

Некоммерческое акционерное общество
«Медицинский университет Семей»

УДК 616-007.17-72-002:612.751.3-053.2

На правах рукописи

ТУГЕЛБАЕВА АЙГУЛЬ МАУЛЕТБАЕВНА

**Клинико-патогенетические особенности и лечение реактивных артритов у
детей с дисплазией соединительной ткани**

8D10102 – Медицина

Диссертация на соискание степени
доктора философии (PhD)

Научный руководитель
доктор медицинских наук,
профессор
Р.Л. Иванова

Зарубежный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор
Ю.Ф. Лобанов

Республика Казахстан
Семей, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ.....	4
ОПРЕДЕЛЕНИЯ.....	5
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ.....	6
ВВЕДЕНИЕ.....	7
1 РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1 Основные сведения о реактивном артрите и его особенности в детской популяции.....	11
1.2 Микробиом организма человека в патогенезе артритов.....	15
1.3 Роль дисплазии соединительной ткани в генезе ревматических заболеваний у детей.....	22
1.4 Современные подходы к лечению и профилактике реактивного артрита у детей.....	24
2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1 Общая характеристика работы.....	31
2.2 Общая и клиническая характеристика обследованных детей.....	32
2.3 Методы исследования.....	37
2.3.1 Клинические методы диагностики реактивного артрита.....	37
2.3.2 Клинические методы диагностики ДСТ.....	37
2.3.3 Определение состава кишечного микробиома.....	38
2.3.4 Определение содержания СРБ в крови.....	40
2.3.5 Определение активности щелочной фосфатазы в плазме крови.....	40
2.3.6 Исследование показателей фагоцитоза.....	40
2.3.7 Определение содержания кальция и магния в крови.....	41
2.3.8 Определение содержания витамина D в крови.....	41
2.3.9 Определение лейкоцитарного индекса интоксикации.....	41
2.3.10 Визуальная аналоговая шкала.....	42
2.3.11 Статистические методы.....	42
2.4 Программа лечения детей с РеА на фоне ДСТ.....	42
3 КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.....	44
3.1 Сравнительная частота развития реактивного артрита при наличии и отсутствии ДСТ.....	44
3.2 Клиническая характеристика РеА в зависимости от наличия ДСТ.....	45
3.3 Иммунологические показатели у детей с РеА в зависимости от наличия ДСТ.....	53
3.4 Показатели микробиома у детей с реактивным артритом.....	55
4 КОРРЕКЦИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ЛЕЧЕНИИ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ С ДСТ.....	65
4.1 Результаты коррекции патогенетических механизмов.....	65
4.2 Показатели микробиома у детей в процессе лечения.....	75

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	84
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....	88
ПРИЛОЖЕНИЕ А – Акты внедрения.....	103
ПРИЛОЖЕНИЕ Б – Свидетельства об автосрком праве.....	110
ПРИЛОЖЕНИЕ В – Рационализаторское предложение.....	112
ПРИЛОЖЕНИЕ Г – Выписка из протокола Ученого Совета.....	113

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

ГОСТ 7.32-2001. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 15.101-98. Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.

ГОСТ 7.1-84. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила.

ГОСТ 7.9-95 (ИСО 214-76). Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.

ГОСТ 7.54-88. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

Визуальная аналоговая шкала – методика измерения интенсивности боли, основанная на субъективном её отнесении к определенной части линейной шкалы.

Выборка – часть генеральной совокупности элементов, непосредственно участвующая в эксперименте.

Дактилит – воспалительный процесс мелких суставов, характеризующийся диффузным отеком всего пальца ноги или руки.

Дисбиоз – состояние микробного дисбаланса наружных поверхностей макроорганизма или внутри него.

Дисплазия соединительной ткани – генетически детерминированные состояния, характеризующиеся дефектами волокнистых структур и основного вещества соединительной ткани.

Иммуноферментный анализ – иммунологический метод определения различных низко- и высокомолекулярных соединений, вирусов и других объектов, основанный на специфической реакции антиген-антитело.

Критерий согласия Пирсона – непараметрический метод, который позволяет оценить значимость различий между фактическим (выявленным в результате исследования) количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Критерий Стьюдента – параметрический статистический критерий, основанный на распределении Стьюдента и используемый для оценки равенства средних значений в двух выборках.

Микробиом – сообщество микроорганизмов (совокупность генов микроорганизмов), населяющих организм человека.

Микробиота (кишечная) – совокупность микроорганизмов, населяющих кишечник.

Сакроилеит – воспалительный процесс в различных отделах позвоночника, характеризующийся болевым синдромом.

Статистическая значимость – малая вероятность случайного возникновения более крайних величин совокупности или выборки или обнаружения величины из одной сравниваемой выборки в другой.

Энтезит – воспаление в месте прикрепления сухожилий и связок к кости

HLA-B27 – поверхностный антиген класса 1, представляющий антигенные пептиды Т-клеткам.

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

БМАРП	– болезнь-модифицирующие противоревматические препараты
ВАШ	– визуальная аналоговая шкала
ДГИ	– диссеминированная гонококковая инфекция
ДСТ	– дисплазия соединительной ткани
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЛИИ	– лейкоцитарный индекс интоксикации
ЛПС	– липополисахариды
МБК	– микробиом кишечника
МРТ	– магнитнорезонансная томография
НАО	– некоммерческое акционерное общество Медицинский
МУС	университет Семей
НДСТ	– недифференцированная дисплазия соединительной ткани
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
НСТ	– тест с нитросиним тетразолием
ОА	– остеоартрит
ОРЛ	– острая ревматическая лихорадка
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РеА	– реактивный артрит
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
СпА	– спондилоартрит
СРБ	– С-реактивный белок
ПМК	– пролапс митрального клапана
ПСРА	– постстрептококковый реактивный артрит
ТФМ	– трансплантация фекальной микробиоты
УГ	– университетский госпиталь
ФНО	– фактор некроза опухоли
ФЧ	– фагоцитарное число
ЭДТА	– этилендиаминтетрауксусная кислота
Ig	– иммуноглобулин
IL	– интерлейкин
HLA	– главная группа гистосовместимости
SCFAs	– Short-chain fatty acid
WOMAC	– Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Ревматические заболевания в последние годы характеризуются повышением частоты, развитием среди всех возрастных групп населения, склонностью к хронизации и ранней инвалидизации [1, 2].

Одной из актуальных проблем в детской ревматологии является реактивный артрит, который занимает лидирующее положение в структуре ревматических заболеваний у детей и подростков [3, 4].

Этиология и патогенез ревматических заболеваний очень сложны и разнообразны, и лежащие в их основе механизмы могут быть недостаточно исследованными. В последнее время изучается важность состава микробиома организма [5], дефицита витамина D [6, 7], некоторых микроэлементов в развитии и прогрессировании различных ревматических заболеваний [8]. Выявлена связь нарушений микробиома, новые данные свидетельствуют о потенциальной роли дрожжевых грибов и кишечных вирусов в модулировании иммунных ответов при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях.

Уровень витамина D может существенно влиять на состав микробиома [9, 10], он также хорошо известен своей ролью в гомеостазе кальция, оказывает многочисленные прямые и косвенные регулирующие эффекты на иммунную систему, которые включают стимулирование регуляторных Т-клеток, ингибирование дифференцировки клеток Th1 и Th17 [11], нарушение развития и функции В-клеток и снижение активации моноцитов [12]. В недавнем исследовании было показано, что состав микробиома кишечника может быть изменен воздействием витамина D [13].

Кроме того, в современное педиатрической литературе уделяется серьёзное внимание дисплазии соединительной ткани (ДСТ), признаваемой этиологическим фактором патологии опорно-двигательного аппарата. Хотя дисплазия и не является заболеванием, а рассматривается как наследственно обусловленные нарушения развития соединительной ткани, однако ее наличие может воздействовать на патогенез и клинику различных заболеваний [14]. В частности, ДСТ не только может повлиять на симптоматику и исходы имеющейся патологии, но и может предопределять развитие воспалительных, дегенеративных и аутоиммунных заболеваний [15].

В целом, особенно на постсоветском пространстве, исследования по РеА крайне малочисленны и касаются в основном взрослого контингента. Имеется единичная публикация, в которой в основном описывается клиническая картина и диагностика реактивного артрита у подростков, без учета множества факторов, которые могут предопределять пеструю картину реактивного артрита у детей [16].

Цель работы:

Оптимизация лечения и вторичная профилактика рецидивов реактивного артрита у детей с дисплазией соединительной ткани.

Задачи:

1. Определить частоту развития и клиническую характеристику реактивного артрита у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

2. Изучить клинико-иммунологические параметры, метаболические показатели соединительной ткани у детей с реактивным артритом в зависимости от наличия ДСТ.

3. Определить состав микробиома у детей с реактивным артритом и роль его нарушений в развитии данной патологии.

4. Разработать патогенетически обоснованный подход к лечению и профилактике рецидивов реактивных артритов у детей с ДСТ и определить его эффективность.

Научная новизна:

Впервые определено наличие повышенной частоты возникновения и выявлены клинические особенности течения реактивного артрита у детей с сопутствующей дисплазией соединительной ткани.

Впервые изучен состав микробиома организма методом хромато-масс-спектрометрии у детей с РеА, его особенности, связанные с повышенным риском развития данного заболевания у детей при ДСТ.

Разработана оригинальная патогенетически обоснованная методика комплексного лечения реактивного артрита у детей с ДСТ, направленная на коррекцию фактора нарушения состава микробиома (Приложение А).

Практическая значимость:

Выявленные особенности показателей микробиома организма позволяют оценить их роль в качестве факторов, влияющих на клиническое течение и исход реактивного артрита на фоне ДСТ, что обеспечивает комплексную оценку риска и вероятного течения заболевания. Применение в клинической практике разработанного подхода к коррекции состава микробиома в остром периоде заболевания позволяет улучшить прогноз РеА у детей с ДСТ, а комплексная коррекция патогенетических факторов ДСТ (витамин D, магний, кальций) и нарушений микробиома в постартритном периоде позволяет обосновать профилактику повторных артритов, связанных с данными нарушениями.

Получено авторское свидетельство РК №51130 от 06.11.2024 г. «Способ прогнозирования риска осложнений и хронического течения реактивного артрита на основании определения состояния микробиоты и сочетания её нарушений с ДСТ» (Приложение Б).

Получено авторское свидетельство РК №51130 от 06.11.2024 г. «Способ коррекции факторов риска осложнений и хронического течения реактивного артрита в отношении микробиома организма на фоне дисплазии соединительной ткани» (Приложение Б).

Получено удостоверение на рационализаторское предложение №2454 от 26.03.2025 г. «Комплексное лечение и вторичная профилактика реактивного артрита на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани» (Приложение В).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. РеА у детей с ДСТ встречается достоверно чаще по сравнению с общей популяцией и имеет характерные клинические особенности.
2. Исследованные показатели метаболизма соединительной ткани у детей с ДСТ оказывают влияние на характер течения реактивного артрита.
3. Состав микробиома у детей с РеА при наличии ДСТ и без таковой является различным.
4. Патогенетически обосновано включение в комплекс лечения реактивных артритов различных пробиотиков, что позволяет сокращать время пребывания в стационаре и предупредить последующие рецидивы.

Личное участие автора

Автором работы сформирована концепция исследования, разработана исследовательская программа, определен комплекс необходимых исследований, критериев включения и исключения респондентов, часть непосредственных обследований детей, выкопировка данных, создание компьютерной базы, статистический и научный анализ и написание работы, были изданы методические рекомендации (Приложение Г).

Публикации по теме исследования

По теме диссертации опубликовано 18 научных работ в том числе, 3 статьи в журнале «Наука и Здравоохранение», 2022.4(T24), 2024.6(T26), 2024.4(T26) рекомендуемом Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан, где диссертант является первым автором и корреспондент автором, 1 статья в журнале с индексацией в Scopus: «Georgian Medical News» No 2 (311) 2021. CiteScore равный 0.6 и процентиль – 31%, Q3; 1 статья в сборнике международной научной конференции, 2 авторских свидетельства Республики Казахстан, 1 рационализаторское предложение №2454, 4 тезиса, где соискатель является автором и 7 актов внедрения.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на:

- республиканской научно-практической конференции «Современная педиатрия, достижения и перспективы. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» посвященной 80-летию д.м.н., профессора Г.А. Тулеутаевой (Семей, 2021, май – 21);
- всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (Санкт-Петербург, 2021 – 23-24 апреля);
- 15-й международной научно-практической конференции «Экология. Радиация. Здоровье» посвященной 30-летию закрытия Семипалатинского испытательного ядерного полигона (Семей, 2021 - 28 августа);
- 1th international scientific and practical Conference «Concepts for the development of society's scientific potential» (November 21-22, 2021 Prague, Czech Republic);

- 1-м международном MED-конгрессе «Человек и здоровье. Мультидисциплинарный подход в медицине» (Семей, 2022 – 18-19 октября);
- 16-й международной научно-практической конференции «Экология. Радиация. Здоровье» им. Атчабарова Б.А. (28-29 августа 2023 г.).

Объем и структура диссертации

Основными структурными элементами диссертации являются: введение, литературный обзор, 3 раздела собственных исследований, заключение и перечень использованных источников. Работа представлена на 102 страницах компьютерного набора (исключая приложения), содержит 29 таблиц и 39 рисунков. Список литературы включает 226 источников.

1 РЕАКТИВНЫЙ АРТРИТ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Основные сведения о реактивном артрите и его особенности в детской популяции

Реактивный артрит (РеА) представляет собой воспалительный артрит, вызванный инфекцией внесуставной локализации, при котором в пораженных суставах отсутствуют микроорганизмы, предположительно являющиеся причинными [17, 18]. Предшествующая ему инфекция чаще всего локализуется в желудочно-кишечном или мочеполовом тракте, хотя определены и другие источники. Выявление инфекции, провоцирующей заболевание, может быть затруднено, поскольку суставные симптомы обычно появляются после прекращения клинических проявлений. При сборе анамнеза могут быть выявлены симптомы предшествующей инфекции, но в ряде случаев данная патология протекает бессимптомно или не обращает на себя внимания ни у детей, ни у взрослых [19, 20].

У большинства больных происходит спонтанное выздоровление. Однако раннее выявление РеА важно по ряду причин.

В острой фазе он часто имитирует другие состояния, что часто приводит к неадекватной диагностике.

В зависимости от возбудителя и других факторов у некоторых пациентов может развиваться хронический воспалительный артрит, требующий длительной терапии, влияющей на воспаление и иммунитет. В частности, у части пациентов с постхламидийным РеА развивается анкилозирующий спондилоартрит. Ранняя диагностика и терапия означают меньшее бремя связанного с заболеванием повреждения органов и суставов и лучшие результаты лечения пациентов [21].

Реактивный артрит является частью спектра спондилоартропатий. К числу последних относятся также анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит и энтеропатический артрит. К числу общих симптомов, наблюдающихся при этих состояниях, со стороны суставов относятся энтезит, дактилит и сакроилеит. Внесуставная симптоматика может быть представлена увеитом, псориазом и воспалительными патологиями кишечника.

Существует также тесная связь этого патологического состояния с HLA-B27 [18, p. 130-134].

Исследования показывают широкий разброс заболеваемости РеА, в частности, на них воздействует число HLA-B27-позитивных лиц среди населения, а также заболеваемость триггерными инфекциями в популяции. Возможен рост заболеваемости реактивным артритом в течение определенного времени по причине распространения локальных эпидемий, связанных с характерными возбудителями. В дополнение к тому, что некоторые инфекции дают больший риск развития РеА, чем другие, это, вероятно, также относится к разным серотипам одного и того же микроорганизма [22]. Систематический обзор в 2013 году показал, что средняя частота развития РеА составляет 9, 12 и

12 случаев на 1000 инфекций кампилобактер, сальмонелла и шигелла соответственно [23].

Инфекция хламидия трахоматис протекает чаще бессимптомно, но частота развития симптоматики определяется примерно равной 5%. Имеются данные о том, что, несмотря на рост числа выявленных случаев хламидийной инфекции за 20 лет, частота диагнозов РеА, связанного с ней, со временем снизилась [24].

В научной литературе практически отсутствуют сведения о сравнительной частоте различных возбудителей у детей, что связано с большой вариабельностью таковых частот в различных популяциях.

Наиболее распространенные инфекции, связанные с РеА, приведены в таблице 1. Этот список главным образом бактериальных агентов, в последние годы он увеличился в результате добавления бактерий, вызывающих респираторные инфекции, а также вирусов.

Таблица 1 - Инфекции, являющиеся предикторами развития РеА

Наиболее распространенные	Редкие	
Хламидия трахоматис	Бета-гемолитический стрептококк	Клостридии
Сальмонелла (различные виды)	Микоплазма гениталис	Эшеригия коли
Шигелла (особенно Флкснера)	Уреаплазма уреалитикум	Интравезикулярная бацилла Кальметта-Герена (BCG)
Кампилобактер еюни	Хламидия пневмоние	Нейссерия гоноррея
Иерсиния (особенно энтероколитика и псевдотуберкулезис)	Хламидия пситтаки	Золотистый стафилококк
-	Микоплазма пневмоние	Стафилококк эпидермальный
-	ВИЧ	Микобактерия туберкулёза
Примечание – Составлено по источникам [19, р. 268; 25, 26]		

Далее рассмотрим отдельные варианты возбудителей.

Микобактериальная инфекция является причиной болезни Понсе, которая представляет собой неэрозивный воспалительный артрит, возникающий после развития микобактериальной инфекции. В отличие от туберкулезного артрита микобактерии не выделяются из пораженного сустава. Чаще всего он развивается в результате заболевания туберкулезом легких, хотя может возникать и при внелегочной микобактериальной инфекции [27].

Важно отметить, что болезнь Понсе считаются состояниями, отличными от классического РеА. В отличие от классического РеА, болезнь Понсе не связана с внесуставными проявлениями или аксиальным поражением, не имеет тенденции к хронизации и регрессирует на фоне противотуберкулезной терапии [27, р. 931].

Стрептококковая инфекция

Постстрептококковый РеА также считается состоянием, отличным от «классического» РеА, хотя и классифицируется как связанный с инфекцией. Клинические характеристики они имеют разные [28].

В отличие от «стандартного» РеА, который практически всегда является олигоартритом, постстрептококковый обычно проявляется в виде полиартрита. Следует отметить относительную редкость присутствия HLA-B27 при постстрептококковом РеА (менее 10% случаев). Вовлечение осевых компонентов скелета и внесуставные проявления при постстрептококковом артрите встречаются реже, чем при «классическом» варианте, реже наблюдаются случаи хронизации. Проведение антибактериальной терапии способствует существенному улучшению исхода [28, р. 1389].

В ходе пандемии COVID-19 обратило на себя внимание то, что возбудитель заболевания вирус SARS-CoV2 также ассоциирован со стимуляцией суставных проявлений. Аналогично другим вирусным патологиям, COVID-19 может вызывать у пациентов болевой синдром в ОДА. Однако имеется ряд сообщений о случаях, описывающего постковидное состояние с признаками реактивного артрита. Суставные проявления варьировали от артралгии до моно-, олиго- и полиартрита. Также наблюдались дактилит и энтезит. У некоторых пациентов развились кожные проявления, включая новые очаги псориаза и васкулитную сыпь. С-реактивный белок может быть нормальным или повышенным. При постковидном артрите ремиссия происходит на фоне поддерживающей терапии, применения нестероидных противовоспалительных препаратов и кортикостероидов [21, р. 2031-2038; 29].

В части случаев у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, развивается острый воспалительный артрит. При этом анализ синовиальной жидкости показывает, что в этих случаях могут иметь место кристаллические артропатии [30] на фоне ранее перенесенных рецидивирующих артритов. Также остается вероятность того, что воспалительный артрит после COVID-19 является вирусным, а не реактивным артритом. Использование ПЦР-тестирования COVID-19 в синовиальной жидкости не является валидированным тестом. Однако, когда кристаллический и септический артриты исключены, реактивный артрит является обоснованным диагностическим выводом.

Клиническая симптоматика реактивного артрита включает суставные и периартикулярные, кожно-слизистые, урогенитальные и офтальмологические проявления [31].

Реактивный артрит обычно вызывает острый асимметричный олигоартрит крупных суставов нижних конечностей, хотя может возникать полиартрит мелких суставов верхних конечностей [32].

Поражение может возникать в шейном, грудном и пояснично-крестцовом отделах позвоночника. Сакроилеит обычно проявляется болями в пояснице, которые усиливаются ночью, а также чередующимися болями в ягодицах. Сакроилеит встречается примерно у одной трети и одной десятой пациентов с урогенитальным и кишечным реактивным артритом соответственно [33, 34].

Энтезит – это воспаление в месте прикрепления сухожилий и связок к кости, вызывающее локальную боль, отек и болезненность. Обычные места включают места прикрепления ахиллова сухожилия и подошвенного апоневроза к пяточной кости, что приводит к боли при ходьбе. Энтезит очень характерен для спондилоартропатий и может быть связан с соседним остеоитом, что выявляется при магнитно-резонансной томографии [35].

Дактилит, также известный как колбасный палец, представляет собой диффузный отек всего пальца ноги или руки. Считается, что это связано с тендинитом пальцев, синовитом межфаланговых суставов и множественными поражениями энтезисов [35, р. 448]. Он часто встречается при спондилоартропатиях [19, р. 272] и может встречаться до 40% в некоторых популяциях с реактивным артритом [32, р. 1311].

Проявления со стороны кожи и слизистых оболочек наблюдаются почти у половины пациентов. *Keratoderma blennorrhagicum* очень характерна для реактивного артрита. Эти пустулезные поражения, обычно обнаруживаемые на подошвенных участках, могут становиться чешуйчатыми и гиперкератотическими и сливаться в псориатические бляшки [34, р. 312; 35, р. 450]. Также могут возникать язвы в полости рта [19, р. 273]. Кроме того, ногти могут стать дистрофическими и утолщенными, напоминая псориатические ониходистрофии [25, р. 421].

Урогенитальные симптомы могут быть внесуставными проявлениями реактивного артрита, в том числе постэнтерального РеА. Патологические изменения развиваются в уретре, шейке матки, яичниках, маточных трубах, мочевом пузыре и простате [34, р. 313].

Проявления со стороны органа зрения заключаются в конъюнктивитах, кератитах, эписклеритах и переднем увеите. Поражения конъюнктивы и острый передний увеит могут диагностироваться примерно у 50% мужчин с урогенитальным и 75% - при энтеральном РеА [26, р. 547]. Чаще они развиваются в ранние сроки заболевания и обычно предшествуют артриту за несколько дней [34, р. 313].

Патофизиология

Хотя РеА часто считают постинфекционным стерильным артритом, выявление внутриклеточных метаболически активных хламидий в синовиальной оболочке пациентов с данной патологией ставит под сомнение это представление [36]. Полагают, что перенос возбудителей первичной хламидийной инфекции осуществляется моноцитами, в которые они включены внутриклеточно. «Мишенью» переноса оказывается синовия [37]. Эти небольшие количества внутрисуставных микроорганизмов с малой вирулентностью могут быть причиной части случаев хронизации РеА [38, 39].

При РеА, вызванном энтеробактериями, возможна диссеминация или сохранение популяции бактерий вне суставов, в частности на слизистых оболочках и в лимфоузлах, откуда они также могут подвергаться переносу в сустав с помощью моноцитов [40]. Воспалительный эффект при этом вызывается, вероятно, антигенами данных бактерий, например, липополисахаридами и белками теплового шока [39, р. 582].

Роль HLA-B27 при РеА является одной из ведущих. HLA-B27, поверхностный антиген класса I, представляет антигенные пептиды Т-клеткам. При наличии HLA-B27-антигена риск развития РеА оказывается в 50 раз выше, чем без такового. Течение артрита в большинстве случаев оказывается более тяжелым и продолжительным. Также оно чаще сопровождается поражением кожи, слизистых, органа зрения и оси скелета [35, p. 450].

Генез воспаления, согласно гипотезе артритогенных пептидов, может заключаться в том, что микробные антигены сходны с некоторыми аутоантигенами. При этом они могут вызывать реакцию HLA-B27-специфических CD8⁺ клеток, блокируя их и давая, тем самым, преобладание провоспалительного эффекта [41]. С другой стороны, структурное сходство между аминокислотными последовательностями аллогенных и гетерогенных пептидов может привести к индукции аутоиммунной реакции [42]. Гипотеза неправильной укладки предполагает, что, в результате медленной укладки HLA-B27 во время сборки в эндоплазматическом ретикулуме, он склонен к нестабильности. Это вызывает активацию воспалительного пути [43]. Предполагают, что цитокиновый профиль у больных с HLA-B27 может служить триггером нарушений клиренса патогенных субстанций, что может приводить к развитию более тяжелого артрита или его хронизации [44].

Сложная система цитокинов, опосредующих болезненный процесс, дает различные реакции в зависимости от стадии заболевания. В острой фазе удалению бактерий может способствовать высокое содержание IL-12, IL-23 и IL-6, γ -интерферона и IL-17. Продукция IL-10 регуляторными Т-клетками может быть фактором персистенции бактерий в покровных тканях. При хронизации процесса IL-6, IL-17, IFN- γ и TNF- α могут также способствовать хроническому суставному воспалению. Последнее может потенцироваться при одновременном наличии в суставе бактериальных антигенов [45].

1.2 Микробиом организма человека в патогенезе артритов

В последнее время микробиом организма привлекает внимание медицинской науки по ряду причин. Он является существенным компонентом развития и здоровья человека. Представляя совокупность микробных экосистем, существующих в рамках полостей, тканей и на поверхности тела человека, он включает не только микроорганизмы, но и выделяемые ими биогенные вещества [46, 47].

Имеются доказательные данные, свидетельствующие о важной регулирующей роли микробиоты в плане функционирования нейроэндокринных и иммунных механизмов, в том числе участие в генезе патологических процессах [48]. Недавние работы предоставили данные, подтверждающие роль микробиома в нарушениях гомеостаза костно-суставных тканей и, в частности, в инициации и прогрессировании артрита. Например, при остеоартрозах в большом числе случаев наблюдается существенный дисбиоз [49-51]. Вероятно, это связано с тем, что при биологическом стрессе может нарушаться баланс организмов микробиома и их метаболизм, что способствует патологическим изменениям, достигающим максимального влияния на

возникновение различных заболеваний, особенно воспалительных поражений суставов.

Роль микробиома в развитии воспалительных и дегенеративных заболеваний опорно-двигательного аппарата постоянно исследуется, но единого мнения относительно ее механизмов не достигнуто.

В нормальных физиологических условиях микробиом кишечника выполняет множество жизненно важных функций у человека, в том числе в отношении метаболизма нутриентов и медикаментозных препаратов, сохранения целостности барьерных систем пищеварительной трубки, влияния на систему иммунитета, а также защиты от экзогенных патогенов [52]. Хорошо обосновано мнение, что адекватное состояние микробиома в значительной степени способствует нормализации метаболических функций макроорганизма и, значит, за общее состояние его здоровья. Научное сообщество начинает рассматривать микробиом как своего рода «секреторный и модуляторный» орган.

Крупномасштабное исследование показало, что микробиом человека содержит около 35000 видов бактерий [53], но два основных типа, преобладающих в составе адекватного микробиома, – это бактероиды (*Bacteroides* и *Prevotella*) и фирмикуты (*Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Dialister* и *Sphingobacterium*). В совокупности их численность достигает 90% микробиома ЖКТ. Далее следуют актинобактерии (*Corynebacterium*, *Bifidobacterium* и *Atopobium*), протеобактерии (*Escherichia*, *Shigella*, *Desulfovibrio*, *Bilophila* и *Helicobacter*), фузобактерии (*Fusobacterium*) и *Verrucomicrobia* (*Akkermansia*) [54, 55], которые, как полагают, необходимы для поддержания адекватных взаимоотношений между микробиомом и макроорганизмом [52, p. 8787].

Микробиологический состав и разнообразие могут сильно различаться на протяжении ЖКТ от начала пищевода до его дистальных отделов. Основной локацией микробиоты в организме человека является толстая кишка, где содержится более 70% всего пула микробов [52, p. 8787]. Патогенные виды микроорганизмов, такие как *Salmonella enterica*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholera* и *Bacteroides fragilis*, также в основном локализируются в толстой кишке. При этом вне патологии они находятся там в небольших количествах или отсутствуют [56].

Большинство бактериальных популяций в микробиом непатогенны. Обычно они могут гармонично сосуществовать с другими клетками хозяина, формируя определенные варианты симбиоза [52, p. 8787].

Участие микробиома в воспалительных и дегенеративных заболеваниях опорно-двигательного аппарата постоянно исследуется, но единого мнения относительно механизмов такового не достигнуто.

В настоящее время уже хорошо известно, что гестационный возраст, тип родов, метод вскармливания, возраст человека, область ЖКТ (толстой кишки), пищевые привычки и применение антибиотиков являются важными переменными, которые могут воздействовать на среду, микробиом в целом или

на содержание и видовой баланс микроорганизмов в конкретной локации [55, р. 14-1-14-21]. При биологическом стрессе может произойти нарушение равновесия микробиома в ЖКТ, способствуя патологическим изменениям, в том числе приводящим к развитию воспалительных процессов в суставах.

Микроорганизмы кишечника получают питание главным образом за счет расщепления углеводов пищи. Бактерии толстой кишки, такие как *Bacteroides*, *Roseburia*, *Bifidobacterium*, *Fecalibacterium* и *Enterobacteria*, могут ферментировать неперевариваемые олигосахариды и синтезировать жирные кислоты с короткой цепью (SCFA), включая бутират, пропионат и ацетат, которые являются важными источниками энергии для организма-хозяина, а также играют существенную роль в формировании его здоровья [57]. Бутират, например, предотвращает накопление токсичных остаточных продуктов, таких как D-лактат [58]. Определённый интерес для исследователей представляют бактероиды, поскольку они экспрессируют важные ферменты, участвующие в углеводном обмене (гликозилтрансферазы, гликозилгидролазы и полисахаридазы). Метаболический путь ферментации углеводов бактериальными ферментами имеет в качестве одного из конечных продуктов оксалаты. Другие бактерии, входящие в состав микробиома организма человека, такие как *Oxalobacter formigenes*, различные *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, способны далее метаболизировать оксалаты в кишечнике, что уменьшает риск развития связанных заболеваний мочевыводящих путей [59, 60].

У микроорганизмов, обитающих в толстой кишке, имеется также влияние на метаболизм липидов, оказывающее потенциальное воздействие на вероятность развития или предотвращения метаболического синдрома [61].

Метаболизм белков у человека также частично связан с кишечной микробиотой на уровне секреции микробных протеиназ и пептидаз, которые кооперируются во внутрикишечных метаболических процессах с протеиназами человека [52, р. 8787].

С точки зрения генеза эндогенных интоксикаций позитивный эффект кишечной микробиоты заключается в метаболизме полифенолов. В кишечнике всасывается ряд полифенольных соединений, таких как флаванолы, флавоны, изофлавоны, дубильные вещества, лигнаны, хлорогеновые кислоты и антоцианидины [52, р. 8787]. Как правило, эти молекулы сохраняются в своих формах-предшественниках в виде гликозилированных производных, связанных с сахарами, пока не достигают ЖКТ, где они переходят в транспортируемые формы после удаления гликозилированных структур с помощью ферментов, вырабатываемых представителями микробиоты [62].

Эти свойства кишечных организмов могут оказывать существенное защитное действие на организм хозяина.

Микробиом в здоровом организме достигает такой степени развития и внутреннего взаимодействия, что способен блокировать проникновение и размножение ряда штаммов патогенных бактерий. Бактероиды также имеют способность к активации дендритных клеток. Далее происходит стимуляция плазматических клеток слизистой кишечника к выработке иммуноглобулина А у хозяина [63].

Транслокация микробиома из просвета кишечника в кровоток и запуск системного иммунного ответа организма путем индукции плазматических клеток блокируется специфическим механизмом, предусматривающим регуляцию роста эндотелиальных клеток кишечника и их плотности [64, 65]. В результате соотношения факторов нормального микробиома и слизистой оболочки кишечника организм-хозяина осуществляется контроль и поддержание взаимодействия и гомеостаза между микробной популяцией и хозяином.

В последнее время кишечный дисбактериоз считают связанным с широким спектром заболеваний. Они варьируются от локальных расстройств, включая кишечные воспалительные заболевания и синдром раздраженного кишечника, метаболического синдрома (в основном ожирения и резистентности к инсулину) и аллергических реакций, до неврологической патологии [66-69].

Метаболиты, полученные из ЖКТ, такие как SCFAs и липополисахариды грамотрицательных бактерий (ЛПС), могут давать противовоспалительные и провоспалительные эффекты соответственно, влияя на макрофаги, что воздействует на тканевой гомеостаз. Хотя они в первую очередь связаны с антимикробными функциями, но весьма чувствительны к биохимическим сигналам и выявляют поляризацию двух своих основных фенотипов.

Эти фенотипы представляют собой подтип M1, который играет провоспалительную роль, связанную с антибактериальной активностью, тогда как для подтипа M2 более характерны противовоспалительные и репаративные формы реакции [70].

В последнее время в исследованиях и клинической практике значительное внимание уделяется липополисахаридам бактериального происхождения, особенно в связи с тем, что этот микробный белок все чаще признается фактором развития воспалительных заболеваний, в том числе артритов.

Исследователи выявили корреляцию между повышенным уровнем циркулирующих воспалительных биомаркеров (включая ЛПС) и тяжестью ОА, поэтому метаболиты, поступающие из микробиома, представляются патогенными медиаторами, ответственными за развитие воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата [71, 72]. В частности, экспериментальное исследование показало, что у мышей, получавших в течение 28 недель диету с высоким содержанием жиров и высоким содержанием сахара, развился фенотип ожирения и повышенное повреждение хрящей, причем было определено наличие прямой корреляции между уровнями ЛПС в сыворотке и гистологическими показателями дифференцировки хондроцитов по шкале Манкина [71, p. 1993], обнаружив значительный рост биоразнообразия *Lactobacillus* и *Methanobrevibacter*, что соответствует сильному дисбиотическому сдвигу в микробиоме при метаболическом синдроме с выраженной прогностической связью с состоянием суставов. В сходном исследовании было выявлено снижение тяжести посттравматического ОА у безмикробных мышей, что еще раз указывает на причинную роль микробиома в патогенезе костно-мышечной патологии [73]. Большинство исследований на животных, оценивающих влияние микробиома, проводились

на грызунах из-за сходства их микробиома с микросредой кишечника человека [74, 75].

Аналогичный патогенез наблюдается и у человека. Дисбиоз кишечника способствует избыточной пористости эпителиального барьера и проникновению микробов и их побочных продуктов в кровоток [76, 77]. Биохимический стресс, связанный с метаболическим синдромом, и ноцицепторные реакции, вызванные артритом, негативно модулируют микробиом кишечника посредством высвобождения нейротрансмиттеров и приводят к повышенной вероятности дисбактериоза кишечника. Наиболее частыми ситуациями для развития артрита являются слабовыраженное воспаление кишечника [78, 79], повышенный уровень микробного липополисахарида [80], метаболическая эндотоксемия (взаимодействие кишечного ЛПС и толл-подобных рецепторов (TLR)-4) [81, 82], метаболическое воспаление, опосредованное макрофагами, присутствующими во многих органах и тканях человека [78, р. 25; 83, 84] и метаболический синдром [85, 86]. Присутствие воспалительных и микробных генетических продуктов в суставе формирует временную связь между кишечным микробиомом и артритом [49, р. 92-100; 87].

Связи «толстая кишка-суставы» предполагают наличие перекрестных помех между реакциями органов [88-91]. Микробиом кишечника вырабатывает широкий спектр метаболитов, ферментов и короткоцепочечных жирных кислот. Эти микробы продуцируют ЛПС, которые способствуют повышению проницаемости кишечника («дырявый кишечник») и попадают в системный кровоток, вызывая хроническое слабовыраженное воспаление. Для ЛПС также выявлена связь с ожирением и метаболическими нарушениями, что служит факторами, повышающими риск развития артрита. Получены доказательные сведения о значении ЛПС в развитии ОА [92]. Dunn C.M. et al. [93] выявили признаки наличия микробной ДНК в суставном хряще грызунов и человека.

Изменение восприятия боли при артритах связано с модуляцией фенотипа периферической ноцицепции и сенсibilизации, что приводит к несоответствию результатов оценки боли при поражении суставов выраженности рентгенологических данных [94]. Повышенная проницаемость кишечника позволяет микробным метаболитам активировать макрофаги и усугублять воспаление суставов, что приводит к потенцированию боли [95]. В рамках существующих взаимодействий «кишечник-сустав» воздействие стресса и боли изменяет уровень и направленность связей между мозгом и кишечником, что приводит к искажению контролирующих сигналов макроорганизма и экспрессии микробных генов, изменению секреции желудочно-кишечного тракта, увеличению проницаемости кишечной стенки и дисбиотическим расстройствам. Все эти нарушения равновесия между кишечной микробиотой и восприятием боли потенцируют суставное и системное воспаление [96, 97]. Понимание временной зависимости между восприятием боли при ОА, микробиомом кишечника и воспалением суставов приводит к улучшению терапевтических стратегий в восстановлении здоровья пациентов с артритами.

Boer C. et al. оценивали состояние микробиома кишечника, выраженность боли и проявлений воспаления суставов. Они продемонстрировали определенную связь между повышенным содержанием *Streptococcus* spp. и болью в коленных суставах, связанной с артритом, однако не определили причинно-следственной связи. Возможна гипотеза развития боли в коленных суставах при артрите, связанная с *Streptococcus* spp. Она предполагает образование микроклеточных везикул *Streptococcus* spp. в ЖКТ [95, p. 4881-1].

С учетом вышеизложенных результатов, коррекция дисбактериоза кишечника с помощью диетических вмешательств может снизить или прекратить боли, связанные с ОА, особенно на уровне коленных суставов. Причинно-следственная связь между *Streptococcus* spp. и ОА должен быть установлена до внедрения соответствующих диагностико-терапевтических подходов в клиническую практику [95, p. 4881-1-4881-8].

Huang Z et al. продемонстрировали роль ЛПС, провоспалительного медиатора грамотрицательных микробов, в повышении тяжести ОА [92, p. 127]. Они установили корреляцию между наличием ЛПС в синовиальной жидкости коленного сустава, увеличением количества активированных макрофагов в коленном суставе и клинической и рентгенологической тяжестью ОА коленного сустава [46, p. 1490].

Диагноз состояния основывается на свидетельстве предшествующей инфекции у пациента с совместимой клинической картиной. Должен быть получен полный анамнез. Семейный анамнез спондилоартропатии может подтвердить диагноз.

Пациентов следует обследовать на наличие суставных выпотов, дактилита и энтезита, а также внесуставных проявлений, таких как язвы в полости рта, воспаление глаз, кожная сыпь и выделения из уретры [98].

Желудочно-кишечные инфекции. У пациентов с постдизентерийным реактивным артритом желудочно-кишечные симптомы часто полностью исчезают к тому времени, когда развиваются ревматические симптомы, и микроб может не обнаруживаться в стуле [89, p. 423]. Некоторые желудочно-кишечные инфекции, такие как *Salmonella* и *Yersinia*, вызывают выработку значительного числа антител [89, p. 424], поэтому для диагностики *Yersinia*, *Salmonella* и *Campylobacter* применяют ИФА [89, p. 425].

Инфекцию *Clostridium difficile* в большинстве случаев выявляют посредством ПЦР фекалий [19, p. 272]. Воспалительные показатели крови обычно повышены в острой фазе и постепенно нормализуются в хронической [34, p. 312]. Пациенты со спондилитом чаще имеют выраженное превышение признаков острой фазы при энтезитах [19, p. 273]. Для данной формы РеА характерно наличие HLA-B27 (до 90%) [99]. Поскольку HLA-B27 имеется и у здоровых лиц, он является диагностическим инструментом, но позволяет предполагать более тяжёлое и более длительное течение РеА [100].

Анализ синовиальной жидкости, хотя и не является обязательным методом обследования, целесообразно использовать для исключения септического и кристаллического артрита.

Рентгенографическое обследование связанных суставов может визуализировать сужение суставной щели, отеки мягких тканей, эрозии и периостальное новообразование кости [22, р. 31]. В случае энтезита могут образовываться костные шпоры [35, р. 450]. В острой фазе рентгенограммы вряд ли выявят синдесмофиты или признаки сакроилеита. Результаты МРТ позвоночника при остром заболевании могут показать наличие отека костного мозга и эрозии в области сочленений позвоночника [101].

Критерии классификации:

Общепринятых диагностических критериев РеА до настоящего времени не существует. Критерии классификации были представлены на 4-м Международном семинаре по реактивному артриту [102]. Особых диагностических критериев для детей разработано не было.

Дифференциальная диагностика:

При обследовании пациента характер поражения суставов и любые внесуставные проявления могут помочь клиницисту направить его к дальнейшим исследованиям. Пациентам с моно- или олигоартритом требуется анализ синовиальной жидкости для исключения септического или кристаллического артрита.

Спондилоартропатии:

Реактивный артрит является частью спондилоартритов (СпА), включая анкилозирующий спондилоартрит, псориатический артрит и энтеропатический артрит. Пациенты с периферическим артритом, энтезитом, дактилитом и увеитом могут иметь синдром, неотличимый от РеА. Однако у них не будет никаких признаков предшествующей инфекции.

РеА может прогрессировать в хроническую форму, и может потребоваться длительная иммуномодулирующая терапия.

Необходимо учитывать диссеминированную гонококковую инфекцию (ДГИ). Он может проявляться гнойным моно- или олигоартритом или триадой полиартралгии, дерматита и теносиновита. Диагноз устанавливается путем выявления *Neisseria gonorrhoeae* и требует микробиологического исследования синовиальной жидкости, кожи, образцов из прямой кишки, глотки, уретры и шейки матки, а также посевов крови [103].

Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ) также требует дифференциальной диагностики. При этом состоянии обычно возникает артрит, и больным с диагнозом требуется вторичная профилактическая терапия. Хотя постстрептококковый реактивный артрит был описан, некоторые авторы определили признаки, позволяющие дифференцировать его от ОРЛ, в том числе отсутствие кардита, плохой ответ на аспирин и НПВП и внесуставные признаки, такие как теносиновит и почечные аномалии [104].

Диарея и артрит вместе могут наблюдаться при воспалительных заболеваниях кишечника, болезни Бехчета, глютеновой болезни, болезни Уиппла и паразитарных инвазиях. Их можно отличить от РеА по хроническому характеру и отчетливым внесуставным проявлениям. Например, синдром Бехчета может проявляться олигоартритом, диареей, увеитом и изъязвлением

полости рта, но также может иметь сосудистые и неврологические проявления, не наблюдаемые при РеА.

Вирусные инфекции могут проявляться мультисистемными признаками, что является их важным отличием от РеА. Вирусные артриты обычно проходят самостоятельно и не требуют специального лечения. Важно собрать подробный анамнез, включая историю путешествий и историю любых нездоровых контактов. Вирусы, которые могут вызывать артрит, включают энтеровирусы, такие как Коксаки и эховирус. Они могут вызывать артрит, а также диарею, лихорадку, миалгии, сыпь, боль в горле и конъюнктивит [105].

У пациентов с парвовирусом В19 может быть сыпь и симметричный полиартрит, что требует исключения ревматоидного артрита, а также РеА [106]. Хронический гепатит С может вызывать полиартралгии, реже олиго- или полиартриты. Острый гепатит В также может проявляться сыпью и полиартритом в преджелтушной фазе [107].

1.3 Роль дисплазии соединительной ткани в генезе ревматических заболеваний у детей

Соединительная ткань является структурной основой организма человека. Её элементы и структуры имеются во всех органах и тканях. При массовом распределении тканей она составляет более половины. Соединительная ткань характеризуется разнообразием и многофункциональностью своих клеточных компонентов, их виды и распространённость зависят от локализации [108, 109].

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) согласно определению П. Бейтона представляет собой клинические манифестации нарушений синтеза и функциональных свойств производных коллагена и эластина [110].

Элементами синдрома ДСТ являются изменения со стороны опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, кожи и слизистых оболочек, фасций и апоневрозов, глаз, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, мочевыводящей системы, вегетативной и центральной нервной системы [111-113].

В качестве ДСТ выделяют в первую очередь группу наследственных заболеваний, связанных с генетическими дефектами (синдромы Элерса-Данлоса, Марфана, несовершенный остеогенез, мезенхимальная дисплазия). Для этих патологий хорошо изучена распространенность в популяции, клиника, весь спектр генетических дефектов [114].

Распространённость наследственных форм ДСТ в популяции весьма ограничена [115]. Однако кроме дифференцированных в соответствии с генотипом дисплазий выделяют недифференцированные (НДСТ), которые куда более широко распространены среди населения, особенно в детском возрасте. В случае этих форм патологических состояний конкретные моногенные или хромосомные мутации определяются нечасто [116, 117]. Кроме того, клиническая картина НДСТ, в отличие от дифференцированных форм, гетерогенна. Это способствует сохранению дискуссии в отношении самого существования НДСТ как нозологической единицы. Даже среди сторонников

такового не выработано единой терминологии для определения НСТД и общей классификации, позволяющей установить однозначный диагноз.

Основными проявлениями клиники НСТД служит, как и при дифференцированных вариантах, гипермобильность суставов, повышенная растяжимость кожи и геморрагические симптомы [118]. При патологическом состоянии также выявляется комплекс дополнительных фенотипических признаков, ассоциированных чаще с изменениями покровных тканей и ОДА.

Кроме того, у лиц с НДСТ часто имеются проявления нарушений структуры и функций соединительной ткани со стороны внутренних органов.

Поражения сердечно-сосудистой системы являются модальными при наличии НДСТ [119]. Частота пролапсов митрального клапана у лиц с НДСТ может составлять до 91% [120]. Другим частым признаком служат аномальное расположение хорд в полостях сердца [121].

Элементы геморрагического синдрома при НДСТ, связаны с изменениями сосудистой стенки, а не с состоянием гипокоагуляции [122].

Также частыми являются нарушения ритма сердца и проводимости при данном патологическом состоянии, по некоторым данным их распространённость может достигать 76,2% [123].

Со стороны суставов у пациентов с НСТД наблюдается высокая частота различных артрозов, внесуставной ревматизм, хронические патологические изменения позвоночника [109, с. 45]. По сравнению с популяционными показателями при наличии НДСТ чаще развиваются анкилозирующие спондилоартриты, ревматоидный артрит, остеоартроз [124].

Коллагенопатия может проявляться явлениями мышечной гипотонии, в раннем детском возрасте сопряжённая с задержкой развития моторики организма [125]. Было определено уменьшение концентрации коллагена тип 111 в культуре фибробластов при задержках моторного развития, врожденная мышечная гипотония является другим потенциальным клиническим эффектом дефицита коллагена тип 111 [126].

Цереброваскулярные нарушения при НДСТ выявляются реже, в частности, одним из основных проявлений служит варикозное расширение вен спинного мозга [127].

Есть сведения, что при патологии ОДА в детском и молодом возрасте распространённость НСТД достигает 100% [128, 129].

Немеханическая интегративная роль соединительной ткани также представляет одну из её жизненно важных защитных функций, так как она составляет функциональное единство с иммунной системой и микробиомом [130-132]. В частности, влияние кишечной микрофлоры на соединительную ткань опосредуется рядом бактериальных ферментов, способных действовать на коллагеновые структуры. Такие ферменты синтезируют как аэробные, так и анаэробные бактерии и дрожжеподобные грибы [133].

1.4 Современные подходы к лечению и профилактике реактивного артрита у детей

Роль антибиотиков

Антибиотики не играют роли в лечении самого артрита, но могут потребоваться для подавления инфекции. Пациентам с острым диарейным заболеванием, как правило, не требуется антибактериальная терапия, за исключением случаев системного процесса, ослабленного иммунитета или серьезных сопутствующих заболеваний [134]. Однако течение постдизентерийного реактивного артрита антибиотикотерапия вряд ли изменит [19, p. 273]. При выявлении *Chlamydia trachomatis* показана антибактериальная терапия.

Хотя некоторые исследования продемонстрировали более короткую продолжительность реактивного артрита при длительной терапии антибиотиками, общие результаты неоднозначны [135-137], и эта практика не стала стандартизированной.

Начальная терапия

У большинства пациентов реактивный артрит проходит самостоятельно. Таким образом, первоначальные цели терапии являются симптоматическими. НПВП обычно являются препаратами первой линии, но могут быть противопоказаны при ряде сопутствующих заболеваний. Если ответ недостаточен или НПВП противопоказаны, пациентам могут помочь внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов.

Если поражено большое количество суставов, можно использовать системные глюкокортикоиды. Выбор дозы и режима постепенного снижения дозы зависит от количества пораженных суставов и тяжести воспаления с целью постепенного снижения до минимальной эффективной дозы. В связи со значительными побочными эффектами, связанными с длительным применением стероидов, следует рассмотреть возможность проведения терапии для защиты желудка и костей.

Если вышеуказанные меры неэффективны или заболевание длится более шести месяцев, показаны болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (БМАРП).

Можно использовать сульфасалазин и метотрексат, хотя сульфасалазин является предпочтительным препаратом первой линии из-за его более сильной доказательной базы при реактивном артрите [138]. Попытка отлучения от БМАРП может быть предпринята через три-шесть месяцев после того, как у пациента наступит ремиссия.

Если заболевание сохраняется, несмотря на БМАРП, можно использовать препараты против фактора некроза опухоли (ФНО). Этанерцепт, растворимый слитый белок иммуноглобулина рецептора ФНО, показал терапевтический эффект [139].

Поражения кожи могут не требовать лечения, если они легкие. Если требуется лечение, можно использовать местные препараты кортикостероидов, а также местные мази с салициловой кислотой и аналоги витамина D3. Более

тяжелые поражения могут потребовать применения метотрексата, ретиноидов или ингибиторов ФНО [140].

Прогноз

Продолжительность острого РеА обычно составляет от трех до пяти месяцев [141]. Под хроническим заболеванием подразумевается продолжительность заболевания более шести месяцев [98, р. 351]. В целом, около 25% пациентов имеют хронический РеА различной степени тяжести [17, р. 430]. Одно исследование показало, что РеА, вызванный *Chlamydia*, и положительная реакция на HLA-B27 являются двумя факторами, связанными с повышенным риском развития сакроилеита или анкилозирующего спондилита [142].

В дополнение к этому, прогрессирование до хронического состояния также прогнозируется наличием хронического воспаления кишечника и семейной историей спондилоартропатии [17, р. 430]. У пациентов также может развиваться вторичный остеоартрит периферических суставов (например, тазобедренного или коленного), даже если РеА был самокупирующимся. Эта форма остеоартрита может развиваться из-за повреждения суставов, накопленного во время предшествующего воспаления [35, р. 450]. Заключение РеА следует учитывать при дифференциальной диагностике любого острого воспалительного артрита.

Стратегии устранения дисбактериоза в лечении воспалительных заболеваний суставов

Диетический фактор считается важнейшим для формирования состава, и функционального статуса кишечной микробиоты. Положительным эффектом, согласно результатам большинства исследований, обладает диета, обогащённая растительными продуктами (фруктами, овощами) и натуральной пищевой клетчаткой. Он проявляется наличием более широкого спектра кишечной микробиоты [52, р. 8787].

Среди средств, избирательно действующих на кишечную микрофлору, выделяют пребиотики и пробиотики. Первые из них определяют как субстрат, который избирательно используется наиболее распространёнными микроорганизмами-симбионтами и позволяет оптимизировать их функции для улучшения состояния макроорганизма [143]. Пребиотики способствуют позитивным изменениям в структуре и численности видов и метаболизме бактерий ЖКТ [144].

Пребиотики должны быть устойчивыми к желудочной кислоте и ферментам ЖКТ; не должны всасываться через кишечную стенку; однако ферментироваться элементами микробиоты и избирательно потенцировать полезные штаммы и свойства для обеспечения благотворного влияния на организм человека.

Большая часть пребиотиков являются соединениями углеводной природы, в основном это олигосахариды, кроме того, с той же целью применяются флавонолы, способные оказывать стимулирующее действие на молочнокислые бактерии [145].

Что касается углеводных соединений, наиболее распространенные их варианты предусматривают галактоолигосахариды, фруктаны и другие олигосахариды, синтезирующиеся из крахмала, пектина и глюкозы. Они целенаправленно создаются и подбираются для целенаправленной стимуляции необходимых бактерий и потенцирования синтеза их кишечных метаболитов, при всасывании оказывающих позитивное воздействие на здоровье, а также подавляющие болезнетворные бактерии [146].

В частности, пребиотики могут индуцировать синтез SCFAs, которые воздействуют на процессы клеточной пролиферации и дифференцировки, выработку гормонов, дают противовоспалительный эффект. Последнее может непосредственно быть связано с лечением и вторичной профилактикой артритов [147].

Напротив, диеты, обладающие высокой калорийностью, большим содержанием липидов и ограничениями по объёму клетчатки способствуют дезорганизации кишечной микробиоты. Это может служить фактором повышения риска развития и прогрессирования аутоиммунных и воспалительных заболеваний [148].

При нормальном функционировании организм человека-хозяина и микробита кишечника находятся в равновесных мутуалистических отношениях [149]. Если в этих отношениях развивается сбой, повышается вероятность развития целого ряда иммунновоспалительных и аутоиммунных патологий [150-152].

Одним из факторов взаимодействия служат кишечные эпителиальные клетки (IEC), которые обеспечивают некоторые иммунорегуляторные функции и обладают большим влиянием на жизненный цикл и функции иммунных клеток [153, 154]. IL-10, продуцируемый IEC, предохраняет целостность кишечного эпителия от воздействия эпителиальных макрофагов и обеспечивает защиту микробиома [155, 156].

На взаимодействие кишечного микробиома и иммунных механизмов слизистой оболочки оказывают влияние пищевые волокна и SCFAs [157]. Микробиом кишечника ферментирует неперевариваемые полисахариды с образованием SCFAs, таких как ацетат, пропионат и бутират [158]. Продукты SCFAs способствуют метаболическому гомеостазу и обладают противовоспалительным действием, стимулируя соответствующие механизмы иммунной системы [159, 160]. SCFAs воздействуют на клеточные рецепторы, связанные с G-белком (GPCR) или посредством восстановления гистоновых деацетилаз (HDAC), и обеспечивают защитную среду для макроорганизма и микробиоты [159, р. 533-1; 161]. Ацетат, продуцируемый GMB, уменьшает проницаемость кишечной стенки. Это существенный компонент положительного эффекта бактериальных пробиотиков, поскольку увеличивает степень защиты от патогенов, выделяемых другими микроорганизмами [157, р. 277-1]. Повышенная проницаемость кишечной стенки ассоциируется с концепцией «дырявого кишечника», к которому приводит нарушение микробного баланса и подавление защитных свойств слизистой оболочки [162, 163].

GPR109A представляет собой рецептор никотиновой кислоты, связанный с G-белком, но имеющий также низкое сродство к бутирату [164].

Кишечная микробиота также может функционально способствовать подавлению воспаления. Одним из сигнальных путей для достижения этого эффекта служит GPR109A, по которому происходит индукция макрофагов и дендритных клеток стенки толстой кишки. Результатом является рост степени дифференцировки регуляторных Т-лимфоцитов и Т-клеток, синтезирующих IL-10 [165, 166].

Из-за низкого сродства бутирата к восприятию GPR109A для эпителия толстой кишки крайне важно поддерживать жизнеспособность кишечника. В сочетании с путем NF-κB GPR109A ингибирует провоспалительные цитокины, таких как IL-1β и IL-6, iNOS, COX2 и TNF-α [167].

Таким образом, GPR109A может являться мишенью для терапевтических воздействий с целью коррекции воспаления [168, 169].

Пробиотики представляют собой культуры живых микроорганизмов кишечной микрофлоры, имеющиеся в пищевых добавках, предназначенных для введения в ЖКТ [147, р. 618]. FAO/ВОЗ определяют пробиотики как живые микроорганизмы, которые при введении в адекватных количествах приносят пользу здоровью человека [170].

Проведены исследования, определяющие терапевтический потенциал пробиотиков для терапии заболеваний, связанных с воспалительными реакциями, особенно при таковой патологии суставов. Эффекты пробиотиков в отношении воспалительных заболеваний, согласно имеющимся данным, зависят от используемого набора бактерий в плане включенных видов и штаммов [147, р. 625].

Указывают на способности ряда пробиотиков стимулировать повышение содержания IL-10 в организме при одновременном подавлении синтеза и выделения множества цитокинов с провоспалительным действием (IL-1β, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IFN-δ), циклооксигеназы-2 и TNF-α. Эти воздействия ассоциированы с ограничением Th1-иммунных ответов, играющих ведущую роль при воспалительных процессах в суставах. Стратегия применения лактобацилл, в частности, за счет уменьшения продукции провоспалительных цитокинов предотвращает инфильтрацию синовиальной оболочки в модели артрита, вызванного коллагеном, разрушение костных и хрящевых тканей [171].

В экспериментальной модели артрита So J.-S. et al. [172] продемонстрировали, что при пероральном совместном введении с коллагеном II типа и глюкозамином шесть раз в неделю *Lactobacillus casei* может значительно уменьшить боль, разрушение хряща и лимфоцитарную инфильтрацию по сравнению с изолированным лечением. *Lactobacillus casei* и глюкозамин совместно снижают ядерную транслокацию NF-κB в хондроцитах и уменьшают уровень IL-1β, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, TNF-α и IFN-δ, а также MMP 1, 3 и 13, повышая при этом экспрессию IL 4 и 10, обладающих противовоспалительным действием. Ранее в литературе были представлены механизмы действия пробиотиков. Они заключаются в участии в регуляции комплекса физиологических функций ЖКТ, что, в свою очередь оказывает

влияние на функцию эпителиального барьера, состояние иммунной системы и пролиферативные процессы, в том числе в отдалённых органах и тканях [173]. Изученные эффекты представляют собой ингибицию экспрессии ряда генов в патогенных штаммах; конкурентное ингибирование сайтов связывания патогенов; подавление экспрессии генов или протеинов, опрееляющих вирулентность у возбудителей желудочно-кишечных заболеваний; стимуляцию иммунного ответа и регуляцию воспаления [173, p. 165].

Трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) является способом терапии, представляющим собой получение фекальных масс от здорового донора с адекватным состоянием кишечной микробиоты и их внедрения в кишечник пациента, нуждающегося в восстановлении состава и функций микробиома организма [174]. Данный подход обладает преимуществом комплексного воздействия стабильной многокомпонентной микробиоты, вводимой непосредственно в место её функционирования.

Для ограничения рисков вначале проводится процедура подбора соответствующего здорового донора посредством комплексного обследования на присутствие в кишечнике патогенных микробов, наличия метаболических заболеваний, аутоиммунных или других патологий, которые могут оказывать негативное влияние на микробиом или быть связанными с его нарушениями. По принятию положительного решения, осуществляется сбор фекалий донора. Окончательная подготовка заключается в смешивании их с водой или физиологическим раствором, с последующей фильтрацией через фильтры, пропускающие кишечные микроорганизмы. Фильтрат можно вводить с помощью эзофагогастродуоденоскопии, ретенционной клизмы, колоноскопии или через назогастральный или назоюнальный зонд [174, p. 232].

С микробиомом организма и особенно микрофлорой ЖКТ связана проблема разработки новых антибиотиков. Её аспектами являются возможность подавляющего воздействия антибактериальных препаратов на непатогенные, необходимые и полезные виды микроорганизмов, возникновение дополнительной угрозы появления антибиотикорезистентных организмов в кишечнике, поскольку там имеется плотная многочисленная микробная популяция и высокий уровень горизонтального переноса генов у организмов с такой способностью [175]. Таким образом, ТМФ может быть методикой выбора после антибиотикотерапии, поскольку фекалии от здоровых и не подвергавшихся воздействию антибиотиков доноров могут обеспечивать быстрое формирование широкой и стабильной кишечной микробиоты. Кроме того, присутствие в фекалиях необходимых для нормального развития микрофлоры органических веществ также будет способствовать скорейшему достижению позитивного результата, а именно повторной гармонизации сообщества «хозяин-микробиом» и восстановления функции кишечника [176].

Штаммы нормальной кишечной микрофлоры донора и продуцируемые ими противомикробные компоненты могут конкурировать с патогенными штаммами, имеющимися и даже преобладающими у реципиента. Это предотвращает колонизацию кишечника патогенными микробами и дальнейшее повреждение, что является основным механизмом, лежащим в

основе ТФМ-терапии [177]. При наличии артрита ведущим подходом служит подавление распространения патогенных микроорганизмов и продуцирования ими токсинов, оказывающих неблагоприятное влияние на течение и прогрессирование заболевания.

В 1917 году Феликс Д'Эрелль ввел термин «бактериофаг», который тогда считался гипотетическим вирусным агентом, позволяющим добиться снижения бактериальной нагрузки. В 1940-х годах механизм опосредованного фагами уничтожения был исследован и признан адекватным для лечения инфекционных заболеваний. Использование бактериофагов было характерным для советской медицины и в течение многих лет практиковалось в СССР [159, р. 553-1-553-11].

Применение бактериофагов – развитый терапевтический инструмент, основанный на применении вирусов для лечения бактериальных инфекций. Метод базируется на введении в организм фагов, которые представляют собой вирусы размером 25–200 нм, для заражения и элиминации бактерий [178]. Совершенствование бактериофагов в настоящее время осуществляется с помощью методов генной инженерии, посредством которых создаются новые, более эффективные вирусы-фаги и их белки, предназначенные для борьбы с микроорганизмами, обладающими множественной устойчивостью к антибиотикам [178, р. 170].

Преимущества бактериофаготерапии включают минимальный риск для человека, снижение токсических эффектов воздействия, адекватное влияние на уровне мембран, специфичность в отношении подавляемого микробного агента и самоамплификацию [179]. Вирусы бактерий играют важную роль в регулировании микробиоценозов, удерживая популяции бактерий под контролем [180, 181]. Поскольку фаги являются естественными макромолекулами-паразитами, они вынуждены использовать бактериального хозяина для выживания. Их жизненный цикл заключается в связывании со специфическими рецепторами на поверхности бактериальных клеток и внедрении в клетку своего генетического материала. «Лизогенные» фаги могут интегрировать свою генетическую информацию в геном хозяина для вертикальной репликации (от материнской к дочерней клетке), в то время как «литические» фаги захватывают клеточный механизм, чтобы произвести следующее поколение фагового потомства и в конечном итоге разрушить клетку.

Кроме того, в соответствии со стимулами микроокружения литические белки могут активироваться и реагировать с пептидогликановой стенкой бактериальной клетки, вызывая гидролиз и последующее высвобождение новых фаговых частиц для повторной инициации цикла [178, р. 169; 182]. Большинство фагов заразны только для бактериальных клеток, которые экспрессируют соответствующий рецептор. Среди фагов имеются различия в плане специфичности к хозяину. Некоторые из них могут заражать лишь конкретные штаммы бактерий, другие имеют более сложные системы вирулентности и способны инфицировать бактерии нескольких видов и даже относящиеся к различным родам [183, 184]. Обычными вариантами фагов,

применяемыми для терапии, являются литические конечным результатом действия которых является лизис клеточной оболочки и гибель бактерии-хозяина.

Стандартным подходом к терапии бактериофагами является формирование т.н. «фагового коктейля», т.е. смеси, включающей несколько вирусов с доказанной эффективностью против конкретных патогенов [178, р. 171]. Специфичность бактериофагов позволяет осуществлять ликвидацию дисбиоза посредством уничтожения видов бактерий, являющихся патогенными в текущий момент времени (заболевание) или способными проявлять патогенные свойства при определённых обстоятельствах. Для этого предварительно проводится исследование кишечной микробиоты с выделением патогенных штаммов и определением массивности инфекции [185].

Несмотря на то, что этот подход является многообещающим, существуют определенные препятствия, такие как необходимость селективной индукции лизогенных фагов, их способность сохраняться в кишечнике из-за различных факторов и иммунные ответы, запускаемые у хозяина [186, 187]. Бактериофаги при этом не должны быть способны интегрировать свой геном в геном бактерий-мишеней или других клеток таким образом, чтобы это вызывало вмешательство в стандартные функции микробиома [188]. Кроме того они не должны воздействовать на микробиоту посредством избирательного давления на нецелевые микробы или мишени инфекционных агентов. Это приводит к развитию устойчивого потомства, которое впоследствии может нарушить равновесие в окружающих полезных бактериях, а также механизмы эволюции и адаптации хозяина против самих фагов [188, р. 131-1-131-18].

В целом анализ данных литературы позволил получить ряд заключений по предмету работы:

- частота реактивного артрита в популяции, в том числе у детей, является высокой, в последнем случае это заболевание можно считать наиболее распространённым среди всей патологии суставов;
- лечение РеА в большинстве случаев фактически ограничено симптоматической терапией, что связано с особенностями патогенеза и сроков развития заболевания;
- имеется повышенный риск, патогенетические особенности течения заболеваний детского возраста при наличии ДСТ, в том числе недифференцированной, в том числе ассоциированные с особенностями состава микробиома организма;
- коррекция патогенетических механизмов развития РеА, в том числе нарушений состава микробиома, могут обеспечить улучшение течения заболевания и снижение риска развития отдалённых осложнений.

2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика работы

Сроки выполнения исследования: 2019-2022 гг.

Клиническая база: УГ НАО «МУС», отделение педиатрии.

Дизайн и структура исследования представлены на рисунке 1.

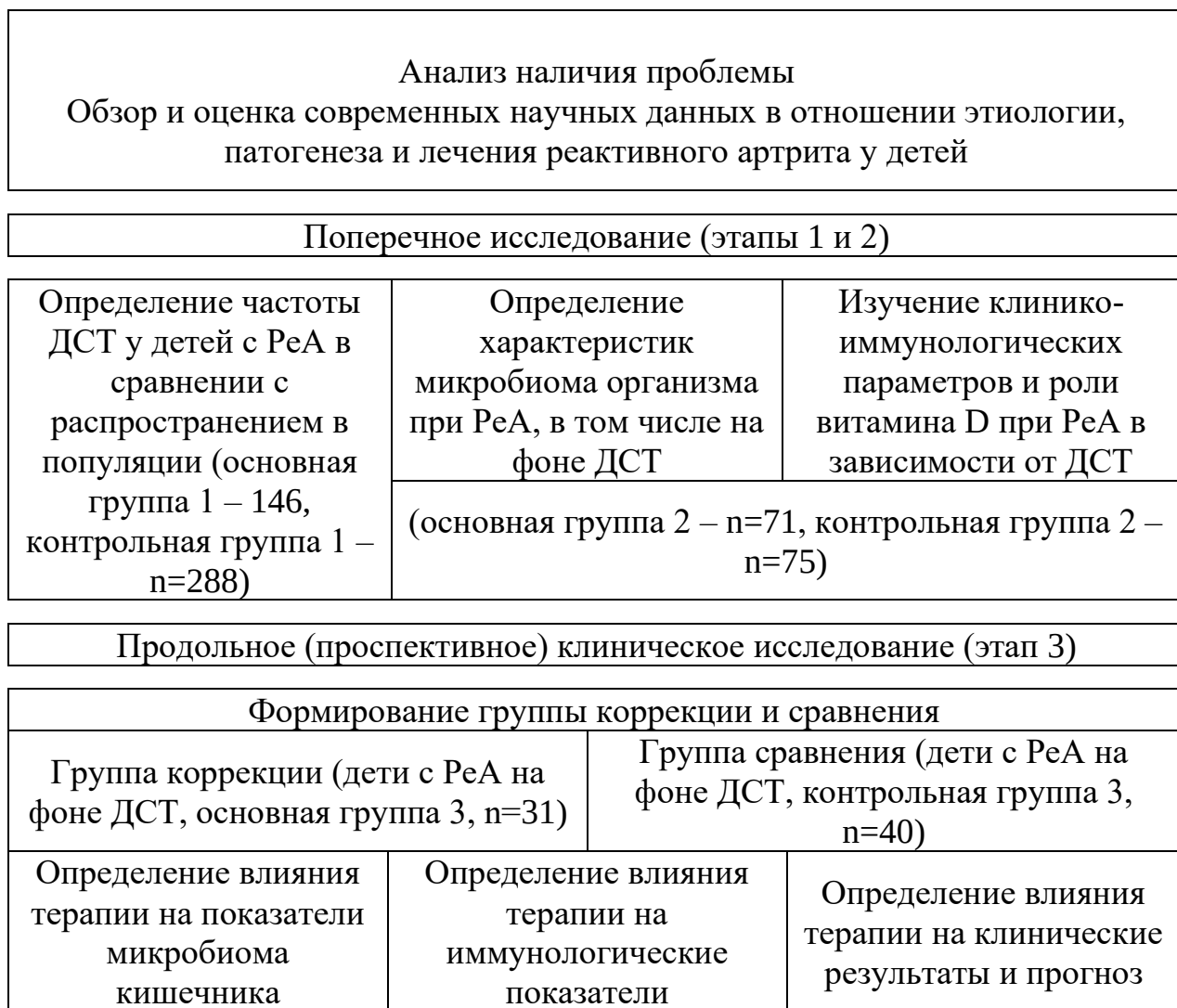


Рисунок 1 – Организационная структура исследования

Критерии включения и исключения детей по этапам.

Поперечное исследование:

Включение:

- возраст 6-18 лет;
- проживание в г. Семей

Исключение:

- отказ от участия в исследовании.

Проспективное клиническое исследование:

Включение:

- возраст 6-18 лет;

- наличие диагноза РеА с клинико-лабораторным подтверждением;
- наличие информированного согласия пациента и/или родителей/опекунов

Исключение

- неполнота обследования по Протоколу исследования;
- отказ от участия в исследовании на этапе до обработки результатов.

2.2 Общая и клиническая характеристика обследованных детей

В клиническое исследование 1 и 2 этапа (поперечное) включены дети 2 категорий:

- выборка из общей популяции детей (контрольная группа 1);
- больные с РеА (основная группа 1).

Контрольную группу 1 составили 288 детей в возрасте от 6 до 18 полных лет. Их половозрастное распределение представлено на рисунках 2, 3.

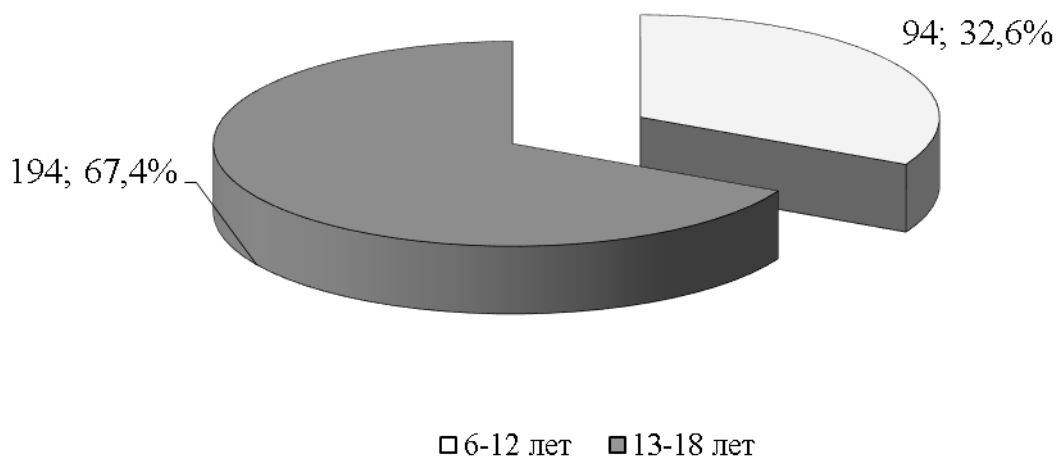


Рисунок 2 - Распределение детей контрольной группы 1 по возрасту

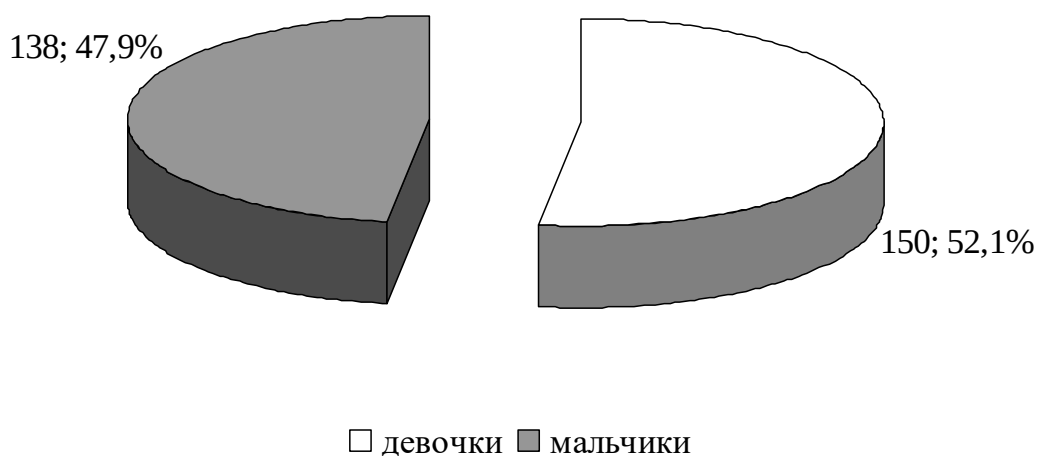


Рисунок 3 - Распределение детей контрольной группы 1 по полу

Аналогичным было и распределение обследованных по полу. Небольшое превышение числа девочек было незначимым и в рамках отсутствия статистической значимости ($p=0,925$) соответствовало популяционному распределению.

В основную группу 1 детей с РеА было включено 146 лиц. Основные параметры их распределения представлены на рисунках 4, 5 и в таблице 2.

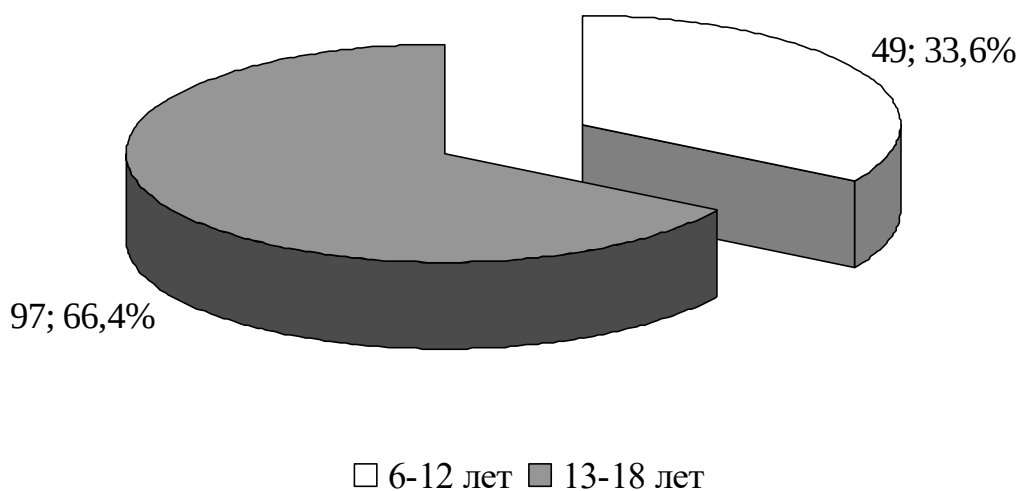


Рисунок 4 - Распределение детей основной группы 1 (с РеА) по возрасту

Аналогичным к контрольной группе 1 оказалось возрастное-половое распределение детей с РеА, невзирая на то, что в качестве обследованной группы была принята генеральная совокупность таковых за период исследования. Это свидетельствует об отсутствии особенностей возрастное-половой распространенности заболевания, которая характерна для многих патологий детского возраста.

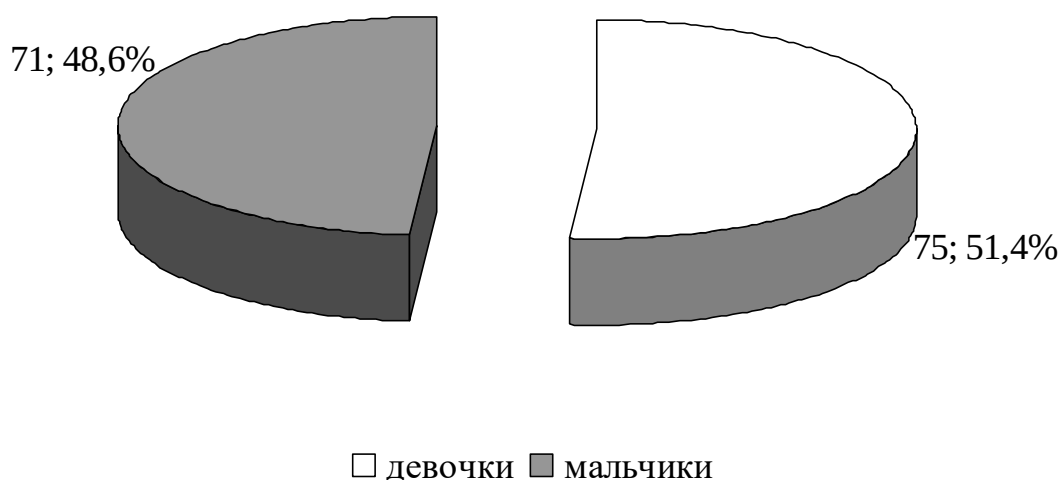


Рисунок 5 - Распределение детей основной группы 1 по полу

В таблице 2 представлены основные характеристики РеА у обследованных детей основной группы 1.

Таблица 2 - Клинические характеристики РеА у обследованных детей в зависимости от возраста

Показатель	6-12 лет, n=49		13-18 лет, n=97		Всего, n=146	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Наличие моноартрита, в т.ч.:	40	81,6	82	84,5	122	83,6
- коленного сустава	16	32,7	33	34,0	49	33,6
- голеностопного сустава	9	18,4	17	17,5	26	17,8
- суставов стопы	5	10,2	12	12,4	17	11,6
- тазобедренного сустава	4	8,2	9	9,3	13	8,9
- лучезапястного сустава	3	6,1	6	6,2	9	6,2
- локтевого сустава	3	6,1	5	5,2	8	5,5
Наличие олигоартрита, в т.ч.:	9	18,4	15	15,5	24	16,4
- коленного и голеностопного сустава	2	4,1	5	5,2	7	4,8
- симметричный коленного сустава	2	4,1	4	4,1	6	4,1
- суставов кисти	2	4,1	4	4,1	6	4,1
- симметричный голеностопного сустава	2	4,1	1	1,0	3	2,1
голеностопный+суставы стопы	1	2,0	1	1,0	2	1,4
Клиническая симптоматика:						
Выраженные местные признаки воспаления сустава	37	75,5	52	53,6	89	61,0
Повышение температуры тела, в т.ч.	44	89,8	67	69,1	111	76,0
- в пределах субфебрильных показателей	31	63,3	55	56,7	86	58,9
- фебрильные показатели	13	26,5	22	22,7	35	24,0
- менее 5 суток	23	46,9	16	16,5	39	26,7
- 5-10 суток	20	40,8	46	47,4	66	45,2
- более 10 суток	6	12,2	0	0,0	6	4,1
Выраженная воспалительная реакция крови, в т.ч.	31	63,3	56	57,7	87	59,6
- по СРБ	27	55,1	48	49,5	75	51,4
- по ЛИИ	19	38,8	39	40,2	58	39,7
Наличие признаков ДСТ	23	46,9	27	27,8	50	34,2

Среди обследованных детей с РеА преобладали пациенты с моноартритами (83,6%). В структуре последних определено наибольшее число артритов коленного сустава, что соответствует литературным данным [189]. Соответственно с теми же данными, на втором месте находилась частота артритов голеностопного сустава (22,6%), на третьем – тазобедренного сустава (6,2%). Все остальные локализации моноартрита были представлены единичными случаями (всего 6,2%).

Олигоартрит наблюдался в 16,4% случаев и был представлен главным образом симметричным артритом коленного сустава и сочетанием артрита коленного и голеностопного сустава, а также суставов кисти.

В рамках оценки клинической симптоматики выраженные местные признаки воспаления сустава (повышение местной температуры, увеличение окружности сустава более 30% в сравнении с симметричным, местная гиперемия, резкая болезненность) отмечались в 61,0% случаев.

Общая гипертермия в течение заболевания имела место в 76,0% случаев. При этом фебрильные показатели температуры тела имели место только у 24,0% пациентов. Продолжительность периода гипертермии в большинстве случаев не превышала 10 суток.

Выраженная общая воспалительная реакция оценивалась по содержанию СРБ и лейкоцитарному индексу интоксикации (ЛИИ). В общем указанные изменения наблюдались у 59,6% обследованных с РеА.

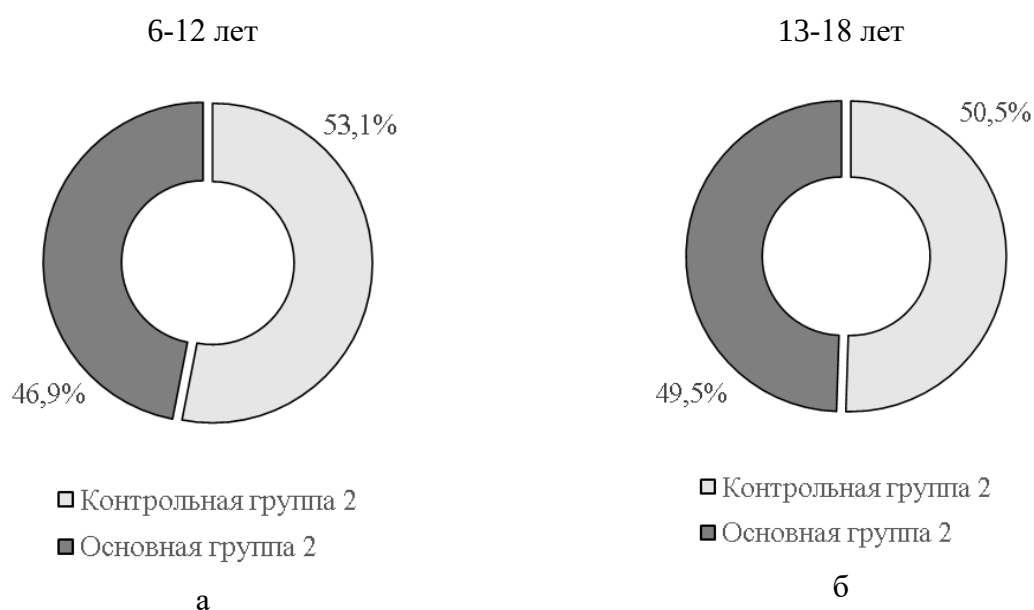


Рисунок 6 - Распределение детей с РеА в зависимости от возрастной категории и наличия ДСТ

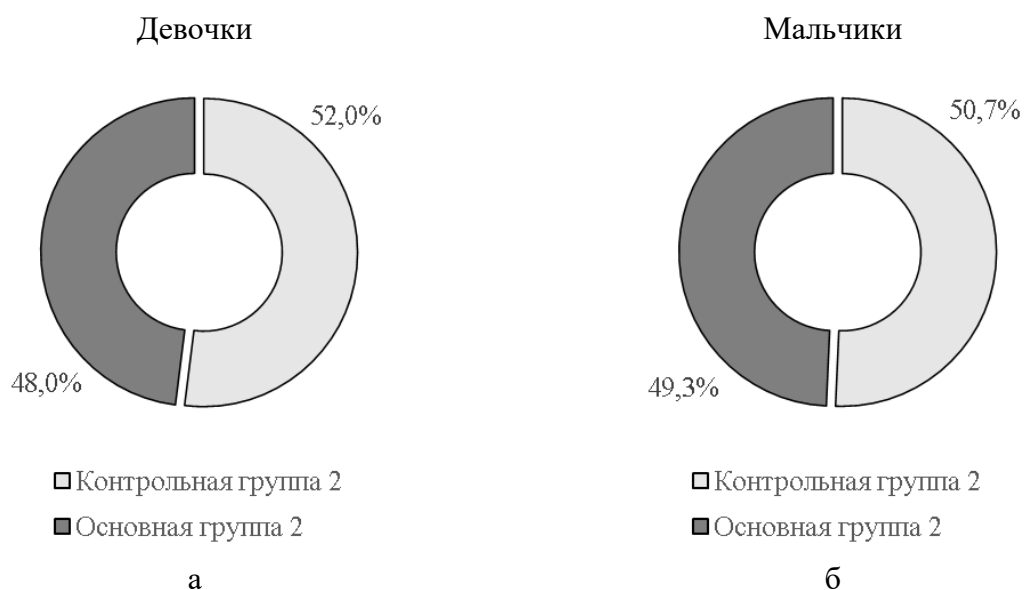


Рисунок 7 - Распределение детей с РеА в зависимости от пола и наличия ДСТ

В соответствии с рисунками 6, 7 представлена сравнительная характеристика возрастного-полового распределения детей с РеА в зависимости от наличия ДСТ.

Не было значимых различий как по распределению детей с ДСТ в каждой возрастной категории, так и по этому параметру между категориями ($p>0,1$), что определяет их однородность и сравнимость по данному параметру.

Распределение по полу было полностью симметричным в обеих группах, значимые различия по относительной численности отсутствовали.

Особое значение могло играть возрастное-половое распределение обследованных при проведении коррекции лечения на втором этапе исследования. Данные пациентов, включённых в него, в зависимости от клинической группы представлены на рисунках 8, 9.

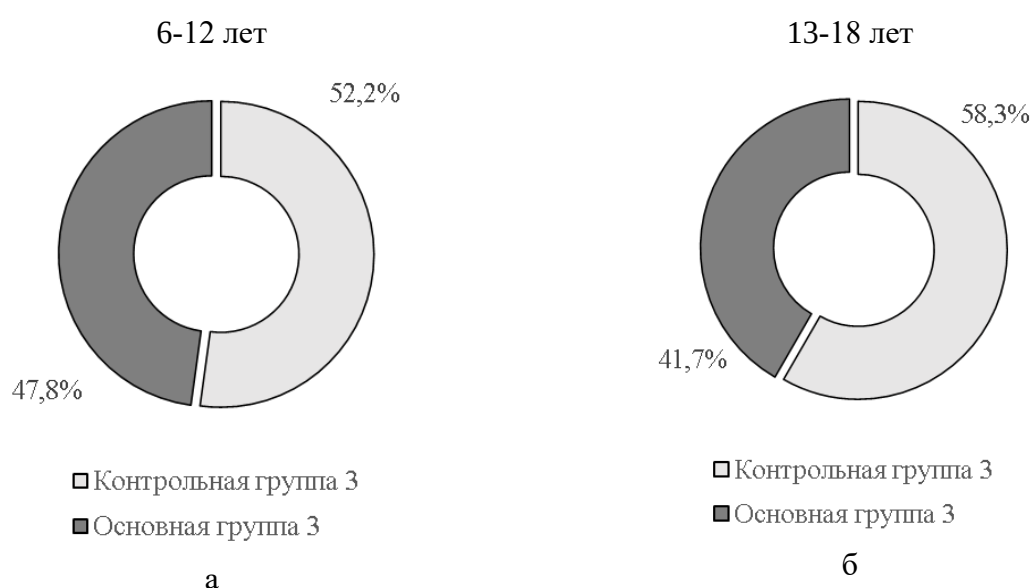


Рисунок 8 - Распределение детей с РеА на фоне ДСТ на втором этапе исследования по возрасту

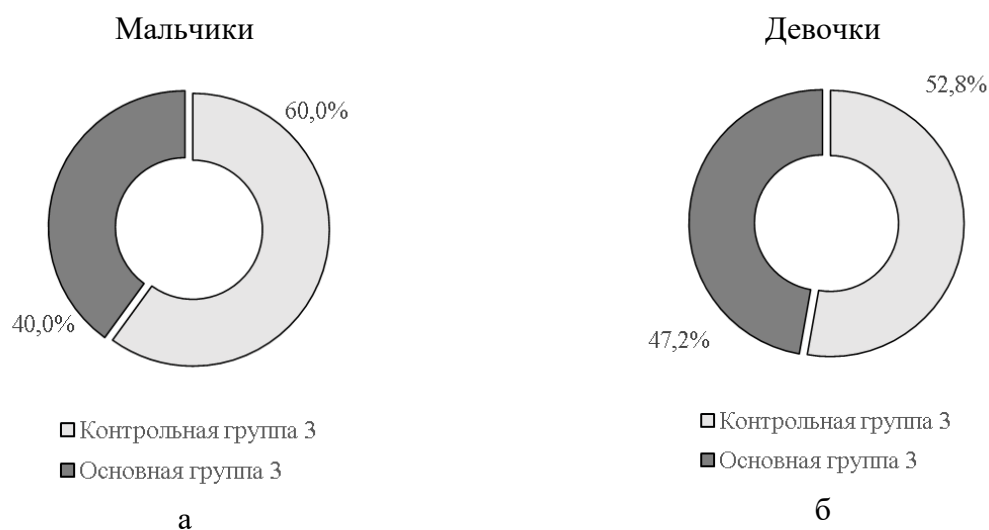


Рисунок 9 - Распределение детей с РеА на фоне ДСТ на третьем этапе исследования по полу

Как видно на данных рисунках 8, 9, существенных различий между выделенными группами не наблюдалось ни по возрастному, ни по гендерному признаку ($p>0,1$; $p>0,05$).

При анализе показателей микробиома были использованы данные, полученные у 122 клинически здоровых детей, входивших в состав контрольной группы 1, в возрасте от 6 до 18 лет, в том числе 50 – от 6 до 12 лет и 72 – от 13 до 18 лет.

2.3 Методы исследования

2.3.1 Клинические методы диагностики реактивного артрита

В комплексе обследования детей с реактивным артритом применялись общепринятые методы, соответствующие действующему протоколу, а именно: визуальный осмотр и пальпация суставов; ОАК; ОАМ; БАК: АЛТ, АСТ, креатинин, мочевины, глюкоза, трансаминазы, общий и прямой билирубин, мочевая кислота; СРБ; ревмофактор; антистрептолизин – О); кровь на брцеллез; ПЦР, ИФА; HLA-B27 [190].

Инструментальные исследования

Рентгенография костей таза и тазобедренных суставов с захватом крестцово-подвздошных сочленений - односторонний сакроилиит. Отличительной особенностью является наличие в области зон воспаления и деструкции остеосклероза, костной пролиферации в области краевых эрозий, воспалённых энтезисов и периостита.

Рентгенография суставов (при моно-, олигоартрите) - признаки отека мягких тканей вокруг воспаленных суставов и/или энтезисов, зоны воспаления и деструкции, остеосклероза, костной пролиферации и периостита при хроническом течении возможно сужение суставной щели и развитие костных эрозивных изменений.

КТ или МРТ суставов и крестцово-подвздошных сочленений - для ранней диагностики спондилита (по показаниям) [191].

2.3.2 Клинические методы диагностики ДСТ

Диагностика ДСТ складывается, прежде всего, из выявления внешних и внутренних (висцеральных) признаков: ни одно из заболеваний не заметно на глаз так, как дисплазия, т.е. зная ее фенотипические признаки, можно уже выставить диагноз.

Особенно очевиден дисморфогенез соединительной ткани при наличии у пациента клинических проявлений скелетных аномалий. Это, во-первых, астеническое телосложение, длинные и тонкие конечности (долихостеномелия) и такие же пальцы (арахнодактилия), различные варианты деформации грудной клетки и конечностей, наличие плоскостопия, гипермобильности суставов.

Для подтверждения долихостеномелии используются следующие расчетные индексы:

1. Соотношение длины кисти к росту $\times 100 > 11\%$.
2. Соотношение длины стопы к росту $\times 100 > 15\%$.

3. Разность между величинами размаха рук и ростом > 7 см.
4. Соотношение верхнего сегмента тела к нижнему $-0,85$ и менее.

Арахнодактилия (длинные, тонкие, извитые пальцы) диагностируется с помощью клинических тестов и расчета метакарпального индекса (МИ).

Клинические тесты на арахнодактилию:

1. Скрининг – тест «большого пальца». Большой палец легко укладывается поперек ладони и в этом положении выступает за ее ульнарный край.
2. Длина среднего пальца кисти превышает 10 см.
3. «Тест запястья». Пациент легко охватывает запястье мизинцем и большим пальцем.

Гипермобильность суставов оценивается по критериям R. Wyppe – Davis:

1. Переразгибание локтевых и коленных суставов.
2. Большой палец касается предплечья при сгибании запястья.
3. Пальцы кисти устанавливаются параллельно предплечью при разгибании запястья метакарпального сустава.
4. Дорсальное сгибание стопы более 45° .

Если у испытуемого в трех из пяти пар перечисленных суставов обнаруживаются вышеназванные признаки, значит, у него имеется гипермобильность суставов.

Степень выраженности гипермобильности суставов оценивается также по критериям P. Beighton. Каждому пациенту проводят последовательно пять тестов (с обеих сторон):

1. Пассивное сгибание метакарпального сустава 5-го пальца на 90° в обе стороны.
2. Пассивное сгибание 1-го пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе.
3. Переразгибание обоих локтевых суставов более чем на 10° .
4. Переразгибание обоих коленных суставов более чем на 10° .
5. При наклоне вперед при фиксированных коленных суставах плоскости ладоней пациента полностью касаются пола.

Максимальная величина показателя по этим тестам – 9 баллов. Количество баллов от 3 до 5 свидетельствует об умеренной гипермобильности, а от 6 до 9 – о выраженной гипермобильности суставов [192].

2.3.3 Определение состава кишечного микробиома

Для проведения исследования использовали образцы венозной крови, полученные в соответствии со стандартной процедурой (достаточно 100-200 мкл, стабилизаторы – гепарин или ЭДТА) и замороженные для транспортировки путём помещения в холодильник ($-5-18^\circ\text{C}$).

Для проведения анализа цельную кровь (40 мкл) переносят в виал (1,5 мл) с герметичной крышкой при снятой крышке дегидрируют в термостате (80°C). Для сокращения времени сушки в виал добавляют 40 мкл метанола. Далее в пробу вводят 400 мкл 1М раствора HCl в метиловом спирте, закрывают

крышкой и проводят кислотный метанолиз (80°C, 1 час). После охлаждения вводят 300 нг дейтерометилового эфира тридекановой кислоты в виде раствора в гексане. Далее осуществляют экстракцию двумя порциями по 200 мкл гексана при встряхивании на вибраторе и выдерживают 5 мин. при 25°C. Экстракт объединяют, подсушивают в течение 5-7 мин. при 80°C в открытом чистом флаконе, добавляют N,O-бис(триметилсилил)-трифторацетамид (20 мкл) и подвергают обработке в течение 15 мин. при 80°C. Далее добавляют 80 мкл гексана и переносят смесь в коническую вставку, которую помещают в ту же пробирку, и закручивают ее плотно крышкой. Срок хранения готовой пробы при условии хранения в герметичных условиях составляет 7 суток.

При осуществлении анализа 2 мкл смеси эфиров вводят в инжектор ГХ-МС системы AT-5973 Agilent Technologic (USA) вручную или с помощью автоматизированной системы ввода (сеплера). Последняя позволяет сформировать воспроизводимость периода сохранения хроматографических пиков и увеличивает точность обработки результатов.

Для проведения анализа используется метод мультиионной масс-фрагментации. В автоматическом режиме определяется последовательность из 33 характерных ионов, входящих в масс-спектр жирных кислот, которые являются характерными (специфическими) для бактерий и других микробов. Хроматографическое разделение пробы проводят на капиллярной колонке с привитой метилсиликоновой фазой HP-5ms Agilent Technologic, используя программированный режим анализа. Скорость нагрева термостата 7°C/мин.

Масс-спектрометр используют в режиме селективных ионов, или масс-фрагментации, при периодическом сканировании в пяти интервалах времени. Ионы и периоды подбирают так, чтобы выборочно определять маркеры искоемых типов микроорганизмов. В частности, определяют сильный ион $m/z = 87$ в спектрах жирных кислот для детектирования малых количеств микробных кислот C12-C15, C17, C19. Ион 175 включают в каждую β -оксикислот, для которых он специфичен. Ионы 301, 315 и далее через 14 единиц массы дают подтверждение наличия молекулярного иона тридекановой, тетрадекановой и последующих гомологов оксикислот. Ион 312 как молекулярный используют для выявления изомеров нонадекановой кислоты (выявление титра стафи- и энтерококка). Полное сканирование используют эпизодически для идентификации компонентов в новых пробах или для разметки программы временных интервалов МФ.

Основные группы определяемых микроорганизмов:

Резидентные (более чем в 50% случаев) включали: *Actinomyces* spp; *Actinomyces viscosus*; *Alcaligenes* spp; *Bifidobacterium* spp; *Clostridium coccoides*; *Clostridium propionicum*; *Clostridium perfringens*; *Clostridium ramosum*; *Clostridium tetani*; *Corineform* CDC-group XX; *Eggerthella lenta*; *Eubacterium* spp; *Fusobacterium/Haemophilus*; *Lactobacillus* spp; *Lactococcus* spp; *Nocardia asteroides*; *Prevotella* spp; *Propionibacterium acnes*; *Propionibacterium freudenreichii*; *Propionibacterium jensenii*; *Pseudonocardia* spp; *Rhodococcus* spp; *Ruminococcus* spp; *Staphylococcus* spp; *Staphylococcus epidermidis*; *Streptococcus mutans* (анаэробный); *Streptomyces* spp;

Транзиторные (менее чем в 50% случаев): *Bacillus cereus*; *Bacteroides fragilis*; *Clostridium difficile*; *Clostridium histolyticum*; *Helicobacter pylori*; *Kingella* spp; *Acinetobacter* spp; *Peptostreptococcus anaerobius*; *Peptostreptococcus anaerobius*; *Prevotella ruminicola*; *Stenotrophomonas maltophilia*; *Streptococcus* spp; сем. Enterobacteriaceae (*E.coli* и пр).

Микроскопические грибы: *Candida* spp; *Aspergillus* spp; *Micromycetes* spp; (кампестерол); *Micromycetes* spp (ситостерол)

Вирусы: *Herpes simplex*; *Epstein-Barr virus*; *Cytomegalovirus*.

Микроорганизмы, не встречающиеся в норме:

Bacillus megaterium; *Bacteroides hypermegas*; *Campylobacter mucosalis*; *Chlamidia trachomatis*; *Enterococcus* spp; *Flavobacterium* spp; *Mycobacterium* spp; *Porphyromonas* spp; *Propionibacterium* spp; *Pseudomonas aeruginosa*; *Streptomyces farmamarensis* [193].

Определялись содержание плазмалогена, суммарного эндотоксина, суммарной нормофлоры (микробиотическое ядро), общая микробная нагрузка по каждой группе.

2.3.4 Определение содержания СРБ в крови

Определение С-реактивного белка проводилось с использованием анти-СРБ латекс-реагента, представляющего собой суспензию латексных частиц покрытых антителами против С-реактивного белка человека. При смешивании данного реагента с сывороткой, содержащей СРБ в концентрации, превышающей 6 мг/л, в результате реакции между антителами к СРБ и СРБ развивается агглютинация латексных частиц, что свидетельствует о положительной реакции пробы.

Для полуколичественного определения СРБ анализируются различные разведения исследуемого образца. Об уровне СРБ судят по последнему разведению, при котором была выявлена визуально определяемая агглютинация [194].

2.3.5 Определение активности щелочной фосфатазы в плазме крови

Активность щелочной фосфатазы определяли реакцией расщепления п-нитрофенилфосфата с образованием п-нитрофенола и фосфата [195]. Н-нитрофенол в щелочной среде дает желтое окрашивание, интенсивность которого определяли методом фотоэлектроколориметрии.

2.3.6 Исследование показателей фагоцитоза

Содержание фагоцитирующих полинуклеаров (нейтрофилов и псевдоэозинофилов) определяли по методике Е.А. Кост и М.И. Стенко [196]. В качестве фагоцитируемого материала использовали латекс.

Фагоцитарным показателем считали процент нейтрофилов, вступивших в фагоцитоз от общего количества нейтрофилов.

Поглотительную способность клеток оценивали по двум показателям: проценту фагоцитоза, то есть по количеству фагоцитировавших клеток на 100 нейтрофилов, и по фагоцитарному числу (ФЧ).

Фагоцитарное число было определено после 2 сроков инкубации: ФЧ1 – 30 минут, ФЧ2 – после 2-кратной отмывки физиологическим раствором и повторной инкубации в течение 2 часов.

Тест с нитросиним тетразолием (НСТ-тест).

Тест относится к методам определения показателей неспецифического звена иммунитета по методу Нагоева Б.С. [197].

Ход определения: В пробирку забирали 0,2 мл гепаринизированной крови. Добавляли 0,1 мл реактива нитросинего тетразолия (НСТ). Выдерживали в течение 1,5 часов в термостате при температуре 37°C.

Содержимое пробирки центрифугировали при 1500 об./мин в течение 5 минут. Надосадочная жидкость снималась.

Делался мазок осадка. Окраска мазка производилась сафронином. Фиксировался смесью эфира и спирта до полного высыхания. Выдерживали мазок в течение 20 мин. и промывали проточной водой.

Осуществлялся подсчет клеток с окрашенными гранулами, НСТ-тест рассчитывался в процентном отношении ко всем фагоцитам.

2.3.7 Определение содержания кальция и магния в крови

Концентрацию кальция и магния изучали унифицированным колориметрическим методом (с окрезолфталейн-комплексом) [198].

2.3.8 Определение содержания витамина D в крови

Содержание 25(ОН)D определяли с применением иммуноферментного анализа с использованием тест-систем ЗАО «БиоХим Мак». Дефицит витамина D диагностировали при концентрации 0-20 нг/мл, недостаточность витамина D 21-29 нг/мл, уровень обеспечения считался оптимальным при концентрации витамина 30-75 нг/мл [199].

2.3.9 Определение лейкоцитарного индекса интоксикации

Лейкоцитарный индекс интоксикации, предложенный Кальф-Калифом Я.Я., определялся в модификации Колкера И.И. и Жумадилова Ж.Ш. [200] по следующей формуле (1):

$$ЛИИ = \frac{(4МИ + 3Ю + 2П + С) (ПЛ + 1)}{(Л + МО) (Э + 1)} \quad (1)$$

где МИ - процент миелоцитов;

Ю - процент юных метамиелоцитов;

П - процент палочкоядерных нейтрофилов;

С - процент сегментоядерных нейтрофилов;

ПЛ - процент плазматических клеток;

Л - процент лимфоцитов;

МО - процент моноцитов;

Э - процент эозинофилов в формуле крови.

Нормальное значение лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ)=1,0-1,5

2.3.10 Визуальная аналоговая шкала

Визуальная аналоговая шкала (ВАШ) предназначена для измерения интенсивности боли. Она представляет собой непрерывную шкалу в виде горизонтальной или вертикальной линии длиной 10 см (100 мм) и расположенными на ней двумя крайними точками: «отсутствие боли» и «сильнейшая боль, какую можно только представить».

Пациенту предлагают разместить линию, перпендикулярно пересекающую визуально-аналоговую шкалу в той точке, которая соответствует его интенсивности боли. С помощью линейки, измеряется расстояние (мм) между «отсутствие боли» и «сильнейшая боль, какую можно только представить», обеспечивая диапазон оценок от 0 до 100. Более высокий балл указывает на большую интенсивность боли [201].

2.3.11 Статистические методы

При проведении статистического анализа данных, представленных в работе, полученные результаты исследования вносились в базы данных, подготовленные в программе Microsoft Excel 2010. Система обработки данных включала автоматизированную проверку качества подготовки информации, обработку результатов анкетирования и группировку данных по задаваемым критериям.

При анализе использованы параметрические и непараметрические методы. Непрерывные величины представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента, для непрерывных переменных – парного критерия Стьюдента.

При наличии частотных таблиц определялись относительные величины частоты наблюдений исследуемого признака и оценка их точности и надежности. Проверка гипотез о значимости относительных частот в нескольких независимых выборках (группах) с использованием непараметрического критерия Пирсона χ^2 (хи-квадрат).

$$\chi^2 = \sum (n_{1i} - n_{2i})^2 / n_{2i}$$

где n_{1i} - наблюдаемое число случаев признака в i -ой ячейке частотной таблицы;
 n_{2i} – теоретическое (рассчитанное как среднеожидаемое) число случаев признака в i -ой ячейке частотной таблицы.

В качестве граничного уровня значимости для опровержения нулевой гипотезы принимали $p < 0,05$ [202].

2.4 Программа лечения детей с РеА на фоне ДСТ

В плане лечения дети, включенные в исследование, были распределены на 2 группы. В одной ($n=40$) проводилось стандартное лечение, в другой ($n=31$)

– применение комплекса методов коррекции, включающего воздействие на основные патогенетические механизмы ДСТ и микробиом.

Распределение по возрастным подгруппам составляло 21 (29,6%), в том числе 11 мальчиков и 10 девочек в возрасте 6-12 лет и 50 (70,4%) (26 и 24 соответственно) в возрасте 13-18 лет.

Лечение в контрольной группе 3 проводилось в соответствии с действующими Протоколами диагностики и лечения реактивного артрита в детском возрасте.

Подход к лечению с использованием методов коррекции исследованных патогенетических механизмов ДСТ предусматривал дополнительное применение фармацевтических методов коррекции дисплазии.

Был назначен препарат хондроитинсульфата натрия – в течение 3 месяцев. Использовали препараты магния (Магне В6, Sanofi, Франция или Магний Хелат, Эвалар, Россия) в дозировке в зависимости от возраста на протяжении 6 месяцев.

Для коррекции состояния кишечной микробиома применяли препарат Линекс (Sandoz GmbH, Германия) [203].

В препарате Линекс содержится смесь биомассы живых бактерий вида *L. acidophilus* (sp. *L. gasseri*) – не менее $4,5 \times 10^7$ КОЕ; вида *Bifidobacterium infantis* – не менее $3,0 \times 10^7$ КОЕ; вида *Enterococcus faecium* – не менее $4,5 \times 10^7$ КОЕ. Общее количество живых лиофилизированных бактерий – не менее $1,2 \times 10^8$ КОЕ на капсулу.

3 КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ ПРИ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

3.1 Сравнительная частота развития реактивного артрита при наличии и отсутствии ДСТ

На рисунках 10, 11 представлены данные анализа частоты и структуры ДСТ в сравнении между популяционной группой и детьми с РеА. Гипотезой являлось наличие превышения частоты ДСТ в группе больных, поскольку дисплазия потенциально является фактором риска поражения суставов.

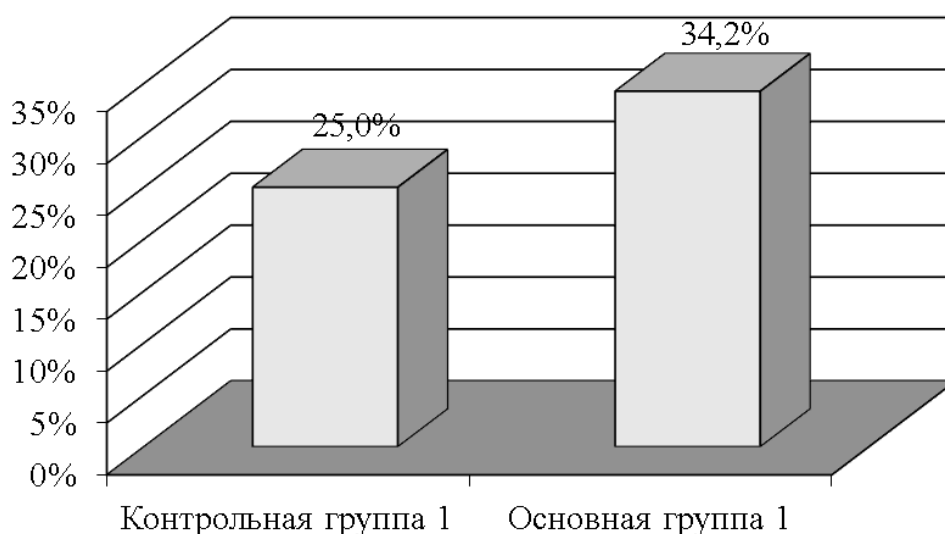
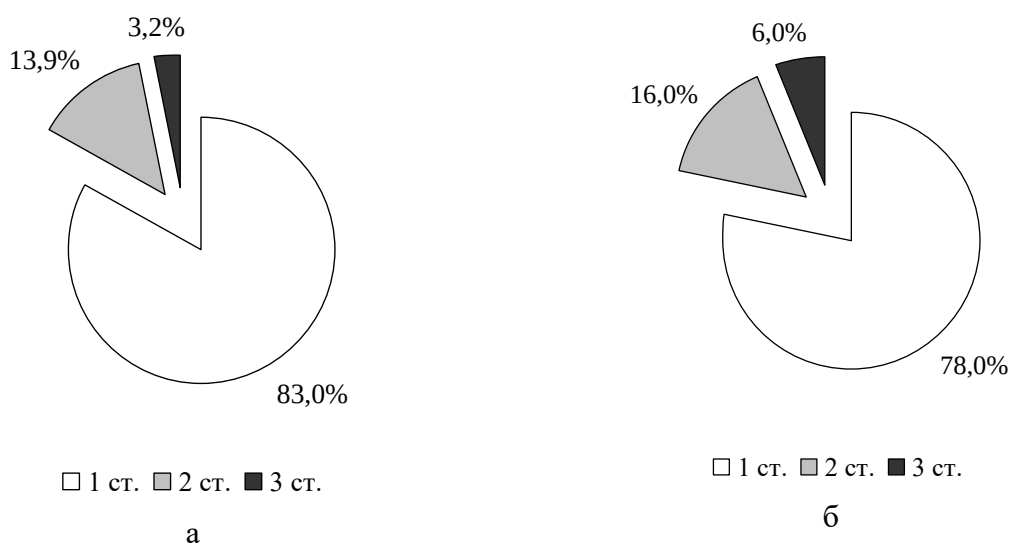


Рисунок 10 - Сравнительный анализ частоты ДСТ в группе РеА и в популяционной группе



а – контрольная группа 1; б – основная группа 1

Рисунок 11 - Сравнительная структура тяжести ДСТ среди лиц с таковой у детей с РеА и в контрольной группе

В результате анализа было выявлено значимое превышение частоты ДСТ при наличии РеА в сравнении с контрольной группой 1, соответствующей основной по возрастно-половому составу. Степень превышения составила 37,7% ($\chi^2=6,022$, $p=0,015$).

При сравнении структуры ДСТ у детей с РеА было определено небольшое превышение частоты более тяжелых степеней – по 3 ст. почти вдвое, по 2 ст. – на 15,3%, однако значимых различий между группами не было выявлено (рисунок 11).

Это, вероятно, свидетельствует о том, что для повышения риска РеА более существенным является наличие ДСТ вообще, поскольку патогенетические механизмы последней одинаковы при любой степени выраженности её проявлений.

3.2 Клиническая характеристика РеА в зависимости от наличия ДСТ

На рисунках 12, 13, 14 приведено распределение локализации поражения в общей группе, при наличии и отсутствии ДСТ [204, 205].

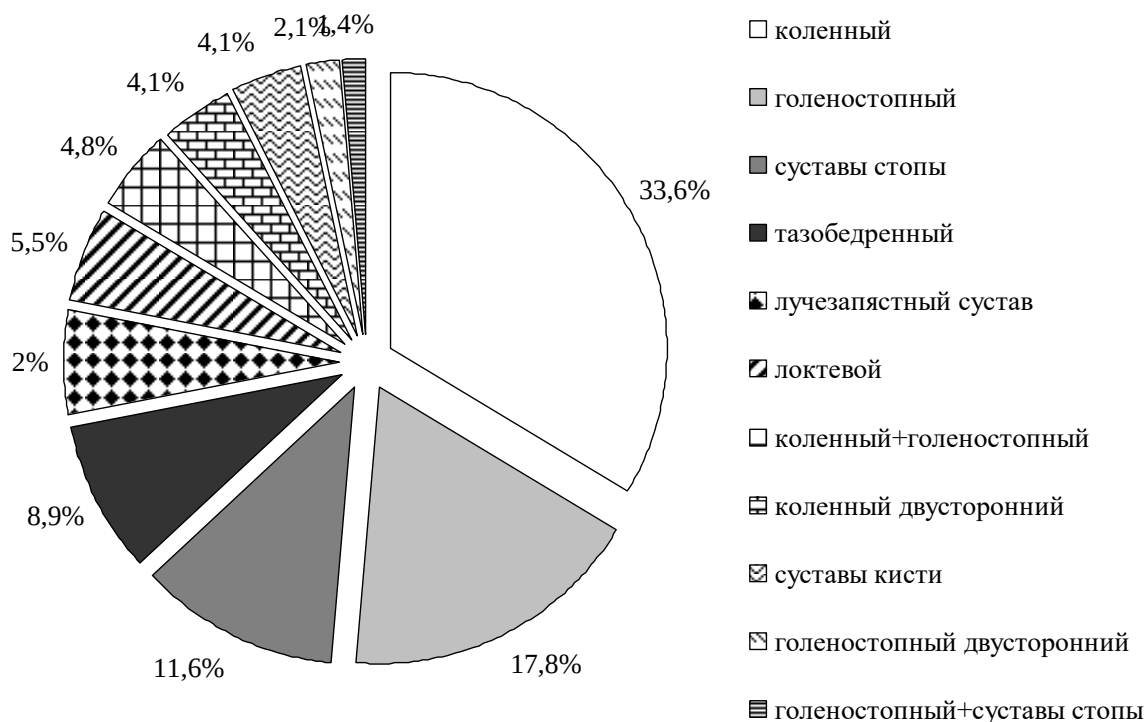


Рисунок 12 - Характеристика поражения суставов в общей группе

Как уже указано выше, у детей имело место преобладание моноартрита, наиболее часто коленного и голеностопного суставов.

Аналогичным было распределение в обеих выделенных группах. Однако заметно, что в группе детей с ДСТ реже встречался моноартрит коленного сустава (24,0% против 38,5% в группе без ДСТ, $\chi^2=3,118$, $p=0,078$). Частота остальных вариантов моноартрита была практически равной.

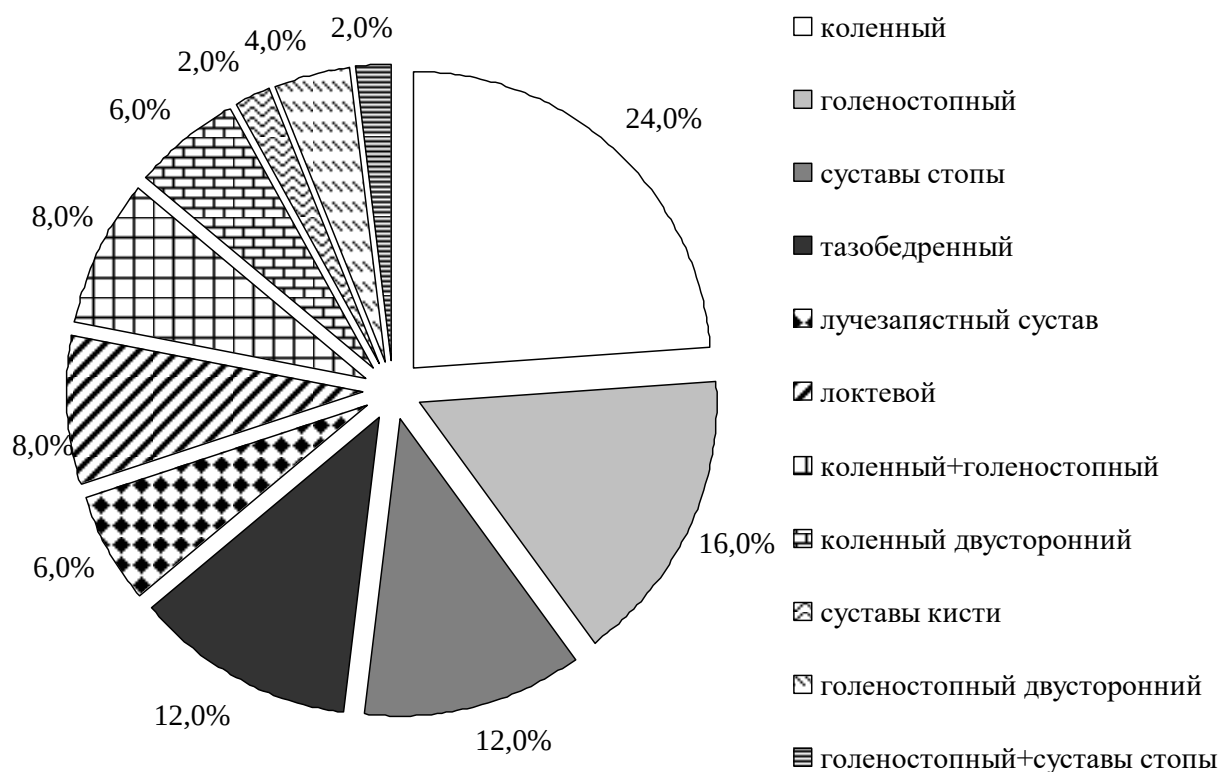


Рисунок 13 - Характеристика поражения суставов у детей с РеА на фоне ДСТ (основная группа 2)

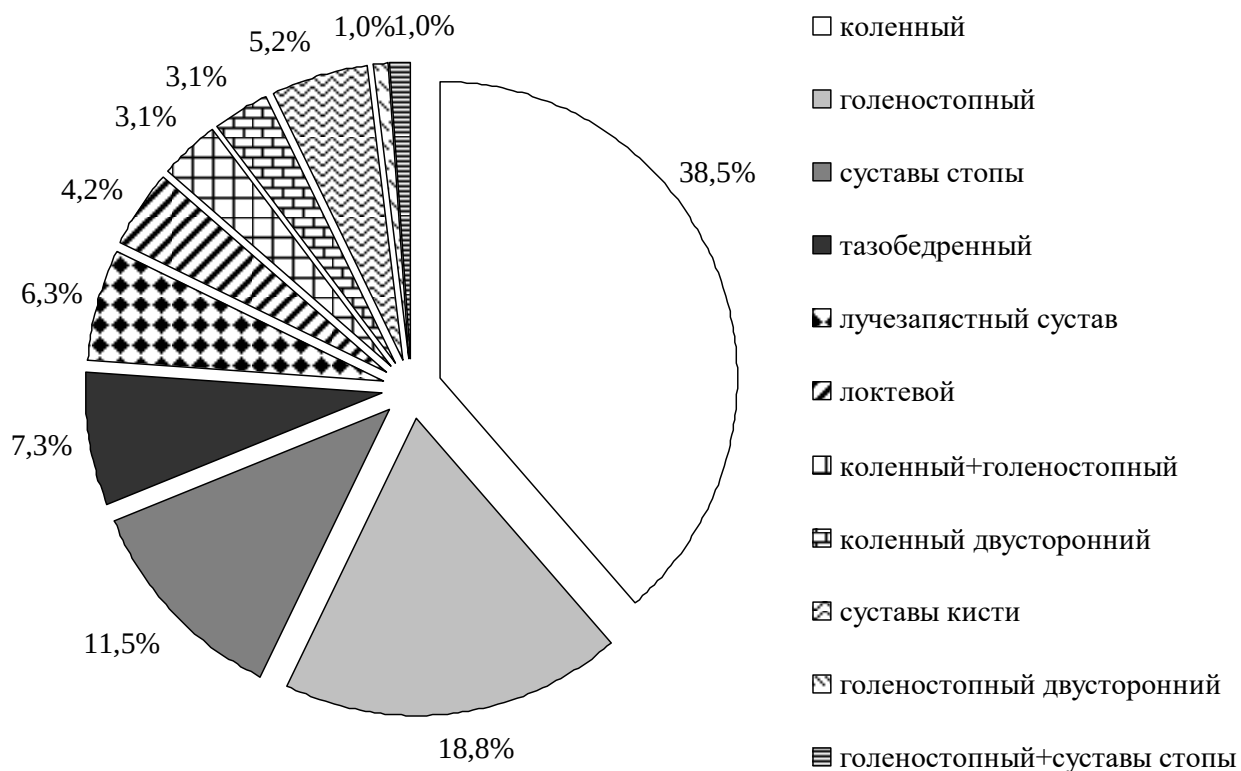


Рисунок 14 - Характеристика поражения суставов у детей с РеА без ДСТ (контрольная группа 2)

Относительное снижение частоты моноартрита коленного сустава в группе детей с ДСТ соответствовало некоторому превышению частоты олигоартрита. Число случаев последнего составило 11 (22,0%) против 13 (13,5%) в группе детей без ДСТ ($\chi^2=1,712$, $p=0,191$).

Таким образом, можно сделать заключение о том, что, несмотря на некоторое смещение частоты в сторону олигоартрита при ДСТ значимых различий по этому признаку между группами не было.

Клинические показатели течения РеА в зависимости от наличия ДСТ представлены на рисунках 15, 16, 17, 18, 19, 20.

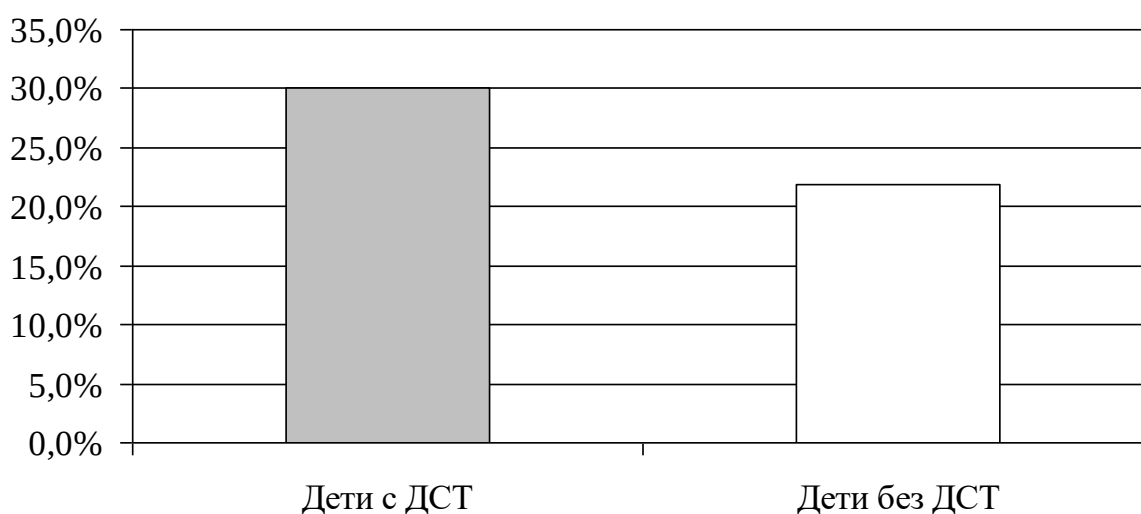


Рисунок 15 - Частота развития лихорадки у детей с РеА в зависимости от наличия ДСТ

Умеренная лихорадка на момент начала стационарного лечения детей с РеА определялась в 30,0% случаев в группе наличия ДСТ и в 21,9% - отсутствия ДСТ. Различия не были значимыми ($\chi^2=1,168$, $p=0,280$).

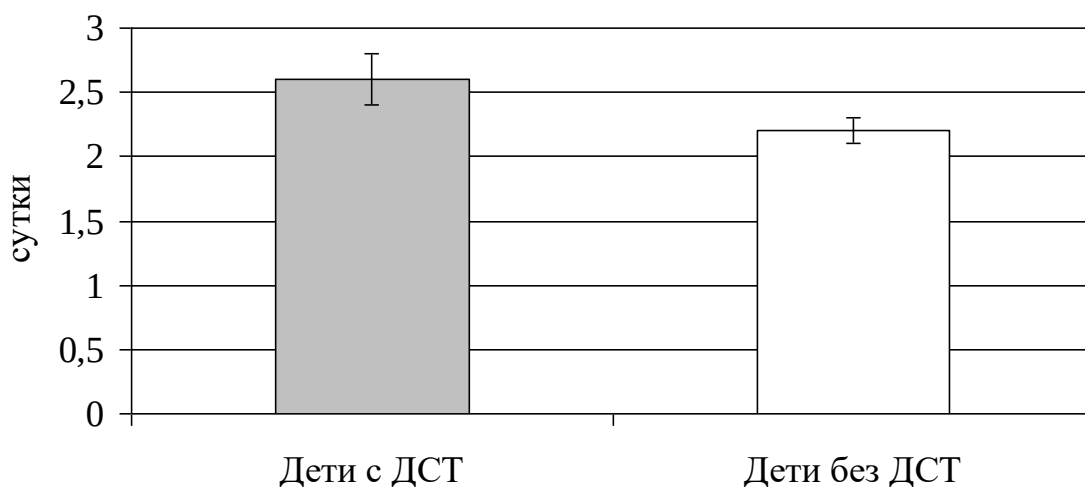


Рисунок 16 - Продолжительность лихорадки в случае ее наличия

Продолжительность лихорадки при ее наличии составила $2,6 \pm 0,2$ суток в группе с ДСТ и $2,2 \pm 0,1$ суток в контрольной группе 2 ($p > 0,05$).

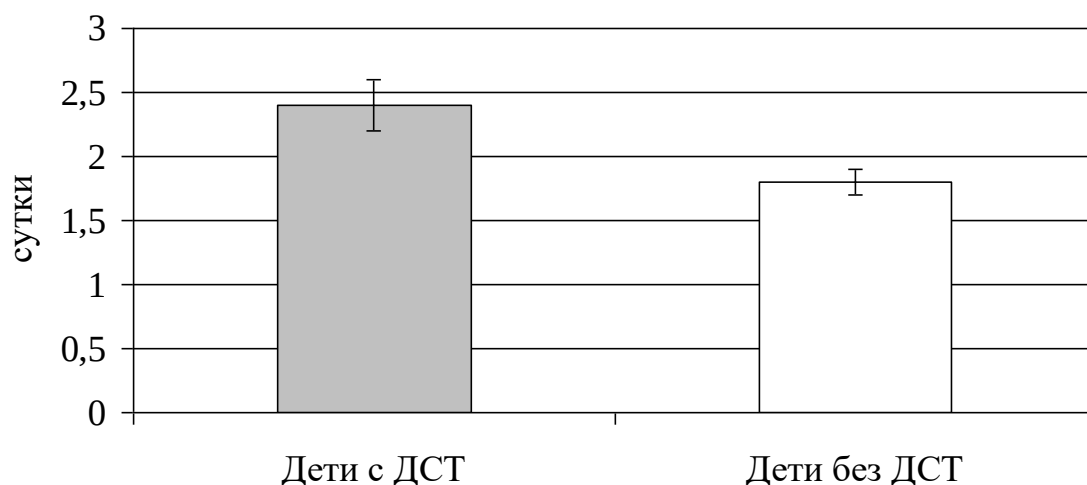


Рисунок 17 - Длительность болевого синдрома у детей с РеА в зависимости от наличия ДСТ

Суставной синдром оценивался по наличию боли и отеков.

Длительность персистирования болевого синдрома была более высокой у детей с ДСТ и составила $2,4 \pm 0,2$ суток в сравнении с $1,8 \pm 0,1$ суток ($p = 0,025$).

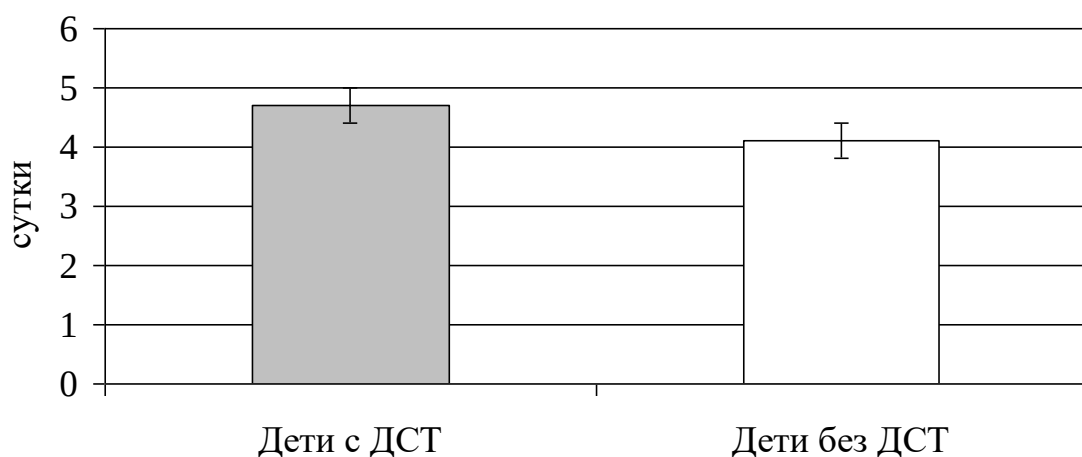


Рисунок 18 - Длительность отека у детей с РеА в зависимости от наличия ДСТ

Также несколько более продолжительным было наличие отека пораженных суставов у детей с ДСТ ($4,7 \pm 0,3$ суток против $4,1 \pm 0,3$ суток, $p > 0,05$).

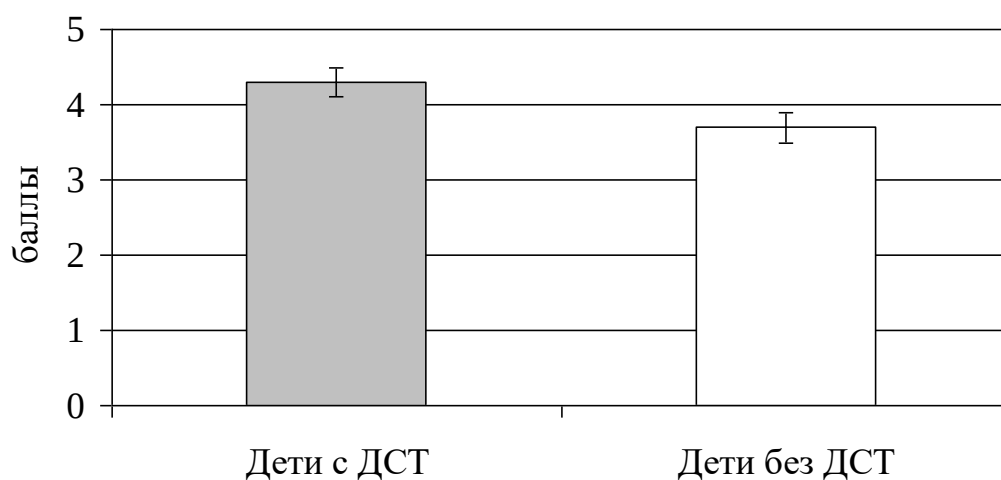


Рисунок 19 – Выраженность болевого синдрома на момент начала лечения (по ВАШ)

Анализ выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале (у детей школьного возраста) показал наличие умеренного, но значимого превышения в группе наличия ДСТ ($4,3 \pm 0,2$ баллов против $3,7 \pm 0,2$ баллов в контрольной группе 2, $p=0,038$).

При анализе лабораторных показателей (содержание СРБ в крови и ЛИИ) результаты были различны (рисунки 20, 21).

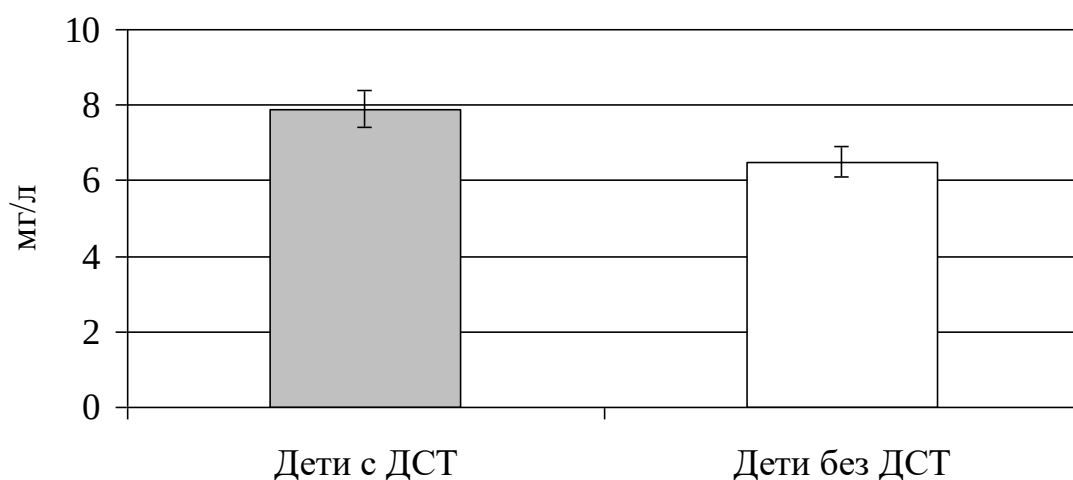


Рисунок 20 - Среднее содержание СРБ в крови детей с РеА в зависимости от наличия ДСТ

Определено значимое (на нижней границе принятого показателя) превышение показателя СРБ у детей основной группы 2 над контрольной группой 2. Средние показатели составили, соответственно, $7,9 \pm 0,5$ и $6,5 \pm 0,4$ мг/л ($p=0,035$).

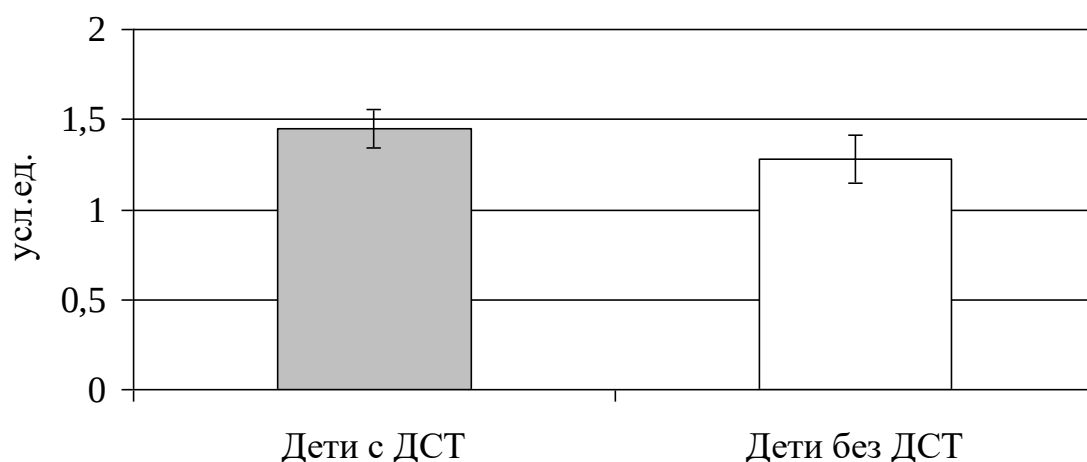


Рисунок 21 - Средние показатели ЛИИ у детей с РеА в зависимости от наличия ДСТ

Величины ЛИИ в тех же группах составляли $1,45 \pm 0,11$ и $1,28 \pm 0,13$ усл.ед. ($p > 0,05$).

Таким образом, при анализе клинико-лабораторных данных в целом были выявлены умеренные различия между группами детей с РеА на фоне ДСТ и без таковой. Статистическая значимость определялась в отношении болевого синдрома и одного из лабораторных показателей воспаления – содержания СРБ, а также некоторых цитокинов. В то же время, все показатели тяжести течения РеА на фоне ДСТ имели ту или иную степень превышения.

Далее были проанализированы данные, касающиеся компонентов развития ДСТ у детей как основной группы 2, так и соответствующей контрольной группы. К ним традиционно относят активность щелочной фосфатазы как маркера метаболизма костной ткани, содержание кальция и магния в организме, а также активность метаболита витамина D (25(OH)D).

Полученные данные представлены на рисунках 22, 23, 24, 25.

Различия между группами обследованных по активности щелочной фосфатазы оказались значимыми во всех выделенных по возрасту и полу подгруппах. У детей с ДСТ средние величины показателя были выше, чем в контрольной группе, на 65,6% ($p = 0,016$) у мальчиков в возрасте 6-12 лет на 34,1% ($p = 0,031$) – в возрасте 13-18 лет. Соответствующие различия у девочек достигали 64,0% ($p = 0,014$) и 122,9% ($p = 0,007$).

Эти результаты можно оценивать как ожидаемые, поскольку они соответствуют известному патогенезу недифференцированной ДСТ как модельного патологического состояния.

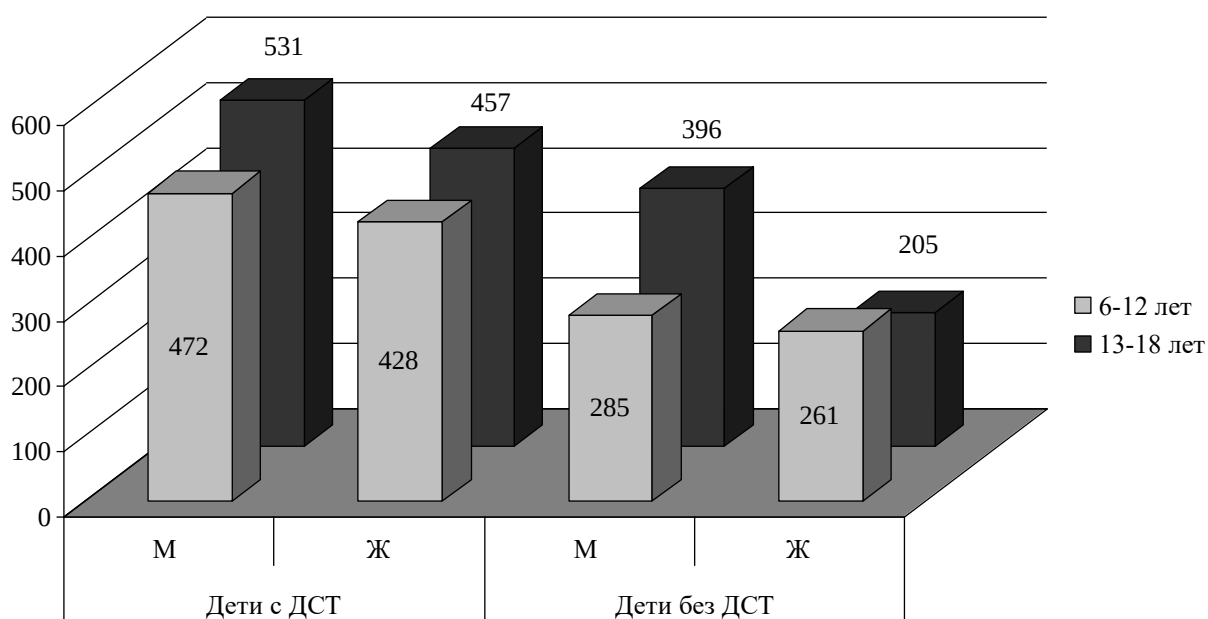


Рисунок 22 - Показатели активности щелочной фосфатазы в зависимости от группы и ее возрастного распределения

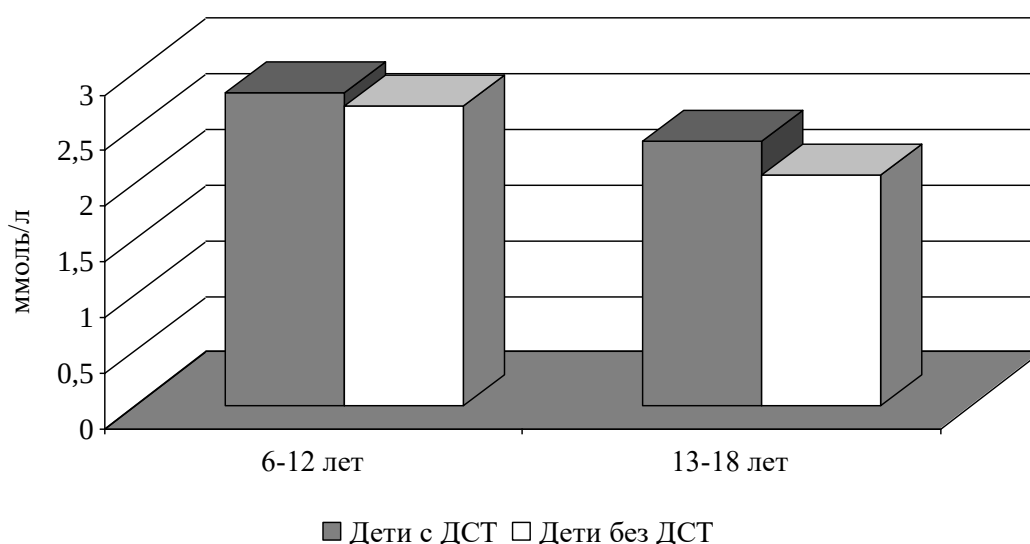


Рисунок 23 - Содержание кальция в крови в зависимости возраста и группы обследованных детей

Содержание ионизированного кальция в крови не имело значимых различий между группами. Однако нами было выявлено нехарактерное для обычного течения ДСТ незначимое превышение данного показателя над уровнем в контрольной группе 2 (на 4,5% в подгруппе 6-12 и на 15,0% - 13-18 лет). Практическим объяснением данной ситуации является применение при клиническом ведении детей с ДСТ препаратов кальция.

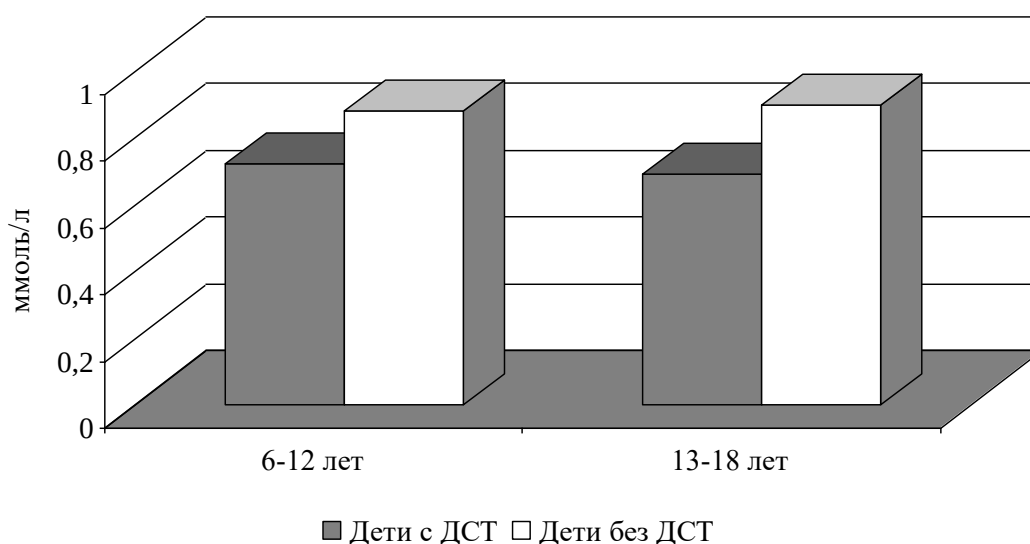


Рисунок 24 - Содержание магния в крови в зависимости возраста и группы обследованных детей

Напротив, содержание магния в крови обследованных основной группы оказалось ниже, чем в соответствующей контрольной группе. Различия составили 18,2% ($p>0,05$) в подгруппе 6-12 лет и 23,3% - 13-18 лет ($p=0,043$). Это свидетельствует о недостаточной нутритивной поддержке по данному микроэлементу, несмотря на наличие множества рекомендаций в отношении его применения.

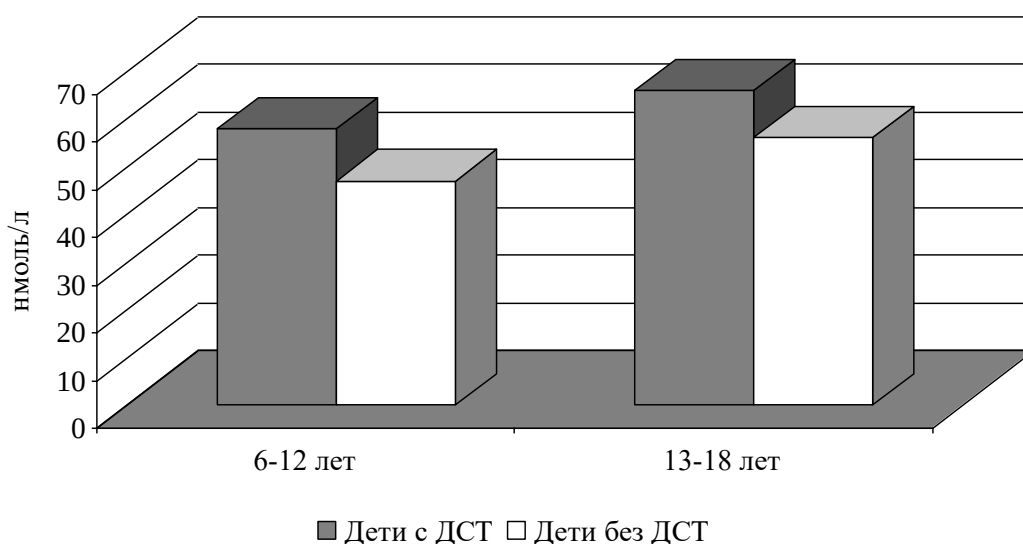


Рисунок 25 - Содержание 25(OH)D в крови в зависимости возраста и группы обследованных детей

В отношении содержания активного метаболита 25(OH)D было определено значимое превышение в основной группе над контрольной группой 2 в возрастной категории 6-12 лет (на 23,4%, $p=0,041$) и незначимое – в категории 13-18 лет (на 17,9%).

Общая оценка состояния баланса минералов и витамина D свидетельствует об относительной «перегрузке» детей с ДСТ препаратами витамина и кальция при недостаточности магния, что не может адекватно компенсировать механизмы развития дисплазии, о чем, в свою очередь, свидетельствует превышение активности щелочной фосфатазы. В то же время, не было зарегистрировано превышения концентрации кальция и витамина D выше безопасных величин.

3.3 Иммунологические показатели у детей с РеА в зависимости от наличия ДСТ

Особый интерес в плане оценки влияния на течение и исходы реактивного антрита представляет реакция регуляторной системы, выражающаяся, в частности, в изменении содержания цитокинов в крови.

В таблицах 3, 4 представлены данные о содержании некоторых цитокинов в крови у детей обследованных групп в зависимости от возраста и наличия ДСТ.

Таблица 3 - Содержание некоторых цитокинов в крови у детей с РеА в возрасте 6-12 лет

Показатель	Референсные значения	Основная группа 2, n=71			Контрольная группа 2, n=75			Н	Р
		Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75		
IL-1 β , пг/мл	1,4 (1,1;2,1)	2,3	2,8	3,4	1,7	2,2	2,6	4,950	0,041
IL-4, пг/мл	1,5 (1,0;2,3)	1,3	2,1	2,8	1,2	1,9	2,5	2,328	>0,05
IL-6, пг/мл	2,8 (1,5;3,9)	4,1	5,7	6,9	3,0	4,2	5,5	5,692	0,035
IL-10, пг/мл	7,7 (4,8;10,5)	7,3	9,1	12,5	6,8	8,2	10,0	2,741	>0,05
IL-17, пг/мл	3,0 (2,1;4,0)	1,5	1,9	2,4	2,3	2,9	3,6	6,712	0,015
IL-18, пг/мл	7,5 (5,8;10,2)	12,9	17,3	23,0	9,9	12,8	16,2	6,282	0,028

Таблица 4 - Содержание некоторых цитокинов в крови у детей с РеА в возрасте 13-18 лет

Показатель	Референсные значения	Основная группа 2, n=71			Контрольная группа 2, n=75			Н	Р
		Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75		
IL-1 β , пг/мл	1,9 (1,6;2,5)	2,6	3,5	4,4	2,1	3,3	4,1	1,157	>0,05
IL-4, пг/мл	2,2 (1,8;2,8)	2,3	3,1	4,0	2,0	2,8	3,5	2,215	>0,05
IL-6, пг/мл	3,7 (2,4;4,8)	4,5	5,7	7,1	4,1	5,3	6,4	3,022	>0,05
IL-10, пг/мл	9,3 (6,6;12,7)	6,8	9,5	13,3	6,3	9,1	11,9	2,645	>0,05
IL-17, пг/мл	4,3 (3,0;5,5)	1,7	2,2	3,0	2,8	3,7	4,7	7,028	0,011
IL-18, пг/мл	10,7 (7,8;15,4)	17,6	24,8	30,5	11,2	16,0	20,8	6,493	0,019

При анализе содержания некоторых цитокинов в периферической крови в обеих группах было выявлено превышение большинства из них над референсными значениями (за исключением IL-17 в обеих возрастных категориях обследованных детей).

При осуществлении сравнения между группами детей с РеА определены следующие особенности их в зависимости от наличия ДСТ. В возрасте 6-12 лет содержание IL-1 β при наличии ДСТ превышало показатель контрольной группы 2 на 27,3% (p=0,041). Не было существенных различий между группами по концентрации IL-4 и IL-10, с наличием в обоих случаях тенденции к превышению при ДСТ. Значимое превышение в группе с ДСТ было определено по IL-6 (на 35,7%, p=0,035). Напротив, содержание IL-17 в основной группе 1 было существенно ниже (на 34,5%, p=0,015). Превышение было выявлено при наличии ДСТ по концентрации IL-18 (на 35,2%, p=0,028).

У детей старшей возрастной категории не было определено значимых различий между группами по содержанию в крови IL-1 β , IL-4, IL-6 и IL-10, причем во всех случаях, как и в младшем возрасте, имела тенденция к превышению показателей при наличии ДСТ. Однако по содержанию IL-17 и IL-18 различия между группами были более выраженными. В первом случае было выявлено более низкое значение при ДСТ (на 40,5%, p=0,011), во втором – превышение на 55,0% (p=0,019).

В целом в обеих группах прослеживается одинаковая тенденция к превышению общей цитокиновой нагрузки и провоспалительному эффекту у детей с ДСТ, на фоне которого развился РеА.

Таблица 5 - Показатели фагоцитарного иммунитета у детей с РеА в возрасте 6-12 лет

Показатель	Референсные значения	Основная группа 2, n=71			Контрольная группа 2, n=75			Н	Р
		Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75		
Фагоцитоз, %	41 (33;48)	50	56	62	47	51	57		>0,05
ФЧ-1, у.е.	6,8 (5,5;7,9)	7,1	7,9	8,8	6,5	7,2	7,8		0,048
ФЧ-2, у.е.	1,3 (0,9;1,7)	3,0	3,5	3,9	2,0	2,4	2,9		0,008
ФЧ2/ФЧ1	0,18 (0,13;0,22)	0,40	0,46	0,53	0,27	0,32	0,38		0,003
НСТ, спонт., у.е.	28 (22;33)	36	40	45	27	33	39		0,032
НСТ, стим., у.е.	41 (34;49)	49	55	62	42	48	53		0,037

Таблица 6 - Показатели фагоцитарного иммунитета у детей с РеА в возрасте 13-18 лет

Показатель	Референсные значения	Основная группа 2, n=71			Контрольная группа 2, n=75			Н	Р
		Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75		
Фагоцитоз, %	45 (35;52)	54	61	69	47	53	60		0,041
ФЧ-1, у.е.	6,5 (5,4;7,7)	7,7	8,4	9,0	6,9	7,6	8,2		0,037
ФЧ-2, у.е.	1,2 (0,8;1,5)	3,2	4,0	4,7	2,1	2,5	3,0		0,012
ФЧ2/ФЧ1	0,17 (0,13;0,20)	0,39	0,47	0,53	0,24	0,31	0,37		0,005
НСТ, спонт., у.е.	31 (25;37)	40	44	49	33	38	43		0,040
НСТ, стим., у.е.	49 (41;55)	53	60	68	45	50	56		0,034

В таблицах 5 и 6 показаны результаты исследования фагоцитарного звена системы иммунитета, играющего большую роль в развитии воспалительных заболеваний.

При проведенном сравнении с референсными показателями было выявлено существенное их превышение в обеих группах и в обеих возрастных категориях, что связано с активным воспалительным процессом.

Не было значимых различий между группами с ДСТ и без ДСТ в младшей возрастной категории только по одному параметру – уровню фагоцитоза. ФЧ1 при наличии ДСТ имело превышение на 9,7% ($p=0,048$). В большей степени различия наблюдались по ФЧ2 (на 45,8%, $p=0,008$) и соотношению ФЧ2/ФЧ1 (на 43,8%, $p=0,003$). Степень превышения в той же группе по величине спонтанного НСТ-теста составила 21,2% ($p=0,032$), а стимулированного – 14,6% ($p=0,037$).

В старшей возрастной категории нами были выявлены значимые различия между группами детей с РеА по всем исследованным показателям, так, уровень фагоцитоза в группе с ДСТ превосходил показатель контрольной группы 2 на 15,1% ($p=0,041$), ФЧ-1 – на 10,5% ($p=0,037$), ФЧ-2 – на 60,0% ($p=0,012$). Различия по соотношению ФЧ-2/ФЧ-1 составили 51,6% ($p=0,005$). Также отмечалось и превышение уровня НСТ-теста (спонтанного на 15,8%, $p=0,040$, стимулированного – на 20,0% ($p=0,034$)).

3.4 Показатели микробиома у детей с реактивным артритом

В таблицах 7, 8, 9, 10, 11 представлены особенности микробиома организма в зависимости от ее основных составляющих, возраста детей и их клинического статуса [206-211].

Таблица 7 – Показатели содержания резидентных микроорганизмов в кишечнике детей в зависимости от возраста и наличия РеА

Компонент микробиома	6-12 лет				13-18 лет			
	РеА		нет РеА		РеА		нет РеА	
	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Actinomyces spp	28	12	25	14	20	7	24	5
Actinomyces viscosus	514	86	622	52	528	122	714	141
Alcaligenes spp	41	7	53	10	31	9	56	11
Bifidobacterium spp	2455	603	2720	548	3247	920	3699	1054
Clostridium coccoides	16	12	13	5	29	10	33	8
Clostridium propionicum	70	26	81	21	80	15	131	22
Clostridium perfringens	31	5	25	6	65	10	78	12
Clostridium ramosum	1983	228	2145	207	1438	631	2005	699
Clostridium tetani	425	38	492	51	405	67	492	71
Corineform CDC-group XX	37	6	41	5	47	6	79	10
Eggerthella lenta	225	90	238	61	205	48	311	52
Eubacterium spp	4815	1032	5066	717	5208	821	6137	715
Fusobacterium/Haemophylus	0	0	3	2	6	2	5	2
Lactobacillus spp	2115	328	2382	405	2069	703	2218	429

Продолжение таблицы 7

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Lactococcus</i> spp	257	43	612	56	518	332	715	127
<i>Nocardia asteroides</i>	388	59	471	62	811	120	899	155
<i>Prevotella</i> spp	11	7	36	8	9	4	25	10
<i>Propionibacterium acnes</i>	24	9	29	5	17	5	26	7
<i>Propionibacterium freudenreichii</i>	1355	417	1423	490	1332	406	2078	515
<i>Propionibacterium jensenii</i>	57	11	66	14	73	20	106	31
<i>Pseudonocardia</i> spp	20	6	31	8	11	6	19	7
<i>Rhodococcus</i> spp	46	12	79	15	38	5	77	11
<i>Ruminococcus</i> spp	472	96	580	84	475	49	469	56
<i>Staphylococcus</i> spp	388	73	441	66	328	60	441	66
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	31	8	35	4	69	30	74	19
<i>Streptococcus mutans</i> (анаэробный)	231	38	225	33	156	28	169	30
<i>Streptomyces</i> spp	89	8	85	10	125	18	171	29
Общая бактериальная нагрузка	16124	1043	18019	977	17340	1135	21251	1408
Примечание – Курсивом выделены пары значений с наличием значимых различий								

Содержание большинства видов резидентных микроорганизмов не имело существенных различий, связанных с наличием реактивного артрита.

В возрастной категории 6-12 лет было выявлено значимое превышение *Lactococcus* spp, *Prevotella* spp, *Rhodococcus* spp в группе сравнения. Учитывая то, что оценочное число этих микроорганизмов и их роль в микробиоме тонкой кишки невелики, данная возрастная категория не имела существенной зависимости рисков РеА от состояния микробиома.

В возрастной категории 13-18 лет имели место более частые и выраженные различия между исследованными группами практически здоровых детей и пациентов с РеА. Значимые различия выявлены по 6 штаммам микроорганизмов (*Clostridium propionicum*, *Corineform* CDC-group, *Eggerthella lenta*, *Prevotella* spp, *Rhodococcus* spp и *Streptomyces* spp). Но более существенными являются различия по общему числу микроорганизмов данной категории, которые составили 22,6% в сторону превышения в группе сравнения ($p=0,012$).

Таблица 8 - Показатели содержания транзиторных микроорганизмов в кишечнике детей в зависимости от возраста и наличия РеА

Компонент микробиома	6-12 лет				13-18 лет			
	РеА		нет РеА		РеА		нет РеА	
	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Bacillus cereus</i>	5	4	0	0	2	1	0	0
<i>Bacteroides fragilis</i>	1	1	1	1	1	1	0	0
<i>Bacteroides hypermegas</i>	3	2	0	0	0	0	0	0
<i>Clostridium difficile</i>	0	0	0	0	0	0	0	0

Продолжение таблицы 8

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Campylobacter mucosalis</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Clostridium hystolyticum</i>	14	5	2	1	4	2	5	2
<i>Enterococcus</i> spp	1	1	0	0	2	1	1	1
<i>Flavobacterium</i> spp	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Helicobacter pylori</i>	2	1	0	0	3	2	1	1
<i>Kingella</i> spp	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Acinetobacter</i> spp	0	0	0	0	1	1	0	0
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 17642	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 18623	1	1	0	0	29	7	3	1
<i>Porphyromonas</i> spp	0	0	0	0	1	1	0	0
<i>Prevotella ruminicola</i>	2	1	0	0	1	1	0	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Streptococcus</i> spp	105	28	33	10	2	1	2	1
сем. Enterobacteriaceae (E.coli и пр).	0	0	0	0	2	1	0	0
Общая бактериальная нагрузка	134	22	36	10	48	13	12	6
Примечание – Курсивом выделены пары значений с наличием значимых различий								

Содержание транзиторных микроорганизмов у обследованных детей было невысоким. Значимые различия между группами были выявлены только по одному штамму и в одной возрастной категории. Имелось превышение выявленной нагрузки *Streptococcus* spp при наличии реактивного артрита у детей в возрасте 6-12 лет. В то же время, отмечалось значимое превышение общей нагрузки транзиторными организмами в обеих возрастных группах обследованных с РеА (3,72 раз в категории 7-12 лет, $p=0,007$ и 4,0 раза – в категории 13-18 лет ($p=0,036$).

Таблица 9 - Показатели содержания микроскопических грибов у детей в зависимости от возраста и наличия РеА

Компонент микробиома	6-12 лет				13-18 лет			
	РеА		нет РеА		РеА		нет РеА	
	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q
<i>Candida</i> spp	712	105	608	69	477	91	305	78
<i>Aspergillus</i> spp	158	40	103	21	199	76	160	55
<i>Micromycetes</i> spp (кампестерол)	1477	345	1202	279	1073	207	499	148
<i>Micromycetes</i> spp (ситостерол)	878	116	417	75	1251	287	794	225
Общая нагрузка	3225	425	2330	307	3000	321	1758	229
Примечание – Курсивом выделены пары значений с наличием значимых различий								

Нагрузка грибковыми компонентами микробиома при наличии реактивного артрита превышал показатели группы сравнения. В частности, для возрастной категории 6-12 лет значимые различия были определены для штамма *Micromycetes* spp (2,1 раза, $p=0,029$). С другой стороны, общая нагрузка исследованными грибковыми компонентами микробиома в группе реактивного артрита не превышала показатель группы сравнения. В старшей возрастной

категории различия были более существенными. В частности, значимое превышение при наличии РеА выявлено в отношении содержания *Candida spp* и *Micromycetes spp* по кампостеролу. Кроме того, значимые различия были определены по общему значению показателя (на 70,6% в сторону превышения в группе детей с РеА, $p=0,004$).

Таблица 10 - Показатели содержания вирусов у детей в зависимости от возраста и наличия РеА

Компонент микробиома	6-12 лет				13-18 лет			
	РеА		нет РеА		РеА		нет РеА	
	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q
Herpes simplex	1490	382	1156	251	942	295	650	149
Вирус Эпштейна-Барр	58	19	33	14	188	47	131	52
Цитомегаловирус.	1072	371	692	202	212	70	190	65
Общая бактериальная нагрузка	2620	215	1881	147	1342	250	971	193

Не было выявлено существенных различий в отношении содержания вирусов у обследованных детей данных групп. Имелись незначимые тенденции к превышению показателей при наличии реактивного артрита, не достигающие степени значимости ни по отдельным компонентам, ни по сумме вирусных компонентов.

Таблица 11 - Показатели содержания не встречающихся в норме микроорганизмов в кишечнике детей в зависимости от возраста и наличия РеА

Компонент микробиома	6-12 лет				13-18 лет			
	РеА		нет РеА		РеА		нет РеА	
	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q
<i>Bacillus megaterium</i>	1	1	0	0	0	0	0	0
<i>Bacteroides hypermegas</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Campylobacter mucosalis</i>	0	0	0	0	38	18	0	0
<i>Chlamidia trachomatis</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Enterococcus spp</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Flavobacterium spp</i>	2	1	0	0	24	11	0	0
<i>Mycobacterium spp</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Porphyromonas spp</i>	0	0	0	0	0	0	6	6
<i>Propionibacterium spp</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1	1	0	0	0	0	0	0
<i>Streptomyces farmamarensis</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
Общая бактериальная нагрузка	4	2	0	0	62	22	6	6
Примечание – Курсивом выделены пары значений с наличием значимых различий								

Невысокими были показатели выявляемости и нагрузки в отношении не встречающихся в норме микроорганизмов. Значимые различия были определены по одному виду и в одной возрастной категории (*Flavobacterium spp*, 13-18 лет). Кроме того, имелись существенные различия по суммарному

показателю в той же возрастной категории. Более чем 10-кратное превышение в группе РеА определило степень значимости $p=0,017$).

Данные о содержании в крови плазмалогена представлены на рисунке 26, а эндотоксина – на рисунке 27.

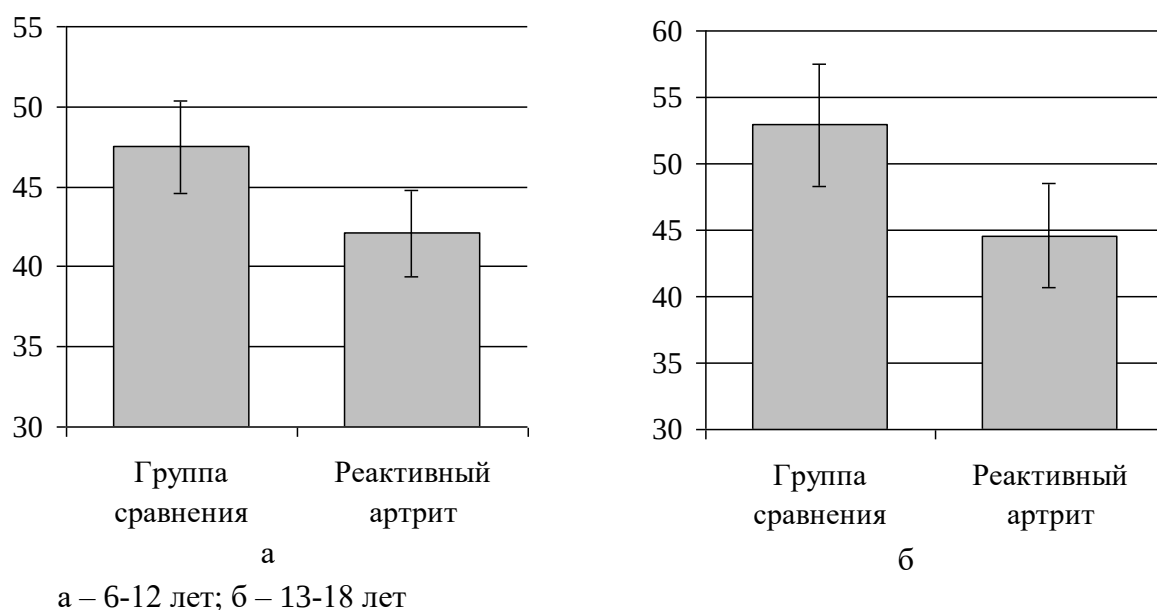


Рисунок 26 – Содержание плазмалогена в зависимости от возраста и наличия РеА

Содержание плазмалогена у обследованных детей имело только тенденции к изменениям, но не значимые различия. Так, данный показатель в группе детей младшего возраста был при РеА ниже на 11,4%, чем в группе без такового, а в старшей возрастной группе – на 15,7%.

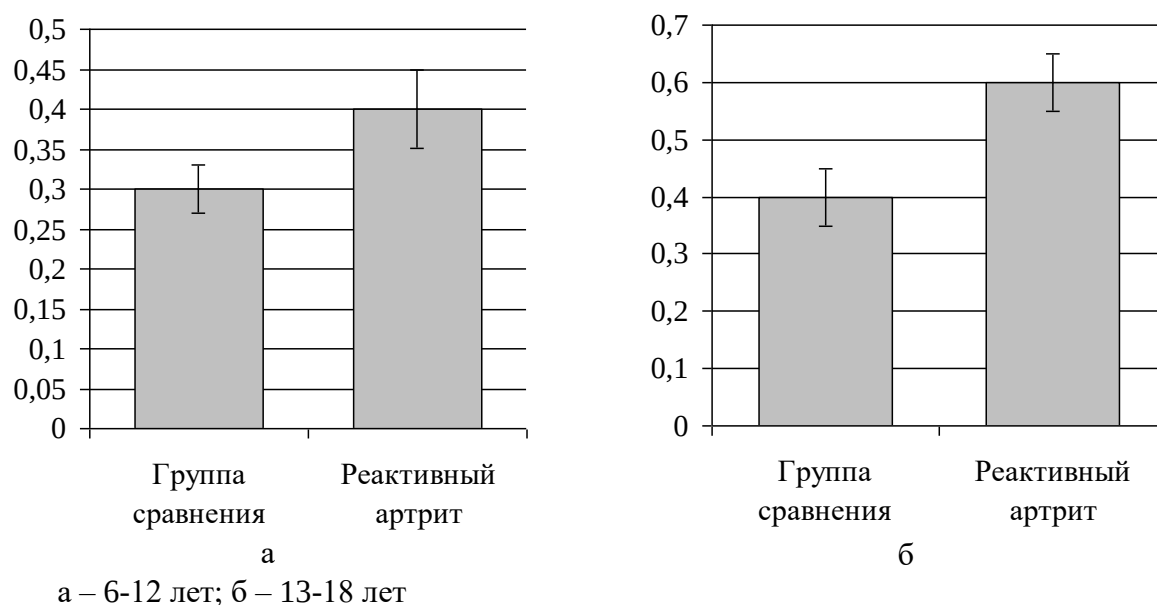


Рисунок 27 – Содержание эндотоксина в зависимости от возраста и наличия РеА

Показатель эндотоксина в младшей возрастной категории значимо не различался между группами обследованных детей, тенденция к его превышению составила 33,3% при РеА. В старшей возрастной категории различия были значимыми, в численном виде составили 49,7% ($p=0,029$).

В таблицах 12, 13, 14, 15, 16 представлены данные о показателях состояния микробиома у детей с сочетанием РеА и ДСТ в сравнении с РеА без ДСТ.

В возрастной категории 6-12 лет значимое превышение в группе сравнения (при отсутствии ДСТ) было выявлено по 6 видам микроорганизмов: Corineform CDC-group, Lactobacillus spp, Nocardia asteroides, Rhodococcus spp, Ruminococcus spp, Staphylococcus spp. В то же время, по интегрированному показателю значимых различий между группами не было.

Значимые различия аналогичной направленности были определены в возрастной категории 13-18 лет по: Actinomyces viscosus; Eubacterium spp; Lactococcus spp; Rhodococcus spp; Streptomyces spp. Из них только один вид (Eubacterium spp) относится к наиболее широко представленным в тонкой кишке. Однако, суммарный показатель также имел превышение по данной категории микроорганизмов при отсутствии ДСТ. Различия составили 23,7% ($p=0,018$).

Таблица 12 - Показатели содержания резидентных микроорганизмов в кишечнике детей с РеА в зависимости от возраста и наличия ДСТ

Компонент микробиома	6-12 лет				13-18 лет			
	РеА с ДСТ		нет ДСТ		РеА с ДСТ		нет ДСТ	
	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Actinomyces spp	29	14	27	17	15	6	22	5
Actinomyces viscosus	492	91	531	49	395	100	585	127
Alcaligenes spp	45	8	38	8	36	11	29	6
Bifidobacterium spp	2311	624	2563	568	2741	854	3463	1085
Clostridium coccoides	9	7	21	9	20	8	33	9
Clostridium propionicum	80	63	75	67	64	13	87	16
Clostridium perfringens	33	6	30	8	69	12	63	11
Clostridium ramosum	1628	206	2249	239	1322	638	1487	570
Clostridium tetani	439	43	415	47	376	68	417	66
Corineform CDC-group XX	24	3	55	10	38	5	51	7
Eggerthella lenta	201	88	243	69	174	45	218	40
Eubacterium spp	4316	1018	5189	808	4255	738	5614	720
Fusobacterium/Haemophilus	0	0	0	0	5	2	6	3
Lactobacillus spp	1735	296	2400	349	1833	685	2170	462
Lactococcus spp	309	57	218	22	429	102	556	109
Nocardia asteroides	461	67	291	49	835	136	801	152
Prevotella spp	8	6	13	3	7	3	10	4
Propionibacterium acnes	17	7	29	6	20	6	16	5
Propionibacterium freudenreichii	1055	357	1580	598	1146	384	1411	385
Propionibacterium jensenii	62	13	53	12	59	18	79	25

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Pseudonocardia</i> spp	11	4	27	8	15	9	9	4
<i>Rhodococcus</i> spp	17	5	68	14	27	4	43	7
<i>Ruminococcus</i> spp	325	73	582	93	404	46	505	66
<i>Staphylococcus</i> spp	241	50	498	82	309	62	336	55
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	25	7	36	4	77	37	66	19
<i>Streptococcus mutans</i> (анаэробный)	189	34	263	42	112	22	175	34
<i>Streptomyces</i> spp	131	13	58	7	82	13	143	27
Общая бактериальная нагрузка	14193	1171	17552	1324	14865	997	18395	1200
Примечание – Курсивом выделены пары значений с наличием значимых различий								

Таблица 13 - Показатели содержания транзитных микроорганизмов в кишечнике детей с РеА в зависимости от возраста и наличия ДСТ

Компонент микробиома	6-12 лет				13-18 лет			
	РеА с ДСТ		нет ДСТ		РеА с ДСТ		нет ДСТ	
	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q
<i>Bacillus cereus</i>	12	11	0	0	3	2	2	1
<i>Bacteroides fragilis</i>	2	2	0	0	3	3	0	0
<i>Bacteroides hypermegas</i>	1	1	5	0	0	0	0	0
<i>Clostridium difficile</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Campylobacter mucosalis</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Clostridium hystolyticum</i>	19	7	10	6	13	7	0	0
<i>Enterococcus</i> spp	2	2	0	0	5	3	1	1
<i>Flavobacterium</i> spp	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Helicobacter pylori</i>	2	1	2	0	5	4	2	2
<i>Kingella</i> spp	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Acinetobacter</i> spp	0	0	0	0	3	3	0	0
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 17642	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> 18623	1	1	1	0	55	15	18	7
<i>Porphyromonas</i> spp	0	0	0	0	3	3	0	0
<i>Prevotella ruminicola</i>	4	2	1	1	0	0	1	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Streptococcus</i> spp	128	38	88	29	3	2	2	1
сем. <i>Enterobacteriaceae</i> (<i>E.coli</i> и пр).	0	0	0	0	1	1	2	1
Общая нагрузка	171	24	107	16	94	20	28	9
Примечание – Курсивом выделены пары значений с наличием значимых различий								

По содержанию транзитных микроорганизмов различия между группами были минимальными. Следует указать на наличие статистической значимости суммарного показателя в обеих возрастных категориях (превышение при наличии ДСТ на 59,8% у детей 7-12 и на 235,7% - 13-18, лет $p=0,037$ и $p=0,029$ соответственно).

Таблица 14 - Показатели содержания микроскопических грибов у детей с РеА в зависимости от возраста и наличия ДСТ

Компонент микробиома	6-12 лет				13-18 лет			
	РеА с ДСТ		нет ДСТ		РеА с ДСТ		нет ДСТ	
	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q
<i>Candida spp</i>	918	149	558	70	523	146	457	244
<i>Aspergillus spp</i>	189	53	135	30	158	66	216	82
<i>Micromycetes spp</i> (кампестерол)	<i>1945</i>	<i>400</i>	<i>1126</i>	<i>287</i>	985	310	1111	362
<i>Micromycetes spp</i> (ситостерол)	802	117	935	185	1377	347	1197	373
Общая нагрузка	3854	376	2754	290	3043	296	2981	247
Примечание – Курсивом выделены пары значений с наличием значимых различий								

Минимальные различия определялись при сравнении групп детей с РеА в зависимости от наличия ДСТ по содержанию микроскопических грибов. Только по одному штамму было выявлено превышение при развитии РеА на фоне ДСТ (*Micromycetes spp* (кампестерол)) в возрастной категории 6-12 лет.

Таблица 15 - Показатели содержания вирусов у детей с РеА в зависимости от возраста и наличия ДСТ

Компонент микробиома	6-12 лет				13-18 лет			
	РеА с ДСТ		нет ДСТ		РеА с ДСТ		нет ДСТ	
	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q
<i>Herpes simplex</i>	1875	529	1201	287	1151	396	853	215
Вирус Эпштейна-Барр	79	28	42	20	194	53	185	81
Цитомегаловирус	1258	479	933	299	198	72	218	82
Общая нагрузка	<i>3212</i>	<i>350</i>	<i>2176</i>	<i>184</i>	1543	206	1256	173
Примечание – Курсивом выделены пары значений с наличием значимых различий								

Общая вирусная нагрузка по вариантам, преимущественно обитающим в тонкой кишке, была превышена при наличии ДСТ в возрастной категории 7-12 лет (на 47,5%, $p=0,015$).

Таблица 16 - Показатели содержания не встречающихся в норме микроорганизмов в кишечнике детей с РеА в зависимости от возраста и наличия ДСТ

Компонент микробиома	6-12 лет				13-18 лет			
	РеА с ДСТ		нет ДСТ		РеА с ДСТ		нет ДСТ	
	Me	Q	Me	Q	Me	Q	Me	Q
1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Bacillus megaterium</i>	2	1	0	0	0	0	0	0
<i>Bacteroides hypermegas</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Campylobacter mucosalis</i>	0	0	0	0	127	92	0	0
<i>Chlamidia trachomatis</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Enterococcus spp</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Flavobacterium spp</i>	2	1	2	1	41	21	17	0

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4	5	6	7	8	9
<i>Mycobacterium spp</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Porphyromonas spp</i>	0	0	6	2	0	0	0	0
<i>Propionibacterium spp</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	2	0	0	0	0	0	0
<i>Streptomyces farmamarensis</i>	0	0	0	0	0	0	0	0
Общая нагрузка	6	4	8	3	168	70	17	0
Примечание – Курсивом выделены пары значений с наличием значимых различий								

По числу не встречающихся в норме микроорганизмов были определены значимые различия в отношении одного вида (*Flavobacterium spp*) и суммарного показателя в возрастной категории 13-18 лет (на 141,0% и 888,2%, $p=0,042$, $p=0,007$ соответственно) в сторону превышения у детей с сопутствующим ДСТ.

На рисунках 28, 29 представлены интегральные показатели влияния микробиома на организм – плазмалоген и эндотоксин у детей с РеА в зависимости от наличия ДСТ.

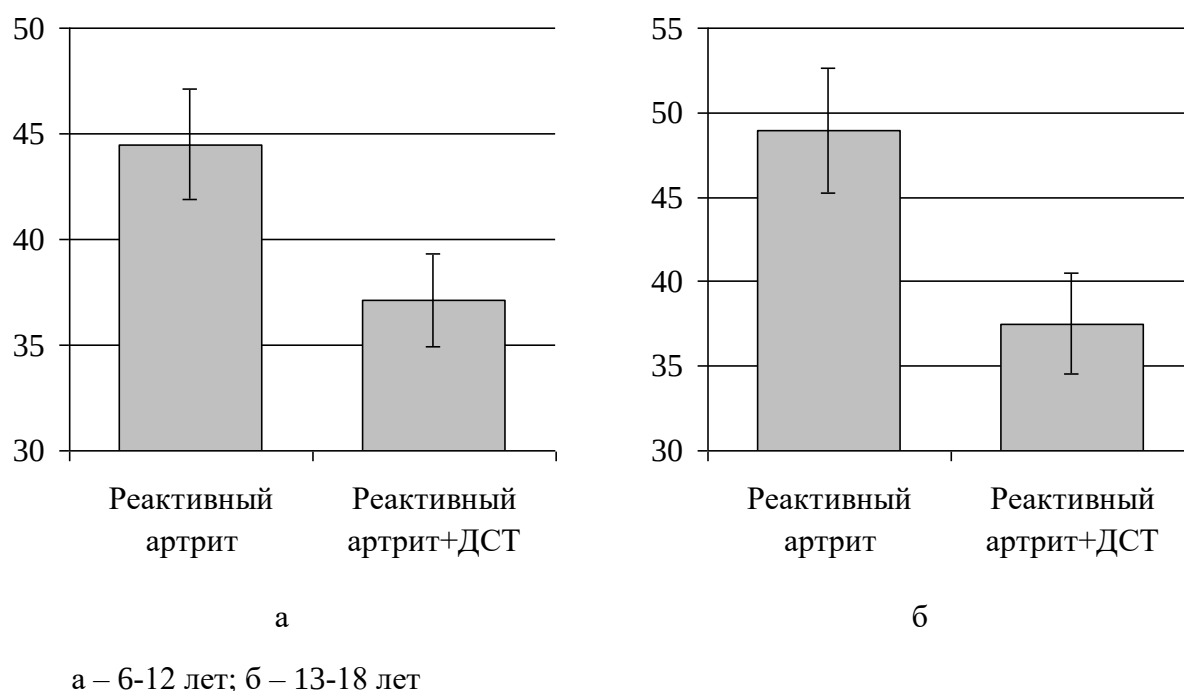
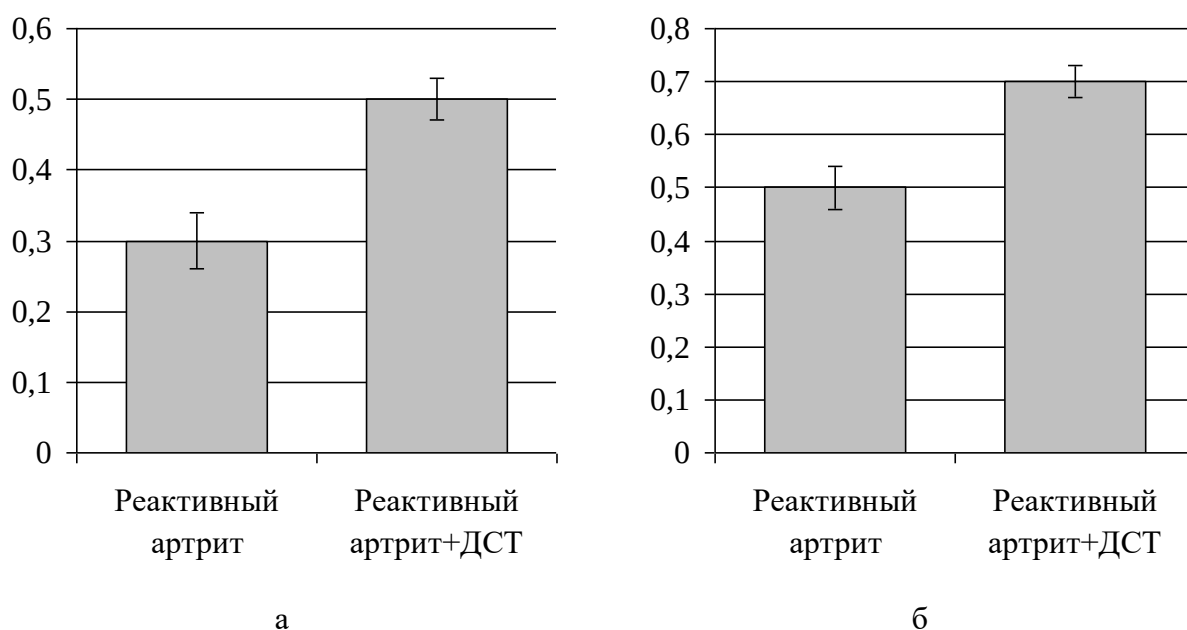


Рисунок 28 - Содержание плазмалогена у детей с РеА в зависимости от возраста и наличия ДСТ

Различия содержания плазмалогена в сравниваемых группах детей младшего возраста были умеренными и составили 16,6%, однако, имели статистическую значимость ($p=0,045$). В старшей возрастной группе эти различия достигали 23,2% ($p=0,041$).



а – 6-12 лет; б – 13-18 лет

Рисунок 29 - Содержание эндотоксина у детей с РеА в зависимости от возраста и наличия ДСТ

Более выраженными были различия по показателю эндотоксина. Превышение в группе РеА в сочетании с ДСТ составило 66,5% в группе детей младшего возраста ($p=0,020$) и 40,0% - старшего возраста ($p=0,022$).

В целом полученные данные свидетельствуют о наличии существенных различий в структуре и объеме микробиома у детей с РеА, связанных с наличием дисплазии соединительной ткани. Последнее состояние было связано с развитием тенденций, характерных для РеА в сравнении со здоровыми детьми, т.е., ростом содержания транзиторных организмов и других нежелательных компонентов микробиома, снижением – абсолютного и относительного содержания основных резидентных микроорганизмов, показателя плазмалогена и ростом – эндотоксина.

4 КОРРЕКЦИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ В ЛЕЧЕНИИ И ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ С ДСТ

4.1 Результаты коррекции патогенетических механизмов

В рамках исследования осуществлялись следующие виды воздействия на течение РеА на фоне ДСТ:

1) коррекция патогенетических механизмов ДСТ у всех детей с данным состоянием;

2) коррекция микробиома в сравниваемых группах.

Определялась динамика основных клинических, биохимических показателей, состояния иммунной системы и микробиома.

При анализе содержания СРБ (таблица 17) при различных вариантах лечения в процессе наблюдалось снижение показателя. Значимые различия с исходным уровнем в основной группе 3 и контрольной группе 3 были определены на 30 сутки, когда их степень составила 11,4% ($p=0,042$).

Таблица 17 - Динамика содержания СРБ в крови у детей с РеА на фоне ДСТ

Срок обследования	Группа						Н	Р
	контрольная группа 3, n=40			основная группа 3, n=31				
	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75		
Первичное обследование	7,0	7,7	8,3	7,3	8,1	8,8	0,89	>0,05
3 суток	6,5	7,1	7,8	6,4	7,1	7,7	0,99	>0,05
7 суток	5,2	5,9	6,4	4,8	5,3	5,8	1,58	>0,05
30 суток	4,8	5,3	5,9	3,9	4,7	5,3	4,75	0,042

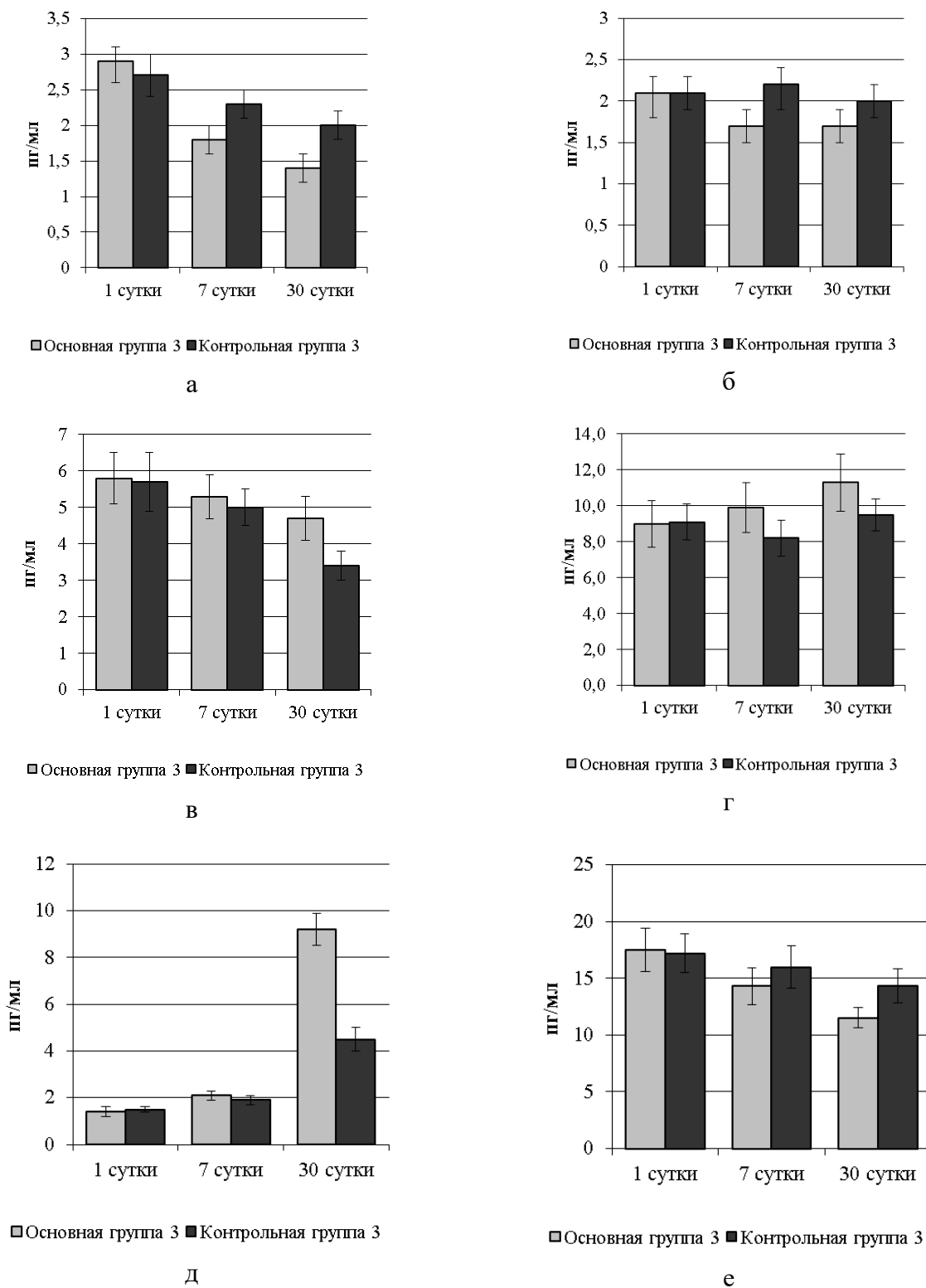
Анализ уровня ЛИИ (таблица 18) показал отсутствие различий между группами при первичном обследовании и через 3 суток. В процессе снижения показателя в ходе исследования значимые различия между группами были определены через 7 суток (на 10,2%, $p=0,048$) и через 30 суток (на 13,4%, $p=0,023$) соответственно.

Таблица 18 - Динамика показателя ЛИИ в крови у детей с РеА на фоне ДСТ

Срок обследования	Группа						Н	Р
	контрольная группа 3, n=40			основная группа 3, n=31				
	Q25	Me	Q75	Q25	Me	Q75		
Первичное обследование	1,29	1,46	1,54	1,30	1,44	1,52	1,12	>0,05
3 суток	1,18	1,28	1,36	1,11	1,21	1,30	1,98	>0,05
7 суток	1,08	1,19	1,27	0,95	1,07	1,20	4,03	0,048
30 суток	0,97	1,05	1,11	0,78	0,91	1,01	5,17	0,023

Данные, характеризующие динамику содержания исследованных цитокинов в крови детей сравниваемых групп, представлены на рисунках 30 (младшая возрастная категория) и 31 (старшая возрастная категория).

В исходном периоде не было существенных различий по содержанию всех исследованных цитокинов между выделенными группами.



а – IL-1 β , пг/мл; б – IL-4, пг/мл; в - IL-6, пг/мл; г - IL-10, пг/мл; д - IL-17, пг/мл; е- IL-18, пг/мл

Рисунок 30 - Динамика содержания в крови некоторых цитокинов при проведении лечения у детей в возрасте 6-12 лет

В соответствии с рисунком 30 далее, в относительно поздние сроки, формировались определенные различия, связанные с проводимым лечением, исходным уровнем нарушений и возрастом пациентов.

Так, в возрастной категории 6-12 лет содержание в крови IL-1 β имело более выраженную динамику к снижению в основной группе 3. Через 7 суток различия с контрольной группой 3 составило 21,7% ($p=0,039$), а через 30 суток – 30,2% ($p=0,016$).

Соответствующие (и однонаправленные) различия по концентрации IL-4 были максимальными на 7 сутки, когда они составили 22,7% ($p=0,040$). Далее степень различий снизилась, а их значимость нивелировалась.

Напротив, содержание IL-6 имело наибольшие различия между группами в данной возрастной категории через 30 суток, когда они составили 38,2% ($p=0,007$).

Различия по содержанию IL-10 были определены через 7 и 30 суток, когда они составили 20,7% ($p=0,035$) и 18,9% ($p=0,032$) в сторону превышения в основной группе 3 соответственно.

Концентрация IL-17 не имела значимых различий между группами в возрасте 6-12 лет на 1 и 7 сутки исследования, однако на 30 сутки было выявлено резкое (на 104,5%, $p<0,001$) превышение показателя при осуществлении комплексной терапии.

Содержание IL-18 в группе коррекции в отношении группы сравнения постепенно снижалось. Через 7 суток различия составили 10,5% ($p>0,05$), а через 30 суток – 19,6% ($p=0,020$).

В целом в обеих выделенных в зависимости от лечения группах наблюдалась динамика к нормализации содержания исследованных цитокинов, однако в основной группе 3 она была существенно более быстрой и глубокой, чем в соответствующей контрольной группе.

На рисунке 31 представлены данные аналогичной коррекции в возрастной группе 13-18 лет.

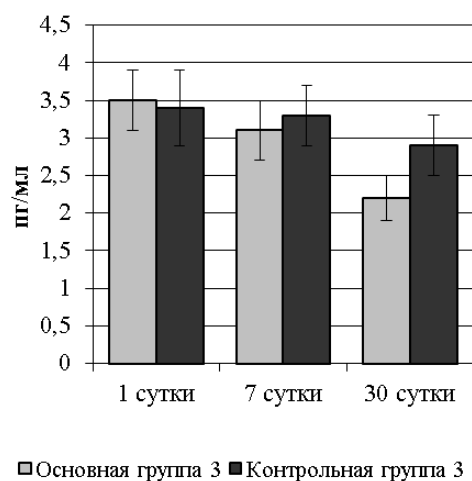
В старшей возрастной категории прослеживались в целом аналогичные тенденции. В частности, по содержанию IL-1 β в основной группе 3 различия в меньшую сторону оказались значимыми на 30 сутки (на 24,1%, $p=0,017$). В этот же срок существенно ниже в основной группе 3 было содержание IL-4 (на 29,6%, $p=0,005$), тогда как при определении на 1 и 7 сутки различия были незначимыми.

По уровню IL-6 на протяжении всего периода исследования существенных различий между группами выявлено не было, прослеживалась лишь тенденция к снижению показателя.

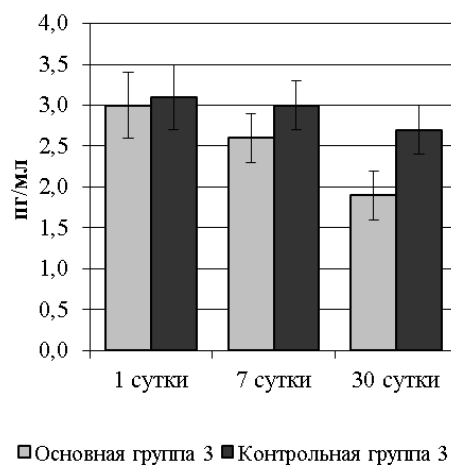
Также не было определено значимых различий по уровню IL-10 на фоне единой для обеих групп тенденции к росту показателя.

Концентрация IL-17 в основной группе 3 была значимо выше как на 7 сутки, так и на 30 сутки (на 16,2%, $p=0,042$ и на 29,6%, $p=0,012$).

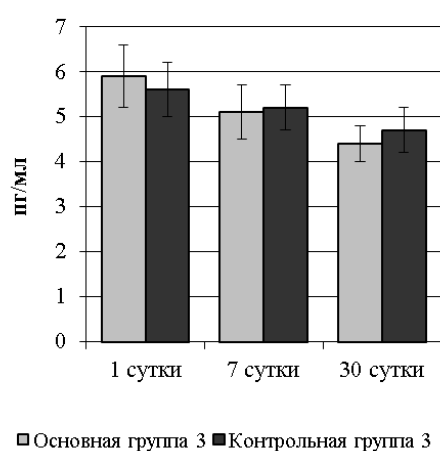
Содержание IL-18 снижалось в основной группе 3 в ранние сроки после начала терапии больше, чем в контрольной группе 3. Различия между группами составили через 7 суток 31,1% ($p=0,010$) и через 30 суток – 28,7% ($p=0,015$).



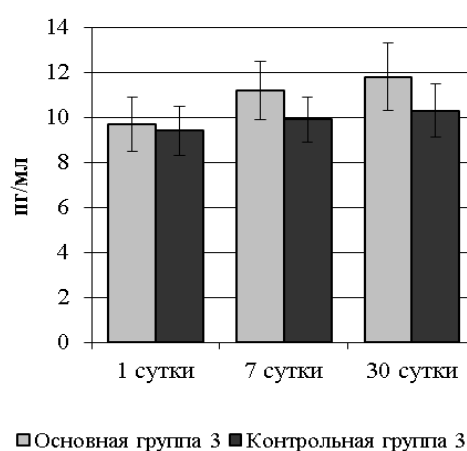
а



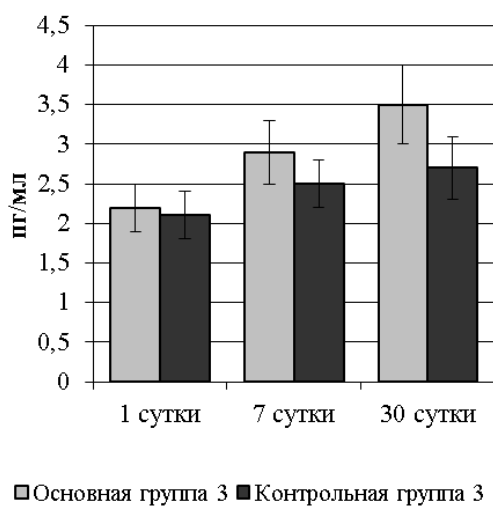
б



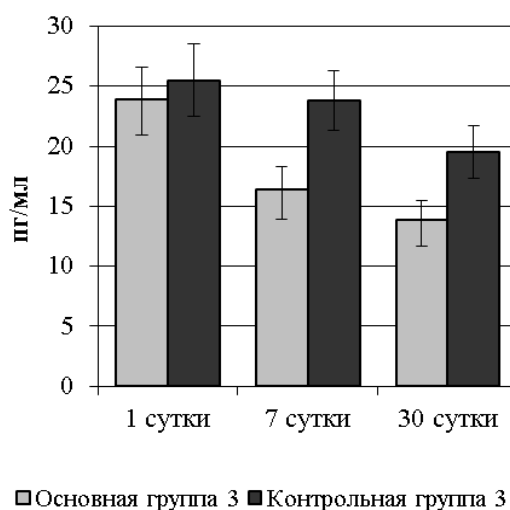
в



г



д

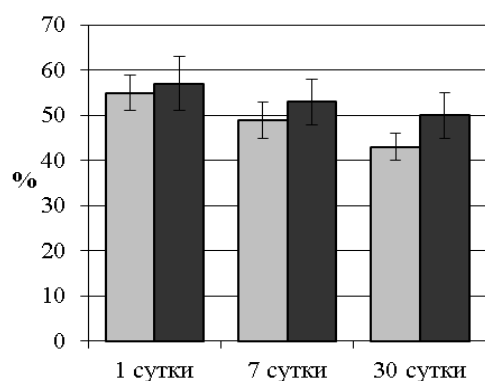


е

а – IL-1 β , пг/мл; б – IL-4, пг/мл; в - IL-6, пг/мл; г - IL-10, пг/мл; д - IL-17, пг/мл; е- IL-18, пг/мл

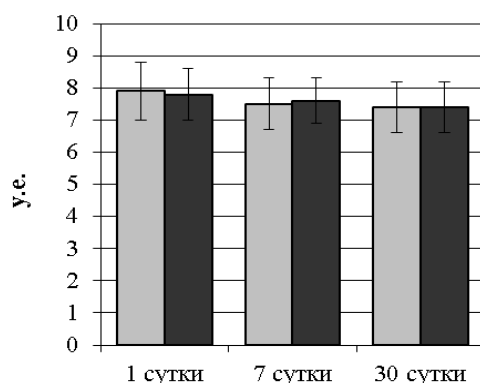
Рисунок 31 - Динамика содержания в крови некоторых цитокинов при проведении коррекции у детей в возрасте 13-18 лет

На рисунках 32, 33 представлена динамика показателей фагоцитоза в ходе лечения по выделенным группам и возрастным категориям.



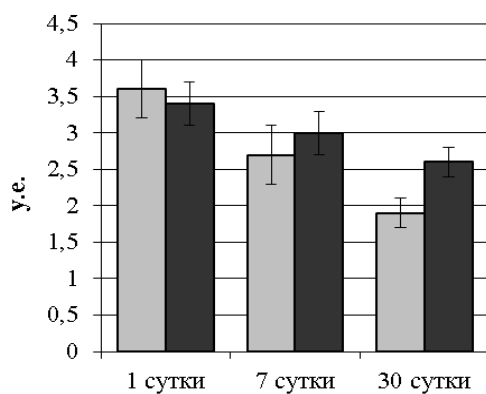
■ Основная группа 3 ■ Контрольная группа 3

а



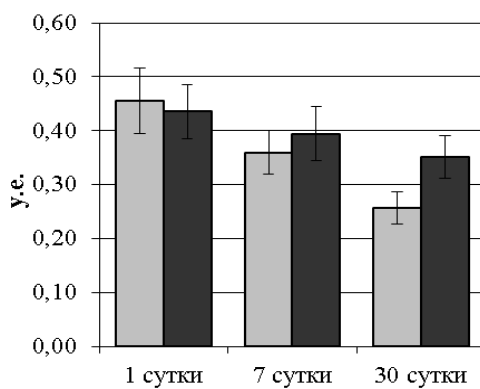
■ Основная группа 3 ■ Контрольная группа 3

б



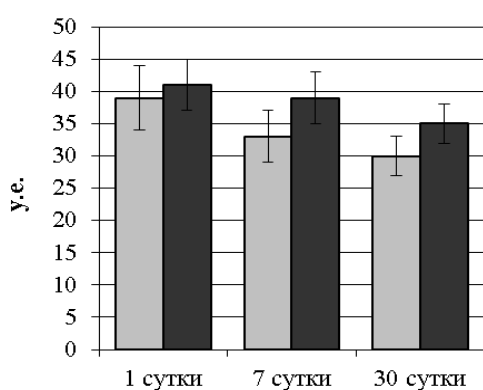
■ Основная группа 3 ■ Контрольная группа 3

в



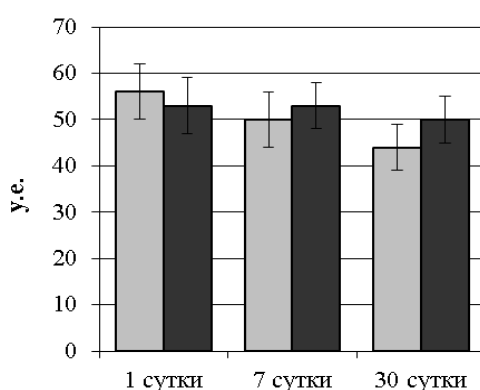
■ Основная группа 3 ■ Контрольная группа 3

г



■ Основная группа 3 ■ Контрольная группа 3

д



■ Основная группа 3 ■ Контрольная группа 3

е

а – фагоцитоз; б - ФЧ-1; в - ФЧ-2; г - ФЧ2/ФЧ1; д - НСТ-тест, спонтанный; е - НСТ-тест, стимулированный

Рисунок 32 – Динамика показателей фагоцитоза при проведении коррекции у детей в возрасте 6-12 лет

По числу фагоцитирующих клеток между обследованными группами младшей возрастной категории не было значимых различий во все сроки исследования. При этом значимое снижение показателя относительно исходного уровня на 30 суток было определено только в основной группе 3 (на 22,5%, $p=0,041$).

Показатели фагоцитарного числа снижались в обеих возрастных категориях. Средние показатели ФЧ-1 не имели существенных различий между группами, хотя подвергались значимой динамике к снижению в обеих. Напротив, по показателю ФЧ-2 различия были выявлены через 30 суток (на 27,1%, ($p=0,017$)). Аналогично, относительное снижение уровня показателя ФЧ-2/ФЧ-1 в срок обследования 30 суток в основной группе 3 составило 29,5% ($p=0,019$).

Показатели метаболической активности фагоцитирующих клеток различались в меньшей степени. Так, максимальная степень различия между группами по уровню спонтанного НСТ-теста была определена через 7 суток (15,4%, $p=0,044$), тогда как через 30 суток в отношении значимости они нивелировались. Показатель стимулированного НСТ-теста не имел значимых различий между группами во все сроки исследования.

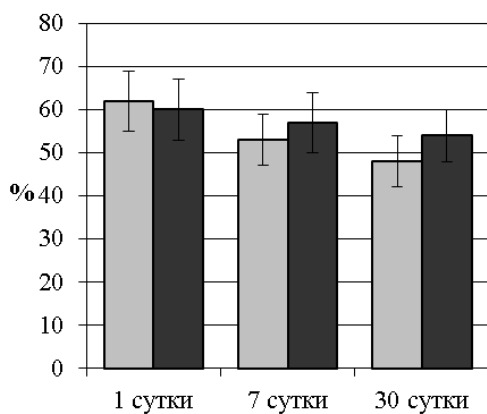
В старшей возрастной категории анализ тех же параметров привел к следующим заключениям.

Величина фагоцитоза от исходно превышающего контрольный уровень снижалась несколько быстрее в основной группе 3, однако ни между группами, ни в динамике значимых различий выявлено не было.

Аналогичное заключение можно сделать в отношении фагоцитарного числа на максимуме фагоцитоза (ФЧ-1). В то же время, ФЧ-2 снижалось в основной группе 3 в большей степени, чем в соответствующей контрольной группе. Различия между ними оказались статистически значимыми через 30 суток (18,3%, $p=0,045$). В результате несколько ниже (на 17,1%, $p=0,047$) оказалось и соотношение ФЧ-2/ФЧ-1 в основной группе ($p=0,040$).

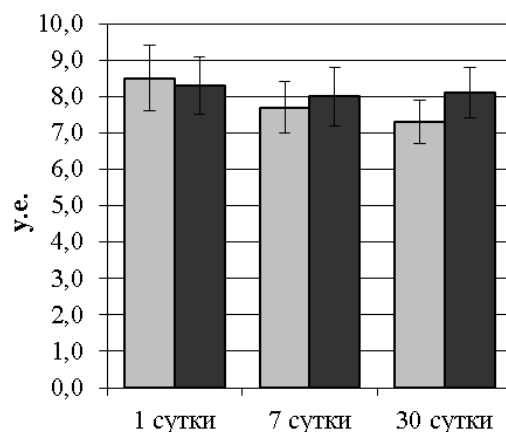
Как показатель спонтанного, так и стимулированного НСТ-теста имели различия между группами в последний срок обследования пациентов. они составили, соответственно, 16,7% и 15,1% ($p=0,039$; $p=0,043$). Т.е., не было определено существенного различия степени стимуляции фагоцитов между группами, что свидетельствует о сохранении адекватного уровня стимуляции.

На рисунке 34 представлены данные исследования динамики активности ЩФ в контексте клинической группы, пола и возраста.



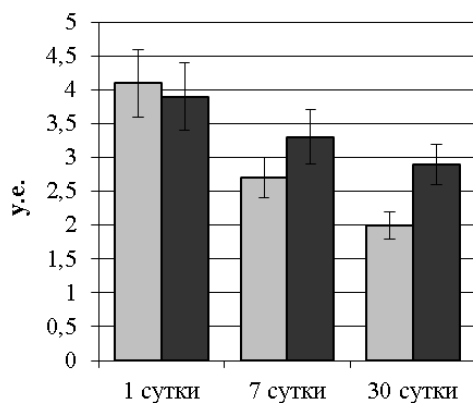
□ Основная группа 3 ■ Контрольная группа 3

а



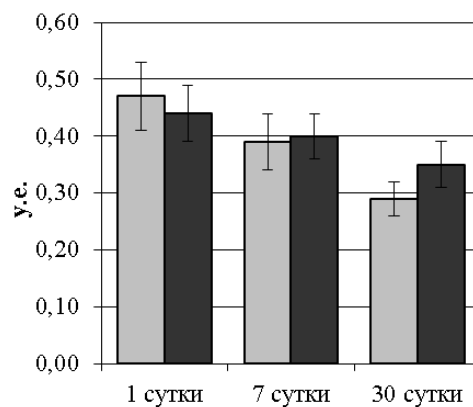
□ Основная группа 3 ■ Контрольная группа 3

б



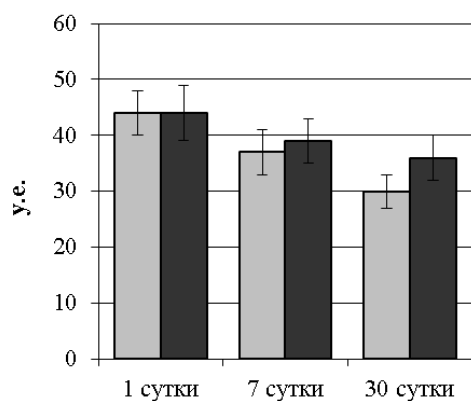
□ Основная группа 3 ■ Контрольная группа 3

в



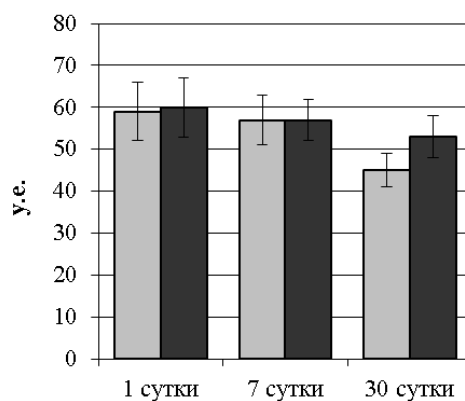
□ Основная группа 3 ■ Контрольная группа 3

г



□ Основная группа 3 ■ Контрольная группа 3

д

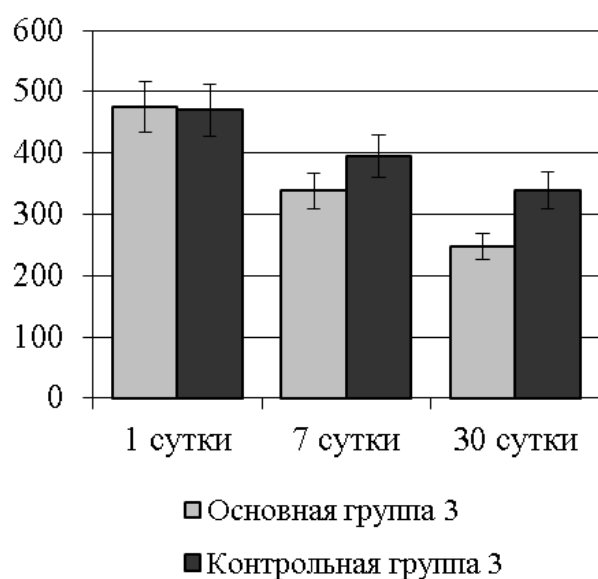


□ Основная группа 3 ■ Контрольная группа 3

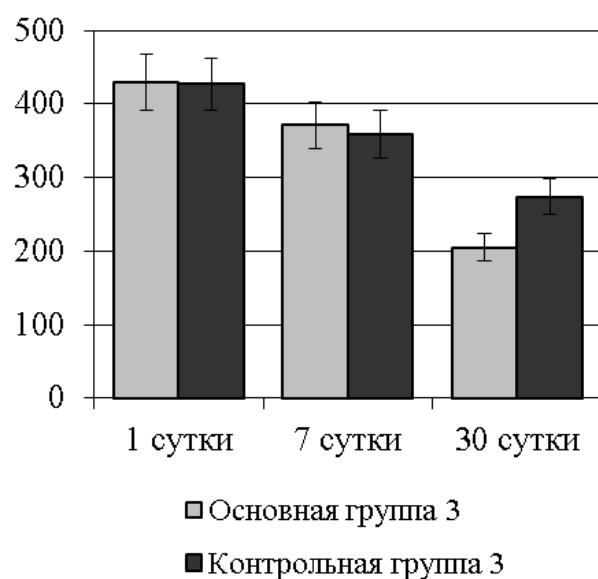
е

а – фагоцитоз; б - ФЧ-1; в - ФЧ-2; г - ФЧ2/ФЧ1; д - НСТ-тест, спонтанный; е - НСТ-тест, стимулированный

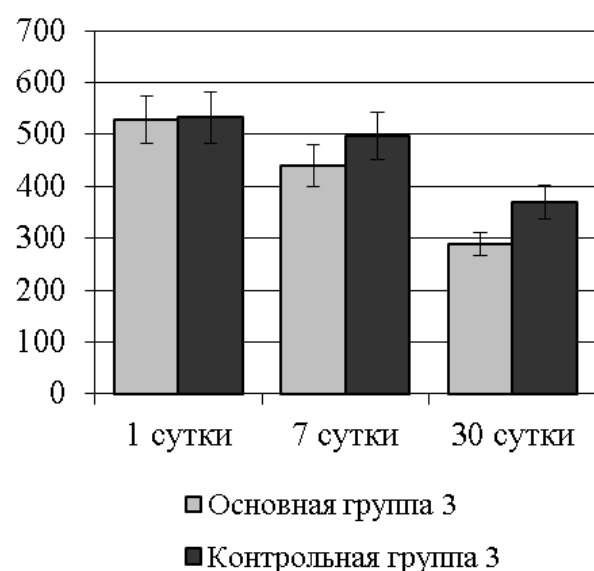
Рисунок 33 – Динамика показателей фагоцитоза при проведении коррекции у детей в возрасте 13-18 лет



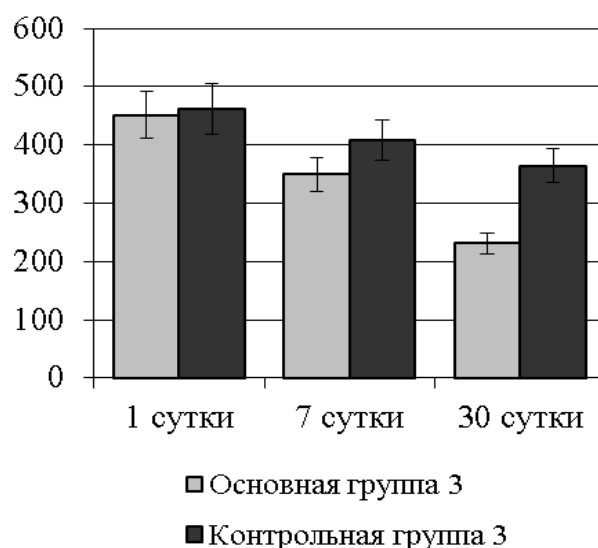
а



б



в



г

а – мальчики, 6-12 лет; б - девочки, 6-12 лет; в - мальчики, 13-18 лет; г - девочки, 13-18 лет

Рисунок 34 - Динамика активности ЩФ в зависимости от варианта лечения, пола и возраста

В процессе наблюдения было определено снижение активности ЩФ в крови, которое имело статистическую значимость в обеих выделенных группах. Так, относительно исходного уровня показатель в контрольной группе сравнения снизился у мальчиков 6-12 лет на 7 сутки на 16,0% ($p > 0,05$), а на 30 сутки – на 27,7% ($p = 0,023$). В основной группе 3 соответствующая динамика

составила 28,9% ($p=0,025$) и 48,0% ($p=0,004$). Различия между группами оказались значимыми на 30 сутки (27,4%, $p=0,034$).

Среди девочек данной возрастной категории степень снижения активности ЩФ в крови не различалась на 7 сутки, но была значительно большей в основной группе 3 на 30 сутки. Динамика составила 35,8% в контрольной группе 3 и 52,5% - в основной группе ($p=0,017$ и $p=0,002$ соответственно), различия в этот срок – 25,2% ($p=0,031$).

В старшей возрастной категории среди лиц мужского пола направленность динамики активности ЩФ была аналогичной. Не было различий уровней показателя между первичным исследованием и образцами, полученными через 7 суток, в контрольной группе 3, тогда как в основной группе 3 снижение составило 17,2% ($p=0,043$). На 30 сутки в контрольной группе различия с исходным уровнем достигли 30,7% ($p=0,023$), в основной группе 3 – 45,7% ($p=0,015$), а между группами – 22,0% ($p=0,037$).

Среди лиц женского пола старшей возрастной категории не было выявлено значимых различий с исходной активностью фермента в группе сравнения в оба срока повторного обследования. В основной группе 3 они составили 22,4% на 7 и 48,7% - на 30 сутки ($p=0,041$; $p=0,006$ соответственно). Через 30 суток также имели место значимые различия между группами, заключающиеся в более низкой на 36,5% активности при проведении коррекции патогенетических факторов ($p=0,020$).

На рисунке 35 показаны данные динамического исследования содержания кальция в крови.

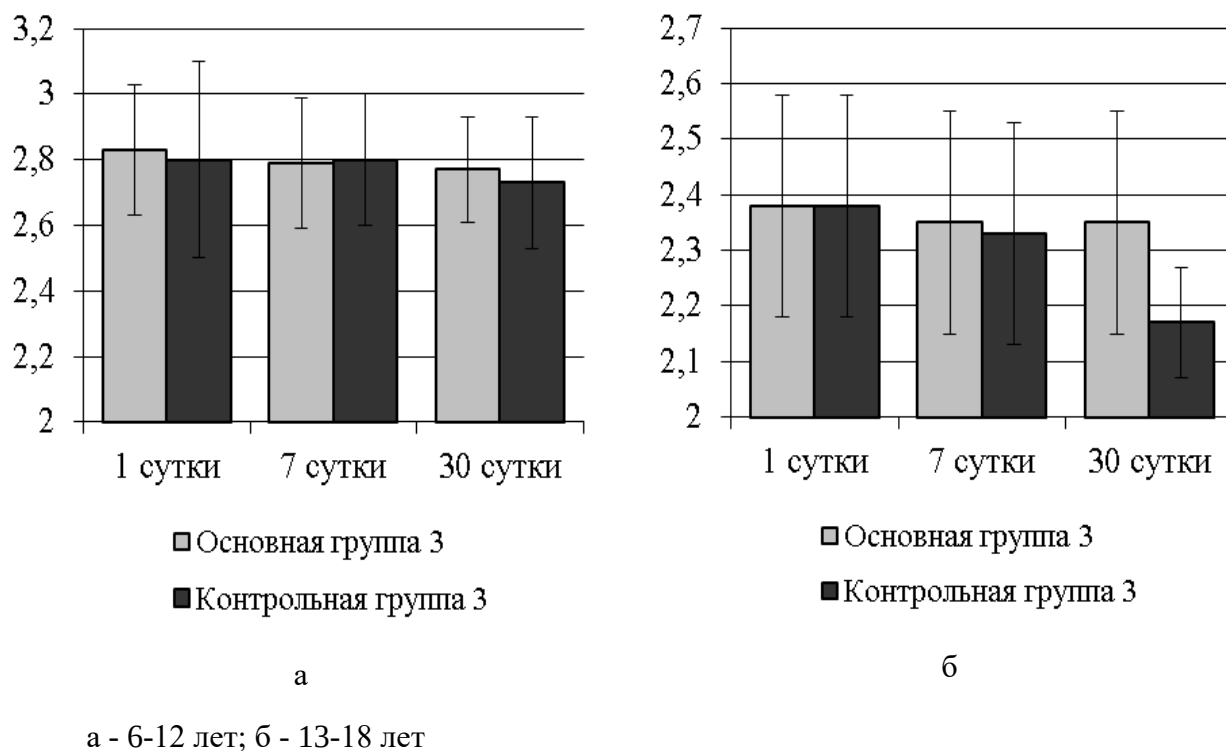
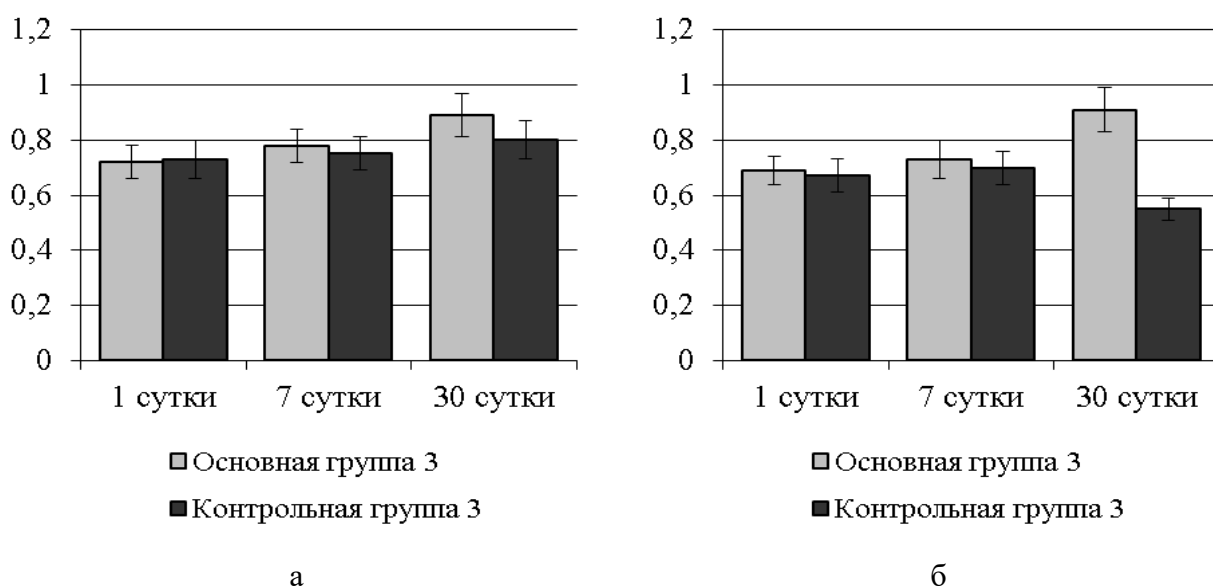


Рисунок 35 - Особенности содержания кальция в крови обследованных детей основной группы в динамике

В процессе наблюдения в обеих клинических группах и у детей обеих выделенных возрастных категорий не было выявлено значимой динамики показателя. Имелась лишь небольшая тенденция к его снижению, в максимальной степени выраженная у детей контрольной группы 3 в возрасте 13-18 лет не 30 сутки после первичного обследования.

На рисунке 36 показана динамика содержания магния в крови у обследованных детей.



а - 6-12 лет; б - 13-18 лет

Рисунок 36 - Особенности содержания магния в крови обследованных детей в динамике

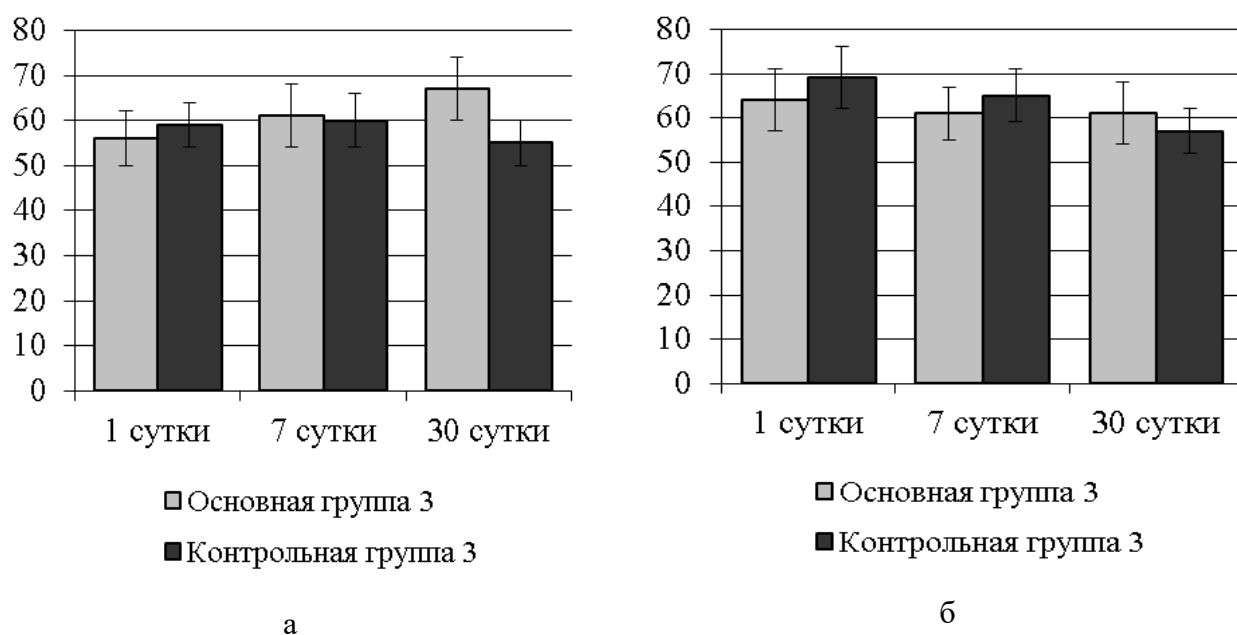
В возрастной категории 6-12 лет в обеих клинических группах была определена тенденция к росту показателя. Значимые в сравнении с исходным показателем изменения (в сторону повышения) были определены только через 30 суток в основной группе 3. Степень превышения составила 23,7% ($p=0,039$). Не было существенных различий между клиническими группами.

В возрастной категории 13-18 лет была определена несколько иная динамика показателя. В контрольной группе 3 после повышения его на 4,5% на 7 суток ($p>0,05$) было выявлено дальнейшее снижение с различием на 17,9% в сравнении с исходным ($p=0,047$). Напротив, в основной группе 3 превышение над исходом было выявлено в оба срока и составило 5,8% ($p>0,05$) и 31,9% ($p=0,015$) соответственно, а различия между группами на 30 суток были высокодостоверными (65,5%, $p<0,001$).

На рисунке 37 представлена динамика содержания активного метаболита витамина D у обследованных детей.

Содержание 25(OH)D в группах обследованных детей имело умеренную, но разнонаправленную динамику. В возрастной категории 6-12 лет при стандартном ведении оно не имело существенных изменений, а в основной

группе 3 повышалось на 30 сутки на 19,8% относительно исходного уровня и имело превышение над контрольной группой 3 на 21,8% ($p=0,043$; $p=0,040$ соответственно).



а - 6-12 лет; б - 13-18 лет

Рисунок 37 - Особенности содержания 25(OH)D у обследованных детей в динамике

В возрастной категории 13-18 лет отмечалось умеренное снижение показателя в обеих группах, причем без существенных различий во все сроки повторного исследования как с исходным показателем, так и между выделенными группами. Следует указать, что данная динамика в основной группе 3 была менее выраженной, чем в соответствующей контрольной группе.

4.2 Показатели микробиома у детей в процессе лечения

Данные о влиянии использованных пробиотиков на показатели микробиома у детей 6-12 лет представлены в таблицах 19, 20, 21, 22, 23.

Для показателей резидентных микроорганизмов было характерно значительное повышение содержания тех из них, которые имелись в составе вводимого препарата, т.е. Линекс, являющийся комбинацией *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, обеспечивал рост содержания этих групп микроорганизмов (на 124,7% и 121,6% соответственно).

Общий показатель, отражающих содержание микроорганизмов данной категории, при проведении коррекции превышал значения группы сравнения на 44,2% ($p=0,033$).

Таблица 19 - Показатели содержания резидентных микроорганизмов у детей 6-12 лет, перенесших РеА на фоне ДСТ в зависимости от коррекции

Компонент микробиома	Группа			
	контрольная группа 3, n=25		линекс, n=24	
	Me	Q	Me	Q
Actinomyces spp	29	14	33	12
Actinomyces viscosus	492	91	518	80
Alcaligenes spp	45	8	48	11
Bifidobacterium spp	2311	624	5193	689
Clostridium coccoides	9	7	11	5
Clostridium propionicum	80	63	89	51
Clostridium perfringens	33	6	34	7
Clostridium ramosum	1628	206	1617	203
Clostridium tetani	439	43	490	38
Corineform CDC-group XX	24	3	31	6
Eggerthella lenta	201	88	255	61
Eubacterium spp	4316	1018	3326	717
Fusobacterium/Haemophylus	0	0	7	3
Lactobacillus spp	1735	296	3845	493
Lactococcus spp	309	57	612	64
Nocardia asteroides	461	67	936	75
Prevotella spp	8	6	25	7
Propionibacterium acnes	17	7	31	8
Propionibacterium freudenreichii	1055	357	1738	295
Propionibacterium jensenii	62	13	89	19
Pseudonocardia spp	11	4	18	4
Rhodococcus spp	17	5	33	7
Ruminococcus spp	325	73	415	89
Staphylococcus spp	241	50	520	56
Staphylococcus epidermidis	25	7	25	4
Streptococcus mutans (анаэробный)	189	34	336	47
Streptomyces spp	131	13	195	38
Общая нагрузка	14193	3160	20470	1982
Примечание – Курсивом выделены пары значений с наличием значимых различий				

Таблица 20 - Показатели содержания транзиторных микроорганизмов у детей 6-12 лет, перенесших РеА на фоне ДСТ в зависимости от коррекции

Компонент микробиома	Группа			
	контрольная группа 3, n=25		линекс, n=24	
	Me	Q	Me	Q
1	2	3	4	5
Bacillus cereus	12	11	0	0
Bacteroides fragilis	2	2	0	0
Bacteroides hypermegas	1	1	0	0
Clostridium difficile	0	0	0	0
Campylobacter mucosalis	0	0	0	0
Clostridium hystolyticum	19	7	9	5
Enterococcus spp	2	2	0	0

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4	5
Flavobacterium spp	0	0	0	0
Helicobacter pylori	2	1	1	1
Kingella spp	0	0	0	0
Acinetobacter spp	0	0	3	3
Peptostreptococcus anaerobius 17642	0	0	0	0
Peptostreptococcus anaerobius 18623	1	1	0	0
Porphyromonas spp	0	0	0	0
Prevotella ruminicola	4	2	2	2
Stenotrophomonas maltophilia	0	0	0	0
Streptococcus spp	128	38	15	6
сем. Enterobacteriaceae (E.coli и пр).	0	0	0	0
Общая нагрузка	171	65	30	14
Примечание – Курсивом выделены пары значений с наличием значимых различий				

Содержание транзитных микроорганизмов имело тенденцию к снижению при применении бактериальных препаратов. Учитывая небольшую долю их в структуре, имеет смысл только анализ суммарного фактора. В отношении контрольной группы 3 он был ниже после Линекса на 82,4% ($p=0,017$).

Таблица 21 - Показатели содержания микроскопических грибов у детей 6-12 лет, перенесших РеА на фоне ДСТ в зависимости от коррекции

Компонент микробиома	Группа			
	контрольная группа 3, n=25		линекс, n=24	
	Me	Q	Me	Q
Candida spp	918	149	474	108
Aspergillus spp	189	53	56	16
Micromycetes spp (кампестерол)	1945	400	842	148
Micromycetes spp (ситостерол)	802	117	612	78
Общая нагрузка	3854	719	1984	609
Примечание – Курсивом выделены пары значений с наличием значимых различий				

Аналогичный анализ, проведенный в отношении показателя наличия микроскопических грибов, также выявил его снижение при применении Линекса – на 48,5% ($p=0,033$).

Также прослеживалось уменьшение вирусной компоненты в микробиоме после применения Линекса на 48,0% ($p=0,027$).

Таблица 22 - Показатели содержания вирусов у детей 6-12 лет, перенесших РеА на фоне ДСТ в зависимости от коррекции

Компонент микробиома	Группа			
	контрольная группа 3, n=25		линекс, n=24	
	Me	Q	Me	Q
Herpes simplex	1875	529	891	156
Вирус Эпштейна-Барр	79	28	55	10
Цитомегаловирус.	1258	479	725	106
Общая нагрузка	3212	1036	1671	280
Примечание – Курсивом выделены пары значений с наличием значимых различий				

Таблица 23 - Показатели содержания не встречающихся в норме микроорганизмов у детей 6-12 лет, перенесших РеА на фоне ДСТ в зависимости от коррекции

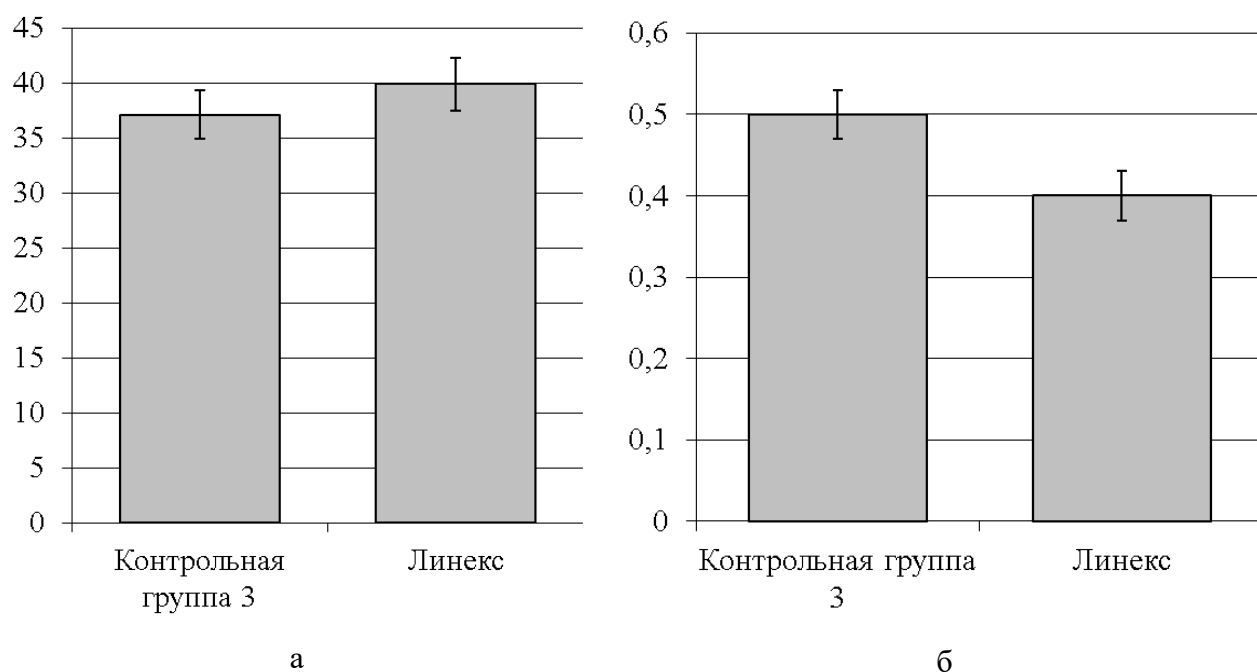
Компонент микробиома	Группа			
	контрольная группа 3, n=25		линекс, n=24	
	Me	Q	Me	Q
Bacillus megaterium	2	1	0	0
Bacteroides hypermegas	0	0	0	0
Campylobacter mucosalis	0	0	0	0
Chlamidia trachomatis	0	0	0	0
Enterococcus spp	0	0	0	0
Flavobacterium spp	2	1	0	0
Mycobacterium spp	0	0	0	0
Porphyromonas spp	0	0	0	0
Propionibacterium spp	0	0	0	0
Pseudomonas aeruginosa	2	2	0	0
Streptomyces farmamarensis	0	0	0	0
Общая нагрузка	6	4	0	0

Уровень не встречающихся в норме организмов во всех случаях был минимальным, а после коррекции с применением Линекса – практически нулевым.

Содержание плазмалогена и эндотоксина у детей обеих возрастных групп в зависимости от коррекции представлена на рисунке 38.

Содержание плазмалогена у детей 6-12 лет в срок повторного обследования при использовании препарата Линекс определило превышение показателя над контрольной группой 3 ($p=0,045$).

Показатель эндотоксина у детей младшей группы при применении пробиотика был ниже, чем в соответствующей контрольной группе. Различия составили 30,4% ($p=0,042$).



а – плазмалоген; б - эндотоксин

Рисунок 38 - Содержание плазмалогена и эндотоксина у детей 6-12 лет с РеА и ДСТ в зависимости от коррекции

В таблицах 24, 25, 26, 27, 28 представлено содержание компонентов микробиота после коррекции у детей в возрасте 13-18 лет.

Динамика содержания у обследованных данной возрастной категории микроорганизмов была сходной с наблюдавшейся у детей младшего возраста, что определяется применяемым для коррекции состояния микробиота препаратом. Относительное повышение содержания *Lactobacillus* spp (составило 162,1% в сравнении с контрольной группой 3, $p=0,028$).

Повышение представленности *Bifidobacterium* spp также было определено основной группе 3 после применения препарат Линекс, содержащего бифидобактерии. Различия с контрольной группой 3 составили 121,8% ($p=0,005$).

При этом суммарная представленность других резидентных микроорганизмов в организме не имела различий между группами (10291 в контрольной группе 3 и 11749 – в группе применения Линекса. Общие показатели резидентных микроорганизмов в результате превышали уровень контрольной группы 3 на 52,2% ($p=0,027$).

Таблица 24 - Показатели содержания резидентных микроорганизмов у детей 13-18 лет, перенесших РеА на фоне ДСТ в зависимости от коррекции

Компонент микробиома	Группа			
	контрольная группа 3, n=50		линекс, n=47	
	Me	Q	Me	Q
Actinomyces spp	15	6	18	5
Actinomyces viscosus	395	100	381	81
Alcaligenes spp	36	11	41	16
Bifidobacterium spp	2741	854	6079	883
Clostridium coccoides	20	8	25	6
Clostridium propionicum	64	13	56	8
Clostridium perfringens	69	12	66	13
Clostridium ramosum	1322	638	1431	685
Clostridium tetani	376	68	399	57
Corineform CDC-group XX	38	5	46	9
Eggerthella lenta	174	45	207	29
Eubacterium spp	4255	738	3053	484
Fusobacterium/Haemophilus	5	2	14	3
Lactobacillus spp	1833	685	4803	1180
Lactococcus spp	429	102	775	104
Nocardia asteroides	835	136	1536	138
Prevotella spp	7	3	20	3
Propionibacterium acnes	20	6	33	6
Propionibacterium freudenreichii	1146	384	2146	361
Propionibacterium jensenii	59	18	75	23
Pseudonocardia spp	15	9	21	8
Rhodococcus spp	27	4	46	5
Ruminococcus spp	404	46	416	45
Staphylococcus spp	309	62	571	59
Staphylococcus epidermidis	77	37	65	18
Streptococcus mutans (анаэробный)	112	22	206	31
Streptomyces spp	82	13	102	32
Общая нагрузка	14865	4027	22631	4103
Примечание – Курсивом выделены пары значений с наличием значимых различий				

Общий показатель содержания транзиторных микроорганизмов в группе применения препарата для коррекции микробиома кишечника был ниже, чем в контрольной группе 3. Различия между медианами в контроле и при применении Линекса составили, соответственно 80,9% ($p=0,025$).

Таблица 25 - Показатели содержания транзиторных микроорганизмов у детей 13-18 лет, перенесших РеА на фоне ДСТ в зависимости от коррекции

Компонент микробиома	Группа			
	контрольная группа 3, n=50		линекс, n=47	
	Me	Q	Me	Q
1	2	3	4	5
Bacillus cereus	3	2	2	1
Bacteroides fragilis	3	3	0	0

Продолжение таблицы 25

1	2	3	4	5
Bacteroides hypermegas	0	0	0	0
Clostridium difficile	0	0	0	0
Campylobacter mucosalis	0	0	0	0
Clostridium hystolyticum	13	7	3	2
Enterococcus spp	5	3	3	2
Flavobacterium spp	0	0	0	0
Helicobacter pylori	5	4	2	1
Kingella spp	0	0	0	0
Acinetobacter spp	3	3	0	0
Peptostreptococcus anaerobius 17642	0	0	0	0
Peptostreptococcus anaerobius 18623	55	15	6	3
Porphyromonas spp	3	3	0	0
Prevotella ruminicola	0	0	0	0
Stenotrophomonas maltophilia	0	0	0	0
Streptococcus spp	3	2	0	0
сем. Enterobacteriaceae (E.coli и пр).	1	1	2	2
Общая нагрузка	94	43	18	7

Таблица 26 - Показатели содержания микроскопических грибов у детей 13-18 лет, перенесших РеА на фоне ДСТ в зависимости от коррекции

Компонент микробиома	Группа			
	контрольная группа 3, n=50		линекс, n=47	
	Me	Q	Me	Q
Candida spp	523	146	251	99
Aspergillus spp	158	66	43	18
Micromycetes spp (кампестерол)	985	310	441	119
Micromycetes spp (ситостерол)	1377	347	959	211
Общая нагрузка	3043	869	1695	411

В отношении содержания в организме микроскопических грибов выявлено значимое снижение, главным образом за счет наиболее распространенного Micromycetes spp. Различия с контрольной группой 3 составили 44,3%, $p>0,05$).

Таблица 27 - Показатели содержания вирусов у детей 13-18 лет, перенесших РеА на фоне ДСТ в зависимости от коррекции

Компонент микробиома	Группа			
	контрольная группа 3, n=50		линекс, n=47	
	Me	Q	Me	Q
Herpes simplex	1151	396	489	104
Вирус Эпштейна-Барр	194	53	154	22
Цитомегаловирус	198	72	101	14
Общая нагрузка	1543	521	743	112

Наблюдалось также снижение представленности в организме исследованных вирусов. При применении Линекса различия с контрольной группой 3 составили 51,9% ($p=0,020$).

Таблица 28 - Показатели содержания не встречающихся в норме микроорганизмов у детей 13-18 лет, перенесших РеА на фоне ДСТ в зависимости от коррекции

Компонент микробиома	Группа			
	контрольная группа 3, n=50		линекс, n=47	
	Me	Q	Me	Q
<i>Bacillus megaterium</i>	0	0	0	0
<i>Bacteroides hypermegas</i>	0	0	0	0
<i>Campylobacter mucosalis</i>	127	92	1	1
<i>Chlamidia trachomatis</i>	0	0	0	0
<i>Enterococcus spp</i>	0	0	1	1
<i>Flavobacterium spp</i>	41	21	0	0
<i>Mycobacterium spp</i>	0	0	0	0
<i>Porphyromonas spp</i>	0	0	0	0
<i>Propionibacterium spp</i>	0	0	0	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	0	0	0
<i>Streptomyces farmamarensis</i>	0	0	0	0
Общая нагрузка	168	113	2	1
Примечание – Курсивом выделены пары значений с наличием значимых различий				

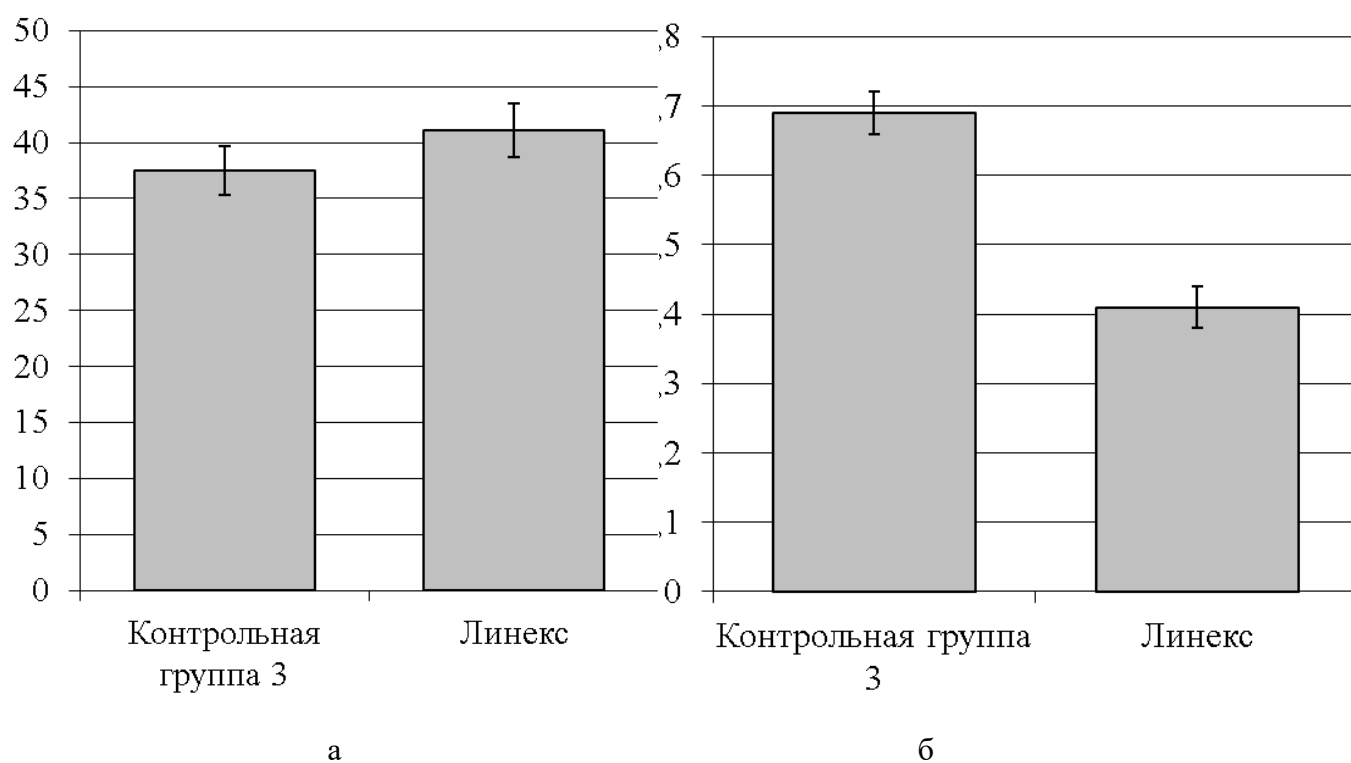
Суммарный показатель содержания не встречающихся в норме микроорганизмов снижался до минимальных значений. Различия с контрольной группой 3 при проведении коррекции составили 98,8% ($p=0,001$).

Таким образом, измененная при наличии сочетания ДСТ и РеА характеристика микробиома в результате применения современного препарата для лечения дисбактериоза имела динамику к нормализации по всем исследованным группам организмов.

На рисунке 39 представлены уровни плазмалогена и эндотоксина у детей 13-18 лет.

Значения показателя плазмалогена имели превышение над стандартным лечением при применении Линекса. Различия составили 41,3% ($p=0,040$).

Снижение уровня эндотоксина у детей 13-18 лет с РеА и ДСТ относительно стандартного лечения было определено в группе применения пробиотика. Различия составили 58,2% ($p=0,014$).



а – плазмалоген; б - эндотоксин

Рисунок 39 - Содержание плазмалогена и эндотоксина у детей 13-18 лет с РеА и ДСТ в зависимости от коррекции

Таким образом, в целом нами было продемонстрированы высокие результаты коррекции при применении препарата Линекс в отношении ряда исследованных показателей, в первую очередь – состава микробиома, но также и влияние на иммунологические показатели, течение воспалительного процесса у детей с реактивным артритом и перенесших РеА на фоне ДСТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реактивные артриты – одна из патологий, которые не привлекают большого интереса исследователей. Формально они относятся к числу относительно мало распространенных заболеваний, имеют хороший прогноз [212], в ряде случаев не требуют какой бы то ни было специальной терапии [213]. Однако есть и другие оценки данной патологии. При наличии любого остеоартрита имеется риск его хронизации с развитием повреждения суставного хряща. По современным представлениям оно является необратимым [214].

Учитывая особенности направления работы и контингента обследованных (дети) именно это обстоятельство определяет наиболее важный аспект актуальности исследования.

Реактивные артриты имеют различную этиологию и широкий спектр патогенетических факторов. В нашем исследовании в качестве таковых учтены: состояние микробиома организма, а также ассоциированные с ним модификация иммунного ответа [215] и метаболизма витамина D и минеральных компонентов костной ткани [6, р. 1645-1-1645-8].

У детей состояние микробиома может быть определяющим компонентом патогенеза РеА [216]. Во многих случаях не требуются никакие другие факторы для развития заболевания [217].

Однако имеется дополнительный момент в виде нарушений состояния соединительной ткани, именуемого в российской и отечественной классификации её «дисплазией» [218]. При этом существует ряд генетически обусловленных конкретными мутациями и четко представленных клинически дисплазий, которые формально именуются «дифференцированными», а также гораздо более распространенная «недифференцированная» дисплазия [115, р. 441-448; 219, 220].

Последнее состояние не считается заболеванием, но по современным представлениям, может служить фактором риска многих патологий, в том числе сердечно-сосудистой системы, бронхо-легочной системы, опорно-двигательного аппарата [221].

В случае нашего исследования наиболее существенным является момент связи недифференцированной ДСТ с риском развития осложнений со стороны ОДА. Кроме того, возможны патогенетические связи НДСТ с другими факторами риска, в том числе нарушениями состояния микробиома [222, 223].

Важнейшей интегрирующей системой на уровне контроля развития различных тканей организма и, далее, защиты их от негативных воздействий, является иммунная [224]. Имеются также функциональные связи ее с состоянием кишечной микробиома и общей микробиома организма. При этом следует отметить двустороннюю направленность этих связей – иммунная система до определенной степени контролирует микробиом, которая, в свою очередь, обладает способностью поддержки иммунитета в случае нормального баланса [225] или подавления – при выраженном дисбалансе [226].

Далее кратко суммируем результаты исследования в контексте вышесказанных закономерностей.

Во-первых, предсуществующие нарушения структуры соединительной ткани обуславливают более высокую частоту развития РеА в сравнении с общей популяцией. Возможны несколько причин. Первая имеющиеся при ДСТ нарушения соединительной ткани в том числе и в суставах благоприятствуют их повреждению, которое могут вызывать изменения иммунной реактивности, в том числе локальной, не проявляющиеся обычно клинически, однако при наличии триггерного фактора переходят в клиническую стадию гораздо чаще, чем при нормальном статусе организма. Вторая – наличие ДСТ ассоциируется с рядом других потенциально патогенных механизмов, в частности, с изменениями состава микробиома. Третья – выявление РеА при наличии сопутствующей ДСТ может происходить в большем проценте случаев в результате большей тяжести или более пристального наблюдения за детьми данной категории, многие из которых относятся к числу «часто болеющих».

Часть из вышеуказанных аспектов в нашей работе мы не рассматривали, сосредоточившись на состоянии иммунной системы и микробиома организма, а также коррекции состава последнего путем применения микробиологических препаратов. Кроме того, была рассмотрена связь патогенетических механизмов ДСТ у детей с развитием РеА и проведено наблюдение в динамике лечения.

В целом мы полагаем, что примененный подход к исследованию оказался оправданным, поскольку позволил выявить ряд закономерных связей между различными патологическими состояниями и развитием РеА, динамикой иммунного статуса и клинической картины при проведении коррекции.

Однако нам не удалось выявить клинических эффектов применения методов вторичной профилактики, осуществляемой посредством коррекции нарушений, связанных с ДСТ, и состояния микробиома в отношении риска развития РеА. Получить эти результаты не позволили ограничения по срокам работы. Дальнейшее длительное проспективное наблюдение за детьми, подвергавшимися профилактическим вмешательствам, может определить наличие или отсутствие таковых эффектов и степень их выраженности.

В качестве резюме активной части исследования сформулирован следующий алгоритм (таблица 29).

Таблица 29 - Алгоритм диагностики, лечения и последующего ведения детей с РеА на фоне ДСТ

Алгоритм диагностики, лечения	
1	
Диагностический этап	
Диагностирование РеА	Диагностирование НДСТ
Оценка состояния суставов	Анализ симптомов, доступных при визуальном обследовании
Оценка степени системной воспалительной реакции	Инструментальное обследование
Определение этиологического фактора РеА	Лабораторное обследование

Продолжение таблицы 29

1	
Оценка клинического течения РеА	Оценка степени тяжести НДСТ
Анализ состояния микробиома организма	
Этап лечения РеА	
Стандартная терапия (НПВП, антибиотики)	Коррекция содержания витамина D (с оценкой активных метаболитов)
Коррекция микробиома кишечника (1-2 месяца)	Оптимизация содержания двухвалентных металлов, ассоциированных с состоянием соединительной ткани (Ca, Mg)
Коррекционный этап	
Продолжение коррекции отклонений состава микробиома	Продолжение коррекции патогенетических механизмов НДСТ
Контроль показателей микробиома (основные составляющие кишечной микрофлоры, плазмалоген, эндотоксин)	Контроль метаболитов вит. D, двухвалентных анионов, симптомов поражения соединительной ткани.

Оценка полноты решений поставленных задач. Задачи, определённые в диссертации, полностью решены с использованием комплексного подхода к обследованию и лечению детей с РеА на фоне НДСТ. Исследованы теоретические и практические подходы к определению вклада ряда механизмов НДСТ в развитие и степень тяжести клинического течения РеА. Проведено комплексное исследование состояния микробиома организма как фактора, влияющего на весь комплекс патогенеза и клинику РеА. Разработаны практические рекомендации по лечению РеА на фоне НДСТ.

Рекомендации и исходные данные по конкретному использованию результатов. Основные результаты, полученные при выполнении исследования могут быть применены в деятельности врачей-педиатров, ревматологов, общей практики при лечении детей с реактивным артритом, в частности, на фоне НДСТ, но также и при наличии выраженного дисбиоза кишечника без НДСТ. Результаты, содержащиеся в диссертационной работе, могут быть использованы в учебном процессе при подготовке магистрантов и докторантов по специальностям «педиатрия», «ревматология», «общая врачебная практика» в профиле «Медицина».

Оценка научного уровня выполненной работы в сравнении с лучшими достижениями в данной области. Анализ научной литературы по направлению диссертационного исследования выявил отсутствие отечественных и зарубежных работ, направленных на изучение особенностей патогенеза и клиники реактивного артрита на фоне НДСТ у детей. Диссертационная работа восполняет этот пробел.

Научный уровень исследования в сравнении с другими работами в этой области определяется широким комплексом подходов к оценке патогенеза как РеА, так и НДСТ, которые могут быть подвергнуты коррекции. Ключевой подход к лечению сочетания данных патологий теоретически обоснован, результаты подвергнуты статистическому и научному анализу. В исследовании получены новые научные результаты, которые обладают значимостью в отношении

повышения уровня наших знаний о влиянии недифференцированной ДСТ на здоровье человека и возможности коррекции.

На основании проведенного исследования сделаны следующие **выводы**:

1. Имеется значимое превышение частоты ДСТ у детей с реактивным артритом в сравнении с выборкой из популяции - на 37,7% ($p=0,015$). У детей с артритом на фоне ДСТ имеется превышение длительности и выраженности болевого синдрома, а также лабораторных показателей воспалительного синдрома (СРБ – на 21,5%, $p=0,035$).

2. Имеется зависимость содержания цитокинов у детей с реактивным артритом от наличия ДСТ, заключающаяся в превышении активности провоспалительных цитокинов (в возрасте 6-12 лет). В старшей возрастной группе определён выраженный дисбаланс содержания IL-17 (относительное снижение на 40,5% ($p=0,011$)) и IL-18 (превышение на 55,0% ($p=0,019$)). Выявлены различия показателей, связанных с формированием соединительной и костной ткани – активности щелочной фосфатазы на 65,6% ($p=0,015$) у мальчиков 6-12 лет на 34,1% ($p=0,028$) – 13-18 лет, у девочек – 64,0% ($p=0,018$) и 122,9% ($p=0,004$), содержания кальция, магния (23,3% в группе 13-18 лет, $p=0,040$) и витамина D, характерные для ДСТ.

3. Микробиом организма у детей с реактивным артритом характеризуется снижением числа резидентных, повышением – транзитных микроорганизмов и не встречающихся в норме, а также превышением содержания эндотоксина. При сравнении детей с реактивным артритом на фоне ДСТ и без таковой выявлено более низкое содержание резидентных микроорганизмов в старшей возрастной категории, более высокое транзитных в обеих, вирусов – в младшей возрастной категории, а не встречающихся в норме – в старшей. Содержание плазмалогена было значимо ниже (23,2%; $p=0,041$), а эндотоксина – значимо выше при наличии ДСТ (66,5%, $p=0,020$).

4. Коррекция состояния микробиоты у детей с реактивным артритом на фоне ДСТ обеспечивает снижение содержания провоспалительных цитокинов и показателей фагоцитоза, что способствует более быстрому клиническому выздоровлению. Применение пробиотика также обеспечивает улучшение баланса кишечной микрофлоры, что проявляется в изменении показателей микробиома всего организма (превышение плазмалогена на 41,3%; $p=0,040$ снижение эндотоксина на 58,2%, $p=0,014$).

Практические рекомендации

1. При диагностике реактивного артрита у детей одновременно необходимо признаки ДСТ, так как в сочетании с ДСТ прогнозируется более тяжелое и длительное течение заболевания.

2. Для лечения реактивного артрита на фоне ДСТ рекомендуется включение в комплекс лечения препаратов для иммунокоррекции и пробиотиков для улучшения состояния микробиома кишечника и, следовательно, повышение эффективности лечения и профилактики последующих рецидивов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 van Vollenhoven R.F. Genotypes, phenotypes and treatment with immunomodulators in the rheumatic diseases // J Intern Med. – 2018. – Vol. 284, Issue 3. – P. 228-239.
- 2 Albrecht K., Strangfeld A. Risikoprofil rheumatologische Basistherapie – ein Update aus dem RABBIT-Register // Dtsch Med Wochenschr. – 2021. – Vol. 146, Issue 15. – P. 998-1002.
- 3 Nishibukuro M. et al. Poststreptococcal reactive arthritis in Japan // J Infect Chemother. – 2018. – Vol. 24, Issue 7. – P. 531-537.
- 4 Fotis L., Shaikh N., Baszis K.W. et al. Serologic Evidence of Gut-driven Systemic Inflammation in Juvenile Idiopathic Arthritis // J Rheumatol. – 2017. – Vol. 44, Issue 11. – P. 1624-1631.
- 5 Konig M.F. The microbiome in autoimmune rheumatic disease // Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2020. – Vol. 34, Issue 1. – P. 101473.
- 6 Stawicki M.K. et al. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Patients Treated for Juvenile Idiopathic Arthritis and Potential Role of Methotrexate: A Preliminary Study // Nutrients. – 2022. – Vol. 14, Issue 8. – P. 1645-1-1645-9.
- 7 Day A.S., Bener A., Tewfik I. et al. The Role of Vitamin D in Gut Health and Disease in Children // Front Public Health. – 2022. – Vol. 10. – P. 912773.
- 8 Ohta E., Setoue T., Ito K. et al. Septic arthritis in childhood: A 24-year review // Pediatr Int. – 2022. – Vol. 64, Issue 1. – P. e14993.
- 9 Karvonen A.M., Sordillo J.E., Gold D.R. et al. Gut microbiota and overweight in 3-year old children // Int J Obes (Lond). – 2019. – Vol. 43, Issue 4. – P. 713-723.
- 10 Neelis E., Olieman J., Rizopoulos D. et al. Body Composition, and Micronutrient Abnormalities During and After Weaning Off Home Parenteral Nutrition // J Pediatr Gastroenterol Nutr. – 2018. – Vol. 67, Issue 5. – P. e95-e100.
- 11 Jensen A.K., Chatzidionysiou K., Torp C.K. et al. Comparison of immune checkpoint inhibitor-induced arthritis and reactive arthritis to inform therapeutic strategy // Biomed Pharmacother. – 2022. – Vol. 148. – P. 112687.
- 12 Дьячкова Е.Ю., Трифонова Д.О., Ибадулаева М.О. и др. Влияние дефицита витамина D на состояние зубочелюстной системы: обзорная статья // Остеопороз и остеопатии. – 2021. – №24(1). – С. 19-25.
- 13 Tabatabaeizadeh S.A., Fazeli M., Meshkat Z. et al. The effects of high doses of vitamin D on the composition of the gut microbiome of adolescent girls // Clin Nutr ESPEN. – 2020. – Vol. 35. – P. 103-108.
- 14 Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) <https://medvestnik.stgmu.ru/files/articles/694.pdf>. 10.11.2024.
- 15 Челпаченко О.Е., Фисенко А.П., Данилова Е.И. и др. Прогнозирование развития реактивного артрита у детей с дисплазией соединительной ткани // Вопросы практической педиатрии. – 2021. – Т. 16, №4. – С. 54-61.

- 16 Писарева А.Д., Матвиенко Е.В., Кривдина Н.Д. и др. Особенности течения реактивных артритов у детей и подростков на современном этапе // Человек и его здоровье. – 2018. – №1. – С. 28-33.
- 17 Hannu T., Inman R., Granfors K. et al. Reactive arthritis or post infectious arthritis? // Best Pract Res Clin Rheumatol. – 2006. – Vol. 20, Issue 3. – P. 419-433.
- 18 Tugelbayeva A., Ivanova R., Goremykina M. et al. Reactive arthritis in children (review) // Georgian Med News. – 2021. – Vol. 2, Issue 311. – P. 130-135.
- 19 Schmitt S.K., Reactive arthritis // Infect Dis Clin North Am. – 2017. – Vol. 31. – P. 265-277.
- 20 Detels R., Green A.M., Klausner J.D. et al. The incidence and correlates of symptomatic and asymptomatic Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections in selected populations in five countries // Sex Transm Dis. – 2011. – Vol. 38, Issue 6. – P. 503-509.
- 21 Kocyigit B.F., Akyol A., Reactive arthritis after COVID-19: a case-based review // Rheumatol Int. – 2021. – Vol. 41, Issue 11. – P. 2031-2039.
- 22 Carter J.D., Hudson A.P. Reactive arthritis: clinical aspects and medical management. // Rheum Dis Clin North Am. – 2009. – Vol. 35. – P. 21-44.
- 23 Ajene A.N., Fischer Walker C.L., Black R.E. Enteric pathogens and reactive arthritis: a systematic review of Campylobacter, Salmonella and Shigella-associated reactive arthritis // J Health Popul Nutr. – 2013. – Vol. 31. – P. 299-307.
- 24 Mason E., Wray L., Foster R. et al. Reactive arthritis at the Sydney Sexual Health Centre 1992–2012: declining despite increasing Chlamydia diagnoses. // Int J STD AIDS. – 2016. – Vol. 27, Issue 10. – P. 882-889.
- 25 Stavropoulos P.G., Soura E., Kanelleas A. et al. Reactive arthritis // J Eur Acad Dermatol Venereol. – 2015. – Vol. 29, Issue 3. – P. 415-424.
- 26 Selmi C., Gershwin M.E. Diagnosis and classification of reactive arthritis. // Autoimmun Rev. – 2014. – Vol. 13, Issue 4-5. – P. 546-549.
- 27 Rueda J.C., Crepy M.F., Mantilla R.D. Clinical features of Poncet's disease. From the description of 198 cases found in the literature // Clin Rheumatol. – 2013. – Vol. 32, Issue 7. – P. 929-935.
- 28 Taniguchi Y., Nishikawa H., Yoshida T. et al. Expanding the spectrum of reactive arthritis (ReA): classic ReA and infection related arthritis including poststreptococcal ReA, Poncet's disease, and iBCG-induced ReA // Rheumatol Int. – 2021. – Vol. 41. – P. 1387-1398.
- 29 Slouma M., Abbes M., Mehmlı T. et al. Reactive arthritis occurring after COVID-19 infection: a narrative review // Infection. – 2023. – Vol. 51, Issue 1. – P. 37-45.
- 30 López-González M., Peral-Garrido M.L., Calabuig I. et al. Case series of acute arthritis during COVID-19 admission // Ann Rheum Dis. – 2021. – Vol. 80, Issue 4. – P. e58.
- 31 Bentaleb I., Abdelghani K.B., Rostom S. et al. Reactive Arthritis: Update // Curr Clin Microbiol Rep. – 2020. – Vol. 7, Issue 4. – P. 124-132.
- 32 Collantes E., Zarco P., Muñoz E. et al. Disease pattern of spondyloarthropathies in Spain: description of the first national registry

(REGISPONSER) extended report // *Rheumatology* (Oxford). – 2007. – Vol. 46, Issue 8. – P. 1309-1315.

33 Leirisalo-Repo M., Sieper J. Reactive arthritis: epidemiology, clinical features, and treatment // In book: *Ankylosing Spondylitis and the Spondyloarthropathies*. – Philadelphia, 2006. – P. 53-64.

34 Kim P.S., Klausmeier T.L., Orr D.P. Reactive arthritis: a review // *J Adolesc Health*. – 2009. – Vol. 44, Issue 4. – P. 309-315.

35 Hamdulay S.S., Glynne S.J., Keat A. When is arthritis reactive? // *Postgrad Med J*. – 2006. – Vol. 82, Issue 969. – P. 446-453.

36 Kuipers J.G., Köhler L., Zeidler H. Reactive or infectious arthritis // *Ann Rheum Dis*. – 1999. – Vol. 58, Issue 11. – P. 661-664.

37 Gracey E., Inman R. Chlamydia-induced ReA: immune imbalances and persistent pathogens // *Nat Rev Rheumatol*. – 2012. – Vol. 8. – P. 55-59.

38 Zeidler H., Hudson A.P. New insights into Chlamydia and arthritis. Promise of a cure? // *Ann Rheum Dis* s. – 2014. – Vol. 73, Issue 4. – P. 637-644.

39 Sibia J., Limbach F.X. Reactive arthritis or chronic infectious arthritis? // *Ann Rheum Dis*. – 2002. – Vol. 61, Issue 7. – P. 580-587.

40 Kirveskari J., He Q., Holmström T. et al. Modulation of peripheral blood mononuclear cell activation status during Salmonella triggered reactive arthritis // *Arthritis Rheum*. – 1999. – Vol. 42, Issue 10. – P. 2045-2054.

41 Sieper J. Disease mechanisms in reactive arthritis // *Curr Rheumatol Rep*. – 2004. – Vol. 6, Issue 2. – P. 110-116.

42 Kohm A.P., Fuller K.G., Miller S.D. Mimicking the way to autoimmunity: an evolving theory of sequence and structural homology // *Trends in Microbiology*. – 2003. – Vol. 11, Issue 3. – P. 101-105.

43 Colbert R.A., Tran T.M., Layh-Schmitt G. HLA-B27 misfolding and ankylosing spondylitis // *Mol Immunol*. – 2014. – Vol. 57, Issue 1. – P. 44-51.

44 Bas S., Kvien T.K., Buchs N. et al. Lower level of synovial fluid interferon-gamma in HLA-B27-positive than in HLA-B27 - negative patients with Chlamydia trachomatis reactive arthritis. // *Rheumatology* (Oxford). – 2003. – Vol. 42, Issue 3. – P. 461-467.

45 Eliçabe R.J., Di Genaro M.S. Immunopathogenesis of reactive arthritis: role of the cytokines // *World J Immunol*. – 2014. – Vol. 4, Issue 2. – P. 78-87.

46 Kundu P., Blacher E., Elinav E. et al. Our Gut Microbiome: The Evolving Inner Self // *Cell*. – 2017. – Vol. 171, Issue 7. – P. 1481-1493.

47 van de Guchte M., Blottière H.M., Doré J. Humans as Holobionts: Implications for Prevention and Therapy // *Microbiome*. – 2018. – Vol. 6, Issue 1. – P. 81-1-81-6.

48 Lazar V., Ditu L.-M., Pircalabioru G.G. et al. Aspects of Gut Microbiota and Immune System Interactions in Infectious Diseases, Immunopathology, and Cancer // *Front. Immunol*. – 2018. – Vol. 9. – P. 1830-1-1830-18.

49 Favazzo L.J., Hendesi H., Villani D.A. et al. The Gut Microbiome-Joint Connection: Implications in Osteoarthritis // *Curr. Opin. Rheumatol*. – 2020. – Vol. 32, Issue 1. – P. 92-101.

- 50 Griffin T.M., Huebner J.L., Kraus V.B. et al. Induction of Osteoarthritis and Metabolic Inflammation by a Very High-Fat Diet in Mice: Effects of Short-Term Exercise // *Arthritis Rheum.* – 2012. – Vol. 64. – P. 443-453.
- 51 Yusuf E., Nelisse R.G., Ioan-Facsinay A. et al. Association between Weight or Body Mass Index and Hand Osteoarthritis: A Systematic Review // *Ann. Rheum. Dis.* – 2010. – Vol. 69. – P. 761-765.
- 52 Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C. Role of the Normal Gut Microbiota // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21, Issue 29. – P. 8787-8803.
- 53 Frank D.N., St Amand A.L., Feldman R. A. et al. Molecular-Phylogenetic Characterization of Microbial Community Imbalances in Human Inflammatory Bowel Diseases // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104, Issue 34. – P. 13780-13785.
- 54 Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S. et al. Microbial Ecology: Human Gut Microbes Associated with Obesity // *Nature.* – 2006. – Vol. 444, Issue 7122. – P. 1022-1023.
- 55 Rinninella E., Raoul P., Cintoni M. What Is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases // *Microorganisms.* – 2019. – Vol. 7, Issue 1. – P. 14-1-14-22.
- 56 Huttenhower C., Gevers D., Knigh R. et al. Structure, Function and Diversity of the Healthy Human Microbiome // *Nature.* – 2012. – Vol. 486, Issue 7402. – P. 207-214.
- 57 Sartor R.B. Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases // *Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134, Issue 2. – P. 577-594.
- 58 Delzenne N.M. Oligosaccharides: State of the Art // *Proc. Nutr. Soc.* – 2003. – Vol. 62, Issue 1. – P. 177-182.
- 59 Magwira C.A., Kullin B., Lewandowski S. et al. Diversity of Faecal Oxalate-Degrading Bacteria in Black and White South African Study Groups: Insights into Understanding the Rarity of Urolithiasis in the Black Group // *J. Appl. Microbiol.* – 2012. – Vol. 113, Issue 2. – P. 418-428.
- 60 Siener R., Bangen U., Sidhu H. et al. The Role of Oxalobacter Formigenes Colonization in Calcium Oxalate Stone Disease // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 83, Issue 6. – P. 1144-1149.
- 61 Hooper L.V., Wong M.H., Thelin A. et al. Molecular Analysis of Commensal Host-Microbial Relationships in the Intestine // *Science.* – 2001. – Vol. 291, Issue 5505. – P. 881-884.
- 62 Marín L., Miguélez E.M., Villar C.J. et al. Bioavailability of Dietary Polyphenols and Gut Microbiota Metabolism: Antimicrobial Properties // *BioMed Res. Int.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 905215.
- 63 Macpherson A.J., Uhr T. Induction of Protective IgA by Intestinal Dendritic Cells Carrying Commensal Bacteria // *Science.* – 2004. – Vol. 303, Issue 5664. – P. 1662-1665.
- 64 He B. et al. Intestinal Bacteria Trigger T Cell-Independent Immunoglobulin A2 Class Switching by Inducing Epithelial-Cell Secretion of the Cytokine APRIL // *Immunity.* – 2007. – Vol. 26, Issue 6. – P. 812-826.

- 65 Al-Rashidi H.E. Gut Microbiota and Immunity Relevance in Eubiosis and Dysbiosis // Saudi J. Biol. Sci. – 2022. – Vol. 29, Issue 3. – P. 1628-1643.
- 66 Ferreira C.M., Vieira A.T., Vinolo M.A. et al. The Central Role of the Gut Microbiota in Chronic Inflammatory Diseases // J. Immunol. Res. – 2014. – Vol. 2014. – P. 689492.
- 67 Kennedy P.J., Cryan J.F., Dinan T.G. et al. Irritable Bowel Syndrome: A Microbiome-Gut-Brain Axis Disorder? // World J. Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20, Issue 39. – P. 14105-14125.
- 68 Karlsson F. et al. Assessing the Human Gut Microbiota in Metabolic Diseases // Diabetes. – 2013. – Vol. 62, Issue 10. – P. 3341-3349.
- 69 Bisgaard H., Li N., Bonnelykke K. et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age // J. Allergy Clin. Immunol. – 2011. – Vol. 128, Issue 3. – P. 646-652.
- 70 Lana J.F., Macedo A., Ingrao I.L.G. et al. Leukocyte-Rich PRP for Knee Osteoarthritis: Current Concepts // J. Clin. Orthop. Trauma. – 2019. – Vol. 10, Supp 1. – P. S179-S182.
- 71 Collins K., Paul H., Reimer R. et al. Relationship between inflammation, the gut microbiota, and metabolic osteoarthritis development: Studies in a rat model. // Osteoarthr. Cartil. – 2015. – Vol. 23, Issue 11. – P. 1989-1998.
- 72 Huang Z., Stabler T., Pei F. et al. Both systemic and local lipopolysaccharide (LPS) burden are associated with knee OA severity and inflammation // Osteoarthr. Cartil. – 2016. – Vol. 24, Issue 10. – P. 1769-1775.
- 73 Ulici V., Kelley K., Azcarate-Peril M. et al. Osteoarthritis induced by destabilization of the medial meniscus is reduced in germ-free mice // Osteoarthr. Cartil. – 2018. – Vol. 26, Issue 8. – P. 1098-1109.
- 74 Nguyen T.L., Vieira-Silva S., Liston A. et al. How informative is the mouse for human gut microbiota research? // Dis. Model. Mech. – 2015. – Vol. 8, Issue 1. – P. 1-16.
- 75 Wos-Oxley M.L., Bleich A., Oxley A.P. et al. Comparative evaluation of establishing a human gut microbial community within rodent models // Gut Microbes. – 2012. – Vol. 3, Issue 3. – P. 234-249.
- 76 Szychlinska M.A., Di Rosa M., Castorina A. et al. A correlation between intestinal microbiota dysbiosis and osteoarthritis. Heliyon. – 2019. – Vol. 5, Issue 1. – P. e01134.
- 77 Romero E.S., Oliva E.M., Pérez J.A. et al. Relationship between the Gut Microbiome and Osteoarthritis Pain: Review of the Literature // Nutrients. – 2021. – Vol. 13, Issue 3. – P. 716-1-716-9.
- 78 Wang X., Hunter D., Xu J. et al. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis // Osteoarthr. Cartil. – 2015. – Vol. 23, Issue 1. – P. 22-30.
- 79 Liu Y., Ding W., Wang H. et al. Gut microbiota and obesity-associated osteoarthritis // Osteoarthr. Cartil. – 2019. – Vol. 27, Issue 9. – P. 1257-1265.
- 80 Wang J., Gu X., Yang J. et al. Gut Microbiota Dysbiosis and Increased Plasma LPS and TMAO Levels in Patients with Preeclampsia // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2019. – Vol. 9. – P. 409-1-409-11.

- 81 Hao X., Shang X., Liu J. et al. The gut microbiota in osteoarthritis: Where do we stand and what can we do? // *Arthritis Res. Ther.* – 2021. – Vol. 23, Issue 1. – P. 42-1-42-11.
- 82 Boutagy N.E., McMillan R.P., Frisard M.I. et al. Metabolic endotoxemia with obesity: Is it real and is it relevant? // *Biochimie.* – 2016. – Vol. 124. – P. 11-20.
- 83 Berenbaum F. Deep phenotyping of osteoarthritis: A step forward // *Ann. Rheum. Dis.* – 2019. – Vol. 78, Issue 1. – P. 3-5.
- 84 Chadha R. Revealed aspect of metabolic osteoarthritis // *J. Orthop.* – 2016. – Vol. 13, Issue 4. – P. 347-351.
- 85 Sellam J., Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? // *Jt. Bone Spine.* – 2013. – Vol. 80, Issue 3. – P. 568-573.
- 86 Berenbaum F., Griffin T.M., Liu-Bryan R. Review: Metabolic Regulation of Inflammation in Osteoarthritis // *Arthritis Rheumatol.* – 2017. – Vol. 6, Issue 1. – P. 9-21.
- 87 Turrone S., Pedersini P., Villafañe J.H. The Human Gut Microbiome and Its Relationship with Osteoarthritis Pain // *Pain Med.* – 2021. – Vol. 22, Issue 7. – P. 1467-1469.
- 88 de Sire A., de Sire R., Petito V. et al. Gut–Joint Axis: The Role of Physical Exercise on Gut Microbiota Modulation in Older People with Osteoarthritis // *Nutrients.* – 2020. – Vol. 12, Issue 2. – P. 574-1-574-14.
- 89 Gracey E., Vereecke L., McGovern D. et al. Revisiting the gut–joint axis: Links between gut inflammation and spondyloarthritis // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2020. – Vol. 16, Issue 8. – P. 415-433.
- 90 Zaiss M.M., Wu H.-J.J., Mauro D. et al. The gut–joint axis in rheumatoid arthritis // *Nat. Rev. Rheumatol.* – 2021. – Vol. 17, Issue 4. – P. 224-237.
- 91 Qaiyum Z., Lim M., Inman R.D. The gut-joint axis in spondyloarthritis: Immunological, microbial, and clinical insights // *Semin. Immunopathol.* – 2021. – Vol. 43, Issue 2. – P. 173-192.
- 92 Huang Z., Kraus V.B. Does lipopolysaccharide-mediated inflammation have a role in OA? // *Nat Rev Rheumatol.* – 2016. – Vol. 12, Issue 2. – P. 123-129.
- 93 Dunn C.M., Velasco C., Rivas A. et al. Identification of Cartilage Microbial DNA Signatures and Associations with Knee and Hip Osteoarthritis // *Arthritis Rheumatol.* – 2020. – Vol. 72, Issue 7. – P. 1111-1122.
- 94 King C., Sibille K., Goodin B. et al. Experimental pain sensitivity differs as a function of clinical pain severity in symptomatic knee osteoarthritis // *Osteoarthr. Cartil.* – 2013. – Vol. 21, Issue 9. – P. 1243-1252.
- 95 Boer C.G., Radjabzadeh D., Medina-Gomez C. et al. Intestinal microbiome composition and its relation to joint pain and inflammation // *Nat. Commun.* – 2019. – Vol. 10, Issue 1. – P. 4881-1-4881-9.
- 96 Mukhtar K., Nawaz H., Abid S. Functional gastrointestinal disorders and gut-brain axis: What does the future hold? // *World J. Gastroenterol.* – 2019. – Vol. 25, Issue 5. – P. 552-566.
- 97 Silva Y.P., Bernardi A., Frozza R.L. The Role of Short-Chain Fatty Acids from Gut Microbiota in Gut-Brain Communication // *Front. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 25-1-25-14.

- 98 Hannu T. Reactive arthritis // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2011. – Vol. 25, Issue 3. – P. 347-357.
- 99 Keat A. Reiter's syndrome and reactive arthritis in perspective // *N Engl J Med.* – 1983. – Vol. 309, Issue 26. – P. 1606-1615.
- 100 Leirisalo M, Skylv G, Kousa M et al. Followup study on patients with Reiter's disease and reactive arthritis, with special reference to HLA-B27 // *Arthritis Rheum.* – 1982. – Vol. 25, Issue 3. – P. 249-259.
- 101 van der Heijde D., Landewé R. Imaging in spondylitis // *Curr Opin Rheumatol.* – 2005. – Vol. 17. – P. 413-417.
- 102 Braun J., Kingsley G., van der Heijde D. et al. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3–6, 1999 // *J Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27, Issue 9. – P. 2185-2192.
- 103 Bardin T. Gonococcal arthritis // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 2003. – Vol. 17, Issue 2. – P. 201-208.
- 104 Barash J., Mashiach E., Navon-Elkan P. et al. Pediatric Rheumatology study group of Israel. Differentiation of post streptococcal reactive arthritis from acute rheumatic fever // *J Pediatr.* – 2008. – Vol. 153, Issue 5. – P. 696-699.
- 105 Mabey D. Infectious Diseases. Eds. D. Armstrong and J. Cohen. Mosby (Harcourt International), 1999. Pp. 2040. £195. ISBN 0 7234 2328 8 // *Epidemiology and Infection.* – 2000. – Vol. 124, Issue 3. – P. 603-605.
- 106 Woolf A.D., Champion G.V., Chishick A. et al. Clinical manifestations of human parvovirus B19 in adults // *Arch Intern Med.* – 1989. – Vol. 149, Issue 5. – P. 1153-1156.
- 107 Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases E-Book. – Amsterdam: Elsevier health sciences, 2019. – Vol. 2. – 3904 p.
- 108 Земцовский Э.В. Недифференцированные дисплазии соединительной ткани. Попытка нового осмысления концепции // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* – 2008. – №2. – С. 8-14.
- 109 Дорофеева Г.Д. и др. Недифференцированные синдромы дисплазии соединительной ткани и внутренняя патология. – Донецк, 1998. – 144 с.
- 110 Beighton P. Osteoglophonic dysplasia // *J Med Genet.* – 1989. – Vol. 26, Issue 9. – P. 572-576.
- 111 Блинникова О.Е., Румянцева В.А. Гипермобильность суставов в детском возрасте // *Педиатрия.* – 2001. – №1. – С. 68-77.
- 112 Оганов Р.Г., Котовская Е.С., Гемонов В.В. Фенотипические особенности строения соединительной ткани у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями // *Кардиология* – 1994. – №10. – С. 22-26.
- 113 Семякина А.Н. Клинический полиморфизм наследственных болезней соединительной ткани у детей: автореф. ... док. мед. наук: 14.00.09. – М., 1995. – 48 с.
- 114 Milewicz D.M., Braverman A.C., De Backer J. et al. Marfan syndrome // *Nat Rev Dis Primers.* – 2021. – Vol. 7, Issue 1. – P. 64-1-64-56.

- 115 Carbonell-Bobadilla N., Rodríguez-Álvarez A.A., Rojas-García G. et al. Joint hypermobility syndrome // *Acta Ortop Mex.* – 2020. – Vol. 34, Issue 6. – P. 441-449.
- 116 Hryhorieva O., Guminskiy Y., Varjapetian S. et al. Structural peculiarities of articular cartilage reactive changes in rats with an experimental undifferentiated dysplasia of connective tissue // *Georgian Med News.* – 2022. – Vol. 332. – P. 44-55.
- 117 Minaev S.V., Grigorova A.N., Vladimirova O.V. et al. Influence of connective tissue differentiation on scar tissue formation in children // *Khirurgiia.* – 2021. – Vol. 5. – P.72-77.
- 118 Ibadova T.V., Maliar V.V., Maliar V.V. et al. Epidemiology of the prevalence of phenotypic signs undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome in woman with miscarriages // *Wiad Lek.* – 2021. – Vol. 74, Issue 4. – P. 880-883.
- 119 Druk I.V., Nechaeva G.I., Oseeva O.V. et al. Personalized Risk Assessment of Adverse Cardiovascular Events in Young Patients With Connective Tissue Dysplasia // *Kardiologiia.* – 2015. – Vol. 55, Issue 3. – P. 75-84.
- 120 Perekal'skaia M.A., Vereshchagina G.N., Makarova L.I. et al. Cardiac syndrome in females with systemic undifferentiated dysplasia of the connective tissue // *Klin Med (Mosk).* – 2002. – Vol. 80, Issue 7. – P. 28-32.
- 121 Osovska N., Kuzminova N., Ovcharuk M. et al. Structural heart anomalies (review) // *Georgian Med News.* – 2016. – Vol. 255. – P. 66-77.
- 122 Druk I.V., Rozhdestvensky A.S., Smyalovsky D.V. Cerebral vascular syndrome of connective tissue dysplasia as a cause of subarachnoid hemorrhage in young patients // *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* – 2018. – Vol. 118, Issue 12. – P. 15-22.
- 123 Кантемирова М.Г., Тюрин Н.А., Ибрагимова Г.Ф. и соавт Дисплазия соединительной ткани и уровень противоорганных антител у детей с нарушениями ритма сердца // *Педиатрия.* – 1998. – №6 – С. 26-29.
- 124 Насонова В.А., Астапенко М.Г. Клиническая ревматология: руков. для врачей. – М., 1989. – 592 с.
- 125 Восстановительное лечение детей с заболеваниями и повреждениями опорно-двигательного аппарата: сб. науч. тр / Н.-и. детский ортопед. ин-т им. Г.И. Турнера. – СПб.: Б. и., 1991. – 111 с.
- 126 Fidzianska A., Glinka Z., Kaminska A. et al. Type III collagen deficient EDS IV producing muscular hypotonia with abnormal muscle fibroblasts // *Neuropediatrics.* – 1991. – Vol. 22, Issue 4. – P. 228-232.
- 127 Николаева В.В., Первичко Е.И., Степура О.Б. и др. Особенности эмоционального реагирования в ситуациях фрустрации у больных с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 1995. – №2. – С. 24-32.
- 128 Осипов А.Л., Гордеев В.М., Суворова А.В. и др. Наследственные заболевания скелета. – М., 1998. – 186 с.
- 129 Яковлев В.М., Глотов А.В., Нечаева Г.И. и др. Клинико-иммунологический анализ клинических вариантов дисплазии соединительной ткани // *Тер. архив.* – 1994. – №5. – С. 9-11.

- 130 Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей: диетическая коррекция. – М.: Медицина, 1991. – 240 с.
- 131 Aurora R., Silva M.J. T cells heal bone fractures with help from the gut microbiome // *J Clin Invest.* – 2023. – Vol. 133, Issue 8. – P. e167311
- 132 Marwa K., Anjum F. Undifferentiated Connective Tissue Disease // <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34283427/>. 10.11.2024.
- 133 Inchingolo A.M., Gargiulo Isacco C., Inchingolo A.D. The human microbiota key role in the bone metabolism activity // *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* – 2023. – Vol. 27, Issue 6. – P. 2659-2670.
- 134 Gastro-intestinal system infections, antibacterial therapy / NICE // <https://bnf.nice.org.uk/treatment-summary/gastro-intestinal-system>. 22.02.2021.
- 135 Carter J.D., Espinoza L.R., Inman R.D. et al. Combination antibiotics as a treatment for chronic Chlamydia-induced reactive arthritis: a double-blind, placebo-controlled, prospective trial // *Arthritis Rheum* – 2010. – Vol. 62. – P. 1298-1307.
- 136 Lauhio A., Leirisalo-Repo M. et al. Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to Chlamydia arthritis // *Arthritis Rheum* – 1991. – Vol. 34. – P. 6-14.
- 137 Kvien T.K., Gaston J.S., Bardin T. et al. Three-month treatment of reactive arthritis with azithromycin: a EULAR double blind, placebo-controlled study // *Ann Rheum Dis* – 2004. – Vol. 63, Issue 9. – P. 1113-1119.
- 138 Clegg D.O., Reda D.J., Weisman M.H. et al. Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of reactive arthritis (Reiter's syndrome). A Department of Veterans Affairs Cooperative Study // *Arthritis Rheum.* – 1996. – Vol. 39, Issue 12. – P. 2021-2027.
- 139 Flagg S.D. et al. Decreased pain and synovial inflammation after etanercept therapy in patients with reactive and undifferentiated arthritis: an open-label trial // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol. 53, Issue 4. – P. 613-617.
- 140 Carlin E.M., Ziza J.M., Keat A. et al. 2014 European Guideline on the management of sexually acquired reactive arthritis // *Int J STD AIDS.* – 2014. – Vol. 25, Issue 13. – P. 901-912.
- 141 Leirisalo-Repo M. Prognosis, course of disease, and treatment of the spondyloarthropathies // *Rheum Dis Clin North Am.* – 1998. – Vol. 24. – P. 737-751.
- 142 Leirisalo-Repo M., Suoranta H. Ten-year follow-up study of patients with Yersinia arthritis // *Arthritis Rheum.* – 1988. – Vol. 31, Issue 4. – P. 533-537.
- 143 Gibson G.R., Hutkins R., Sanders M.E. et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2017. – Vol. 14. – P. 491-502.
- 144 Gibson G.R., Scott K.P., Rastall R.A. et al. Dietary prebiotics: Current status and new definition. // *Food Sci. Technol. Bull. Funct. Foods.* – 2010. – Vol. 7. – P. 1-19.
- 145 Tzounis X., Rodriguez-Mateos A., Vulevic J. Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – Vol. 93. – P. 62-72.

- 146 Davani-Davari D., Negahdaripour M., Karimzadeh I. Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications // *Foods*. – 2019. – Vol. 8. – 92-1-92-27.
- 147 Vitetta L., Coulson S., Linnane A.W. et al. The Gastrointestinal Microbiome and Musculoskeletal Diseases: A Beneficial Role for Probiotics and Prebiotics // *Pathogens*. – 2013. – Vol. 2, Issue 4. – P. 606-626.
- 148 Makki K., Deehan E.C., Walter J. et al. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease // *Cell Host Microbe*. – 2018. – Vol. 23. – P. 705-715.
- 149 Kobylak N., Falalyeyeva T., Mykhalchyshyn G. et al. Effect of alive probiotic on insulin resistance in type 2 diabetes patients: Randomized clinical trial // *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* – 2018. – Vol. 12. – P. 617-624.
- 150 Kamada N., Seo S.-U., Chen G.Y. et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease // *Nat. Rev. Immunol.* – 2013. – Vol. 13. – P. 321-335.
- 151 Guinane C.M., Cotter P.D. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: Understanding a hidden metabolic organ // *Ther. Adv. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 6. – P. 295-308.
- 152 Wang B., Yao M., Lv L. et al. The Human Microbiota in Health and Disease // *Engineering*. – 2017. – Vol. 3. – P. 71-82.
- 153 Wu H.J., Wu E. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity // *Gut Microbes*. – 2012. – Vol. 3. – P. 4-14.
- 154 Soderholm A.T., Pedicord V.A. Intestinal epithelial cells: At the interface of the microbiota and mucosal immunity // *Immunology*. – 2019. – Vol. 158. – P. 267-280.
- 155 Morhardt T.L., Hayashi A., Ochi T. et al. IL-10 produced by macrophages regulates epithelial integrity in the small intestine // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9. – P. 1223-1-1223-11.
- 156 Thoo L., Noti M., Krebs P. Keep calm: The intestinal barrier at the interface of peace and war // *Cell Death Dis.* – 2019. – Vol. 10. – P. 849-1-849-13.
- 157 Parada Venegas D. et al. Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases // *Front. Immunol.* – 2019. – Vol.10. – P. 277-1-277-16.
- 158 Blaak E.E., Canfora E.E., Theis S. et al. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health // *Benef. Microbes*. – 2020. – Vol. 11. – P. 411-455.
- 159 Li M. et al. The Anti-inflammatory Effects of Short Chain Fatty Acids on Lipopolysaccharide- or Tumor Necrosis Factor α -Stimulated Endothelial Cells via Activation of GPR41/43 and Inhibition of HDACs // *Front. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 533-1-533-12.
- 160 Li M., Van Esch B.C.A.M., Wagenaar G.T.M. et al Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells // *Eur. J. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 831. – P. 52-59.
- 161 Park J., Wang Q., Wu Q. et al. Bidirectional regulatory potentials of short-chain fatty acids and their G-protein-coupled receptors in autoimmune neuroinflammation // *Sci. Rep.* – 2019. – Vol. 9. – P. 8837-1-8837-13.

- 162 Camilleri M. Leaky gut: Mechanisms, measurement and clinical implications in humans // *Gut*. – 2019. – Vol. 68. – P. 1516-1526.
- 163 Mu Q., Kirby J., Reilly C.M. et al. Leaky Gut As a Danger Signal for Autoimmune Diseases // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 598-1-598-10.
- 164 Thangaraju M., Cresci G.A., Liu K. et al. GPR109A Is a G-protein–Coupled Receptor for the Bacterial Fermentation Product Butyrate and Functions as a Tumor Suppressor in Colon // *Cancer Res.* – 2009. – Vol. 69. – P. 2826-2832.
- 165 Stagg A.J. Intestinal Dendritic Cells in Health and Gut Inflammation // *Front. Immunol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 2883-1-2883-10.
- 166 Singh N., Gurav A., Sivaprakasam S. et al. Activation of Gpr109a, Receptor for Niacin and the Commensal Metabolite Butyrate, Suppresses Colonic Inflammation and Carcinogenesis // *Immunity*. – 2014. – Vol. 40. – P. 128-139.
- 167 Li Z., Li X., Lin S. et al. Nicotinic Acid Receptor GPR109A Exerts Anti-Inflammatory Effects Through Inhibiting the Akt/mTOR Signaling Pathway in MIN6 Pancreatic β cells // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 2017. – Vol. 47. – P. 729-737.
- 168 Velagapudi V.R., Hezaveh R., Reigstad C.S. et al. The Gut Microbiota Modulates Host Energy and Lipid Metabolism in Mice // *J. Lipid Res.* – 2010. – Vol. 51. – P. 1101-1112.
- 169 Macia L., Tan J., Vieira A.T. et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome // *Nat. Commun.* – 2015. – Vol. 6. – P. 6734-1-6734-15.
- 170 Mack D.R. Probiotics: Mixed messages // *Can. Fam. Physician*. – 2005. – Vol. 51. – P. 1455-1457.
- 171 Amdekar S., Singh V., Singh R. et al. *Lactobacillus casei* reduces the Inflammatory Joint Damage Associated with Collagen-Induced Arthritis (CIA) by Reducing the Pro-Inflammatory Cytokines // *J. Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 31. – P. 147-154.
- 172 So J.-S., Song M.-K., Kwon H.-K. et al. *Lactobacillus casei* enhances type II collagen/glucosamine-mediated suppression of inflammatory responses in experimental osteoarthritis // *Life Sci.* – 2011. – Vol. 88. – P. 358-366.
- 173 Bermudez-Brito M. et al. Probiotic Mechanisms of Action // *Ann. Nutr. Metab.* – 2012. – Vol. 61. – P. 160-174.
- 174 Gupta S., Allen-Vercoe E., Petrof E.O. Fecal microbiota transplantation: In perspective // *Ther. Adv. Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 9. – P. 229-239.
- 175 Khoruts A. Fecal microbiota transplantation—early steps on a long journey ahead // *Gut Microbes*. – 2017. – Vol. 8. – P. 199-204.
- 176 Van Nood E., Speelman P., Nieuwdorp M. et al. Fecal Microbiota Transplantation: Facts and Controversies // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 30. – P. 34-39.
- 177 Borody T.J., Campbell J. Fecal Microbiota Transplantation. Techniques, Applications, and Issues // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2012. – Vol. 41. – P. 781-803.
- 178 Lin D.M., Koskella B., Lin H.C. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* – 2017. – Vol. 8. – P. 162-173.

- 179 Bourdin G., Navarro A., Sarker S.A. et al. Coverage of diarrhoea-associated *Escherichia coli* isolates from different origins with two types of phage cocktails // *Microb. Biotechnol.* – 2014. – Vol. 7. – P. 165-176.
- 180 Wittebole X., De Roock S., Opal S.M. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens // *Virulence.* – 2014 – Vol. 5. – P. 226-235.
- 181 Ackermann H.W. The first phage electron micrographs // *Bacteriophage.* – 2011. – Vol. 1. – P. 225-227.
- 182 Ramachandran G., Bikard D. Editing the microbiome the CRISPR way // *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* – 2019. – Vol. 374, Issue 1772. – P. 20180103.
- 183 Rakhuba D.V., Kolomiets E.I, Dey E.S. et al. Bacteriophage Receptors, Mechanisms of Phage Adsorption and Penetration into Host Cell // *Pol. J. Microbiol.* – 2010. – Vol. 59. – P. 145-155.
- 184 Motlagh A.M., Bhattacharjee A., Goel R. Biofilm control with natural and genetically-modified phages // *World J. Microbiol. Biotechnol.* – 2016. – Vol. 32. – P. 67-1-67-10.
- 185 Paule A., Frezza D., Edeas M. Microbiota and Phage Therapy: Future Challenges in Medicine // *Med Sci.* – 2018. – Vol. 6. – P. 86-1-86-10.
- 186 Reyes A., Wu M., McNulty N.P. et al. Gnotobiotic mouse model of phage-bacterial host dynamics in the human gut // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2013. – Vol. 110. – P. 20236-20241.
- 187 Łusiak-Szelachowska M. et al. Bacteriophages in the gastrointestinal tract and their implications // *Gut Pathog.* – 2017. – Vol.9. – P. 44-1-44-5.
- 188 Ganeshan S.D., Hosseini Z. Phage Therapy with a focus on the Human Microbiota // *Antibiotics.* – 2019. – Vol. 8. – P. 131-1-131-19.
- 189 Алиева Д.М., Акбаров С.В. Клинические варианты реактивного артрита у детей // *Научно-практическая ревматология.* – 2001. – №4. – С. 74-79.
- 190 Арлеевская М.И., Габдулхакова А.Г., Цибулькин А.П. Диагностические и прогностические маркеры ревматоидного артрита с точки зрения патолофизиолога. – Казань, 2010. – 126 с.
- 191 Сенаторова А.С., Гончарь М.А., Пугачева Е.А. Информативность рентгенологического и ультразвукового методов исследования в диагностике реактивных артритов у детей // *Здоровье ребёнка.* – 2016. – №3(71). – С. 45-49.
- 192 Денисов А.С., Загорак Д.П. Экспресс-диагностика дисплазии соединительной ткани в условиях амбулаторно-поликлинической службы // *Пермский медицинский журнал.* – 2018. – Т. 35, №5. – С. 36-41.
- 193 Шевелева С.А., Куваева И.Б., Ефимочкина Н.Р. и др. Микробиом кишечника: от эталона нормы к патологии // *Вопросы питания.* – 2020. – Т. 89, №4. – С. 35-51.
- 194 Инякина Т.В. С-реактивный белок. Методики оценки в биологических жидкостях // *Медицина и экология.* – 2011. – №4. – С. 12-17.
- 195 Ройтман АП. и др. Референтные интервалы активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови человека. Лабораторная диагностика гипофосфатазии // *Лабораторная служба.* – 2015. – №4(1). – С. 35-41.

- 196 Кост Е.А., Стенко М.И. Определение фагоцитарной активности лейкоцитов // В кн.: Клиническая гематология животных. – М.: Колос, 1974. – С. 99-100.
- 197 Нагоев Б.С., Камбачокова З.А. Функционально-метаболическая активность нейтрофильных гранулоцитов у больных рецидивирующей герпетической инфекцией // Жур. инфектологии. – 2011. – Т. 3, №3. – С. 38-41.
- 198 Литвинский В.А., Гришина Е.А., Носиков В.В. и др. Определение обменного кальция с использованием проточного анализатора San++ // Бутлеровские сообщения. – 2017. – Т. 51, №9. – С. 108.
- 199 Малявская С.И., Кострова Г.Н., Стрелкова А.В. и др. Особенности параметров фосфорно-кальциевого обмена при различных уровнях 25(OH)D у детей и подростков, проживающих в условиях Арктической зоны Российской Федерации // Экология человека. – 2018. – №12. – С. 26-31.
- 200 Колкер И.И. Жумадилов Ж.Ш. Профилактика послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений. – Алма-Ата, 1988. – 142 с.
- 201 Савва Н.Н. Алгоритмы оценки и лечения боли у детей. – М., 2015. – 92 с.
- 202 Абдуллин К.Д., Болбачан О.А. Медицинская статистика: учеб. пос. – Бишкек, 2005. – 111 с.
- 203 Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л., Диагностика и лечение реактивного артрита на фоне дисплазии соединительной ткани у детей: метод. реком. – Семей, 2025. – 28 с.
- 204 Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л., Ертуспаева Г.К. Клиническая характеристика течения реактивных артритов у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Матер. всерос. терапев. конгр. с междунар. уч. «Боткинские чтения». – СПб., 2021 – С. 283-284.
- 205 Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л., Кикимбаева Р.К. и др. Особенности клинического течения реактивных артритов на фоне дисплазии соединительной ткани // Матер. 15-й междунар. науч.-практ. конф. «Экология. Радиация. Здоровье». – Семей, 2021. – С. 201-202.
- 206 Tugelbayeva A.M., Ivanova R.L., Toktabayeva B.Zh. et al. Reactive arthritis in the context of connective tissue dysplasia – the role of the organism's microbiome // Nauka i Zdravookhranenie. – 2024. – Vol. 26, Issue 6. – P. 38-48.
- 207 Petrova Yu.V., Ivanova R.L., Tugelbayeva A.M. et al. The role of the intestinal microbiota in the development of autoimmune rheumatic diseases // Nauka i Zdravookhranenie. – 2022. – Vol. 24, Issue 4. – P. 137-145.
- 208 Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л., Макашева Ш.Е. и др. Реактивный артрит и микробиом организма у детей // Наука и Здравоохранение. – 2024. – Т. 26, №4. – С. 23-30.
- 209 Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л. Особенности микробиоты у детей с реактивным артритом на фоне дисплазии соединительной ткани // Матер. междунар. мед-конгр. «Человек и здоровье, мультидисциплинарный подход в медицине». – Семей, 2022. – С. 125-126.
- 210 Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л. Особенности микробиоты у детей с реактивным артритом различной возрастной категории // Матер. 16-й

международ. науч.-практ. конф. «Экология. Радиация. Здоровье». – Семей, 2023. – С. 218-219.

211 Тугелбаева А.М., Петрова Ю.В., Иванова Р.Л. и др. Связь кишечной микробиоты и аутоиммунных ревматических заболеваний // Procced. internat. scient.-pract. conf. «Concepts for the development of society's scientific potential». – Prague, 2021. – P. 231-245.

212 Ananthanathorn P., Sukharomana M., Charuvani S. Clinical profiles of post-infectious arthritis and transient synovitis of the hip in children // *Pediatr Int.* – 2022. – Vol. 64, Issue 1. – P. e15237.

213 Erkilinc M., Gilmore A., Weber M. et al. Current Concepts in Pediatric Septic Arthritis // *J Am Acad Orthop Surg.* – 2021. – Vol. 29, Issue 5. – P. 196-206.

214 Xu D., Zhang Y., Zhang Z.Y. et al. Association between high mobility group box 1 protein and juvenile idiopathic arthritis: a prospective longitudinal study // *Pediatr Rheumatol Online J.* – 2021. – Vol. 19, Issue 1. – P. 112-1-112-8.

215 Arve-Butler S., Mossberg A., Schmidt T. et al. Neutrophils Lose the Capacity to Suppress T Cell Proliferation Upon Migration Towards Inflamed Joints in Juvenile Idiopathic Arthritis // *Front Immunol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 795260.

216 Manasson J. et al. Gut Microbiota Perturbations in Reactive Arthritis and Postinfectious Spondyloarthritis // *Arthritis Rheumatol.* – 2018. – Vol. 70, Issue 2. – P. 242-254.

217 Hughes R, Keat A. Reactive arthritis: the role of bacterial antigens in inflammatory arthritis // *Baillieres Clin Rheumatol.* – 1992. – Vol. 6, Issue 2. – P. 285-308.

218 Черкасов Н.С., Луценко Л.А., Ледяев М.Я. и др. Современные проблемы патогенеза дисплазии соединительной ткани у детей // *Вестник ВолгГМУ.* – 2020. – №4. – С. 16-23.

219 Terneau T., Mérot J., Rimbert A. et al. Genetics of syndromic and non-syndromic mitral valve prolapse // *Heart.* – 2018. – Vol. 104, Issue 12. – P. 978-984.

220 Guicciardi N.A. et al. Genetic background of mitral valve prolapse // *Rev Cardiovasc Med.* – 2022. – Vol. 23, Issue 3. – P. 96-1-96-8.

221 Berg S., Kuminack K.F. Acquired hip joint pathologies in childhood // *Radiologie (Heidelb).* – 2022. – Vol. 62, Issue 9. – P. 789-802.

222 Rand K., Yau J.T., He K. et al. Pediatric Reactive Arthritis Due to *Clostridioides difficile* Infection // *Clin Pediatr (Phila).* – 2022. – Vol. 61, Issue 9. – P. 649-653.

223 Trachtman R., Murray E., Wang C.M. et al. Procalcitonin differs in children with infection and children with disease flares in juvenile idiopathic arthritis // *J Clin Rheumatol.* – 2021. – Vol. 27, Issue 3. – P. 87-91.

224 Кожанова С.В., Шортанбаев А.А., Бижигитова Б.Б. Основные характеристик врожденного и адаптивного иммунитета // *Вестник КазНМУ.* – 2012. – №1. – С. 27-33.

225 Sharquie I.K. Biomarker significance of interleukins, IL-37 and IL-38 in patients with juvenile idiopathic arthritis // *Med J Malaysia.* – 2022. – Vol. 77, Issue 4. – P. 415-419.

226 Lamas B., Evariste L., Houdeau E. Dysregulation along the gut microbiota-immune system axis after oral exposure to titanium dioxide nanoparticles: A possible environmental factor promoting obesity-related metabolic disorders // Environ Pollut. – 2023. – Vol. 330. – P. 121795.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Акты о внедрении

G-041.06.06.54-2024

Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы

Ред. 31.

Стр. 1 из 1

А К Т *А 3*

внедрения результатов научно-исследовательской работы
Университетский госпиталь ЦАО «Медицинский университет Семей»
предприятие, организация, учреждение

Наименование предложения: *«Способ прогнозирования риска осложнений и хронического течения реактивного артрита на основании определения состояния микрофлоры и сочетания ее патогенов с дисбалансом соединительной ткани»*

Работа внедрена в инициативном порядке, является результатом диссертационного исследования, авторское право № №51130 от 06.11.2024г. Авторы: Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л., Ахметжанова Д.О.

Форма внедрения: *Оригинальный «Способ прогнозирования риска осложнений и хронического течения реактивного артрита на основании определения состояния микрофлоры и сочетания ее патогенов с дисбалансом соединительной ткани», разработанный в виде клинического внедрения в лечебно-профилактическом учреждении с проведением лекций и подготовкой персонала на рабочем месте.*

внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее указать

Эффективность внедрения: *Оригинальные мероприятия, направленные на диагностику факторов риска хронического течения реактивного артрита, позволяют обеспечить разработку и внедрение методов профилактики, направленных как на нормализацию состояния микрофлоры, так и на выработку в настоящее время методов к воздействию на патогенетические механизмы дисбаланса соединительной ткани в различных возрастных группах.*

лечебно-диагностическая, эконокическая, социальная - указать конкретно

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: *Рекомендуется внедрить оригинальный «Способ прогнозирования риска осложнений и хронического течения реактивного артрита на основании определения состояния микрофлоры и сочетания ее патогенов с дисбалансом соединительной ткани»*

Срок внедрения 2024 г.

Председатель комиссии:

Проректор по клинике, к.м.н.,
Доктор PhD



Хареев Н.Б.

Заместитель председателя комиссии:

Заместитель директора по медицинской части
УГ ЦАО «МУС», MD

Кикимбаева Р.К.

Заведующая отделением тедатрии
УГ ЦАО «МУС»

С.С.С.С.

Кртуспаева Г.К.

Ответственный за внедрение и исполнители:

А.М.

Тугелбаева А.М.



Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы

Ред. 01.

Стр.1 из 1

А К Т *1/8*
внедрения результатов научно-исследовательской работы

КГП на ПХВ «Центр первичной медико-санитарной помощи №12 города Семей» управления
здравоохранения области Абай
предприятие, организация, учреждение

Наименование предложения «Способ прогнозирования риска осложнений и хронического течения реактивного артрита на основании определения состояния микробиоты и сочетания её нарушений с дисплазией соединительной ткани»

Работа внедрена в инициативном порядке, является результатом диссертационного исследования, авторское право № №51130 от 06.11.2024г. Авторы: Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л., Ахметжанова Д.О.

Форма внедрения: Оригинальный «Способ прогнозирования риска осложнений и хронического течения реактивного артрита на основании определения состояния микробиоты и сочетания её нарушений с дисплазией соединительной ткани», реализуемый в виде клинического внедрения в лечебно-профилактическом учреждении с проведением лекций и подготовкой персонала на рабочем месте.

внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее указать

Эффективность внедрения: Организация мероприятий, направленных на диагностику факторов риска негативного течения реактивного артрита может обеспечить разработку и внедрение методов коррекции, направленных как на нарушение состояния микробиоты, так и на разработанные в настоящее время подходы к воздействию на патогенетические механизмы дисплазии соединительной ткани в различных возрастных группах.

лечебно-диагностическая, экономическая, социальная - указать конкретно

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: Рекомендовано внедрить оригинальный «Способ прогнозирования риска осложнений и хронического течения реактивного артрита на основании определения состояния микробиоты и сочетания её нарушений с дисплазией соединительной ткани»

Срок внедрения 2024 г.

Главный врач ЦПМСП №12:

Старший врач:

Ответственный за внедрение и исполнитель:



Сарсенбина Л.К.

Айтхожина С.М.

Тугелбаева А.М.

АКТ №5

внедрения результатов научно-исследовательской работы
КГП на ПХВ «ПОЛИКЛИНИКА №2 ГОРОДА СЕМЕЙ» УЗ ОБЛАСТИ АБАЙ
предприятие, организация, учреждение

Наименование предложения «Способ прогнозирования риска осложнений и хронического течения реактивного артрита на основании определения состояния микробиоты и сочетания её нарушений с дисплазией соединительной ткани»

Работа внедрена в инициативном порядке, является результатом диссертационного исследования, авторское право № №51130 от 06.11.2024г. Авторы: Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л., Ахметжанова Д.О.

Форма внедрения: Оригинальный «Способ прогнозирования риска осложнений и хронического течения реактивного артрита на основании определения состояния микробиоты и сочетания её нарушений с дисплазией соединительной ткани», реализуемый в виде клинического внедрения в лечебно-профилактическом учреждении с проведением лекций и подготовкой персонала на рабочем месте.

внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее указать

Эффективность внедрения: Организация мероприятий, направленных на диагностику факторов риска негативного течения реактивного артрита может обеспечить разработку и внедрение методов коррекции, направленных как на нарушение состояния микробиоты, так и на разработанные в настоящее время подходы к воздействию на патогенетические механизмы дисплазии соединительной ткани в различных возрастных группах.

лечебно-диагностическая, экономическая, социальная - указать конкретно

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: Рекомендовано внедрить оригинальный «Способ прогнозирования риска осложнений и хронического течения реактивного артрита на основании определения состояния микробиоты и сочетания её нарушений с дисплазией соединительной ткани»

Срок внедрения 2024 г.

Главный врач КГП на ПХВ
«Поликлиники №2 г.Семей» УЗ ОА

Заместитель главного врача по леч. части:

Заведующая отделения ПМСП

Ответственный за внедрение и исполнитель:



Мухаметчанов Р.Г.

Нуржанова Ш.М.

Краснюкова Н.Н.

Тугелбаева А.М.

А К Т № 4

внедрения результатов научно-исследовательской работы
Университетский госпиталь ИАО «Медицинский университет Семей»
предприятие, организация, учреждение

Наименование предложения: «Способ коррекции факторов риска осложнений и хронического течения реактивного артрита в отношении микробиома организма на фоне дисплазии соединительной ткани»

Работа внедрена в инициативном порядке, является результатом диссертационного исследования, авторское право № №51131 от 06.11.2024г. Авторы: Тугелбасва А.М., Иванова Р.И., Ахметжанова Д.О.

Форма внедрения: Оригинальный «Способ коррекции факторов риска осложнений и хронического течения реактивного артрита в отношении микробиома организма на фоне дисплазии соединительной ткани»

внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовки на рабочем месте и прочее указать

Эффективность внедрения: Результатом является сокращение сроков заживления и выраженности симптоматики реактивного артрита, его лечения и снижение частоты хронизации процесса, снижение потребности в продолжительности госпитализации.
лечебно-диагностическая, экономическая, социальная - указать конкретно

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: Рекомендовано внедрить оригинальный «Способ коррекции факторов риска осложнений и хронического течения реактивного артрита в отношении микробиома организма на фоне дисплазии соединительной ткани»

Срок внедрения 2024 г.

Председатель комиссии:

Проректор по клинике, к.м.н.,
Доктор PhD



Омаров Н.Б.

Заместитель председателя комиссии:

Заместитель директора по медицинской части
УГ ИАО «МУС», МД

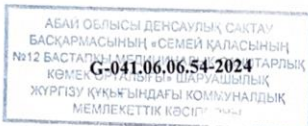
Кикимбаева Р.К.

Заведующая отделением радиологии
УГ ИАО «МУС»

Ертуспаева Г.К.

Ответственный за внедрение и исполнение:

Тугелбасва А.М.



Акт внедрения результатов научно-исследовательской работы

Ред. 01.

Стр.1 из 1

АКТ №9

внедрения результатов научно-исследовательской работы
КГП на ПХВ «Центр первичной медико-санитарной помощи №12 города Семей» управления
здравоохранения области Абай
предприятие, организация, учреждение

Наименование предложения: «Способ коррекции факторов риска осложнений и хронического течения реактивного артрита в отношении микробиома организма на фоне дисплазии соединительной ткани»

Работа внедрена в инициативном порядке, является результатом диссертационного исследования, авторское право № №51131 от 06.11.2024г. Авторы: Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л., Ахметжанова Д.О.

Форма внедрения: Оригинальный «Способ коррекции факторов риска осложнений и хронического течения реактивного артрита в отношении микробиома организма на фоне дисплазии соединительной ткани»

внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее указать

Эффективность внедрения: Результатом является сокращение сроков наличия и выраженности симптоматики реактивного артрита, его лечения и снижение частоты хронизации процесса, меньшая потребность и продолжительность госпитализации.
лечебно-диагностическая, экономическая, социальная - указать конкретно

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: Рекомендовано внедрить оригинальный «Способ коррекции факторов риска осложнений и хронического течения реактивного артрита в отношении микробиома организма на фоне дисплазии соединительной ткани»

Срок внедрения 2024 г.

Главный врач ЦПМСП №12:

Старший врач:

Ответственный за внедрение и исполнитель:



Сарсенбина Л.К

Айтхожина С.М.

Тугелбаева А.М.

А К Т
внедрения результатов научно-исследовательской работы
КГП на ПХВ «ПОЛИКЛИНИКА №2 ГОРОДА СЕМЕЙ» УЗ ОБЛАСТИ АБАЙ
предприятие, организация, учреждение

Наименование предложения: «Способ коррекции факторов риска осложнений и хронического течения реактивного артрита в отношении микробиома организма на фоне дисплазии соединительной ткани»

Работа внедрена в инициативном порядке, является результатом диссертационного исследования, авторское право № №51131 от 06.11.2024г. Авторы: Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л., Ахметжанова Д.О.

Форма внедрения: Оригинальный «Способ коррекции факторов риска осложнений и хронического течения реактивного артрита в отношении микробиома организма на фоне дисплазии соединительной ткани»

внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении, лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее указать

Эффективность внедрения: Результатом является сокращение сроков наличия и выраженности симптоматики реактивного артрита, его лечения и снижение частоты хронизации процесса, меньшая потребность и продолжительность госпитализации.
лечебно-диагностическая, экономическая, социальная - указать конкретно

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: Рекомендовано внедрить оригинальный «Способ коррекции факторов риска осложнений и хронического течения реактивного артрита в отношении микробиома организма на фоне дисплазии соединительной ткани»

Срок внедрения 2024 г.

Главный врач КГП на ПХВ
«Поликлиники №2 г.Семей» УЗ ОА



Мухаметжанов Р.Г.

Заместитель главного врача по леч. части:

Нуржанова Ш.М.

Заведующая отделения ПМСП

Краснюкова Н.Н.

Ответственный за внедрение и исполнитель:

Тугелбаева А.М.

А К Т №10

внедрения результатов научно-исследовательской работы
Университетский госпиталь НАО «Медицинский университет Семей»
предприятие, организация, учреждение

Наименование предложения. **«Комплексное лечение и вторичная профилактика реактивного артрита на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани»**

Работа внедрена в инициативном порядке, является результатом диссертационного исследования (методические рекомендации). Авторы: **Тугелбаева А.М., Иванова Р.Л.**

Форма внедрения - **Использование способа лечения, предусматривающего коррекцию патогенетических механизмов дисплазии соединительной ткани и ассоциированных нарушений микробиома организма в лечении реактивного артрита у детей**

внедрение метода, способа, аппарата в лечебно-профилактическом учреждении
лекции, семинары, подготовка на рабочем месте и прочее указать

Ответственный за внедрение и исполнитель **Тугелбаева А.М.**

Эффективность внедрения: **Снижение тяжести течения, продолжительности лечения и риска повторного развития реактивного артрита у детей с ДСТ.**

лечебно-диагностическая, экономическая,
социальная - указать конкретно _

Предложения, замечания, учреждения, осуществляющего внедрение: **нет**

Срок внедрения **2025г.**

Председатель комиссии:

Проректор по клинике, к.м.н.,
Доктор PhD



Омаров Н.Б.

Заместитель председателя комиссии:

Заместитель директора по медицинской части
УГ НАО «МУС», MD

Кикимбаева Р.К.

Заведующая отделением педиатрии
УГ НАО «МУС»

Ертуспаева Г.К.

Ертуспаева Г.К.

Ответственный за внедрение и исполнитель:

Тугелбаева А.М.

Тугелбаева А.М.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Свидетельства об авторском праве

КАЗАКСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ

РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӨЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

ҚУӘЛІК

2024 жылғы «б» қарама № 51130

Авторлық (тарлық) жөні, аты, әлесінің аты (егер ол жеке басын куәландыратын құжатта көрсетілсе):
ТҮТЕЛБАЕВА АНГҰЛЬ МАУЛЕТБАЕВНА, ИВАНОВА РАЙ-АА ЛАТЫФОВНА, АХМЕТЖАНОВА
ЛИНАРА ОРАЛҒАЗЫЕВНА

Авторлық құқық объектісі: ғылыми тұжырым

Объектінің атауы: Способ прогнозирования риска осложнений и хронического течения реактивного
артрита на основании определения состояния микрофлоры и сочетания ее нарушений с дисплазией
соединительной ткани

Объектіні жасаған күні: 04.11.2024

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ АРХИВНО-БИБЛИОТЕКАЛЫҚ ҚҰҚЫҚ

Ақпарат алушылардың тізімі: <http://www.kazakhstan.gov.kz>, <http://www.kazakhstan.gov.kz>, <http://www.kazakhstan.gov.kz>

Получение информации о состоянии прав на интеллектуальную собственность и радиопередачу авторского права: <http://www.kazakhstan.gov.kz>

ӘЛІҚ ҚАТ ҚОЙЫЛДЫ

С. Ахметов

КАЗАКСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

АВТОРЛЫҚ ҚҰҚЫҚПЕН ҚОРҒАЛАТЫН ОБЪЕКТІЛЕРГЕ ҚҰҚЫҚТАРДЫҢ
МЕМЛЕКЕТТІК ТІЗІЛІМГЕ МӨЛІМЕТТЕРДІ ЕНГІЗУ ТУРАЛЫ

КУӘЛІК

2024 жылғы «6» қараша № 51131

Автордың (лардың) жөні, аты, әкесінің аты (егер ол жеке басым куәландыратын құжатта көрсетілсе):
ТҮТЕЛБАЕВА АЙГУЛЬ МАУЛЕТБАЕВНА, ИВАНОВА РАЙ-ФА ЛАТЫПОВНА, АХМЕТЖАНОВА
ЛИНАРА ОРАЛҒАЗЫЕВНА

Авторлық құқық объектісі: ҒЫЛЫМИ ТҮЖЕЛІМ

Объектінің атауы: Способ коррекции факторов риска осложнений и хронического течения реактивного
артрита в отношении микробноа организма на фоне дисплазии соединительной ткани

Объектіні жасаған күні: 04.11.2024



Ақпарат алушыларды тексеру: <http://www.kazakhstan.gov.kz> сайтынан;
Авторлық құқық: www.kazakhstan.gov.kz сайтынан; www.kazakhstan.gov.kz сайтынан;

Полициямен құқық қорғау органдарымен бірлесіп, полициямен бірлесіп;
Я. радиация «Авторское право» www.kazakhstan.gov.kz

ЭЦҚ қол қойылды

С. Ахметов

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Рационализаторское предложение

 КУӘЛІК рационализаторлық ұсынысқа № 2454 <u>Осы куәлік</u> <u>Тугелбаева Айгуль Маулетбайқызы,</u> <u>Ивановой Райфа Латыфовнаға</u> <u>берілді</u> (тегі, аты, әкесінің аты) "Семей медицина университеті" КЕАК қабылдаған БРИЗ енгізуге рационализаторлық ұсыныс «Дәнекер тінінің дифференциацияланбаған дисплазиясы аясында реактивті артриттің кешенді емі және қайталама профилактикасы»	 УДОСТОВЕРЕНИЕ на рационализаторское предложение № 2454 Настоящее удостоверение выдано Тугелбаевой Айгуль Маулетбаевне, Ивановой Райфе Латыфовне (фамилия, имя, отчество) на принятое <u>БРИЗ НАО «Медицинский</u> <u>университет Семей» к внедрению</u> рационализаторское предложение «Комплексное лечение и вторичная профилактика реактивного артрита на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани»
Басқарма Төрағасы-Ректор  Дюсупов А.А.  МО «SMU» 26» наурыз 2025 ж.	Председатель Правления-Ректор  Дюсупов А.А.  МП «SMU» 26» марта 2025 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Выписка ученого совета

**«СЕМЕЙ МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТ»
КОММЕРЦИЯЛЫҚ ЕМЕС
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ**



**НЕКОММЕРЧЕСКОЕ
АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ СЕМЕЙ»**

071400, Қазақстан Республикасы,
Семей қаласы, Абай көшесі, 103
Телефон/факс: 8(7222)52-22-51, 56-97-55
E-mail: smu@smu.edu.kz
Веб-сайт: www.semeymedicaluniversity.kz

071400, Республика Казахстан,
город Семей, улица Абая, 103
телефон/факс: 8(7222)52-22-51, 56-97-55
E-mail: smu@smu.edu.kz
Веб-сайт: www.semeymedicaluniversity.kz

03-02 № 681

14.03.2025

**Выписка
из протокола №7 заседания Ученого Совета
НАО «Медицинский университет Семей» от 25.02.2025 года**

Повестка дня:

1. Утверждение методических рекомендаций «Диагностика и лечение реактивного артрита на фоне дисплазии соединительной ткани у детей» на русском языке. Авторы: Тугелбаева А.М., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, Иванова Р.Л., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и ревматологии.

СЛУШАЛИ: Смаилову Ж.К., проректора по академической и воспитательной работе, председателя Академического комитета об утверждении методических рекомендаций на тему: «Диагностика и лечение реактивного артрита на фоне дисплазии соединительной ткани у детей» на русском языке. Авторы Тугелбаева А.М., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней, Иванова Р.Л., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и ревматологии.

Рецензенты:

1. Рымбаева Тамара Хамитовна, к.м.н., и.о. доцента кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «Медицинский университет Семей».
2. Абишева Сауле Тлеубаевна, д.м.н., заведующая кафедрой Семейной медицины №1 НАО «Медицинский университет Астана»

В рекомендациях приведены современные данные о классификации реактивного артрита, его клинических особенностях, диагностическом и лечебном процессе. Рекомендации написаны грамотно, ясным языком, содержат все необходимые данные для клинического применения рекомендуемых подходов. Могут быть использованы в учебном процессе в бакалавриате на кафедрах пропедевтики детских болезней, педиатрии и ревматологии, а также при осуществлении непрерывного образования врачей.

Рассмотрено на заседании Академического комитета (протокол №3А от 20.02.2025 г.), рекомендовано к рассмотрению на заседании Ученого совета университета.

000393

Министерство Здравоохранения Республики Казахстан

НАО «Медицинский университет Семей»



ТУГЕЛБАЕВА А. М., ИВАНОВА Р. Л.

**Диагностика и лечение реактивного артрита на фоне дисплазии
соединительной ткани у детей**

(методические рекомендации)

Семей
2025

УДК: 616.72-002-053.2:616-007.17-018;

ББК: 55.5

T81

Рецензенты:

Т. Х. Рымбаева – к.м.н., и.о. доцента кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «МУС» г. Семей.

С. Т. Абишева – д.м.н., зав. кафедрой «Семейной медицины №1» НАО «Медицинский Университет Астана»

Автор(ы):

Тугелбаева Айгуль Маулетбаевна – ассистент кафедры пропедевтики детских болезней НАО «МУС» г. Семей.

Иванова Райфа Латыфовна – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и ревматологии НАО «МУС» г. Семей.

Тугелбаева А. М., Иванова Р. Л. «Диагностика и лечение реактивного артрита на фоне дисплазии соединительной ткани у детей»: - методические рекомендации /НАО «Медицинский университет Семей», 2025. – 28 с.

В рекомендациях приведены современные данные о классификации реактивного артрита, его клинических особенностях, диагностическом и лечебном процессе. В качестве дополнительного подхода к диагностике рекомендуется анализ микробиома организма с помощью методики хемодифференциации, что позволяет выявить дополнительные риски развития инфекций и постинфекционных осложнений. Рекомендации могут быть использованы в учебном процессе для студентов 4-5-го специальности общая медицина, врачей-интернов, резидентов, а также при осуществлении непрерывного образования врачей.

УДК: 616.72-002-053.2:616-007.17-018;

ББК: 55.5

T81

Утверждено и разрешено к печати решением Ученого Совета НАО «МУС», протокол № 7 от 25.02.2025г.

ISBN 978-601-305-650-0

© А. М. Тугелбаева, Иванова Р. Л. 2025 год.