

Чиж К.А.¹, Вершинин П.Ю.², Гундилович А.К.²
**ОСТРЫЙ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ:
ПРИЧИНЫ И ИСХОДЫ**

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»

²УЗ «9 Городская клиническая больница»

Почечный интерстиций представляет собой пространство между клубочками, сосудами и канальцами. Именно в этой области могут остро возникать воспалительные инфильтраты с вовлечением канальцев, что ведет к развитию паренхиматозного заболевания почек, получившего название - острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН). ОТИН бывает первичным (идиопатическим) или вторичным, в результате влияния лекарственных средств, инфекционных агентов или аутоиммунных процессов. Хотя острый бактериальный пиелонефрит формально является вариантом ОТИН, обычно он рассматривается как отдельное заболевание, вызванное прямым воздействием инфекции на почечную паренхиму. Все виды ОТИН характеризуются интерстициальным отёком различной степени выраженности, повреждением канальцев в виде тубулита и интерстициальным воспалением. Клиника отличается разнообразием. У некоторых пациентов заболевание носит локальный характер, т.е. выявляются только симптомы и признаки поражения почек, в других случаях присутствуют также экстраренальные проявления. К типичным признакам почечного повреждения относятся острое нарушение функционального состояния почек и прогрессирующая почечная недостаточность, а также признаки изолированной дисфункции канальцев. Тем не менее, даже ОТИН, сопровождающийся тяжелыми клиническими и гистологическими проявлениями, является потенциально обратимым повреждением почечной ткани и не обязательно ведет к стойкому нарушению функции почек.

Впервые ОТИН описан Councilman в 1898 году. При исследовании почек детей, умерших от скарлатины или дифтерии, он отметил наличие «острого воспаления почек, с наличием клеточной и жидкостной экссудации в интерстициальной ткани, в сочетании с дегенерацией эпителия (но не зависящей от него): экссудат не носит гнойный характер, а повреждения могут быть как диффузными, так и локальными». Councilman отметил, что эти почки не были инфицированы микроорганизмами, а напротив, были стерильными и являлись результатом воздействия других воспалительных факторов, «растворимых» веществ, влияющих на хемотаксис. ОТИН, связанный с приемом лекарственных средств, впервые описан при использовании первых противомикробных препаратов и с тех пор этот этиологический фактор остается наиболее часто встречающимся. Специфические клинические проявления описаны для ряда групп лекарственных препаратов, например, для нестероидных противовоспалительных средств. Со временем стали хорошо известны и лучше определены несколько клинических вариантов идиопатического ОТИН. Однако оптимальная терапия для большинства форм ОТИН остается неопределенной.

Истинная частота ОТИН неизвестна. Хотя клинические проявления могут с большой долей вероятности указывать на наличие этого заболевания, точный диагноз может быть установлен только помощью нефробиопсии, которая выполняется не всегда. Случаи с более мягким течением могут быть пропущены или отнесены на счет другой почечной патологии. Чаще всего принимается решение о замене потенциально нефротоксичных лекарственных препаратов, а проведение пункционной биопсии почки проводится только при сохранении признаков почечной дисфункции. В других ситуациях проведение нефробиопсии может быть противопоказано в связи с тяжелым состоянием пациента, а острое повреждение почек (ОПП) может быть отнесено на счет острого канальцевого некроза или других причин.

Частота ОТИН, по данным морфологических исследований, широко варьирует в зависимости от обследуемого контингента, сопутствующей патологии и т. д. и составляет от 0,05 до 3%. Однако как причина ОПП он может составлять 15-27%. С учетом того, что морфологическое исследование почечной ткани выполняется далеко не во всех случаях заболевания, частота ОТИН представляется значительно более высокой.

Первичный или идиопатический ОТИН встречается лишь у небольшого числа пациентов. В большинстве случаев заболевание связано с применением лекарственных средств, влиянием инфекционных агентов или же сопутствует системным или гломерулярным заболеваниям. На сегодняшний день самой частой причиной развития ОТИН является медикаментозное воздействие.

Таблица 1- Основные причины развития острого тубулоинтерстициального нефрита

Лекарственные средства
Инфекция
Идиопатический ТИН – ТИНУ - синдром
ТИН, ассоциированный с системными и гломерулярными заболеваниями
ТИН с антителами к базальной мембране эпителия канальцев
Системная красная волчанка и другие системные заболевание соединительной ткани
Саркоидоз
Болезнь Шегрена

Развитие ОТИН связано с применением около 100 различных лекарственных препаратов, из которых ведущие роли занимают бета-лактамы антибиотики (пенициллины и цефалоспорины). Например, описано более 100 случаев ОТИН, связанных с назначением метициллина. Установлена четкая связь использования сульфаниламидных препаратов, рифампицина и фторхинолонов с данной почечной патологией, также как и ванкомицина.

К ОТИН может приводить назначение мочегонных средств (петлевые диуретики, тиазидные производные), нестероидных противовоспалительных препаратов (в том числе ингибиторов ЦОГ-2), блокаторов протонной помпы, аллопуринола, циметидина, ранитидина, 5-аминосалицилатов и многих других.

В то время как воздействие некоторых инфекционных агентов приводит к повреждению паренхимы путем прямого проникновения в почки (например, острый бактериальный пиелонефрит), влияние других может быть связано с воспалительным интерстициальным нефритом вследствие системности процесса. Такие отдаленные (удаленные от почек) или системные инфекции вызываются бактериями, паразитами и вирусами. К микроорганизмам, связанным с развитием ОТИН, относятся стрептококки, *Brucella*, *Pseudomonas*, стафилококки, легионеллы, йерсинии, микобактерии лепры, микоплазма. Паразитарные инфекции (например, лейшманиоз, токсоплазмоз) также могут быть связаны с развитием ОТИН. Инфекции, вызванные вирусами Эпштейна-Барр и кори, связаны с воспалительным инфильтратом в интерстиции почек. У одного-двух процентов пациентов с тяжелым мононуклеозом и развитием острой почечной недостаточности, при проведении биопсии почки документально подтверждается ОТИН. Почти у трети пациентов с болезнью Кавасаки при нефробиопсии выявляют воспалительную реакцию типичную для ОТИН. В то время как при ВИЧ-инфекции с наличием или отсутствием гломерулярного поражения, часто отмечается выраженное тубулоинтерстициальное повреждение, его наличие при отсутствии клубочковой патологии побуждает к поиску вторжения инфекционных агентов или токсичности, связанной с применением лекарственных средств.

Для многих других инфекционных агентов, связанных с нарушением функционального состояния почек, неясно, в какой степени интерстициальное воспаление связано с прямой инвазией в почечную ткань в отличие от отдаленного влияния инфекционных микроорганизмов. Это подтверждается сообщениями об ОТИН, вызванном лептоспирозом, микобактериальными, риккетсиозными и вирусными инфекциями, такими как герпес, ЦМВ, хантавирус, полиомавирус и аденовирус. Кроме того, острый интерстициальный инфильтрат является частой находкой при саркоидозе и синдроме Шегрена.

ОТИН также может сопутствовать ряду первичных гломерулопатий. ОТИН с антителами к базальной мембране почечных канальцев наблюдается при некоторых гломерулонефритах, включая синдром Гудпасчера, мембранозную нефропатию и семейный нефрит. ОТИН может сопровождаться отложением иммунных комплексов вдоль базальной мембране почечных канальцев при системной красной волчанке и смешанном заболевании соединительной ткани. При системной красной волчанке повреждение интерстиция может развиваться параллельно поражению клубочков или, реже, как изолированное явление. Отдельной формой идиопатического ОТИН является ТИНУ-синдром (тубулоинтерстициальный нефрит и увеит). Недавно описан новый вариант ОТИН – гипокплементемический тубулоинтерстициальный нефрит.

Конкретный вид клинических проявлений отличается при ОТИН в зависимости от вызвавшей его причины. При системном и остром инфекционном заболевании во время регулярного обследования часто обнаруживаются нарушения со стороны биохимических показателей крови. В других ситуациях, например, при идиосинкразическом ответе на

наиболее часто применяемые лекарственные препараты, могут отмечаться признаки уремии, перегрузки жидкостью и артериальная гипертензия. Из экстраренальных проявлений ОТИН выделяют появление лихорадки, кожных высыпаний, артралгии и эозинофилии сопровождающее этот идиосинкразический ответ, отражая проявления реакции гиперчувствительности.

Ниже приводятся наиболее частые клинические и лабораторные проявления ОТИН, вызванного применением лекарственных средств, по данным одного из недавно завершённых в Испании исследований.

Таблица 2 - Клинические и лабораторные проявления ОТИН, вызванного применением лекарственных средств.

Проявление	Частота по данным нефробиопсий (%)
Острое повреждение почек (ОПП)	100
ОПП, требующее проведение диализа	40
Артралгия	45
Кожные высыпания	22
Лихорадка	36
Микрогематурия	67
Макрогематурия	5
Протеинурия	93
Протеинурия нефротического уровня	2,5
Нефротический синдром	0,8
Эозинофилия	35
Эозинофилурия	66

В случае медикаментозного ОТИН клиническая картина, как правило, отмечается в течение 4 месяцев от начала воздействия лекарственных средств. Ранние клинические проявления, возникающие в первые несколько дней от начала приема лекарства вероятнее всего отражают вторичный ответ. Не существует жестких и твердо установленных правил, но так как многие случаи возникают в условиях полипрагмазии, расчет вероятных временных взаимосвязей обеспечивает некоторые доказательства возможного причинного фактора. Поэтому важно иметь четкий анамнез назначения препаратов, при необходимости с информацией от врача первичного звена или лиц с третьей стороны, в идеале с данными о ранее возникавших реакциях на применение лекарственных средств и функциональном состоянии почек в этот период.

ОТИН имеет ряд особенностей, выявляемых при лабораторных исследованиях. Часто отмечается протеинурия с потерей низкомолекулярных белков. При возможности можно исследовать в моче такие белки как ретинальсвязывающий белок мочи (uRBP), бета-2-микроглобулин (β 2-МГ) или α 1-микроглобулин, что может указывать на канальцевое происхождение протеинурии и позволяет заподозрить тубулоинтерстициальное поражение почек. Характерным является существенное повышение соотношения протеин/креатинин в разовой порции мочи по сравнению с соотношением альбумин/креатинин мочи. Нефротический синдром отмечается редко (<1%), как правило, его развитие связывают с приемом НПВП. Обычно выявляется микрогематурия. Макрогематурия в настоящее время встречается редко, ранее она

описывалась в случаях ОТИН, индуцированных метициллином. Чрезвычайно важно, что иногда отмечается повышение сывороточного креатинина при отсутствии изменений в анализах мочи (так называемая «тихая моча»), предполагая отсутствие острого воспалительного процесса в почках. Ключевым моментом в диагностике острой патологии в этом случае может быть выявление стерильной пиурии (эозинофилурия имеет плохую прогностическую ценность).

Могут отмечаться дефекты в канальцевой реабсорбции и секреции воды, ионов натрия и водорода, приводящие к развитию нефрогенного несахарного диабета, соль-теряющей нефропатии и ацидозу почечных канальцев, все эти признаки могут выявляться в дебюте заболевания. Так 1 тип канальцевого ацидоза является относительно распространенным (~10%) проявлением синдрома Шегрена (на это может указывать снижение уровня бикарбонатов в венозной крови и относительно щелочной рН мочи), тогда как другие функциональные нарушения почек встречаются реже.

Ультразвуковое исследование почек при ОТИН может обнаружить повышенную эхогенность коркового слоя, если отсутствуют другие причины. Описан метод сканирования с помощью изотопа Ga⁶⁷ для дифференциальной диагностики ОТИН и острого тубулярного повреждения, который может применяться в случаях наличия противопоказаний к биопсии почки.

Для диагностики ОТИН не существует характерных клинических или лабораторных признаков. У пациентов с впервые возникшими признаками поражения почек они не имеют существенного значения, поскольку на практике появление необъяснимой почечной недостаточности в сочетании с нормальными размерами почек является показанием для проведения нефробиопсии с целью уточнения диагноза.

На биопсии можно наблюдать воспалительные клетки, заполняющие интерстиций, разрывы тубулярной базальной мембраны, явления тубулита. Процесс часто носит очаговый характер, за исключением тяжелых случаев. Он не связан с поражением клубочков или сосудов, что является важным для дифференциальной диагностики в большинстве случаев ОТИН на фоне системной красной волчанки или системных васкулитов. Могут обнаруживаться преимущественно Т-лимфоциты и макрофаги, но классическим (хотя и не специфичным) признаком является выявление эозинофилов. Также в ткани почки часто присутствуют В-лимфоциты и нейтрофилы. Наличие гранулем и гигантских клеток позволяет заподозрить определенные этиологические факторы заболевания.

В большинстве случаев почечная гистология не позволяет определить этиологию ОТИН. Даже при ОТИН, ассоциированном с микобактерией туберкулеза, редко выявляются казеозные гранулемы с положительной окрасиванием по Циль-Нильсену. Для уточнения этиологии требуется учет всех клинических симптомов, четкие данные гистологии и дополнительная информация, в том числе скрининг на аутоиммунные и инфекционные заболевания. Это, как правило, включает исследование крови на АНЦА (антинейтрофильные цитоплазматические антитела), АНА (антиядерные антитела),

ENA (экстрагируемые ядерные антигены) в том числе SS-A и SS-B (анти-Ro и анти-La), иммуноглобулины, протеинограмму (поликлональная гаммапатия является важным ключом к установлению аутоиммунных или инфекционных причин заболевания), рентгенографию органов грудной клетки, дополнительные методы визуализации в зависимости от симптоматики и скрининг на выявление микобактерий (EBC и ELISPOT) и других инфекционных возбудителей.

Выявление эозинофилии у пациентов с ОТИН, даже в случаях индуцированных приемом лекарственных препаратов, имеет недостаточную прогностическую ценность для первичного диагностического алгоритма. Её наличие может помочь определить вероятную этиологию, при имеющихся нескольких препаратах-кандидатах, особенно у пациентов, которые провели достаточно времени в специализированном отделении. Ретроспективный анализ количества эозинофилов может быть использован для определения вероятного срока иммунного ответа, часто более точно, чем функция почек.

Лечение ОТИН зависит от тщательности клинического исследования потенциальных причин заболевания, некоторые из которых были рассмотрены выше. ОТИН, связанный с системными воспалительными заболеваниями, лечится глюкокортикостероидными препаратами, а в некоторых случаях возникает необходимость в добавлении иммуносупрессивной терапии.

Медикаментозный ОТИН требует немедленной отмены вероятного повреждающего агента. В нескольких небольших неконтролируемых, ретроспективных исследованиях описано применение кортикостероидов с целью сокращения времени и улучшения восстановления функции почек. В ряде работ показан лучший эффект применения глюкокортикостероидов в ранние сроки заболевания. Рекомендуется также раннее проведение пульс-терапии глюкокортикостероидами в течение 3 дней с последующим переходом на прием препаратов внутрь в пересчете на преднизолон (0,5-1 мг/кг/день) в течение ~ 6 недель. Если лекарственный препарат подозревается в развитии ОТИН, важно, чтобы пациент знал, что у него имеется аллергия на него. И если возникает необходимость в применении такого лекарства, например пенициллина, то очень важно, чтобы практикующий врач осознавал это и контролировал функциональное состояние почек в течение нескольких дней в случае любого пробного возобновления применения препарата. Нефрологи несут ответственность за четкую передачу этой информации.

Большинство пациентов с лекарственно-индуцированным ОТИН выздоравливают, особенно это касается заболевания, вызванного применением антибиотиков. К сожалению, прогноз при ОТИН другого происхождения (инфекционные или аутоиммунные заболевания) остается до конца не определенным. Почти у 40% пациентов выздоровление остается неполным, при продолжающемся повышении уровней сывороточного креатинина. Итоговый уровень креатинина крови не коррелирует с его пиковым значением во время ОТИН. Установлены факторы, снижающие вероятность полного восстановления функции почек: почечная недостаточность, сохраняющаяся более трех недель, ОТИН вследствие применения НПВП и обнаружение при нефробиопсии

интерстициального фиброза, гранулем или атрофии канальцев. Роль ингибиторов АПФ в предотвращении ХБП у пациентов с тубулоинтерстициальным повреждением до сих пор остается неопределенной. Экспериментальные данные показывают, что отложение внеклеточного матрикса стимулируется ангиотензином II, особенно при посредничестве TGF- β . Хотя ингибиторы АПФ замедляют прогрессирование ХБП у пациентов с поражением клубочков и протеинурией свыше 1 г/сутки, на сегодняшний день такие же сведения для пациентов с тубулоинтерстициальными повреждениями отсутствуют.

Результаты собственных исследований

За период с 2013 по 2014 год под нашим наблюдением находилось 26 пациентов с клиническим диагнозом тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН), проходивших лечение в отделении нефрологии и гемодиализа УЗ «9 городская клиническая больница» г. Минска. Среди них были лица с острым (11 человек) и хроническим (15 человек) ТИН. Общее количество пациентов с ТИН в отделении составило 2,7%, среди них 17 мужчин и 9 женщин в возрасте от 21 до 67 лет (средний возраст $48,5 \pm 2,4$ года). Диагноз ОТИН встречался в 1,1% случаев от всей нефрологической патологии, 7 мужчин и 4 женщины в возрасте от 21 до 62 лет (средний возраст $44,7 \pm 4,4$ года). Среди причин развития ОТИН основными являются: прием лекарственных препаратов (нестероидные противовоспалительные, анальгетики, ципрофлоксацин) – 5 случаев (46%), вирусные инфекции (острая респираторная и энтеровирусная) – 2 случая (18%), алиментарно-токсический фактор – 2 случая (18%) и ещё в 2 случаях (18%) причину установить не удалось.

У 6 пациентов (55%) течение заболевания сопровождалось признаками ОПП. При поступлении в стационар основными жалобами были слабость, недомогание, ноющие и тянущие боли в поясничной области, тошнота. У одного пациента имела место задержка мочи в течение суток. Артериальная гипертензия выявлена в 5 случаях (46%). Лабораторные показатели пациентов с ОТИН представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Некоторые лабораторные показатели пациентов с ОТИН

Показатель	При поступлении	При выписке	p
Креатинин крови, мкмоль/л	$310,2 \pm 2,7$	$106,9 \pm 7,3$	$>0,05$
Мочевина, ммоль/л	$14,4 \pm 2,7$	$6,2 \pm 0,7$	$<0,01$
СКФ, мл/мин	$45,5 \pm 9,4$	$71,2 \pm 8,5$	$>0,05$
Протеинурия, г/л	$0,348 \pm 0,194$	$0,031 \pm 0,012$	$>0,05$
Количество пациентов с микрогематурией	11	4	
СРБ, мг/л	$37,7 \pm 20,1$	$12,4 \pm 4,4$	$>0,05$

У всех пациентов с ОТИН под влиянием проводимой симптоматической терапии отмечено улучшение клинико-лабораторных показателей, в том числе снижение повышенных цифр АД и нормализация диуреза. Необходимость в применении методов почечно-заместительной терапии не возникала. Глюкокортикостероидные препараты применялись лишь у одного пациента. У 9 пациентов с ОТИН заболевание завершилось выздоровлением, в 2 случаях, несмотря на проводимую терапию, в течение одного года

наблюдения сохранялись признаки почечной дисфункции и изменения в анализах мочи в виде микрогематурии и незначительной протеинурии.

Таким образом, ОТИН является важной и частой причиной ОПП, особенно у госпитализированных пациентов. К классическим проявлениям ОТИН относятся лихорадка, сыпь, артралгии, эозинофилия и ОПП. В то время как биопсия почки считается золотым стандартом диагностики, однако клиническая симптоматика в виде лихорадки и кожных высыпаний наряду с лабораторным выявлением эозинофилии, эозинофилурии и незначительной протеинурии позволяет предполагать диагноз ОТИН с высокой долей вероятности. Гистологически воспаление и отёк интерстиция с явлениями тубулита являются отличительной чертой тубулоинтерстициального нефрита. Самыми частыми этиологическими факторами являются лекарственные препараты, инфекции и ряд иммуно-опосредованных заболеваний. Основой терапевтических мероприятий является прекращение воздействия повреждающего агента, в то же время полезным может оказаться применение кортикостероидов с целью ускорения восстановления функционального состояния почек. Роль интерстициального нефрита в патогенезе хронической болезни почек и терминальной её стадии находит все более широкое признание, подчеркивая важность ранней диагностики и своевременного его лечения.

Литература

1. Ball S. / Tubulointerstitial Nephritis / Practical Nephrology, Editor Mark Harber, Springer-Verlag, London, 2014:281-289.
2. Appel G.B., Appel A.S. / Acute Interstitial Nephritis / Core Concepts in Parenchymal Kidney Disease, Springer Science+Business Media New York, 2014:329-339.
3. Sathick I.J., Zand L., Kamal A.N. et al. Acute interstitial nephritis: etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis / Nephrology Reviews 2013; 5:e4:13-20.
4. Praga M, Gonzalez E. Acute interstitial nephritis. Kidney Int 2010;77 (11):956–961.

Шаруба С.В.

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА,
АССОЦИИРОВАННОГО С ИНФЕКЦИЕЙ *CHLAMYDOPHILA*
PNEUMONIAE, И
РЕАКТИВНОГО АРТРИТА, АССОЦИИРОВАННОГО С
ИНФЕКЦИЕЙ *CHLAMYDIA TRACHOMATIS***

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

2-я кафедра внутренних болезней

Введение

Реактивные артриты (РеА) – иммуновоспалительные негнойные заболевания суставов, развивающиеся в ответ на внесуставную инфекцию и являющиеся системным клиническим проявлением этой инфекции [1].

Реактивные артропатии известны еще со времен Гиппократов и сведения о них можно найти в медицинской литературе всех эпох развития человеческого общества. Еще в древности было замечено, что РеА возникают после сексуальных контактов и кишечных инфекций преимущественно у молодых людей, протекают остро, подостро или хронически, а в клинической картине суставной синдром зачастую сочетается с поражением кожи и слизистых оболочек [2]. Артрит, уретрит и конъюнктивит, описанные в 1916 году N. Fiessinger, E. Leroy, H. Reiter, и возникшие после урогенитальной инфекции, получили название синдрома Рейтера, под которым и фигурировали в практической медицине вплоть до недавнего времени [3].

В дальнейшем изучение особенностей реактивных артропатий выявило частое сочетание периферического артрита с воспалением суставов осевого скелета, позволившее рассматривать РеА как вариант спондилоартрита, а результаты современных микробиологических, серологических и молекулярно-генетических методов диагностики, позволили установить, что триггерными агентами РеА являются *Yersinia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*. Среди них возбудитель урогенитального хламидиоза является самым частым инфекционным агентом РеА, по разным данным в 65–75% случаев [4]. Помимо указанных патогенов на Международном совещании по реактивным артритам в 1999 году другой представитель семейства *Chlamydophila pneumoniae* обсуждался как возможный новый триггерный агент данной патологии.

Chlamydophila pneumoniae широко распространен в человеческой популяции. Он является возбудителем острых и хронических пневмохламидиозов, передается воздушно-капельным путем и также, как и другие хламидии, способен распространяться из мест первичной локализации лейкоцитами крови в другие органы и ткани, персистировать в них, вызывая длительно текущий воспалительный процесс. Совершенствование ПЦР-методик значительно ограничило количество истинно реактивных артритов, так как с появлением Real-time ПЦР и ОТ-ПЦР доказано, что самый частый возбудитель РеА *Chlamydia trachomatis* обнаруживается в синовиальной ткани в жизнеспособном состоянии и на сегодняшний день аналогичные данные получены и в отношении *Chlamydophila pneumoniae*. В последних научных публикациях авторы во всем мире, занимающиеся проблемой РеА, единодушны во мнении, что возбудитель пневмохламидиоза следует считать не возможным, а доказанным новым этиологическим агентом реактивного артрита [5–8].

Лечение РеА традиционно включало в себя противовоспалительную терапию с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС),

глюкокортикостероидов (ГКС) и аминохинолиновых препаратов, а в тяжелых случаях - цитостатиков. После того как было доказано, что *Chlamydia trachomatis* способна размножаться в синовиальной ткани, в схемы противовоспалительной терапии РеА, ассоциированных с урогенной хламидийной инфекцией, включили антибактериальную терапию с применением препаратов 3-х групп: макролиды, фторхинолоны и тетрациклины.

Согласно протоколам Минздрава РБ по лечению и диагностике пациентов с ревматической патологией № 522 от 10 мая 2012 года, реактивные артриты на фоне урогенной хламидийной инфекции подлежат месячному курсу антибактериальной терапии. *Chlamydia pneumoniae* лишь недавно стали считать новым этиологическим агентом РеА. В связи с этим не накоплено достаточно научных данных об эффективности антибактериальной терапии у подобной категории пациентов.

Цель и задачи исследования

Сравнить эффективность антибактериальной терапии пациентов с реактивным артритом, ассоциированным с инфекцией *Chlamydia pneumoniae* и пациентов с реактивным артритом, ассоциированным с инфекцией *Chlamydia trachomatis*.

Материал и методы

Материалом для исследования служили данные анамнеза, объективного исследования, биологических жидкостей (кровь, эпителий ротоглотки, уретры и цервикального канала).

Методы исследования включали анамнез, объективный осмотр, общий анализ крови, биохимический анализ крови, ИФА, Real-time ПЦР, РИФ, посев на среду McCoy. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ: MS Excel и Statistica 10 (серийный номер: VXXR207F383402FA-V). Нормальность распределения изучаемых признаков оценивалось по критерию Шапиро-Уилка. Достоверность отличий количественных параметрических данных по t-критерию Стьюдента для несвязанных групп и количественных непараметрических данных по критерию Мана –Уитни.

Результаты и обсуждение

В Республиканском ревматологическом центре были обследованы 15 пациентов с диагнозом реактивный артрит, ассоциированный с инфекцией *Chlamydia pneumoniae* (группа 1), в том числе 10 женщин и 5 мужчин. Средний возраст пациентов 38 лет (95%ДИ 30,6 – 45,9). Возбудитель был выявлен методом Real-time ПЦР в полости рта у 10 пациентов, в синовиальной жидкости у 2 пациентов и методом ИФА в крови у 3 пациентов. С целью дифференциальной диагностики с другими формами реактивных артритов, у всех пациентов были исключены следующие артритогенные инфекции: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Yersinia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Herpes simplex 1-2*, *CMV*, *EBV*.

Артрит с лихорадкой протекал у 6 (40%) пациентов из 15. Других внесуставных проявлений инфекции ни у одного пациента выявлено не было.

Группу сравнения составили 15 человек (женщин 10, мужчин 5), средний возраст 36 лет (95%ДИ 29,8 – 43,8), с диагнозом реактивный артрит, ассоциированный с инфекцией *Chlamydia trachomatis* (группа 2). Хламидийная инфекция была обнаружена в уретральном соскобе методом ПЦР у 2 пациентов, методом РИФ у 2 пациентов и при посеве на среду McCoу у 11 пациентов. . Артрит с лихорадкой выявлен у 4 (26,6%) пациентов.

С целью дифференциальной диагностики в группе сравнения также исключались артритогенные инфекции: *Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Trichomonas vaginalis*, *Yersinia spp.*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter jejuni*, *Herpes simplex 1-2*, *CMV*, *EBV*

Обе группы были однородны по количеству пациентов, полу, возрасту и исходно анализируемым клиническим и лабораторным признакам: наличию лихорадки, выраженности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ в мм), числу болезненных суставов (ЧБС), числу припухших суставов (ЧПС), СОЭ, содержанию СРБ в крови.

Всем пациентам как группы 1, так и группы 2 проводилась следующая терапия.

1. Антибактериальная (последовательное назначение 3-х антибактериальных препаратов из следующих групп: макролиды, фторхинолоны и тетрациклины в течение 30 дней по 10 дней каждый).
2. НПВС в среднетерапевтических дозах на весь период лечения перорально.
3. Глюкокортикостероиды внутрисуставно 1 раз в 30 дней по показаниям.

Через 60 дней после окончания курса антибактериальной терапии пациенты обеих групп проходили клиническое и лабораторное обследование с целью оценки эффективности проводившейся терапии. (табл. 1-3).

Таблица 1. Значения клинических и лабораторных признаков групп пациентов до и после лечения

Признак	До лечения			После лечения		
	Группа 1	Группа 2	P	Группа 1	Группа 2	P
Лихорадка у пациентов, n (%)	6 (40%)	4 (26,6%)	0,699	0	0	-
Оценка боли по ВАШ, мм	M = 59,5 (95%ДИ 40 – 78,9)	M = 68,2 (95%ДИ 51,4 – 85)	0,622	M = 26,3 (95%ДИ 5,2 – 47,5)	Me = 0 (Q ₂₅ – 0; Q ₇₅ – 20)	0,402
Определение числа болезненных суставов (ЧБС), по методике 66/68	M = 9 (95%ДИ 4,46 – 13,5)	Me = 3 (Q ₂₅ – 2; Q ₇₅ – 5)	0,111	Me = 2 (Q ₂₅ – 0; Q ₇₅ – 3)	Me = 1 (Q ₂₅ – 0; Q ₇₅ – 1)	0,185
Определение числа припухших суставов (ЧПС), по методике 66/68	Me = 2 (Q ₂₅ – 0; Q ₇₅ – 9)	Me = 2 (Q ₂₅ – 2; Q ₇₅ – 4)	0,516	Me = 1 (Q ₂₅ – 0; Q ₇₅ – 3)	Me = 1 (Q ₂₅ – 0; Q ₇₅ – 1)	0,405
Определение СОЭ по Вестергрену	M = 11 (95%ДИ 4,7 – 17,6)	M = 19 (95%ДИ 9,9 – 28,1)	0,316	M = 9,1 (95%ДИ 4,1 – 14)	Me = 10 (Q ₂₅ – 5; Q ₇₅ – 10)	0,617
Содержание СРБ в крови	Me = 16,2 (Q ₂₅ – 1,84;	Me = 1,4 (Q ₂₅ – 0,5;	0,128	Me = 3,4 (Q ₂₅ – 1;	Me = 3 (Q ₂₅ – 2;	0,639

	Q ₇₅ -24,1)	Q ₇₅ - 4)		Q ₇₅ -4,3)	Q ₇₅ - 4)	
--	------------------------	----------------------	--	-----------------------	----------------------	--

Исходя из полученных данных статистически значимых отличий в клинических и лабораторных данных между пациентами двух групп не выявлено.

Таблица 2 - Результаты контрольного обследования пациентов группы 1 на наличие инфекции *Chlamydomphila pneumoniae* после лечения.

Метод исследования	п пациентов с положительным результатом до лечения	п пациентов с положительным результатом после лечения.
ПЦР мазков из полости рта	11	0
ПЦР синовиальной жидкости	2	0
ИФА крови	3	0

Исходя из полученных данных статистически значимых отличий в клинических и лабораторных данных между пациентами двух групп не выявлено.

Таким образом, у 15 пациентов с реактивным артритом группы 1 инфекция *Chlamydomphila pneumoniae* после лечения обнаружена не была.

Таблица 3 - Результаты контрольного обследования пациентов группы 2 на наличие инфекции *Chlamydia trachomatis*

Метод исследования	п пациентов с положительным результатом до лечения	п пациентов с положительным результатом после лечения
ПЦР уретрального/цервикального соскоба	2	1
Посев на среду McCoу	11	3
РИФ урогенитального соскоба	2	1

В итоге у 5 пациентов из 15 с реактивным артритом, ассоциированным с инфекцией *Chlamydia trachomatis* не удалось добиться эрадикации возбудителя после курса антибактериальной терапии.

Среди пациентов группы 1 ответило на терапию 14 (93,3%) пациентов, не ответил на терапию 1 (6,6%) пациент, полностью выздоровели 4 (26,6%) пациентов.

Среди пациентов группы 2 ответило на терапию 15 (100%) пациентов, выздоровело 5 (33,3%) пациентов.

Выводы

Месячный курс антибактериальной терапии препаратами 3-х групп (макролиды, фторхинолоны и тетрациклины) одинаково эффективен у пациентов с реактивным артритом ассоциированным с инфекцией *Chlamydomphila pneumoniae* и у пациентов с реактивным артритом, ассоциированным с инфекцией *Chlamydia trachomatis*, В группе 1 удалось добиться полной эрадикации возбудителя *Chlamydomphila pneumoniae* у 15 (100%) пациентов, в группе 2 эрадикации *Chlamydia trachomatis* достигли у 10 (66%) пациентов.

Литература

1. Мазуров, В.И. Клиническая ревматология / В.И. Мазуров. - СПб.: Фолиант, 2005. - С. 144-145.
2. Carter, J.D. Chlamydia and chronic arthritis / J. D. Carter [et al.] // Ann Med. – 2012. – Vol. 44, № 8. – P. 784-92.
3. Лобзин, Ю. В. Клинико – лабораторная диагностика хламидия-индуцированных артропатий / Ю. В. Лобзин, С. Н. Сидорчук, А. Л. Позняк // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. - № 6. – С. 48 – 51
4. Сорока, Н.Ф. Клиническое исследование суставов при ревматических заболеваниях: руководство для врачей / Н.Ф. Сорока, В.Е. Ягур. –Минск: Беларусь, 2006. - С. 246.
5. Wilkinson, N.Z. Lack of correlation between the detection of Chlamydia trachomatis DNA in synovial fluid from patients with a range of rheumatic diseases and the presence of an antichlamydial immune response / N. Z. Wilkinson [et al.] // Arthritis Rheum.- 1998.- Vol. 41, № 5.- P. 845-54.
6. Schumacher, H.R. Lower prevalence of Chlamydia pneumoniae DNA compared with Chlamydia trachomatis DNA in synovial tissue of arthritis patients / H.R. Schumacher [et al.] // Arthritis Rheum.- 1999.- Vol. 42, № 9.- P. 1889-93.
7. Gérard, H.C. Chlamydia pneumoniae present in the human synovium are viable and metabolically active / H. C. Gerard [et al.] // Microb. Pathog.- 2000.- Vol.29, № 1. – P. 17-24.
8. Carter J. Chlamydiae as Etiologic Agents for Chronic Undifferentiated Spondyloarthritis / J. Carter [et al.] // Arthritis Rheum. – 2009. – Vol.60, № 5. – P. 1311–1316.
9. Zeidler, H. New insights into Chlamydia and arthritis. Promise of a cure? / H. Zeidler [et al.] // Ann. Rheum. Dis.- 2014.- Vol. 73, № 4.- P. 637-44.