6, 11, 21, 25-27].

Існує теорія дисбалансу цитокінів. Після позасуглобової бактеріальної інфекції розвивається активація Т-лімфоцитів і, отже, відбувається вивільнення запальних цитокінів, розвивається дисбаланс цитокінів, що призводить до синовіального запалення [8, 11, 28]. Численні дослідження рівня цитокінів (фактора некрозу пухлини-альфа (ФНП-α), інтерлейкінів – ІЛ-1β, ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-17, ІЛ-23, а також інтерферону-гамма (ІФН-γ) у хворих на РеА не є однозначними, а є дуже суперечливими [13, 19, 27, 29]. Вирішальне значення для знищення бактерій мають ФНП-α та ІФН-γ, а ІЛ-4, ІЛ-10 можуть інгібувати виведення бактерій [11]. У літературі є дані, що в гострій фазі РеА можуть підвищуватися ІЛ-10, ІЛ-12, ІЛ-17, ІЛ-23 і ІЛ-6, а також знижуватися ФНП-α та ІФН-γ [4, 8, 12, 13, 29]. При

цьому підвищення ІЛ-10, як правило, призводить до персистенції бактерій, а підвищення ІЛ-6, ІЛ-17, ІФН-γ і ФНП-α – до хронічного запалення суглоба [4]. Деякі автори відводять ФНП-α подвійну роль, тобто його рівень знижується при гострому РеА і значно підвищується при хронічному перебігу РеА [2, 8, 13, 23].

Деякі автори вказують на роль мікробіому кишечника в патогенезі РеА [4, 12, 13, 19, 30]. Проведені дослідження показали значні відмінності в мікробіомі хворих на РеА порівняно з контрольною групою [4, 31-33]. Так, відмічено порушення мікробіоценозу кишечника: підвищення ентеропатогенів *Pseudomonas* і *Erwinia*, патогенного стафілокока і грибів роду *Candida*, розвиток дисбіозу I, II ступіня зі зниженням або вираженим дефіцитом кількості біфідобактерій та лактобактерій, надмірним ростом умовно-патогенних мікроорганізмів (*Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloaca*) [2, 3, 13]. Одним з основних видів діяльності нормальної мікрофлори кишечника є забезпечення нормальної імунної відповіді [3, 21]. Мікробіотичні порушення кишківника сприяють порушенню нормальної імунної відповіді [3, 11]. Однак, є автори, які порівнювали дві групи пацієнтів після ГКІ з РеА і пацієнтів після ГКІ без РеА, та не виявили істотних відмінностей у розмаїтті кишкової мікробіоти [2].

Передбачуваний патогенез РеА зображено на малюнку авторів Tao He, Weiqing Qian, 2024 [11] (рис.).

Генетична схильність. Численні літературні дані вказують на значущість генетичної схильності в розвитку РеА [7, 8, 13, 18, 34]. Позитивний HLA-B27 виявляється від 50 до 80% дорослих пацієнтів з РеА [2, 4, 13, 18, 27]. Асоціація HLA-B27 з уrogenним РеА спостерігається у 80-90% хворих, з постентероколітичним РеА – у 56%. Очевидно за наявності HLA-B27 підвищується сприйнятливості організму до артритогенних мікроорганізмів, виникає тривала персистенція тригерного інфекційного агента [2, 7, 8, 13, 34]. У серопозитивних РеА розвивається в 5-10 разів частіше [11, 27]. Однак, HLA-B27-асоційований РеА виявлено менш ніж у 10% випадків постстрептококового РеА (РСРеА) [4]. Не до кінця вивчена роль HLA-B27 у розвитку РеА. Існує постійна дискусія, так одні авто-

ри припускають, що HLA-B27-позитивні люди мають підвищену сприйнятливості до РеА [7, 8, 13, 34], інші автори не виявляють цього зв'язку [20]. HLA-B27 не є діагностичним маркером РеА, але показує важкість перебігу артриту, можливість персистенції мікроорганізму, можливість розвитку рецидивів та хронізації захворювання [7, 9, 13, 27, 35]. Тобто наявність у хворого HLA-B27 є прогностичним показником [4, 6, 7, 12, 13].

Етіологія. Класифікація. У робочій класифікації ревматичних хвороб 1985 року залежно від причинного чинника відокремлювали постентероколітичний, урогенітальний РеА, РеА після носоглоткової інфекції. За перебігом РеА може бути гострим (менше ніж 6 місяців), затяжним (6-12 місяців) і хронічним (понад рік) [2, 13, 21, 26, 36].

На IV Міжнародній робочій нараді з реактивних артритів (м. Берлін, 1999 р.) ухвалено рішення вважати основними етіологічними чинниками постентероколітичного РеА – ієрсинії, сальмонели, шигели, хелікобактер; урогенного – хламідії, уреаплазми. Інші артрити – РСРеА, поствірусний, артрит Лайма, об'єднали терміном – «артрити, пов'язані з інфекцією». Надалі, до групи інфекційних артритів стали відносити РСРеА, поствірусний, і класичний РеА, викликаний сечостатевидами і шлунково-кишковими інфекціями [13, 18, 36].

Безумовно, у розвитку РеА провідну роль відіграє інфекційний агент [10, 12, 35, 37]. Однак ціла низка питань потребує подальшого вивчення. Зокрема, залишається неповним перелік мікробних агентів, що ініціюють РеА, список збудників постійно розширюється. Крім мікробних збудників, паразитів, вірусів, припускають, що РеА з більшою ймовірністю може виникнути після вакцинації, після прийому лікарських препаратів [21, 24].

Раніше вважали, що РеА розвивається у відповідь на позасуглобову інфекцію, за якої причинний агент і його антигени не можуть бути виділені із суглоба, тобто суглоби «стерильні» [12, 21, 36]. Імунна відповідь на наявність інфекційного агента в організмі проявляється виробленням АТ, що циркулюють у крові та синовіальній рідині [12, 36]. Надалі із суглобових тканин, синовіальної рідини у хворих із РеА було виділено окремі АГ мікробів і навіть самі мікроорганізми, особливо ДНК хламідій. Крім того, доведено, що персистенція бактеріальних АГ (ДНК) та їхніх компонентів може перетворити гострий РеА на хронічний [4, 8, 13, 21, 38].

Було запропоновано відмовитися від відмінності між двома групами захворювань – постінфекційний і реактивний артрит, і віддати перевагу терміну РеА для обох груп. При цьому класичний РеА, який відносять до спондилоартропатії (СпА), має тісний взаємозв'язок з HLA-B27, у той же час постінфекційний (РСРеА, після вірусних інфекцій), як правило, не асоційований з HLA-B27 [21, 26, 27, 39]. Однак клінічні симптоми і патогенетичний механізм для класичного РеА і постінфекційних артритів схожі. Тому, сьогодні РСРеА, а також артрит після вірусних інфекцій включено до розширеного спектру РеА [4, 6, 35]. Інші автори [27, 36, 38] не допускають використання терміну РеА для артритів, розвиток яких пов'язаний зі стрептококовою, бореліозною, бруцельозною, вірусною та іншими видами інфекцій, бо немає зв'язку з HLA-B27

або проявами СпА. Це створює класифікаційні та діагностичні проблеми [21, 27, 39].

Найчастіше хвороба розвивається після перенесеної ГКІ (*Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*) або урогенітальної інфекції (*Chlamydia trachomatis*) [4, 14, 22, 26, 36]. Але є рідкісні інфекційні агенти, здатні викликати РеА (*Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma genitalium*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Ureaplasma urealyticum*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia*, β -haemolytic *Streptococci*, *Leptospira*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus* та інші) [2, 18, 36, 40].

У розвитку РеА не втратили значності носоглоткова інфекція (наявність хронічних вогнищ інфекції – хронічний тонзиліт, фарингіт, гайморит) і ГРВІ [5, 12, 15]. Багато авторів вважають, що в дитячому віці респіраторні агенти є найчастішою причиною виникнення РеА, ніж урогенітальні або постентероколітичні [14, 15, 22, 36]. Тому в літературі використовується термін РеА «постреспіраторний» [14, 15]. Серед вірусних інфекцій, часто асоційованих з ураженням суглобів, слід відзначити парвовірус В19, аденовіруси, віруси Коксаки, вірус краснухи, гепатитів А,В,С, герпесвіруси. У дорослих близько 1% усіх випадків гострого РеА також має вірусну етіологію [41-42]. При деяких вірусних артритах (гепатит В, герпесвіруси, аденовірус) в суглобовому випоті виявлені ІК (АГ-АТ), які призводять до розвитку поствірусного артрити [21].

Цікавим є факт, що РеА дуже часто зустрічається у ВІЛ-інфікованих [4, 6, 13, 28]. Однак був зроблен висновок, що РеА пов'язан з іншими інфекціями, на які наражаються пацієнти з ВІЛ, а не з самою ВІЛ-інфекцією [6]. У 2020 році вперше було описано РеА, асоційований із COVID-19 [10, 28, 40-43].

Водночас у значної кількості дітей із РеА етіологія залишилася не відомою, у 25% дітей попередня інфекція перебігала безсимптомно і виявити її наявність із анамнезу не можливо [5, 22, 36]. У 30-50% хворих з РеА є виражений синовіт, проте не має лабораторних змін, і, що особливо важливо, не вдається підтвердити наявність кишкової або урогенітальної інфекції, але відсутність ідентифікації збудників не виключає РеА [36].

Клініка [5, 14, 15, 19, 21]. До моменту розвитку артрити клінічні ознаки інфекції, як правило, минають. В окремих випадках артрит розвивається одночасно з діареєю, інфекцією сечової системи, ураженням очей, але частіше через 1-4 тижні після. Найчастіше зустрічається РеА у дітей раннього та молодшого шкільного віку [2, 15]. Однак, попередня інфекція може протікати клінічно безсимптомно або ідентифікуватися тільки лабораторно [6, 20, 21, 36].

У дорослих частіше уражаються суглоби нижніх кінцівок, найчастіше залучаються до процесу плюснефалангові суглоби, суглоби передпліччя, гомілковостопні суглоби. У кожного 2-го пацієнта відзначається артрит суглобів 1-го пальця стопи, що є діагнозом виключення для ревматоїдного артрити. Тазостегнові суглоби залучаються дуже рідко, вони інтактні. У хворих з урогенним РеА мішенями є суглоби кінцівок, попереково-крижове зчленування, характерно розвиток ентезитів, ураження слизових,

шкіри, очей, що типово і для інших СпА. Суглобів «виключення» для хвороби Рейтера немає, отже, до запального процесу може бути залучений будь-який суглоб [6]. У дорослих із РеА частіше, ніж у дітей, розвивається поліартрит, хоча типовим є розвиток асиметричного олігоартриту [13, 35]. Клінічними особливостями РеА у дітей є:

- гострий характер суглобового синдрому: гострий біль, набряк і припухлість, деформація, зміна температури, біль може привести до вираженої обмеженої активності дитини,

- частіше уражаються суглоби нижніх кінцівок [2, 15], характерно розвиток асиметричного оліго – (24%) або моноартриту (71%) середніх і великих суглобів [14, 18, 19, 22, 26], найчастіше колінних (52-80,9%), гомілковостопних (26-57%), променевозап'ясткових (44-48%), тазостегнових (19%), рідше дрібних суглобов кистей (4,2-11%) [14, 15, 44], рідко буває поліартрит (4%) [2, 18],

- є ймовірність розвитку торпідного перебігу суглобового синдрому, рецидивів захворювання, особливо для хламідійного РеА [5, 15, 22, 26].

Клінічна картина РеА у дітей залежить як від особливостей інфекції, що спричинила захворювання, так і стану макроорганізму, в якому виникло захворювання, від віку дитини, рівня цитокінів, наявності позитивності HLA-B27 та інших чинників [5, 13]. Так, при мікоплазменному РеА ураженні не тільки колінні (73,7%), кульшові (26,32%), гомілковостопні (10,5%), а й променевозап'ясткові суглоби, дрібні суглоби кистей (5,26%), на відміну від інших РеА, може бути ураження плечових суглобів (15,8%) [5]. Мікоплазмовий олігоартрит часто є мігруючим [15]. Ознакою уреоплазменного РеА є асиметричний артрит колінних і гомілковостопних суглобів, формування бурситу в ділянці п'ят і тендиніту з низькою лабораторною активністю, розвиток функціональної недостатності суглобів [5].

Для РСРеА, який теж належить до РеА, характерний розвиток синовіту середніх і великих суглобів, моно – або олігоартриту, відсутня летючість артралгій, відсутні ознаки ураження серця [5, 35]. Але суглобовий синдром стійкий, часто торпідний до лікування нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ). РСРеА супроводжується висіванням збудника із зіву, підвищенням титру АСЛ-О і є негативним за HLA-B27. Перебіг РСРеА безрецидивний у більшості пацієнтів [5]. Пік захворюваності на РСРеА припадає на вік 8-14 років, а вторинний пік – на вік 21-37 років. Якщо у пацієнтів рецидивуючий тонзиліт, артрит також може бути рецидивуючим. У жодного з обстежених пацієнтів не було виявлено залишкового пошкодження або деформації суглобів [6]. За літературними даними, на відміну від класичного РеА, РСРеА проявляється частіше поліартритом, є HLA-B27-серонегативним, осьове ураження та позасуглобові прояви зустрічаються рідко, немає хронізації процесу, лікування РСРеА антибіотиками є ефективним [4]. Питання приналежності РСРеА до РеА до теперішнього часу є відкритим, та часто обговорюється в літературі [6, 12].

Для РеА хламідійної етіології характерне ураження великих і середніх суглобів нижніх кінцівок, найчастіше колінних (75%), у 12,5% – кульшових, у решти – променево-зап'ясткових [5]. Розвиток класичної хвороби Рейтера, уретро-окуло-синовіального

синдрому, у дітей зустрічається рідко [5]. Нині синдром Рейтера розглядають як наслідок хламідійної інфекції. При цьому у 90% дітей виявляють *Chlamydia pneumoniae* і лише у 10% – *Chlamydia trachomatis* [15, 18, 43, 45, 46].

Але хвороба Рейтера може викликатися хламідіями, мікоплазмами, уреоплазмами, ентеробактеріями. Діти з РеА хламідійної етіології мають клінічні особливості, такі як висока активність патологічного процесу, полісиндромність, наявність виражених запальних змін в аналізах крові, підвищення білків гострої фази [43]. Значно частіше, ніж у дорослих, у дітей першою ознакою хвороби є гострий гнійний кон'юнктивіт, нетривалий, часто рецидивуючий, поєднується одночасно з дизуричними порушеннями, уретритом, вульвітом. Ураження суглобів розвивається пізніше. Суглобовий синдром починається гостро, з лихоманкою і розвитком важкого артрити. Симптом «сходів» (поступове залучення суглобів від низу до верху), а також симптом «спіралі» (висхідне залучення різнойменних суглобів), часто спостерігаються в дорослих, а у дітей трапляється рідко, зазвичай захворювання починається із синовіту колінного суглоба [47]. У дебюті захворювання розвивається моно – та олігоартрит, а надалі – поліартрит [7]. Пальці з вираженою набряклістю і болючістю, у вигляді «сосископодібної деформації», «палець-ковбаска», спостерігаються у 5-10% дітей [2]. Ентезит (запалення місця прикріплення сухожилля або зв'язки до кістки або суглобової капсули, особливо місця прикріплення ахіллового сухожилля) та дактиліт (ураження суглобів всього пальця) виявлено у 30-40% хворих з РеА [6, 7, 13, 23]. Сакроілеїт спостерігається у 20% дорослих пацієнтів. Спондиліт та сакроілеїт часто спостерігається у пацієнтів з HLA-B27 [6, 23, 28]. У дітей не виражена кореляція між класичною тріадою Рейтера та наявністю антигену HLA-B27 [47]. Хламідіоз – це внутрішньоклітинна інфекція, яка важко виявляється і схильна до тривалого персистування та рецидивування [2, 7, 21, 23].

Після перенесених ГКІ РеА протікає гостріше і агресивніше, ніж при РеА, асоційованим з хламідіозом, характерне асиметричне ураження суглобів нижніх кінцівок, висока лабораторна активність. Виявляється більш явний хронологічний зв'язок із перенесеною ГКІ. У дітей з РеА після перенесеного ієрсиніозу або сальмонельозу можуть уражатися дрібні суглоби кистей, в процес залучаються тазостегнові суглоби, крижово-клубове зчленування. Процес може приймати підгострий перебіг і тривати до 3-5 місяців, після чого настає повне одужання [20, 21, 23].

У дітей з РеА, асоційованим з *Clostridium difficile* симптоми артрити з'являються через 1-2 тижні після початку діареї, у вигляді мігруючого артрити (77%), при цьому запалення припиняється в одному суглобі, і в той же час залучається новий суглоб, найчастіше уражаються тазостегновий (62%) і колінний суглоби (69%). У всіх хворих виявлен синовіт. Близько половини хворих мали супутню лихоманку та/або висип. Усі хворі HLA-B27 негативні. У половини дітей симптоми артрити вирішуються протягом 2 тижнів. У 15% дітей рецидивують болі в суглобах, але ні в жодного не діагностовано хронічного артрити або запального захворювання кишечника [48].

Поява вірусних артритів найчастіше збігається у часі з клінічними проявами вірусної інфекції. Для вірусних артритів характерно переважно симетричне ураження суглобів, як дрібних, так і великих, можливо поліартикулярне ураження суглобів. Ці артрити є зворотними протягом 2-4 тижнів, є неdestructивними, проходять самостійно та можуть навіть не вимагати лікування. Діагностика їх складна, базується на клінічній симптоматиці та ультразвуковій діагностиці (УЗД) уражених суглобів, не завжди можливе виявлення вірусів за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) або виявлення специфічних АТ [4, 36].

У педіатричній популяції описані випадки РеА, асоційованого з COVID-19, описані ураження кульшових, колінних, ліктьових суглобів, дактиліт з ураженням II, IV, V плюснефалангових суглобів [49-51]. Але у дітей випадки РеА, асоційованого з COVID-19, в літературі описані рідко. Найбільш вивчений РеА, асоційований з COVID-19 в дорослій популяції. Так зазначено, що тяжкість захворювання на COVID-19 може впливати на характер ураження суглобів. При не тяжкому перебігу COVID-19 розвивався моноартикулярний (25,97%), олігоартикулярний (27,27%), поліартикулярний (25,97%) РеА, ентезит виявлено 24,67%, дактиліт у 1,3% хворих. Найчастіше уражались колінні (38,96%), гомілковостопні (35,06%), променево-зап'ясткові суглоби (25,97%), рідше ліктьові (7,79%), плечові (5,19%), кульшові суглоби (5,19%) [41-42]. У дітей РеА, асоційований з COVID-19, протікає гостро, але добре піддається лікуванню НПЗЗ. Діти одужують за короткий час без наслідків за умови, якщо немає зв'язку з MIS-C [49-51].

За літературними даними [1, 2, 15] клініка РеА може залежати від віку дитини. Слід зазначити, що у дітей дошкільного віку частіше розвивається моноартрит, а в середній та старшій вікових групах – олігоартрит [1, 2, 14, 15]. У дітей дошкільного віку переважає ураження тазостегнових (41,7%) та колінних суглобів (38,3%), тоді як у середній та старшій вікових групах найчастіше уражаються колінні суглоби. Лише в дітей віком старшої вікової групи зустрічався артрит плечового суглоба (13%). У 42% дітей дошкільного віку був рецидивуючий перебіг РеА [1, 15].

Питання залежності РеА від статі суперечливий. Деякі автори вказують, що стать не відіграє ролі у розвитку РеА [20, 23], за даними інших авторів у дівчаток РеА зустрічається частіше (61,9%) [14], особливо у школярів [15], також є дані, що серед хворих переважали хлопчики дошкільного віку [18].

Також в літературі є вказівки, що клінічна картина РеА не залежить від етіологічних чинників [2].

Діагностика [13, 16, 21, 26, 27]. Загальноклінічні дослідження мають допоміжне значення. В аналізі крові може бути помірний лейкоцитоз та нейтрофілоз, підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), значне підвищення показників зустрічається рідко, тільки у пацієнтів з тяжким перебігом РеА. Частіше клінічний аналіз крові без відхилень від норми [6].

Ідентифікація тригерних інфекцій проводиться різними мікробіологічними, імунологічними та молекулярно-біологічними методами. СРБ, РФ, АНФ – найчастіше негативні. Можна виявити високі титри АТ класів IgA, IgM до збудників артритогенних інфекцій. Для серологічної діагностики ієрсинії,

сальмонел та інших кишкових інфекцій доцільним є дослідження тестів, заснованих на гемаглютинації, імуноферментному аналізі (ІФА). Мікробіологічні дослідження включають виявлення збудників артритогенних інфекцій зі скрібків слизових оболонок, у мазках з уретри та піхви, бактеріологічний посів калу, сечі. Проводять мікробіологічні дослідження крові та синовіальної рідини [6, 13, 21, 27]. Високочутливим методом виявлення *Chlamydia trachomatis* є ПЛР сечі, яка у 100 разів більш чутлива, ніж ПЛР синовіальної рідини, є простим і надійним методом діагностики РеА, викликаного *Chlamydia trachomatis* [26]. Але в половині випадків не вдається підтвердити наявність інфекції, в т.ч. ні кишкових, ні уrogenітальних збудників [9, 16, 36]. Не завжди можливе виявлення вірусів за допомогою ПЛР або виявлення специфічних АТ [9, 16, 36]. Необхідно пам'ятати, що до 36% хламідійних та 26% кишкових збудників має безсимптомний перебіг, що ускладнює діагностику. Серологічне тестування на *Chlamydia trachomatis* має обмежену цінність через перехресну реактивність між *Chlamydia trachomatis* та *Chlamydia pneumoniae*, нездатність розрізняти минуле та сьогодення, зниження і відсутність АТ залежно від тривалості персистенції збудника [16, 21].

При підозрі на ПСРєА слід визначити титр АТ до стрептокінази (АСК) або стрептолізину О (АСЛ-О). Але негативний результат титрів АТ не може виключити ПСРєА. Важливі бакпосів із носоглотки на стрептокок, дані анамнеза про наявність тонзиліту. Тест на стимуляцію мигдаликів (їх масаж) призводить до збільшення СРБ, кількості лейкоцитів, збільшення температури тіла та загострення артриту протягом 24 годин [6].

Рекомендується проведення молекулярно-генетичного дослідження (особливо при розвитку сакроілеїту) – визначення HLA-B27 [7, 8, 13, 21, 34].

Інструментальні дослідження. Рентгенографія. На початку РеА на рентгенограмах візуалізується неспецифічний набряк м'яких тканин, при прогресуванні хвороби – періостит, незначна періостальна нерівність у ділянці прикріплення зв'язок до кісток, може бути кістоподібна деформація епіфізів кісток. У пацієнтів підліткового віку можлива поява остеопітів у місці прикріплення ахілового сухожилля [6, 21]. Проте, немає специфічних рентгенологічних змін, які б точно і достовірно підтвердили діагноз РеА [13]. **Магнітно-резонансна томографія (МРТ)** дозволяє виявити периферичний синовіт та ентезит, особливо діагностично важливі зміни МРТ крижово-клубового відділу хребта при сакроілеїті [6, 21].

Ультразвукова діагностика (УЗД) є високочутливим методом у діагностиці синовітів, що особливо важливо для дитячої ревматології. Відсутність променевого навантаження, безпека, відсутність протипоказань, висока інформативність, можливість оцінити стан кісткових, хрящових структур, м'яких тканин, зв'язок, сухожилів, м'язів, можливість використовувати УЗД суглобів для контролю ефективності терапії – все це робить УЗД суглобів широко використовуваним інструментальним методом діагностики РеА у дітей. При УЗД суглобів при РеА визначаються ознаки запального випоту в суглобовій порожнині. При тривалому перебігу РеА виявляють потовщення синовіальної оболонки та зв'язок, зміни суглобових щілин,

набряклість навколосуглобових тканин, ознаки синовіту [1, 6, 12, 21].

Критерії діагностики. До цього часу не розроблені загальноприйняті діагностичні критерії РеА, і тому діагноз РеА, особливо у дітей, ставиться клінічно, на основі ретельного збирання анамнезу та фізикального огляду [13, 19, 20, 40]. Досі використовують для діагностики РеА критерії Американської ревматологічної асоціації (ACR), Берлінські критерії (1999) [4, 10, 27, 45]. Основними критеріями РеА є наявність асиметричного моно – або олігоартриту з переважним ураженням суглобів нижніх кінцівок, попередня інфекція в термін від 3 днів до 6 тижнів до початку артрити. Додатковими критеріями є дані лабораторних досліджень, що підтверджують інфекцію. Але слід зазначити, що ці критерії розроблені та орієнтовані більше на дорослих пацієнтів [5], а також ці критерії в основному фокусуються на ентеральних або уретральних інфекціях [51]. Діагностичні критерії РеА для дітей не розроблені [2]. Немає жодного конкретного тесту для підтвердження діагнозу РеА [20, 21, 23, 27]. До цього часу оновлень критеріїв РеА не було, тому основною і дуже важливою проблемою РеА залишається проблема відсутності діагностичних критеріїв як у дорослих, так і у дітей [6, 13, 18, 37, 38].

Диференціальний діагноз. Найбільш важливим завданням для лікаря є виявлення попередньої інфекції на підставі ретельного збирання анамнезу, оцінка клінічної картини, фізикальне обстеження хворого та виключення диференціальних захворювань. Під маскою РеА можуть протікати інші, більш тяжкі захворювання, такі як гостра ревматична гарячка, ювенільний ідіопатичний артрит, хвороба Бехтерева, артрит при неспецифічному виразковому коліті, хвороба Крона, системні васкуліти. Також необхідно виключити обмінний артрит, артропатії при ендокринних захворюваннях, паранеопластичних процесах, туберкульозі, сифілісі, хвороби Пертеса, хвороби Осгуда-Шлаттера, вродженому дефекті метаболізму сполучної тканини та інші. Процес диференціальної діагностики суглобового синдрому дуже складний, вимагає від лікаря знань та умінь [6, 10, 22, 35, 52].

Лікування [21, 27, 37, 53-55]. Нині немає чітких загальноприйнятих рекомендацій щодо лікування РеА ні в дорослих, ні у дітей [21, 27, 37]. Для лікування РеА частіше використовують медикаментозну терапію, спрямовану на ліквідацію причинного чинника – інфекційного агента, усунення больової симптоматики, відновлення рухливості суглоба. Медикаментозну терапію призначають з урахуванням віку, відповідного тригерного агента, тяжкості та характеру перебігу суглобового синдрому [4, 8, 10, 13].

Першою ланкою, необхідним компонентом лікування РеА є НПЗЗ, які досить швидко знижують інтенсивність запального процесу та зменшують больовий синдром [9]. Призначають НПЗЗ у дітей в максимальній дозі тривалістю не менше 2-х тижнів [10, 13, 41, 53, 54], у дорослих – до 2-3-х місяців [21, 27]. Терапія НПЗЗ має вікові обмеження через ризик розвитку можливих побічних реакцій. Тому препаратами вибору для дітей віком до 5 років є парацетамол та ібупрофен. Використовують також НПЗЗ у вигляді мазей, кремів, гелів, що дозволяє знизити дозу препаратів, що приймаються перорально. Місцево призначають компреси з димексидом, димексидом

і НПЗЗ/глюкокортикостероїдами (ГКС), фонофорез з гідрокортизоном.

Локальна терапія при тяжких формах РеА включає внутрішньосуглобове введення ГКС, які виявляють чітку протизапальну та анальгетичну дію. Як правило, достатньо 1-2 введення для усунення суглобового синдрому [9, 19, 21, 30, 41]. Однак, внутрішньосуглобове введення ГКС при лікуванні РеА у дітей використовується вкрай рідко у зв'язку з можливістю розвитку побічних ефектів, також є інвазивним методом терапії, що вимагає проникнення всередину ураженого суглоба [13]. Якщо необхідно, ГКС вводяться перорально, але протягом найкоротшого часу, оптимально від декількох днів до декількох тижнів або місяця, знижуючи дозу до найнижчої дози, яка можлива [21, 27].

До цього часу питання щодо ефективності антибіотикотерапії (АБТ) при РеА залишається відкритим, чітко доведених даних ефективності АБТ немає [8, 12, 13, 21, 23]. Одні автори вказують, що АБТ неефективна і пропонують від неї відмовитися [13, 23, 45, 55], інші показують ефективність АБТ при хламідій-індукованому РеА [6, 8, 13, 27, 41], особливо найбільш ефективним вважається використання АБТ на ранньому етапі розвитку РеА [4, 27]. Так само одні автори не виявляють відмінностей при призначенні монотерапії або комбінованої АБТ [10], інші показують ефективність комбінованої тривалої АБТ [8, 13, 23, 27]. Питання ефективності АБТ, навіть при хламідій-індукованому РеА, залишається відкритим [21, 27].

Насамперед, АБТ призначається при виявленні хламідійної, міко – та уроплазмової інфекцій [6, 8, 10]. Препаратами вибору у дітей є макроліди (азитроміцин, кларитроміцин, джозаміцин, рокситроміцин, спіраміцин), які накопичуються внутрішньоклітинно у запалених тканинах. Слід зазначити, що зі збільшенням тривалості одного курсу АБТ ефективність лікування не підвищується. При суглобовому синдромі, що зберігається, можливе призначення другого курсу АБТ, використовуючи антибіотик іншої групи. Тривалість курсу АБТ становить 1 місяць у дітей та до 2-3 місяців і більше у дорослих. Багато авторів вважають, що короткі 7-10-денні курси АБТ не ефективні, особливо при хламідійній інфекції [27]. При хламідійній інфекції у дорослих рекомендують не монотерапію, а комбіновану АБТ (доцисиклін+рифампіцин, азитроміцином+рифампіцин) [6, 13, 23, 27]. У дорослих пацієнтів призначають не тільки макроліди, але й фторхінолони (офлоксацин, ципрофлоксацин), з групи тетрациклінів – доксициклін. Фторхінолони використовують, перш за все, як препарати вибору при постентероколітичних артрити. Деякі автори вважають, що призначення АБТ при ентеногенному РеА не доцільно [6, 27] тому, що не виявлено жодного зв'язку між лікуванням антибіотиками та покращенням результатів ентеногенного РеА [20]. Але доказано, що АБТ ефективна при ПСРеА. ПСРеА часто припиняється при призначенні НПЗЗ та антибіотиків. Якщо покращення немає, слід розглянути можливість тонзилектомії, після якої протягом 3 тижнів настає усунення симптомів артрити [6].

При тяжких формах РеА, високої активності артрити, рецидивах і хронічному перебігу хвороби, при неефективності терапії НПЗЗ, АБТ, дорослим пацієнтам призначають ГКС (симптом-модифікуюча терапія), цитостатики (ЦС), генно-інженерні біологічні

препарати (ГІБП) (хвороба-модифікуючі антиревматичні ліки) [4, 9, 10, 41, 54]. Вважають, що ЦС сульфасалазин ефективний при гострому та затяжному перебігу, при рецидивах хвороби [6, 13, 23, 41], при хронічному перебігу хвороби, непереносимості сульфасалазину або відсутності відповіді на сульфасалазин, доцільно використовувати метотрексат [12, 13, 23]. Є дані про ефективне використання азатіоприну, циклоспорину А при хронічному РеА у дорослих [27]. У дорослих хворих, рефрактерних до загальноприйнятої терапії, та відсутності відповіді на 3-місячну терапію сульфасалазином або метотрексатом, використовують ГІБП (інгібітори ФНП-а – інфліксимаб, етанерцепт, адалімумаб, інгібітор ІЛ-6 – тоцилізумаб, інгібітор ІЛ-17 – секукінумаб) [8, 10, 54, 56, 57]. При цьому скасування ГІБП більш раннє при РеА, на відміну від РА та ЮІА, через 3-6 місяців після настання ремісії [4, 23]. У дітей ці групи препаратів, враховуючи побічні ефекти системних ГКС та ЦС, а так само ГІБП, для лікування РеА практично не використовуються, про використання їх немає жодних літературних даних.

Дітям з РеА призначають імуномодуючі засоби, які беруть активну участь у формуванні механізмів протимікробного імунітету.

Прогноз. Факторами несприятливого прогнозу РеА є наявність HLA-B27, хламідійна інфекція, СпА і хронічне запалення кишечника в сімейному анамнезі. Ці фактори сприяють найбільшій тяжкості та прогресуванню захворювання [10, 13, 58]. При своєчасній діагностиці та своєчасному лікуванні в більшості випадків РеА проходить безслідно, відбувається

спонтанне усунення симптомів РеА через 6 тижнів у 50–80% дітей, повна ремісія досягається протягом 6–12 місяців у 50% дорослих, без будь-яких наслідків для здоров'я та закінчується одужанням [6, 13, 23, 36], хоча у кожного 3-го хворого можливі рецидиви захворювання або перехід РеА до інших СпА з хронізацією процесу, що потребує постійного лікування [2, 6, 13, 20, 21].

Висновки.

Таким чином, зростання захворюваності на РеА, можливість розвитку рецидивів хвороби та хронізації процесу, відсутність загальноприйнятих діагностичних критеріїв та єдиних підходів до лікування вимагають подальшого вивчення клінічних особливостей РеА, можливостей використання сучасних лікувальних засобів. Труднощі діагностики РеА пов'язані насамперед з відсутністю загальноприйнятих діагностичних критеріїв, а також із поширеністю клінічно стертих форм захворювання. Необхідні також суворі критерії для відповідних часових інтервалів між зараженням та появою симптомів РеА. Не менш актуальною є проблема лікування РеА. Незважаючи на доведений зв'язок РеА з інфекцією, в питаннях доцільності і тактики лікування таких хворих антибактеріальними препаратами немає єдиної точки зору. Тому вивчення даної теми є досить актуальним.

Перспективи подальших досліджень.

Враховуючи, що РеА є діагностично складною патологією у дітей, планується подальше поглиблене вивчення цієї проблеми, оптимізація алгоритму діагностики, диференціальної діагностики та індивідуального підходу до лікування.

References / Література

1. Senatorova AS, Gonchar MA, Pugacheva EA. Informativnost rentgenologicheskogo i ultrazvukovogo metodov issledovaniya v diagnostike reaktivnykh artritiv u detej. *Zdorove rebenka*. 2016;71(3):45-9. [in Ukrainian].
2. Tugelbayeva A, Ivanova R, Goremykina M, Rymbayeva T, Toktabayeva B. Reactive arthritis in children (review). *Georgian Medical News*. 2021;311(2):130-35.
3. Tverdohle T. A. Sostoyanie mikrobiocenoza kishchnika i immuniteta u detej bolnykh reaktivnymi artritami v ostrom periode. *Svit Medicini ta biologii*. 2016;56(2):90-5. [in Ukrainian].
4. Jubber A, Moorthy A. Reactive arthritis: a clinical review. *J R Coll Physicians Edinb*. 2021 Sep;51(3):288-97. DOI: [10.4997/JRCPE.2021.319](https://doi.org/10.4997/JRCPE.2021.319).
5. Lebec IS, Panko NA. Osobennosti debyuta i techeniya reaktivnykh artritiv u detej. *Zdorove rebenka*. 2013;49(6):37-42. [in Ukrainian].
6. Taniguchi Y, Nishikawa H, Yoshida T, Terada Y, Tada K, Tamura N, et al. Expanding the spectrum of reactive arthritis (ReA): classic ReA and infection-related arthritis including poststreptococcal ReA, Pongcet's disease, and IBCG-induced ReA. *Rheumatol Int*. 2021;41:1387-98. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04879-3>.
7. Pennisi M, Perdue J, Roulston T, Nicholas J, Schmidt E, Rolfs J. An overview of reactive arthritis. *J Am Acad Physician Assist*. 2019;32(7):25-8. DOI: [10.1097/01.JAA.0000558320.47868.2f](https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000558320.47868.2f).
8. Zeng H, Luo B, Zhang Y, Xie Z, Ye Z. Treatment of reactive arthritis with biological agents: a review. *Biosci Rep*. 2020;40(2):BSR20191927. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20191927>.
9. Hayes KM, Hayes RJP, Turk MA, Pope JE. Evolving patterns of reactive arthritis. *Clin Rheumatol*. 2019;38(8):2083-8. DOI: [10.1007/s10067-019-04522-4](https://doi.org/10.1007/s10067-019-04522-4).
10. Safargaliyeva LH, Shajmurov RI, Yagfarova RR, Sharipova RR. Problemy diagnostiki reaktivnogo artrita. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2018;11(4):129-35. DOI: [10.20969/VSKM.2018.11\(4\).129-135](https://doi.org/10.20969/VSKM.2018.11(4).129-135).
11. He T, Qian W. Immunologic derangement caused by intestinal dysbiosis and stress is the intrinsic basis of reactive arthritis. *Z Rheumatol*. 2024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00393-024-01480-4>.
12. Espinoza LR, editor. *Infections and the rheumatic diseases*. Cham: Springer International Publishing; 2019. 460 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-23311-2>.
13. Bentaleb I, Abdelghani KB, Rostom S, Amine B, Laatar A, Bahiri R. Reactive Arthritis: Update. *Current Clinical Microbiology Reports*. 2020;7:124-32. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40588-020-00152-6>.
14. Pisareva AD, Matvienko EV, Krivdina ND, Hmelevskaya IG, Razinkova NS. Osobennosti techeniya reaktivnykh artritiv u detej i podrostkov na sovremenno etape. *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik "Chelovek i ego zdorove"*. 2018;1:36-9. DOI: [10.21626/vestnik/2018-1/06](https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-1/06).
15. Klimentko VA, Savvo VM, Yanovskaya EA. Osobennosti sovremenno techeniya reaktivnykh artritiv u detej. *Svit medicini ta biologiyi*. 2014;47(4):42-5. [in Ukrainian].
16. Kuipers JG, Sibilia J, Bas S, Gaston H, Granfors K, Vischer TL, et al. Reactive and undifferentiated arthritis in North Africa: use of PCR for detection of Chlamydia trachomatis. *Clin Rheumatol*. 2009;28(1):11-6. DOI: [10.1007/s10067-008-0968-z](https://doi.org/10.1007/s10067-008-0968-z).
17. Hajjaj-Hassouni N, Burgos-Vargas R. Ankylosing spondylitis and reactive arthritis in the developing world. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(4):709-23. DOI: [10.1016/j.berh.2008.05.005](https://doi.org/10.1016/j.berh.2008.05.005).
18. Tumanyan TS, Chachiya TM, Chistyakova EG, Kondrikova EV, Korsunskij AA, Gadeckaya SG, et al. Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti reaktivnykh artritiv, vyzvannykh kishhechnoy infekciej u detej. *Pediatrics*. 2019;98(3):150-6. DOI: [10.24110/0031-403X-2019-98-3-150-156](https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-3-150-156).
19. Schmitt SK. Reactive arthritis. *Infect Dis Clin North Am*. 2017;31(2):265-77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2017.01.002>.
20. Ajene AN, Walker FCL, Black RE. Enteric Pathogens and Reactive Arthritis: A Systematic Review of Campylobacter, Salmonella and Shigella-associated Reactive Arthritis. *J Health Popul Nutr*. 2013 Sep;31(3):299-307. DOI: [10.3329/jhpn.v31i3.16515](https://doi.org/10.3329/jhpn.v31i3.16515).

21. Alušík Š. Reactive, infectious, or postinfectious arthritis? Vnitr Lek. 2022;68(7):449-53. DOI: [10.36290/vnl.2022.094](https://doi.org/10.36290/vnl.2022.094).
22. Skudarnov EV, Kolesnikova OI, Vyhodceva GI, Grigorevskaya OA, Skudarnova AP, Malyuga OM, et al. Svoeobrazie debyuta i klinicheskogo techeniya reaktivnogo artrita u detej. Byulleten medicinskoj nauki. 2021;4(24):39-45. DOI: [10.31684/25418475-2021-4-39](https://doi.org/10.31684/25418475-2021-4-39).
23. Cargnelutti E, Di Genaro MS. Reactive arthritis: From clinical features to pathogenesis. Int J Clin Med. 2013;4:20-30. DOI: [10.4236/ijcm.2013.412A2004](https://doi.org/10.4236/ijcm.2013.412A2004).
24. Facciola A, Visalli G, Lagana A, Pietro AD. An Overview of Vaccine Adjuvants: Current Evidence and Future Perspectives. Vaccines 2022;10:819. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines10050819>.
25. Kumar P, Khanna G, Batra S, Sharma VK, Rastogi S. Chlamydia trachomatis elementary bodies in synovial fluid of patients with reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthropathy in India. Int J Rheum Dis. 2016;19(5):506-11. DOI: [10.1111/1756-185X.12364](https://doi.org/10.1111/1756-185X.12364).
26. Sharma M, Sharma S, Sharma A, Sharma K. Chlamydia Trachomatis Associated Reactive Arthritis: A Urinary PCR Based Study. Indian Dermatol Online J. 2020;11(1):21-4. DOI: [10.4103/idoj.IDOJ_410_19](https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_410_19).
27. Luccino B, Spinelli FR, Perricone C, Valesini G, Di Franco M. Reactive arthritis: current treatment challenges and future perspectives. Clin Exp Rheumatol. 2019;37(6):1065-76.
28. Wang CR, Tsai HW. Seronegative spondyloarthropathy-associated inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2023;29(3):450-68. DOI: [10.3748/wjg.v29.i3.450](https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i3.450) ISSN 1007-9327.
29. Chaurasia S, Shasany AK, Aggarwal A, Misra R. Recombinant Salmonella typhimurium outer membrane protein A is recognized by synovial fluid CD8 cells and stimulates synovial fluid mononuclear cells to produce interleukin (IL)-17/IL-23 in patients with reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthropathy. Clin Exp Immunol. 2016;185(2):210-18. DOI: [10.1111/cei.12799](https://doi.org/10.1111/cei.12799).
30. García-Kutzbach A, Chacón-Súchite J, García-Ferrer H, Iraheta I. Reactive arthritis: update 2018. Clin Rheumatol. 2018;37(4):869-74. DOI: [10.1007/s10067-018-4022-5](https://doi.org/10.1007/s10067-018-4022-5).
31. Manasson J, Shen N, Garcia H, Ubeda C, Iraheta I, Heguy A, et al. Gut microbiota perturbations in reactive arthritis and post-infectious spondyloarthritis arthritis. Arthritis Rheumatol. 2018;70(2):242-54. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.40359>.
32. Caminer A, Haberman R, Scher J. Human microbiome, infections and rheumatic disease. Clin. Rheumatol. 2017;36(12):2645-53. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3875-3>.
33. Asquith M, Rosenbaum J. The interaction between host genetics and the microbiome in the pathogenesis of spondyloarthropathies. Curr Opin Rheumatol. 2016;28(4):405-12. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR>.
34. Bănicioiu-Covei S, Vreju A, Rosu A, Ciurea P. The importance of HLA-B27 in the evolution of reactive arthritis. Curr Health Sci J. 2019;45(4):345-52. DOI: [10.12865/CHSJ.45.04.01](https://doi.org/10.12865/CHSJ.45.04.01).
35. Bojko YaYe. Diferencialna diagnostika artritiv u ditek. Suchasna pediatriya. Ukrayina. 2019;5(101):112-22. DOI: [10.15574/SP.2019.101.112](https://doi.org/10.15574/SP.2019.101.112). [in Ukrainian].
36. Plesca DA, Luminos M, Spataru L, Stefanescu M, Cinteza E, Balgradean M. Postinfectious arthritis in pediatric practice. Maedica (Buchar). 2013;8(2):164-9.
37. Zeidler H, Hudson AP. Quo vadis reactive arthritis? Curr Opin Rheumatol. 2022;34(4):218-24. DOI: [10.1097/BOR.0000000000000880](https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000880).
38. Courcoul A, Brinster A, Decullier E, Larbre J-P, Piperno M, Pradat E, et al. A bicentre retrospective study of features and outcomes of patients with reactive arthritis. Joint Bone Spine. 2018;85(2):201-5. DOI: [10.1016/j.jbspin.2017.01.013](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.01.013).
39. Zeidler H. Geschichte der reaktiven Arthritis. Historische Meilensteine und Zukunft. Z Rheumatol. 2022;81:692-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00393-022-01253-x>.
40. Zeidler H, Hudson AP. Reactive Arthritis Update: Spotlight on New and Rare Infectious Agents Implicated as Pathogens. Curr Rheumatol Rep. 2021;23(7):53. DOI: [10.1007/s11926-021-01018-6](https://doi.org/10.1007/s11926-021-01018-6).
41. Farisogullari B, Pinto AS, Machado PM. COVID-19-associated arthritis: an emerging new entity? RMD Open. 2022;8:e002026. DOI: [10.1136/rmdopen-2021-002026](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-002026).
42. Zarpoosh M, Amirian P. COVID-19 associated arthritis after severe and non-severe COVID-19: A systematic review. Immun Inflamm Dis. 2023;11:e1035. DOI: [10.1002/iid3.1035](https://doi.org/10.1002/iid3.1035).
43. Saricaoglu EM, Hasanoglu I, Guner R. The first reactive arthritis case associated with COVID-19. J Med Virol. 2021;93(1):192-3. DOI: [10.1002/jmv.26296](https://doi.org/10.1002/jmv.26296).
44. Lahu A, Backa T, Ismaili J, Lahu V, Saiti V. Modes of presentation of reactive arthritis based on the affected joints. Med Arch. 2015;69(1):42-5. DOI: <https://doi.org/10.5455/medarch.2015.69.42-45>.
45. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. Autoimmun Rev. 2014;13:546-9. DOI: [10.1016/j.autrev.2014.01.005](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.005).
46. Carter JD, Hudson AP. Recent advances and future directions in understanding and treating Chlamydia-induced reactive arthritis. Expert Rev Clin Immunol. 2017;13(3):197-206. DOI: [10.1080/17446666.2017.1233816](https://doi.org/10.1080/17446666.2017.1233816).
47. Fedotov VP. Bolezn Rejtera (istoriya, etiologiya, epidemiologiya, patogenez, klinika i techenie, porazhenie kozhi, glaz, oporno-dvigatel'nogo apparata i drugih organov). Klinicheskaya lekciya. Dermatovenerologiya. Kosmetologiya. Seksopatologiya. 2016;1-4:82-107. [in Ukrainian].
48. 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 Pediatrics. 2016;170(7):e160217 DOI: [10.1001/jamapediatrics.2016.0217](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.0217).
49. Sinaei R, Pezeshki S, Parvaresh S, Sinaei R, Shiari R, Hassas Yeganeh M, et al. Post SARS-CoV-2 infection reactive arthritis: a brief report of two pediatric cases. Pediatr Rheumatol J. 2021;19(1):89. DOI: [10.1186/s12969-021-00555-9](https://doi.org/10.1186/s12969-021-00555-9).
50. Giraudo C, Fichera G, Pilati L, Cortinovis AL, Cavallin C, Bertin S, et al. COVID-19 musculoskeletal involvement in children. Front. Pediatr. 2023;11:1200877. DOI: [10.3389/fped.2023.1200877](https://doi.org/10.3389/fped.2023.1200877).
51. Houshmand H, Abounoori M, Ghaemi R, Bayat S, Houshmand G. Ten-year-old boy with atypical COVID-19 symptom presentation: a case report. Clin Case Rep. 2020;9:304-8. DOI: [10.1002/ccr3.3521](https://doi.org/10.1002/ccr3.3521).
52. Beketova GV, Soldatova OV, Goryacheva IP, Alekseenko NV. Diferencialnaya diagnostika sustavnogo sindroma v pediatrii chast 1. Artropatii. Pediatriya. Vostochnaya Evropa. 2013;4(04):108-24. [in Ukrainian].
53. Wendling D, Lukas C, Prati C, Claudepierre P, Gossec L, Goupille P, et al. 2018 update of French Society for Rheumatology (SFR) recommendations about the everyday management of patients with spondyloarthritis. Joint Bone Spine. 2018;85(3):275-84. DOI: [10.1016/j.jbspin.2018.01.006](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.01.006).
54. Wendling D, Prati C, Chouk M, Verhoeven F. Reactive arthritis: treatment challenges and future perspectives. Curr Rheumatol Rep. 2020;22(7):29. DOI: [10.1007/s11926-020-00904-9](https://doi.org/10.1007/s11926-020-00904-9).
55. Barber CE, Kim J, Inman RD, Esdaile JM, James MT. Antibiotics for treatment of reactive arthritis: a systematic review and metaanalysis. J Rheumatol. 2013;40(6):916-28.
56. Courcoul A, Muis Pistor O, Tebib JG, Coury J. Early treatment of reactive arthritis with etanercept and 2 years follow-up. Joint Bone Spine. 2017;84(3):367. DOI: [10.1016/j.jbspin.2016.05.002](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2016.05.002).
57. van Mens LJJ, van de Sande MGH, Menegatti S, Chen S, Blijdorp ICJ, de Jong HM, et al. Brief report: interleukin-17 blockade with secukinumab in peripheral spondyloarthritis impacts synovial immunopathology without compromising systemic immune responses. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. 2018;70(12):1994-2002. DOI: [10.1002/art.40581](https://doi.org/10.1002/art.40581).
58. Brinster A, Guillot X, Prati C, Wendling D. Evolution over thirty years of the profile of inpatients with reactive arthritis in a tertiary rheumatology unit. Reumatol Clínica. 2018;14(1):36-9. DOI: [10.1016/j.reuma.2016.08.001](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2016.08.001).

СУЧАСНИЙ РЕАКТИВНИЙ АРТРИТ У ДІТЕЙ. ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ

Конюшевська А. А., Вайзер Н. В., Кузеванова М. В., Герасименко В. В., Герасименко К. О.

Резюме. Стаття присвячена сучасному стану проблеми реактивного артриту у дітей. Представлено літературний огляд сучасного уявлення етіології, патогенеза захворювання. В даний час вважається, що реактивний артрит пов'язаний з інфекцією, генетичним маркером (HLA-B27) та імунологічними порушеннями. Все більше уваги приділяється розумінню ролі імунної системи при реактивному артриті. У статті розглянуто особливості перебігу реактивного артриту у дітей. Виявлено такі етіологічні фактори, як кишкові, урогенітальні та респіраторні інфекції. Найчастіше у дітей в анамнезі гострі респіраторні інфекції, хронічні вогнища інфекції, такі як тонзиліт, ангіна, карієс. Найчастіше реактивний артрит діагностують у дітей дошкільного віку. Більшість хворих мають гостру форму захворювання. Серед клінічних проявів ураження кульшового та колінного суглобів найчастіше мають моноартикулярний тип, у всіх пацієнтів на початку захворювання суглобовий синдром характеризується помірним набряком суглоба і вираженим больовим синдромом. Клінічна картина реактивного артриту у дітей залежить як від особливостей інфекції, що спричинила захворювання, так і стану макроорганізму, в якому виникло захворювання, від віку дитини, рівня цитокінів, наявності позитивності HLA-B27 та інших чинників. Артриту у дитячому віці розвиваються не лише при ревматичних захворюваннях. Багато соматичних хвороб можуть дебютувати появою артриту чи артралгії як неспецифічного прояву захворювання. В цьому полягає складність у диференціальній діагностиці суглобового синдрому. Вчасний діагноз захворювання, що спричиняє артрит, дає можливість призначити правильне лікування та попередити розвиток наслідків хвороби. Докладно висвітлено останні дані щодо можливості лікування захворювання: протизапальні ліки, антибактеріальна терапія, локальна терапія, в тяжких випадках – гормональна і цитостатична терапія, використання генно-інженерних біологічних препаратів.

Ключові слова: реактивний артрит, діти, клінічна картина, діагностика, лікування.

MODERN REACTIVE ARTHRITIS IN CHILDREN. VIEWS ON THE PROBLEM

Koniushenska A. A., Vaizer N. V., Kuzevanova M. V., Gerasymenko V. V., Gerasymenko K. O.

Abstract. The article is devoted to the current state of the problem of reactive arthritis in children. A literature review of the modern concept of etiology, pathogenesis of the disease is presented. Reactive arthritis is currently believed to be associated with infection, a genetic marker (HLA-B27), and immunological abnormalities. Increasing attention is being paid to understanding the role of the immune system in reactive arthritis. The article discusses the features of the course of reactive arthritis in children. Such etiological factors as intestinal, urogenital and respiratory infections have been identified. Most often, children have a history of acute respiratory infections, chronic foci of infection, such as tonsillitis, sore throat, caries. Most often, reactive arthritis is diagnosed in children of preschool age. Most patients have an acute form of the disease. Among the clinical manifestations of damage to the hip and knee joints, they most often have a monoarticular type, in all patients, at the beginning of the disease, the joint syndrome is characterized by moderate swelling of the joint and severe pain syndrome. The clinical picture of ReA in children depends both on the characteristics of the infection that caused the disease, and on the state of the macroorganism in which the disease occurred, on the age of the child, the level of cytokines, the presence of HLA-B27 positivity and other factors. Arthritis in children develops not only in patients with rheumatic diseases. Many somatic disorders make their debut with arthritis or arthralgia as a nonspecific manifestation of the disease. This is the difficulty of differential diagnosis of joint syndrome. Timely diagnosis of disease caused by arthritis, makes it possible to assign the correct treatment. The latest data on the possibility of treating the disease are highlighted in detail: anti-inflammatory drugs, antibacterial therapy, local therapy, in severe cases – hormonal and cytostatic therapy, the use of genetically engineered biological drugs.

Key words: reactive arthritis, children, clinical picture, diagnosis, treatment.

ORCID and contributionship: / ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Koniushenska A. A.: <https://orcid.org/0000-0002-1056-7137>^{ABDEF}

Vaizer N. V.: <https://orcid.org/0000-0002-3896-6260>^{ABEF}

Kuzevanova M. V.: <https://orcid.org/0000-0002-1383-5555>^{ABEF}

Gerasymenko V. V.: <https://orcid.org/0000-0001-8196-9486>^{ABEF}

Gerasymenko K. O.: <https://orcid.org/0009-0005-9383-6468>^{ABEF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest during the preparation of this article. / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів під час підготовки цієї статті.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Koniushenska Alla Anatoliyivna / Конюшевська Алла Анатоліївна

Donetsk National Medical University / Донецький національний медичний університет

Ukraine, 25000, Kropyvnytskyi, 4A Yuria Kovalenka str. / Адреса: Україна, 25000, м. Кропивницький, вул. Юрія Коваленка 4А

Tel.: +380684474040 / Тел.: +380684474040

E-mail: konyushevskaya63@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статистичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті

Received 09.01.2024 / Стаття надійшла 09.01.2024 року

Accepted 29.04.2024 / Стаття прийнята до друку 29.04.2024 року