

ФОНОВЫЕ ПАРАЗИТАРНЫЕ МИКРОБИОЦЕНОЗЫ ПРИ НЕКОТОРЫХ ВИДАХ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Дзодзикова М.Э.¹, Довгалюк С.Т.²

¹Научный отдел Северо-Осетинского государственного природного заповедника. РСО-А, г. Алагир, ул. Ч.Басиевой №1. ²Городская универсальная поликлиника №7, г. Владикавказ, ул. Весенняя №14.

Выявление фоновых паразитарных микробиоценозов при диагностике доклинических и клинических нарушений здоровья взрослого населения в настоящее время не практикуется врачами общей лечебной сети, исключая случаи специфических признаков инфекционных заболеваний. Эта тема чаще затрагивается педиатрами. Вместе с тем, практикующие врачи: аллергологи, терапевты, хирурги и онкологи повсеместно отмечают рост уровня сенсibilизированности взрослого населения. Уровень аллергической реактивности, равно, как и степень выраженности воспалительного и опухолевого процессов напрямую зависят от уровня гистамина в крови и органах мишенях [Дзодзикова М.Э., Березов Т.Т., Салбиев К.Д., 2005; Юрина Н.А., Радостина А.И., 1987, 1998]. Гистамин синтезируется тучными клетками организма, но наряду с этим, гистамин, являясь одним из продуктов метаболизма гельминтов, поступает в кровь из кишечника и других мест дислокации протоковых, кровяных, внутриклеточных и тканевых паразитов. В этой связи было интересно проследить связь между уровнем зараженности паразитами различного толка и видом и степенью выраженности онкологического заболевания.

Целью настоящего исследования было изучить уровень зараженности паразитами различного толка при некоторых онкологических заболеваниях.

Материалы и методы. Для выполнения поставленной задачи был использован метод компьютерной Имаго-диагностики включающий в свою программу (Бут Ю.С., 2006), методы Г.Фолля (1996) и супр. Кирлиан (2001). Обследовали мужчин и женщин в возрасте 56 - 69 лет, при злокачественных опухолях 3-4 стадии (верификация 95%) глотки, желчного пузыря, прямой кишки и предстательной железы.

Результаты исследования показали, что у всех обследованных на предмет выявления паразитарного фона в 90% случаев выявлена зараженность: кандидой (*Candida albicans*) – 0,124±0,007, стрептококком (*Streptococcus Haemolyticus A*) - 0,125±0,056, кишечной палочкой (*Escherichia Coli*) - 0,136±0,048 (выше ПДК).

В 80% случаев выявлены: лямблиоз (*Lambliia Intestinalis*) – 0,072±0,025, глистные инвазии (*Enterobius Vermicularis, Ascaris Lumbricoides et all.*) – 0,129±0,022.

В 60% случаев выявлены: токсоплазмоз (*Toxoplasma Gondii*) – 0,293±0,081 (носительство), золотистый стафилококк (*Staphilococcus Aureus*) – 0,203±0,076, хламидии (*Chlamidia Trahomatis-Peterling*) – 0,411±0,133, цитомегаловирус (*Cithomegalovirus*) – 0,297±0,063.

В 40% случаев: протей (*Proteus Vulgaris*) – 0,1±0,031, трихомонады (*Trichomonias Vaginalis, Oralis or Intestinalis*) – 0,309±0,088.

Обращает на себя внимание тот факт, что чем более выражен патологический процесс, тем солиднее представительство паразитофауны в организме человека. Причинно-следственные взаимоотношения этих явлений предстоит еще изучать, так как не всегда ясно, что первично в такой ситуации. То ли степень заселенности паразитами постепенно подтачивает иммунную систему, приводя организм к различным видам нарушений здоровья, то ли ослабленная иммунная система позволяет дремлющим «интервентам» активизироваться и довершить разрушительное воздействие внешних факторов, усугубляя ситуацию повышением уровня эндогенной интоксикации организма хронической антигенной стимуляцией.

Выводы. Проведенное пилотное исследование обозначило круг паразитарных интервентов, сопутствующих некоторым злокачественным опухолям 3-4-ст. Причинно-следственные взаимоотношения паразит-хозяин в изучаемых ситуациях предстоит еще анализировать и уточнять с помощью специфических методик. Вместе с тем, полученные данные позволяют, наряду с общепринятыми методами диагностики, рекомендовать врачам общей лечебной сети обращать внимание на фоновые паразитарные микробиоценозы пациентов, что может расширить возможности ранней диагностики злокачественных новообразований и повысить эффективность превентивных и лечебных мер.

Использование новых технологий в рекреации здоровья населения

М.Э. Дзодзикова¹, К.Д. Салбиев², Т.Т. Березов³,
С.Т. Довгалик⁴, А.В. Туриев⁵

Вопросы паразитарного микробиоценоза при диагностике и коррекции доклинических и клинических нарушений здоровья взрослого населения в настоящее время остаются недостаточно изученными. Эта тема чаще затрагивается педиатрами. Вместе с тем, рост уровня аллергизации взрослого населения хорошо известен практикующим врачам: аллергологам, терапевтам, хирургам и онкологам. Повышенная чувствительность организма значительного числа больных хроническими воспалительными заболеваниями к аллергенам стрептококка и стафилококка была доказана реакцией лейкоцитоллиза [Э.Т. Гаппоева, Л.З. Болиева, В.М. Лолаева, 2005].

Уровень аллергической реактивности, равно как и степень выраженности воспалительного и опухолевого процессов, напрямую зависят от уровня гистамина в крови и органах мишенях [М.Э. Дзодзикова, Т.Т. Березов, К.Д. Салбиев, 2005; Н.А. Юрина, А.И. Радостина, 1987, 1998]. Гистамин синтезируется тучными клетками организма, но наряду с этим гистамин, являясь одним из продуктов метаболизма гельминтов, поступает в кровь из кишечника и других мест дислокации внутриклеточных и тканевых паразитов. В этой связи было интересно проследить связь между уровнем зараженности паразитами различного толка и степенью выраженности доклинических и клинических нарушений здоровья у взрослого населения Осетии. Это тем более интересно, что есть работы, доказывающие паразитарную этиологию атеросклероза, тромбоэмболии и онкопатоморфозов [Т.Я. Свищева, 2003; Barry Marshal, Robin Uoren, 1980, 1985, 1987].

Целью настоящего исследования было изучить уровень паразитофауны в организме человека на фоне ранних доклинических и явных клинических нарушений здоровья.

Для выполнения поставленной задачи был использован **метод компьютерной Имаго-диагностики**, вклю-

чающий в свою программу методы Г. Фолля (1996) и супругов Кирлиан (2001). Анализу подвергали результаты обследования мужчин и женщин разных возрастных групп, при различных проявлениях и степени выраженности доклинических и клинических нарушений здоровья.

Принцип работы метода основан на определении частотного спектра излучений микроорганизмов (каждый биообъект имеет свою длину волны), при этом выявляются не только виды паразитов, но и места дислокации их активных форм, так же, как и форм носительства.

Результаты исследования оказались неожиданными – 70 % населения Осетии заражено токсоплазмозом (*Toxoplasma Gondii*), независимо от пола, при этом 60 % из этого числа являются цистоносителями. Но достаточно небольшого стресса или любого внешнего, агрессивного воздействия на организм человека (физической, эмоциональной или химической природы), для того чтобы эти простейшие покинули свои цисты и начали активно размножаться, при этом компьютер четко фиксирует на фоне роста популяции (зараженность токсоплазмами, при этом визуализируется повышением коэффициент представительства) повышение уровня интоксикации организма. Излюбленным местом дислокации токсоплазмозов являются головной мозг, миокард и скелетная мускулатура. Чаще всего вместе с токсоплазмозом и реже – без него встречаются стрептококки (*Streptococcus Haemolyticus A*), стафилококки (*Staphylococcus Aureus*), хламидии (*Chlamidia Trahomatis*), трихомонады (*Trichomonias Vaginalis, Oralis or Intestinalis*) и кандиды (*Candida albicans*). Зараженность аскаридами (*Ascaris Lumbricoides*) и острицами (*Enterobius Vermicularis*) у взрослого населения Осетии также довольно частое явление (40 %).

При хронических заболеваниях **желудочно-кишечного тракта** чаще регистрируется присутствие

¹Дзодзикова М.Э., д. б. н., ст. н. с. СОГМА

²Салбиев К.Д., д.м.н., профессор СОГМА

³Березов Т.Т., академик РАМН, профессор РУДН (г. Москва)

⁴Довгалик С.Т., врач-диагност поликлиники №7, г. Владикавказ

⁵Туриев А.В., студент педиатрического ф-та СОГМА

Helicobacter pilory, кишечной палочки (*Escherichia Coli*), кандиды (*Candida albicans*), протей (*Proteus Vulgaris*), стрептококка (*Streptococcus Haemolyticus A*), стафилококка (*Staphilococcus Aureus*), хламидии (*Chlamidia Trahomatis*) и трихомонады (*Trichomonias Vaginalis, Oralis or Intestinalis*). При заболеваниях **печени и желчевыводящих путей**, а также при заболеваниях **поджелудочной железы** обычным явлением является зараженность этих органов лямблиями (*Lamblia Intestinalis*), аписторхиями (*Apistarthia Orientalis*), кишечной палочкой (*Escherichia Coli*), кандидой (*Candida albicans*) и протеем (*Proteus Vulgaris*). При заболеваниях **центральной нервной системы и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы** чаще всего регистрируются цитомегаловирус (*Cithomegalovirus*), токсоплазмы (*Toxoplasma Gondii*), герпес (*Herpesus*), хламидии (*Chlamidia Trahomatis*) и трихомонады (*Trichomonias Vaginalis, Oralis, Intestinalis*).

Следует особенно подчеркнуть, что при кандидозе желательна дополнительно обследовать больного на предмет ранних проявлений онкопатологии. Спектр излучения кандиды совпадает с частотными составляющими трихомонады, они часто образуют патогенный симбиоз, что в свою очередь очень часто совпадает с различными стадиями развития и степенью выраженности онкопатоморфоза у обследуемых.

Обращает на себя внимание тот факт, что чем более выражен патологический процесс, тем солиднее представительство паразитофауны в организме человека. Причинно-следственные взаимоотношения этих явлений предстоит еще изучать, так как не всегда ясно, что первично в такой ситуации. То ли степень заселенности паразитами постепенно подтачивает иммунную систему, приводя организм к различным видам нарушений здоровья, то ли ослабленная внешними воздействиями иммунная система позволяет дремлющим «гос-

тям» активизироваться и довершить разрушительное воздействие внешних факторов, добавляя к ним повышение уровня эндогенной интоксикации организма.

Важно отметить, что после интенсивной двухнедельной противогельминтной терапии практически при всех видах доклинических и клинических нарушений здоровья у мужчин и женщин независимо от возраста отмечалось улучшение самочувствия. Снижалась степень выраженности воспалительных заболеваний (нормализовывалась температура, проходила боль, слабость, головокружение, тошнота, сонливость) и аллергических состояний (зуд, ринит, кашель, хрипы, общая разбитость), налаживался сон, улучшалось общее состояние организма. Улучшение самочувствия совпадало с тем, что повторное обследование показывало либо полное отсутствие зараженности, либо незначительное представительство некоторых видов паразитофауны.

Этот метод выявляет не только коэффициент представительства «непрощенных гостей», но выявляет также места органной дислокации, как активных, так и пассивных форм паразитов, а также степень поражения органов. Часто показатели дислокации паразитов совпадают с ранее диагностированными очагами воспалительных или иных заболеваний, а в некоторых случаях подсказывают природу и очаг доклинических нарушений здоровья.

Выводы. Проведенное исследование оказалось достаточно информативным методом выявления доклинических и клинических нарушений здоровья населения, который может быть рекомендован, наряду с общепринятыми методами диагностики, для повышения эффективности превентивных и лечебных мер. Новые технологии медленнее, чем хотелось бы, входят в практику здравоохранения, но они существенно расширяют возможности рекреации здоровья населения.



КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ С ОПУХОЛЕВИДНЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ

Е.П. Кузнецова, К.Г. Серебренникова, Т.А. Протопопова, В.Ф. Хмелевская

УДК 618.11: 616-006.03

Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск
Московская медицинская академия им. Сеченова, г. Москва

В исследование включено 427 женщин в возрасте от 10 до 69 лет с образованиями яичников, прооперированных эндоскопическим доступом за период с 2003 по 2006 год в гинекологических отделениях г. Ижевска и гинекологического отделения ЦКБ РАН г. Москва. Проведенное клинико-эпидемиологическое исследование у больных с опухолевидными образованиями и доброкачественными опухолями яичников позволило выявить целый комплекс факторов, влияющих на возникновение данных заболеваний. Наибольшее значение имеет патология менструальной функции, высокий индекс заболеваемости, нарушение фертильности (первичное и вторичное бесплодие), аборт, оперативные вмешательства в анамнезе.

Ключевые слова: доброкачественные опухоли яичников, опухолевидные образования, клинико-эпидемиологическое исследование

Согласно данным мировой статистики, 10–15% женщин репродуктивного возраста переносят оперативные вмешательства на органах малого таза. На первом месте стоят операции по поводу лейомиомы матки, второе место занимают опухоли и опухолевидные образования яичников. Большинство опухолей яичников является доброкачественными, и составляют от 60 до 90% всех овариальных образований.

У большинства больных отсутствуют какие-либо специфичные симптомы заболевания. У каждой пятой женщины с образованием яичника встречается бесплодие. При выборе наиболее эффективного метода лечения немаловажную роль играют комплексные диагностические исследования, включающие как гормональные, иммунологические, биохимические, так и специальные инструментальные исследования.

Современная терапия данной патологии является комплексной и включает себя консервативное предоперационное лечение с применением современных противовоспалительных, гормональных и стимулирующих препаратов, способствующих восстановлению менструальной и репродуктивной функции, так и оперативное лечение с помощью малоинвазивных инструментальных методик, являющихся щадящими и играющих более значительную роль в восстановлении фертильности.

Сочетание органосохраняющей операции и дальнейшего послеоперационного этиопатогенетического медикаментозного лечения снижает риск осложнений, связанных с оперативным вмешательством и способствует сохранению и повышению фертильности.

CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH MASSES AND BENIGN OVARIAN TUMORS

E.P. Kuznetsova, K.G. Serebrennikova, T.A. Protopopova, V.F. Khmelevskaya

The research involved 427 females from 10 to 69 years of age with ovarian masses who underwent surgery by endoscopic access in the period from 2003 to 2006 in gynecology departments of Izhevsk and the gynecology department of the CCH of the RAS of Moscow. The clinical-epidemiological survey of patients with masses and benign ovarian tumors allowed to identify a whole complex of factors affecting the emergence of these diseases. Most significant is the pathology of the menstrual function, high morbidity index, fertility disorder (primary and one-child sterility), abortions, surgical interferences.

Keywords: Benign ovarian tumors, masses, clinical-epidemiological survey

Материалы и методы

Формирование клинических групп произведено по нозологическим формам заболевания (МКБ X, 1999), выявленным при проведении хирургического вмешательства с последующей гистологической верификацией. Выделены следующие группы больных:

I. (n=298) группа наблюдения – женщины с опухолевидными образованиями яичников (ООЯ).

II. (n=129) группа наблюдения – женщины с доброкачественными опухолями яичников (ДОЯ).

Размеры удаленных образований колебались от 3 до 12 см (7,5±1,7 см). Оперативные вмешательства были произведены после тщательного клинико-лабораторного обследования, ультразвукового исследования с доплерометрией (по показаниям выполняли магнитно-резонансную томографию).

В случаях небольших образований (до 4 см) проводилась современная противовоспалительная и гормональная терапия. При неэффективности проводимой терапии, либо большого размера образования выполнялось оперативное лечение. Объем оперативного вмешательства зависел от возраста больной, репродуктивных целей, состояния здоровой ткани яичника и наличия сопутствующей гинекологической патологии.

Обсуждение результатов

С 2003 по 2006 год прослеживается тенденция к увеличению количества больных с ООЯ и ДОЯ. За этот период времени количество больных, прооперированных в гинекологических отделениях г. Ижевска и ЦКБ РАН г. Москвы, возросло с 129 до 211 человек, что в 1,6 раза до-

столько выше ($p < 0,05$). В течение трех лет в структуре опухолей преобладали пациенты с кистами желтого тела и с серозными цистаденомами.

С 2006 года отмечается тенденция к росту количества больных с простыми серозными кистами ($19 \pm 2\%$), что достоверно выше, чем в 2003–2005 гг. Вероятно, это связано с поздним обращением женщин в женские консультации с воспалительными заболеваниями придатков матки, неадекватным их лечением, либо длительным и неэффективным консервативным лечением ретенционных образований яичников, которые являются патогенетическим фоном для развития простых серозных кист яичников.

Из анамнеза выяснено, что до обращения в клинику 179 больных (60%) ООЯ и 60 больных (47%) ДОЯ не получали никакого лечения. Остальные больные – 119 (40%) с ООЯ и 69 (53%) с ДОЯ получали консервативное лечение, включающее антибактериальную, противовоспалительную терапию, витаминотерапию и гормональное лечение посредством назначения эстроген-гестагенных препаратов.

При гинекологическом исследовании ООЯ и ДОЯ идентифицированы у 241 (81%) и 101 (78%) больных, соответственно. При этом образования более 5–6 см в диаметре определялись у подавляющего большинства исследуемых – у 322 из 427 женщин (75%). Средний размер ООЯ составил – $5,9 \pm 0,1$ см, ДОЯ – $6,6 \pm 0,1$ см. При пальпации ООЯ характеризовались как подвижные и безболезненные образования с плотноэластической консистенцией. Исключения составляли эндометриоидные кисты – ограниченно подвижные образования сбоку или сзади от матки плотноэластической консистенции. ДОЯ определялись как одно-/двусторонние образования тугоэластической консистенции, подвижные, сбоку или спереди (дермоидные кисты) от матки. Основную роль в постановке диагноза играет ультразвуковое исследование.

При оценке состояния репродуктивного здоровья наиболее частыми жалобами у всех больных были боли. Во время менструации они характеризовались как слабые и не требовали приема анальгетиков у 130 (30%) пациенток из 427, из них у 95 (73%) с ООЯ и 35 (27%) с ДОЯ. Умеренно выраженные боли во время менструации, когда больные вынуждены периодически принимать анальгетики и спазмолитики, отмечены у 165 пациенток (39%) из 427 женщин. В основном, выраженные болевые ощущения были выявлены у пациенток с эндометриоидными кистами яичников – 55 (13%) и пациенток с кистозными образованиями – 85 (20%). Характер болей, их локализация и иррадиация были различны в зависимости от нозологии образования яичников и сочетанной патологии в малом тазу (спаечный процесс, наружный генитальный эндометриоз). Эти боли характеризовались как тянущие и распирающие у 175 (41%) женщин, преимущественно у больных эндометриоидными кистами. В основном боли локализовались внизу живота, преимущественно на стороне пораженного яичника, иногда боли иррадиировали в поясничную область.

Боли во время менструации, по данным анамнеза, после проводимого противовоспалительного лечения уменьшились у 111 (26%) женщин, у 100 (23%) боли стали менее интенсивными после начала половой жизни, у 134 (31%) – после приема комбинированных эстроген-гестагенных препаратов в течение 3–6 месяцев. Боли при половом сношении (диспареуния) испытывали 115 (27%) женщин, из них наиболее часто этот симптом наблюдался у больных с эндометриоидными кистами – 65%, у женщин с серозными и муцинозными цистаденомами – в 19%. У больных в группе ООЯ от 18% у женщин с кистами желтого тела до 32% в группе параовариальных кист. Остальные пациентки периодически испытывали болезненные ощущения при половых сношениях, перед менструациями и в коленно-локтевом положении. Периодически боли внизу живота вне менструации испытывали 169 (40%) женщин. Наиболее часто их отмечали больные с ООЯ (31%).

Таким образом, в группах обследованных больных наиболее частыми клиническими проявлениями заболевания были болезненные менструации; в группе больных с ДОЯ – 25% и в группе с ООЯ – 75%. Боли при половом сношении констатированы у 17% и 83%, соответственно у больных с ДОЯ и ООЯ. Периодические боли внизу живота, не связанные с менструацией, отмечены у женщин с ДОЯ у 22% и 78% – с ООЯ.

Бесплодием страдали 39 (55%) больных с эндометриоидными кистами яичников, в группе ретенционных образований 32 (27%) женщин. В группах с ДОЯ и ООЯ – 22% и 78%, соответственно.

Изучение семейного анамнеза показало, что 186 (44%) из 427 женщин с новообразованиями яичников имелиотягощенную наследственность. Наиболее высокая частота соматических и гинекологических заболеваний встречалась у больных с эндометриоидными кистами – у 64 (34%); с фолликулярными кистами – у 37 (20%); у женщин с серозными цистаденомами – у 29 (16%). Из наследственной экстрагенитальной патологии чаще всего наблюдался сахарный диабет – 63 (15%) из всех обследованных женщин, а также опухоли различных систем организма. Кроме того, обращает на себя внимание высокая частота заболеваний щитовидной железы – 35 (8%), в основном за счет злокачественных новообразований. Наследственная предрасположенность к возникновению миомы матки и патологических изменений молочных желез выявлено у 6 (1,4%) и 16 (3,7%), соответственно.

При анализе данных об экстрагенитальных заболеваниях обращает на себя внимание высокая частота перенесенных острых респираторных заболеваний, вирусных инфекций не только в детском, но и в более старшем возрасте у больных как с ООЯ (93%), так и с ДОЯ (83%). Наиболее часто встречались такие инфекционные заболевания как коклюш (18%), скарлатина (17%), ветряная оспа (38%), грипп (78%), ангина (50%), хронический тонзиллит (47%), острые респираторные инфекции (88%). Общее количество больных, перенесших инфекционные

и воспалительные заболевания, составило 382 человека (89%). Некоторые пациенты имели в анамнезе несколько заболеваний. Высокая частота перенесенных инфекционных и вирусных заболеваний может рассматриваться как преморбидный фон в патогенезе опухолей и ООЯ. Из перенесенных соматических заболеваний патология желудочно-кишечного тракта (гастриты, колиты, сигмоидиты) очень часто встречалась у обследованных больных; с ДОЯ в 41% случаев, с ООЯ – в 39%, 8 случаев. У больных с эндометриодными кистами в 45% наблюдений, с ретенционными образованиями (фолликулярные и кисты желтого тела) – в 43% и 43% наблюдений, соответственно. Заболеваниями печени и почек также наиболее часто страдали женщины с ДОЯ (45% и 22%, соответственно), из группы ООЯ обращали на себя внимание женщины с кистами желтого тела (51% и 14%) и с эндометриодными (46% и 14%). Учитывая, что детскими инфекциями пациентки болели еще до начала менструации и начала половой жизни, то, как следствие, возникали нарушения в гипоталамо-гипофизарной системе, стероидогенезе яичников, метаболические нарушения.

Таким образом, создались все предпосылки для возникновения патологических процессов в яичниках, а затем и нарушения в менструальной и генеративной функциях. Этому же способствовали и перенесенные заболевания желудочно-кишечного тракта и печени, которые так же способствуют поддержанию нарушений метаболических процессов в организме.

Перенесенные ранее различные оперативные вмешательства на органах малого таза и брюшной полости, в том числе и аппендэктомия (20%), являлись стрессовой нагрузкой для многих пациенток, довольно часто они предшествовали менархе и началу половой жизни. В конечном итоге оперативное лечение также может способствовать нарушению менструальной функции и поражению различных звеньев репродуктивной системы.

Из гинекологических заболеваний в анамнезе у обследованных больных сальпингоофориты отмечены у 170 (40%) пациенток, нарушения менструальной функции различного характера у 249 (58%), патология матки и заболевания шейки матки зафиксированы у 176 (41%) и 182 (43%), соответственно. Изменения со стороны молочных желез выявлено у 115 (27%). Из 170 женщин с воспалительными заболеваниями придатков у 52 (31%) женщин отмечено сочетание фоновыми заболеваниями шейки матки. **При тщательном сборе анамнеза было выяснено, что причиной воспалительного процесса чаще являлись хламидии и микоплазмы – 69% (118 случаев из 170). Далее по частоте встречаемости – уреоплазма, трихомонада, гонорея и бактериальный вагиноз.**

Бесплодием страдало 117 женщин (27,40%±2,16) из 427. Первичное бесплодие достоверно чаще встречалось у женщин с ООЯ (16%), чем у женщин с ДОЯ ($p<0,05$). Самая высокая частота бесплодия отмечена у женщин с эндометриодными кистами яичников (49%). Отношение первичного и вторичного бесплодия 1:1. Длитель-

ность бесплодия колебалась от 1 года до 15 лет и в среднем составила $6,2\pm 2,4$ года.

Нарушения менструальной функции достоверно чаще встречались у больных с ООЯ (63%) ($p<0,05$). Особенно это было выражено у женщин с эндометриодными кистами яичников (70%) и простыми серозными кистами (65%), из группы с ДОЯ – женщины с муцинозными цистаденомами (57%).

Различные виды патологии молочных желез достоверно чаще ($p<0,05$) встречались у женщин с ДОЯ – 49% у женщин с муцинозными цистаденомами, из группы ООЯ более половины случаев отмечены у женщин с простыми серозными кистами – 57%.

Характеризуя менструальную функцию у обследованных больных, выявлено, что возраст наступления менархе у обследованных больных варьировал от 10 до 17 лет. В большинстве случаев – в 63% у больных с ООЯ и в 52% случаев у больных с ДОЯ возраст в момент первой менструации у обследованных больных составлял 12-13 лет. В среднем $12,9\pm 0,1$ лет у больных с ООЯ и $13,1\pm 0,1$ лет у больных с ДОЯ.

Регулярный менструальный цикл с менархе установился у 284 (67%) из 427 обследованных, у 87 (20%) – через 6–18 месяцев после наступления менархе и у 56 (13%) – после начала половой жизни. Продолжительность менструального цикла и характер кровянистых выделений различались у обследованных больных в зависимости от нозологической патологии. Продолжительность менструального цикла в среднем составила $29,4\pm 0,7$ дня у больных с ООЯ и $28,7\pm 0,9$ дня у больных с ДОЯ. Длительность менструации – $5,2\pm 0,7$ дней и $6,9\pm 0,9$, соответственно. В частности, продолжительность менструального цикла у больных с эпителиальными опухолями колебалась от 27 до 33 дней, и в среднем составила $29,7\pm 2,9$ дня. Наибольшая частота удлинения менструального цикла до 33 дней отмечена у больных с серозными и муцинозными цистаденомами.

У женщин с ДОЯ, наряду с регулярным менструальным циклом, отмечались и нарушения менструального цикла различного характера (47%). В группе больных с ООЯ достоверно чаще позднее начало менархе – старше 14 лет отмечалось у больных с фолликулярными кистами яичников (31%), а у больных с эндометриодными кистами яичников больше было случаев раннего начала менархе (38%). Скудные кровянистые выделения до и после менструации отмечены в основном у больных с эндометриодными кистами яичников (44%). У других пациенток мажущие кровянистые выделения были обусловлены за счет другой гинекологической патологии (аденомиоз, полипы эндометрия, хронический эндометрит). Характер менструации изменился с момента ее становления у большинства больных (70%). В основном это были большие с ООЯ (37%) и герминогенными опухолями (32%).

Болезненные менструации были отмечены у 37% больных с ООЯ и у 28% больных с ДОЯ, самое большое

число случаев отмечено у пациенток к эндометриоидными кистами яичников – 68%.

Боли во время полового акта отмечены у 32% больных с ООЯ, и у 16% больных с ДОЯ. Наиболее часто диспареуния беспокоила больных с эндометриоидными кистами яичников (65%).

Менструальные кровотечения были расценены как обильные с менархе у 20% обследованных женщин с ООЯ и у 45,73%±4,38 пациенток с ДОЯ. Ациклические маточные кровотечения у 26% и у 18% больных, соответственно.

Средний возраст начала половой жизни обследованных составил – у больных с ООЯ 19,2±0,5 лет (14–39), у больных с ДОЯ – 23,5±0,4 лет (15–31). Каждая восьмая женщина, из наблюдавшихся нами больных, начала ее ранее 16 лет. 51% опрошенных больных начали половую жизнь в возрасте от 17 до 20 лет.

Беременности в анамнезе имели место у 310 женщин (73%), причем большее количество беременностей в анамнезе отмечено у женщин с параовариальными кистами (87%) и зрелыми тератомами (81%). Роды были у 235 женщин (55%). Самое большое число родов зафиксировано у женщин с простыми серозными кистами (61%), а группе больных с ДОЯ – у женщин с муцинозными цистаденомами в 57% случаев. 10 (2,3%) пациенток перенесли внематочную беременность. Послабортные и послеродовые осложнения наблюдались у 68 женщин (16%).

Детородная функция была нарушена у 117 больных (27%), из них у 59 (14%) – первичное бесплодие и у 58 (14%) – вторичное. У 32 женщин (7,5%) – невынашивание беременности. Средняя длительность бесплодия составила 4,6±1,2 года.

Именно нарушение репродуктивной функции у большинства пациенток явилось ведущим мотивом обращения к гинекологу. Большинству женщин по поводу бесплодия ранее уже проводилось обследование (УЗИ, ГСГ, гормональное обследование) или лечение (гормональное лечение, гистероскопия, лапароскопия), при котором и был установлен данный диагноз.

Контрацепцию использовали 176 больных (41%) в различные периоды своей жизни: барьерные методы контрацепции – 84 (20%), ВМС – 30 (7%), причем многократно, оральные контрацептивы – 48 (11%), другие методы – 14 (3,3%). При выяснении способов контрацепции выявлено, что достоверно чаще ($p<0,05$) больные с ООЯ использовали презерватив (19%), на втором месте – оральные контрацептивы (13%). В группе больных с ДОЯ предпочтение также отдавалось барьерным методам контрацепции (20%), на втором месте ВМС (9%). Наименьшей популярностью пользовались спермициды и естественные методы контрацепции. Достоверно чаще предупреждали беременность больные с простыми серозными кистами ($p<0,05$). У обследованных больных имлось большое количество аборт (51%), что значительно повышает риск возникновения ООЯ и ДОЯ, и бесплодия в дальнейшем.

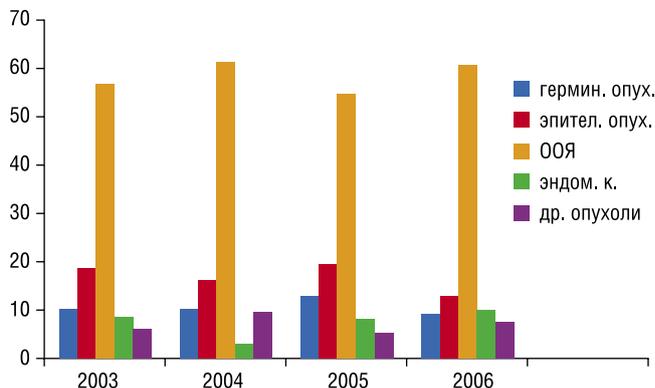


Рис. 1. Структура опухолей яичников

Выводы

Проведенное нами клиничко-эпидемиологическое исследование у больных с ООЯ и ДОЯ позволило выявить целый комплекс факторов, влияющих на возникновение данных заболеваний. Наибольшее значение имеет патология менструальной функции, высокий индекс заболеваемости, нарушение фертильности (первичное и вторичное бесплодие), аборт, оперативные вмешательства в анамнезе. В то же время выявлены факторы, более существенно влияющие на возникновение либо ООЯ, либо ДОЯ. Это нерегулярные менструации, альгоменорея, полименорея, укорочение менструального цикла до 25 дней, либо удлинение менструального цикла до 35 дней и более, высокая частота самопроизвольных абортов, отсутствие контрацепции, первичное и вторичное бесплодие, миома матки и патология шейки матки в анамнезе, заболевания ЖКТ и печени и нейроэндокринные заболевания, наличие в анамнезе хронических воспалительных заболеваний гениталий, оперативных вмешательств на органах малого таза.

Таким образом, у пациенток рассматриваемых групп предпосылки нарушения деятельности гипоталамо-гипофизарной системы имелись в раннем возрасте. Для данной категории больных характерна высокая частота инфекции и воспалительных процессов, различные нарушения менструальной функции, что является отражением нарушения гормональных соотношений, вследствие чего отмечается высокая частота снижения фертильности.

Литература

1. Броварская Ю.М., Вознюк А.В., Мишко А.С. Роль лапароскопии в диагностике и лечении доброкачественных опухолей яичников у нерожавших женщин // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – М., 2006. – С. 130–131.
2. Гатаулина Р.Г., Дуринян Э.Р., Астахова Т.М., Кочиева М.Л. Особенности менструальной функции у больных с опухолями и опухолевидными образованиями яичников, страдающих бесплодием. // Мать и дитя. – М., 2001. – С. 324–325.
3. Кулаков В.И., Адамьян Л.В. Принципы организации, результаты и перспективы эндоскопической хирургии в гинекологии. // Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней. – М., 2001. – С. 5–15.

4. Манухин И.Б., Кушлинский Н.Е., Высоцкий М.М. и др. Роль молекулярно-биологических факторов в патогенезе опухолей яичников и в выборе объема и доступа и операций // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – М., – 2006. – С. 133–135.
5. Манухин И.Б., Высоцкий М.М., Кайтукова Е.Р., Харлова О.Г. Ретроспективный анализ выбора объема и доступа оперативного лечения опухолей яичников // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – М., 2006. – С. 137–138.
6. Радзинский В.Е., Духин А.О. Кисты и доброкачественные опухоли яичников. – М.: Изд-во РУДН, 2001. – 42 с.
7. Системная энзимотерапия в акушерстве и гинекологии. – М., 2002. – 155 с.
8. Соломатина А.А., Шабрина О.В., Широнова С.С. Факторы риска развития опухолевидных образований, доброкачественных и злокачественных опухолей яичников // Материалы 1 Международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2006. – С. 297.
9. Burkman R.T. Oral contraceptives: current status // Clin. Obstet. Gynaecol. – 2001. – Vol. 44, (1). – P. 62–72.
10. Thomas L.Lyons. Лапароскопическое лечение эндометриоза. Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней. – М., 2001. – С. 241–243.



Клинико-эпидемиологические особенности урогенитального хламидиоза у мужчин

К.С. Акъшбаева¹, К.М. Мадибраимов², М.К. Мукажанов³

¹Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан;

²Поликлиника ветеранов Великой Отечественной войны, Алматы, Казахстан;

³Медицинский центр «Асмед», Алматы, Казахстан

Контакты: Кульбаршин Сабыровна Акъшбаева azurit10@mail.ru

Цель исследования — изучение клинико-эпидемиологических особенностей урогенитального хламидиоза у мужчин.

Материалы и методы. В исследование были включены 132 мужчины с урогенитальным хламидиозом. Применялись лабораторные методы: полимеразная цепная реакция, бактериоскопический, бактериологический, иммуноферментный анализы, реакция иммунофлюоресценции. Исследование спермы проводили в соответствии с требованиями Всемирной организации здравоохранения.

Результаты. Клинические и лабораторные исследования в 84,9 % наблюдений выявили хроническое течение заболевания. Простатит был диагностирован в 59,1 % случаев с возрастанием его частоты в 4 раза при хроническом течении урогенитального хламидиоза; патоспермия — в 72,2 %. У 67,4 % больных выявлена микст-инфекция, с большей частотой — в сочетании с микоплазмами (49,4 %), *Ureaplasma urealyticum* (38,2 %) и трихомонадами (47,2 %). У 40 % мужчин достоверно часто наблюдалось нарушение эрекционной и эякуляторной функций.

Выводы. Урогенитальный хламидиоз вызывает различные нарушения репродуктивной системы, частота которых возрастает при микст-инфекции. Вовлечение репродуктивных желез (предстательной железы, придатка яичка и др.) в воспалительный процесс проявляется патоспермией различной степени выраженности и копулятивной дисфункцией.

Ключевые слова: урогенитальный хламидиоз у мужчин, простатит, эпидидимит, сперматогенез, патоспермия и копулятивная дисфункция

Clinical and epidemiological aspects of urogenital chlamydiosis of men

K.S. Akyshbayeva¹, K.M. Madibraimov², M.K. Mukazhanov³

¹S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan;

²Polyclinic of Veterans of Great Patriotic War, Almaty, Kazakhstan;

³Medical center "Asmed", Almaty, Kazakhstan

Objective: the study of the clinical and epidemiological features of urogenital chlamydia infection in men.

Subjects and methods. We have studied 132 men with urogenital Chlamydia infection. Laboratory methods — polymerase chain reaction, ELISA, immunofluorescence, bacterioscopic, bacteriological. The sperms were examined in accordance with the WHO recommendations.

Results. Clinical and laboratory studies have revealed: the chronic infection in 84.9 %; prostatitis in 59.1 %, with its frequency higher with chronic course; pathospermia in 72.2 %; mixed infection in 67.4 % with greater frequency with mycoplasmas (49.4 %), *Ureaplasma urealyticum* (38.2 %) and *Trichomonas vaginalis* (47.2 %). Copulative function disorders in 40 % of men, significantly often observed violations of erection and ejaculation.

Conclusions. Urogenital chlamydia infection — a cause of various disorders of the reproductive system, with its frequency higher in patients with mixt-infection. Involvement of the reproductive glands (prostate, epididymis and others). In the inflammatory process manifested pathospermia and copulative dysfunctions.

Key words: urogenital chlamydia in men, prostatitis, epididymitis, spermatogenesis, pathospermia and copulative dysfunction

Введение

Одной из серьезных медико-социальных проблем является урогенитальный хламидиоз (УГХ), что обусловлено его широкой распространенностью, существенным влиянием на здоровье населения и отсутствием должного эпидемиологического надзора [1–6]. Высокая распространенность, трудность диагностики и терапии, сложность прогнозирования возможных осложнений ставят УГХ в ряд актуальных проблем.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинико-эпидемиологических особенностей УГХ у мужчин.

Материалы и методы

Для выполнения поставленных нами задач проведено клинико-лабораторное обследование и наблюдение за 132 пациентами на базе Поликлиники ветеранов ВОВ, Медицинского центра «Асмед» (г. Алматы), На-

учно-исследовательского кожно-венерологического института Минздрава Республики Казахстан. Клиническое обследование больных основывалось на тщательном сборе общего, урологического анамнеза, исследовании нижних и верхних отделов мочеполовой системы. При давности заболевания до 2 мес оценивали как острый процесс, более 2 мес — как хронический. Учитывались перенесенные урогенитальные заболевания и инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). Идентификацию хламидий проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), прямой и непрямой иммунофлюоресценции. Диагностику гонореи, трихомоноза, микоплазмоза, уреоплазмоза, гарднереллеза, кандидоза осуществляли общепринятыми методами, включающими бактериоскопический, бактериологический, иммуноферментный анализы, ПЦР. Спермиологическое исследование проводили согласно руководству Всемирной организации здравоохранения 1992 г.

Для оценки достоверности полученных результатов проведена компьютерная статистическая обработка материала по общепринятым правилам статистического анализа. Достоверность различий определялась после проверки характера распределения вариационного ряда по t-критерию Стьюдента. Использовались программы Excel 2000, Statgraphics Plus for Windows 2.1 и Statistic for Windows 5.0.

Результаты

Основные демографические и медико-социальные параметры больных на момент включения в исследование свидетельствуют, что низкий социально-экономический статус, иногда относимый к факторам риска, для УГХ не актуален: значительная часть больных УГХ проживает в городе — 99 (75,0 %); более половины (53,8 %) имеют высшее образование, 21,2 % — средне-специальное; большинство пациентов ($59,1 \pm 4,3$ %) женаты, холосты 37,1 %, состояли в разводе 3,8 %.

Как известно, возраст является сильным предиктором риска ИППП. По нашим данным, наибольшее число больных (28 %) находится в возрастном периоде 19–24 года, который совпадает с периодом наибольшей репродуктивной, сексуальной и трудовой активности мужчин. Эти данные позволяют считать возраст до 24 лет фактором риска хламидиоза и могут быть использованы для перспективной стратегии скрининга с ограничением возрастного интервала от 15 до 24 лет. Несколько последних моделей по изучению экономической эффективности проведения скрининга мужчин на хламидийную инфекцию [7, 8] показали снижение неблагоприятных долгосрочных последствий данной инфекции у женщин.

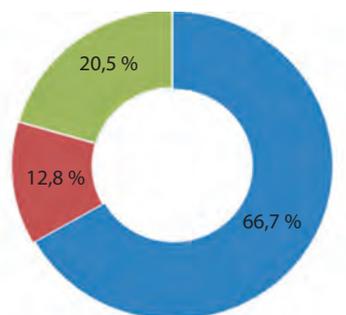
Основная часть больных обратились сами — 108 (81,8 %), 22 (16,7 %) выявлены как половые контакты и только 2 (1,5 %) как источники инфекции. Достаточ-

но высокий процент самостоятельного обращения больных УГХ коррелирует с числом больных с осложнениями со стороны верхних отделов гениталий (простатит, эпидидимит, орхоэпидидимит). Наибольший пик начала половой жизни отмечается в 16–18 лет — у 79 (59,8 %) пациентов, с 15 лет — у 20 (15,1 %), с 19–23 лет — у 33 (25,0 %). Средний возраст начала половой жизни у пациентов составил $16,8 \pm 2,5$ года.

У значительного числа больных длительность заболевания была 12 мес и более — 65 (49,2 %). Ранее ИППП в анамнезе отметили 73 пациента, что составило 55,3 %, из них у 15 (20,5 %) была ассоциированная инфекция.

При первичном обращении больные были распределены по клиническому диагнозу следующим образом: острый УГХ — у 62 (47,0 %), хронический УГХ — у 70 (53,0 %). У всех пациентов наблюдалось поражение уретры с преобладанием подострого, торпидного, латентного течения — у 112 (84,9 %), острый уретрит — у 20 (15,1 %). Простатит установлен у 78 (59,1 %) больных, в 16 (12,1 %) наблюдениях — в сочетании с поражением придатков яичка, в 2 (1,5 %) случаях — яичка и его придатков. При рассмотрении частоты простатита в зависимости от клинического течения установлено, что простатит при остром УГХ регистрируется в 22,6 % случаев, при хроническом УГХ его частота возросла в 4 раза (91,4 %), причем все случаи орхита и эпидидимита отмечены при хроническом течении. Наиболее часто наблюдается эпидидимит, реже орхоэпидидимит (22,8 против 2,9 %).

Представляет интерес распределение больных с простатитом по клиническим формам. Как видно из рис. 1, наиболее высока частота катаральной простатита — 66,7 % ($n = 52$), что объясняется подавлением секреторной функции простаты при хламидийной инфекции, а также нарушением микроциркуляции. Частота фолликулярного простатита составила 12,8 % ($n = 10$). Из числа больных с фолликулярным простатитом у 7 отмечена микст-хламидийная инфекция, и развитие данной формы заболевания, возмож-



■ Катаральная ■ Фолликулярная
■ Паренхиматозная

Рис. 1. Клинические формы хронического простатита ($n = 78$)



Рис. 2. Доля активноподвижных сперматозоидов в зависимости от клинического течения

но, обусловлено большей длительностью процесса, активизацией патогенных свойств всех микробных ассоциантов, что привело к прогрессированию воспалительного процесса в предстательной железе. Паренхиматозный простатит регистрировался у 16 (20,5 %) больных с хронической персистирующей инфекцией.

Как известно, влияние хламидийной инфекции на фертильность двояко: с одной стороны, вызывает повреждения сперматозоонов, нарушая их двигательную и пенетрирующую способность, с другой — изменяет состав семенной плазмы в результате нарушения функций придаточных половых желез, что коррелирует с нашими данными: у 72,2 % пациентов с эпидидимитом выявлено нарушение сперматогенеза в виде астенозооспермии до лечения; лишь у 5 были нормальные показатели. Длительно протекающая хламидийная инфекция с вовлечением верхних отделов урогенитального тракта вызывает патоспермию у большого числа больных, при эпидидимите достигая значительных цифр (72,2 %). При хроническом течении заболевания число больных с низким процентом активноподвижных сперматозоидов было в 3,8 раза выше по сравнению с острым течением (24,3 против 6,4 %) (рис. 2).

У больных УГХ объем эякулята в среднем составил $2,4 \pm 0,4$ мл, что находится в пределах нормы. Лишь у 17 (12,9 %) наблюдалась гиповолемия — средний показатель составил $1,2 \pm 0,7$ мл. В структуре патологических изменений первое ранговое место занимает повышенная вязкость спермы, которая определена у 62 (47,0 %) больных. Среднее значение pH спермы находилось в пределах референсных значений — $7,6 \pm 0,3$ с небольшими колебаниями в зависимости от клинического течения (при острой форме — $7,9 \pm 0,7$; при хронической — $7,5 \pm 0,4$; при микст-инфекции — $8,2 \pm 0,7$; при моноинфекции — $7,4 \pm 0,8$).

Полученные результаты свидетельствуют, что генитальная хламидийная инфекция является фактором риска нарушений репродуктивной функции, сопровождающихся ухудшением качества эякулята по ряду параметров. Ухудшение параметров эякулята носит невыраженный характер и проявляется увеличением

доли сперматозоидов с непрогрессивным движением, признаками дискинеза. Степень нарушения подвижности сперматозоидов определяется не только продолжительностью повреждающего воздействия хламидий на сперматозоиды, но и защитными свойствами семенной плазмы.

Достаточно высокая частота хронического простатита при хламидийной инфекции коррелирует со значительными изменениями параметров сексуальной функции. Нарушение любой из фаз мужского сексуального цикла является сексуальной дисфункцией. Существует предположение, что воспаление простаты нарушает прохождение сигналов сексуального возбуждения, что затрудняет распознавание фазы экспульсии. Изучение состояния копулятивной функции мужчин, больных УГХ, свидетельствовало, что половые расстройства выявляются у более 40 % из них, достоверно часто наблюдалось нарушение эрекционной и эякуляторной функций. Снижение эрекционной функции отмечено у 56 (42,6 %) больных, отсутствие эрекции в утренние часы — у 14 (10,6 %).

К нарушениям эякуляции относятся следующие патологические виды семяизвержения: преждевременная эякуляция (ПЭ), затрудненная эякуляция, ретроградная эякуляция, отсутствие эякуляции, или анэякуляция. ПЭ регистрировалась у 48 (36,4 %) пациентов, затрудненная эякуляция — у 42 (31,8 %), с болевым ощущением — у 5 (3,8 %). Наиболее часто ускоренная эякуляция сопровождается невротическими проявлениями, которые в нашем исследовании имели место у 30 (62,5 %) из 48 больных с ПЭ.

Нами проведен анализ клинических параметров в зависимости от моно- и микст-хламидийной инфекции. В результате комплексного микробиологического обследования инфекция *Chlamydia trachomatis* без сопутствующих возбудителей ИППП верифицирована у 43 (32,6 %) больных. Причиной воспаления органов урогенитального тракта у остальных 89 (67,4 %) пациентов стали микробные и вирусные патогены, определяемые в различных сочетаниях (рис. 3). Так, сочетание *C. trachomatis* с одним из возбудителей ИППП верифицировано у 18 (13,6 %) больных, с двумя и тремя патогенами — у 71 (53,8 %). Это свидетельствует о необходимости

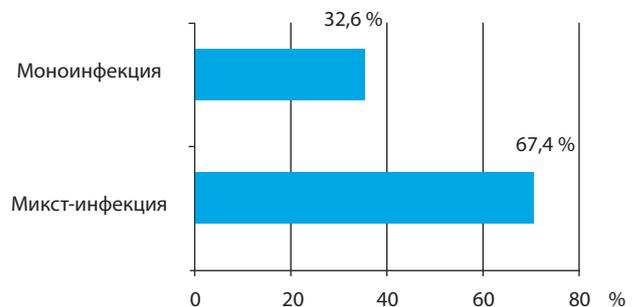


Рис. 3. Моно- и микст-хламидийная инфекция

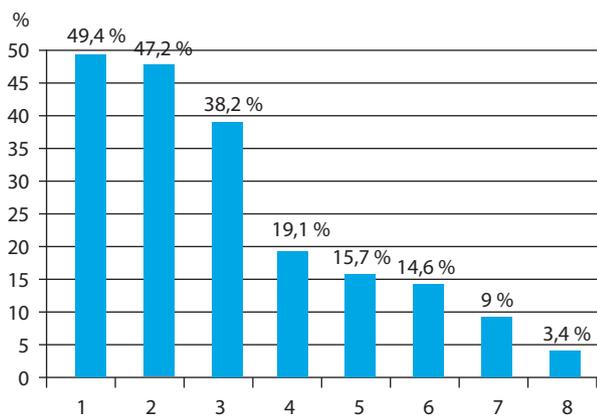


Рис. 4. Микст-хламидийная инфекция (1 – микоплазмоз; 2 – трихомоноз; 3 – уреаплазмоз; 4 – цитомегаловирус; 5 – гарднереллез; 6 – гонорея; 7 – герпетическая инфекция; 8 – кандидоз)

сти полноценного микробиологического обследования пациентов. В случае сочетанной инфекции *C. trachomatis* чаще всего определялись одновременно с микоплазмами (49,4%), *Ureaplasma urealyticum* (38,2%) и трихомонадами (47,2%). Ассоциации с гонококками и гарднереллами отмечены с одинаковой частотой: 14,6 и 15,7% соответственно. Достаточно часто хламидии выступали в ассоциации с вирусами: цитомегаловирус – 19,1%, вирус простого герпеса – 9,0%. Реже встречалась ассоциация *C. trachomatis* с дрожжеподобными грибами рода *Candida* (рис. 4).

Рассмотрение ряда клинических показателей в зависимости от моно- и микст-инфекции показало следующее: при микст-инфекции в 3 раза возрастает число пациентов с жалобами на дизурию (41,6 против 13,9%), выделения (71,9 против 65,1%) и боли в области промежности (42,7 против 34,9%). Кроме того, в 2,2 раза возрастает частота поражений предстательной железы: 71,9 против 32,5% при моноинфекции. Все случаи эпидидимита и орхоэпидидимита наблюдались при микст-

хламидийной инфекции. При рассмотрении спектра сочетанной инфекции установлено, что наиболее часто хронический простатит обусловлен хламидийно-микоплазменной инфекцией – 35 (54,7%) случаев, затем следуют хламидийно-трихомонадная – 15 (23,4%), хламидийно-гарднереллезная – 8 (12,5%) и хламидийно-цитомегаловирусная – 6 (9,4%) наблюдений. В основном микст-хламидийная инфекция при хроническом простатите была представлена сочетанием 2–4 инфекций – 45 (70,3%) из 64 случаев.

Данные о сексуальной функции мужчин, больных УГХ, в зависимости от моно- и микст-инфекции показали следующее: частота снижения эрекционной функции была равнозначной – 41,8 и 42,7% соответственно; нарушение эякуляционной функции более выражено при монохламидийной инфекции (частота ПЭ – 39,5 против 34,8%), что можно объяснить хроническим латентным течением монохламидийной инфекции и вследствие этого более поздним обращением пациента для проведения специфической терапии. Сохранение эякуляционной функции выявлено у большего числа больных с моноинфекцией – 58,1 против 49,4%.

Выводы

Таким образом, проведенное комплексное клинико-лабораторное исследование у 132 больных УГХ позволило прийти к заключению, что данная патология вызывает различные нарушения репродуктивной системы с вовлечением в воспалительный процесс верхних отделов уrogenитального тракта, частота которого возрастает при микст-хламидиозе. Вовлечение репродуктивных желез (предстательной железы, придатка яичка и др.) в воспалительный процесс проявляется патоспермией различной степени выраженности и копулятивной дисфункцией.

ЛИТЕРАТУРА

- Кубанова А.А. Национальная стратегия дерматовенерологической службы по сохранению и укреплению здоровья населения (статья научного редактора). IX Всероссийский съезд дерматовенерологов: Тезисы научных работ. Т. I. М., 2005. С. 3.
- Мавров Г.И., Нагорный А.Е., Чинов Г.П. Анализ сексуальных сетей при инфекциях, передающихся половым путем – новое направление исследований и практической деятельности. Клиническая иммунология, аллергология. Инфектология 2010;(5–6): 29–34.
- Лопаткин Н.А. Состояние и перспективы развития урологической помощи в Российской Федерации. Материалы X Российского съезда урологов. М., 2002. С. 5–30.
- Manavi K. A review on infection with *Chlamydia trachomatis*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2006;20(6):941–51.
- Ness R.B., Soper D.E., Richter H.E. et al. Chlamydia antibodies, chlamydia heat shock protein, and adverse sequelae after pelvic inflammatory disease: the PID Evaluation and Clinical Health (PEACH) Study. Sex Transm Dis 2008;35(2):129–35.
- Datta S.D., Sternberg M., Johnson R.E. et al. Gonorrhea and chlamydia in the United States among persons 14 to 38 years of age, 1999 to 2002. Ann Intern Med 2007;147(2):89–96.
- Blake D.R., Gaydos C.A., Quinn T.C. Cost-effectiveness analysis of screening adolescent males for Chlamydia on admission to detention. Sex Transm Dis 2004;31(2):85–95.
- Ginocchio R.H., Veenstra D.L., Connell F.A., Marrazzo J.M. The clinical and economic consequences of screening young men for genital chlamydial infection. Sex Transm Dis 2003;30(2):99–106.

DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-3-36-49

Роль микоплазм в качестве инфекционного агента при канцерогенезе

М.А. Галямина, О.В. Побегуц, А.Ю. Горбачев*ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина Федерального медико-биологического агентства»; Россия, 119435 Москва, ул. Малая Пироговская, 1а***Контакты:** Мария Алексеевна Галямина mrogova@gmail.com

В обзоре представлены данные исследований о роли микоплазм в качестве инфекционных агентов при канцерогенезе, а также их участии в медикаментозной терапии рака и влиянии на исход лечения. Микоплазмы представляют особый интерес, поскольку обладают уникальными способностями легко прикрепляться к эукариотическим клеткам и проникать в них, модулировать их функциональное состояние и вызывать хроническое воспаление, избегая действия иммунной системы хозяина. В обзоре представлены данные, подтверждающие повышенную колонизацию микоплазмами опухолевой ткани по сравнению со здоровой, описаны молекулярные механизмы, с помощью которых микоплазмы активируют экспрессию онкогенов и факторов роста, инактивируют супрессоры опухоли, способствуют NF-κB-зависимой миграции опухолевых клеток и модулируют апоптоз, что приводит к аномальному росту и трансформации клеток хозяина. Также анализируется эффективность противоопухолевых препаратов при микоплазменной инфекции.

Ключевые слова: микоплазменная инфекция, канцерогенез, метаболизм нуклеозидов, антиметаболиты**Для цитирования:** Галямина М.А., Побегуц О.В., Горбачев А.Ю. Роль микоплазм в качестве инфекционного агента при канцерогенезе. Успехи молекулярной онкологии 2023;10(3):36–49. DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-3-36-49

The role of mycoplasmas as an infectious agent in carcinogenesis

M.A. Galyamina, O.V. Pobeguts, A.Yu. Gorbachev*Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical Biological Agency; 1a Malaya Pirogovskaya St., Moscow 119435, Russia***Contacts:** Mariya Alekseevna Galyamina mrogova@gmail.com

The review presents data on studies of the role of mycoplasmas as infectious agents in carcinogenesis, as well as their participation in cancer drug therapy and the impact on the outcome of treatment. Mycoplasmas are of particular interest because they have unique abilities to readily attach to and enter eukaryotic cells, modulate their functional state, and induce chronic inflammation while evading the host's immune system. The review will highlight the data confirming the increased colonization of tumor tissue by mycoplasmas compared to healthy ones, describe the molecular mechanisms by which mycoplasmas activate the expression of oncogenes and growth factors, inactivate tumor suppressors, promote NF-κB-dependent migration of cancer cells and modulate apoptosis, which results in abnormal growth and transformation of host cells. The review also presents data on the effectiveness of anticancer drugs in mycoplasma infections.

Keywords: mycoplasmas infection, carcinogenesis, nucleoside metabolism, antimetabolites**For citation:** Galyamina M.A., Pobeguts O.V., Gorbachev A.Yu. The role of mycoplasmas as an infectious agent in carcinogenesis. *Uspekhi molekulyarnoy onkologii = Advances in Molecular Oncology* 2023;10(3):36–49. (In Russ.). DOI: 10.17650/2313-805X-2023-10-3-36-49

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени проведено довольно много исследований, подтверждающих тесную связь между злокачественными новообразованиями и хроническим воспалением, возникающим в результате персис-

тирующих бактериальных или вирусных инфекций. По данным Американского онкологического общества (American Cancer Society, ACS), до 20 % случаев рака во всем мире связаны с инфекционными агентами [1]. Микробиом способен модулировать клеточный

цикл, изменять иммунный ответ, гормональный метаболизм, поддерживать гомеостаз, влиять на клеточный апоптоз и пролиферацию, вызывать различные заболевания и способствовать проканцерогенному состоянию клеток организма [2–4]. Причинно-следственная связь между различными типами рака и многими онковирусами (вирусы папилломы человека, гепатита В и Эпштейна–Барр), а также бактериями убедительно доказана. Показано, что *Streptococcus bovis* обладает онкогенными свойствами, способствующими развитию рака толстой кишки, *Salmonella thyphi* – рака желчного пузыря, *Chlamydia pneumoniae* – рака легких, *Helicobacter pylori* – рака желудка [4–8].

В настоящее время получено достаточное количество данных, подтверждающих связь между микоплазмами и развитием злокачественных новообразований. Микоплазмы идеально подходят на роль агентов, способствующих трансформации нормальных клеток в опухолевые, поскольку могут вызывать бессимптомное хроническое воспалительное состояние без ущерба для жизнеспособности инфицируемых клеток [9].

ИДЕНТИФИКАЦИЯ МИКОПЛАЗМ В КЛЕТКАХ ОПУХОЛЕЙ

Микоплазмы относятся к классу *Mollicutes* и представляют собой бактерии с минимальным размером генома (от 600 до 2200 тыс. п. о.). Значительная редукция генома этих бактерий связана с паразитическим образом жизни [10]. Из-за отсутствия клеточной стенки микоплазмы активно подвергаются воздействию окружающей среды, поэтому в процессе эволюции они приобрели способность успешно выживать в условиях стресса, избегая влияния иммунной системы хозяина и получая возможность свободно персистировать в организме. Одним из таких механизмов является внутриклеточная инвазия. Многие микоплазмы способны не только прикрепляться к эукариотическим клеткам хозяина, но и проникать в них, свободно реплицироваться, не вызывая клеточной гибели [11, 12]. Другим механизмом является фенотипическая пластичность, обусловленная постоянной сменой поверхностных антигенов [11, 13]. Липопротеины микоплазм могут не только играть роль адгезинов или антигенов, но и активировать провоспалительный ответ [14], модулировать клеточный апоптоз, связывать иммуноглобулины, тем самым инактивируя их функции [15, 16].

Онкогенный потенциал и роль микоплазм в развитии рака начали исследовать с 1950-х годов. *Mycoplasma orale* (*M. orale*) – один из первых видов этих бактерий, которых стали связывать с лейкозом человека [17]. Позже во многих исследованиях была показана зависимость между микоплазменной инфекцией и раком предстательной железы (РПЖ), желудка, пищевода, легких и молочной железы. Появилось много сообщений об идентификации микоплазм в злокачественных опухолях либо путем количественной полимеразной цепной реакции с детекцией в реальном

времени (кПЦР) и иммуногистохимии, либо косвенно – путем определения антител к белкам микоплазмы в крови пациентов. Анализировались парафинизированные блоки злокачественных опухолей и околоопухолевых тканей, хирургический и биопсийный материал, а также клеточные линии. Так, методом иммуноблоттинга с использованием специфических зондов рДНК микоплазмы у 11 из 23 (48 %) японских пациентов с раком желудка была обнаружена *Mycoplasma hyorhinae* (*M. hyorhinae*) [18]. Удалось даже культивировать эту микоплазму из биоптатов, что является неопровержимым доказательством ее существования в тканях опухолей. Более высокие показатели – около 56 [19] и 54,1 % [20] – были зарегистрированы в опухолях китайских пациентов с использованием иммуногистохимического (ИГХ) анализа. С помощью количественной ПЦР с ИГХ-исследованием в опытной и контрольной группах в 120 парафинизированных образцах желудка были определены представители *Mollicutes*, в частности *M. hyorhinae* (в 12 и 2,5 % случаев соответственно). Авторы предполагают, что эти показатели коррелировали с папиллярной гистологической картиной из-за трансформации клеток, вызванной микоплазменной инфекцией [21]. В ходе анализа 46 образцов быстрозамороженных опухолевых тканей с помощью метода секвенирования из геля продуктов ПЦР были выявлены *Mycoplasma salivarium* (*M. salivarium*) и *Mycoplasma arginini* (*M. arginini*) [22]. Разработанный комбинированный метод (кПЦР + иммуноферментный анализ) для определения 15 видов микоплазм у женщин с раком яичников позволил обнаружить микоплазмы у 60 % протестированных пациенток [23]. В работе S. Banerjee и соавт. показано, что в 74 % случаев рака яичников в злокачественных клетках выявлялась микоплазма [24]. С помощью ПЦР у пациенток с раком шейки матки идентифицировали *Ureaplasma* spp. в 51,4 % случаев, *Mycoplasma hominis* (*M. hominis*) – в 34 %, *Mycoplasma genitalium* (*M. genitalium*) – в 2,3 % [25]. Предполагают, что эти микоплазмы обладают онкогенным потенциалом и способствуют развитию иммортализации, повышенной миграции и инвазии опухолевых клеток при раке простаты. Методом кПЦР в образцах, полученных от пациентов с повышенным уровнем простатического специфического антигена (ПСА), были выявлены *Ureaplasma urealyticum* (*U. urealyticum*), *M. genitalium* и *M. hominis* [26–29]. Наличие *M. hominis* коррелировало с тяжестью диагноза. Отмечается значительное увеличение коэффициента инфицирования *Mycoplasma* spp. злокачественной ткани (35 %) по сравнению с соседней нормальной тканью (7 %). В ходе ПЦР-скрининга биоптатов предстательной железы российских мужчин Ю. Барикова и соавт. обнаружили, что *M. hominis* присутствовала в 3 раза чаще у пациентов с РПЖ, чем у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ). Авторы предполагают, что инфекция *M. hominis* может быть вовлечена в развитие рака

простаты и, следовательно, рассматриваться в качестве потенциального маркера рака простаты и/или мишени для улучшения результатов профилактики и лечения этого заболевания [29].

Довольно часто проводят ретроспективные исследования архивного материала. Так, группа ученых под руководством S. Saadat изучила парафинизированные блоки тканей РПЖ и ДГПЖ. По результатам кПЦР *M. hominis* была выявлена в нескольких образцах, выделенных только из клеток РПЖ. Как предполагают авторы, встречаемость микоплазменной инфекции именно при злокачественном проявлении может свидетельствовать о хронической и бессимптомной колонизации этой бактерией предстательной железы [27]. В более раннем исследовании, в ходе которого также были изучены архивные образцы пациентов с РПЖ, *M. genitalium* определена в нескольких образцах независимо от степени агрессивности опухоли. Однако, как утверждают авторы, низкая представленность этого персистирующего микроорганизма указывает на его непрямую причастность к развитию РПЖ, независимо от фенотипа опухоли [30]. В ходе исследования парафинизированных тканей пациентов с РПЖ и ДГПЖ у 15 из 50 пациентов с помощью ПЦР-амплификации с дальнейшим секвенированием выявлена уреоплазменная инфекция. В большинстве своем это были больные старше 60 лет с РПЖ и показателем ПСА >4 нг/мл. По мнению авторов, представители класса *Mollicutes*, а именно *Ureaplasma parvum* (*U. parvum*) и *U. urealyticum*, причастны к развитию РПЖ, но эти предположения требуют дальнейших исследований [31]. При тестировании хирургических и биопсийных образцов в исследовании M. Osama *M. genitalium* чаще определялась у молодых пациентов с РПЖ, причем инфицированность микоплазмой коррелировала со злокачественностью данного заболевания [28].

При определении наличия микоплазменной инфекции в различных образцах требуются точность, специфичность и чувствительность методов анализа. Полимеразная цепная реакция и кПЦР являются наиболее простыми и доступными способами детекции, поскольку легко адаптируются под задачи исследователей. Так, при анализе клеточных линий лейкемии — лимфомы метод ПЦР был модернизирован: использовалась смесь праймеров, которые реагировали на ДНК любой микоплазмы. Таким образом, повысилась чувствительность определения, а также были исключены ложноположительные результаты [32]. Часто для идентификации микоплазм в опухолевой ткани используют ИГХ-анализ. Исследований, в которых применялись методы высевания микоплазм на твердые или полужидкие среды, очень мало.

Трудности в культивировании выделенных из биоптатов опухоли микоплазм связаны с тем, что, как известно, их клинические изоляты плохо растут даже в самых богатых культуральных средах. Отсутствие возможности выделять и культивировать микоплазмы

непосредственно из биоптатов опухолей остается довольно сильным аргументом, вызывающим в некоторых случаях сомнения в неопровержимом доказательстве инфицирования ею раковых тканей.

Известные случаи определения микоплазм в различных тканях опухолей и клеточных линиях представлены в табл. 1.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МИКОПЛАЗМАМИ ДЛЯ РАЗВИТИЯ И ПОДДЕРЖАНИЯ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

Предложены некоторые молекулярные механизмы, с помощью которых микоплазмы способствуют агрессивности опухолей (рис. 1). Эти бактерии могут действовать на разных уровнях клеточной организации: активировать экспрессию онкогенов, увеличивать продукцию факторов роста, инактивировать супрессоры опухоли, способствовать NF-κB-зависимой (NF-κB — ядерный фактор карпа B) миграции опухолевых клеток и модулировать апоптоз, тем самым потенциально помогая аномальному росту и трансформации клеток хозяина [33]. Показано, что они индуцируют хромосомную нестабильность и злокачественные трансформации, таким образом содействуя иммортализации, повышенной миграции и инвазии опухолевых клеток [34]. Было также показано, что микоплазменная инфекция может трансформировать клеточные линии, способствуя экспрессии некоторых онкогенов, таких как H-ras и c-myc. Отмечалось, что длительное инфицирование микоплазмой приводит к заметным хромосомным изменениям и неконтролируемому росту клеток [35].

Индукцированная микоплазмами злокачественная трансформация была обнаружена во многих клеточных линиях человека из разных органов, таких как клеточная линия лейомиосаркомы матки человека SK-UT-1B [36], клетки аденокарциномы легкого A549 [37] и клеточная линия нейробластомы человека BE-M17 [38]. S. Feng и соавт. изучили влияние инфекции *Mycoplasma fermentans* (*M. fermentans*) и *M. hominis* на мышиную линию кроветворных клеток 32D, которая, как известно, подвергается интерлейкин-3-зависимому апоптозу. Было обнаружено, что микоплазменная инфекция изменяет свойства клеток 32D, предотвращая их апоптотическую способность и позволяя им расти автономно, независимо от стимуляции интерлейкина-3. Об этом свидетельствовало образование опухолей после инъекции трансформированных 32D-клеток мышам [39]. В ходе изучения роли *M. hyorhinis* и *M. fermentans* при инфицировании опухолевых клеток W. Liu и соавт. выявили, что эти микоплазмы ингибируют рост иммортализованных (32D и COS-7) и опухолевых клеточных линий (HeLa и AGS). Заражение клеточной линии 32D *M. hyorhinis* и *M. fermentans* приводило к конденсации ядра, деградации клеточного генома и дисрегуляции экспрессии генов,

Таблица 1. Определение микоплазм в различных опухолевых тканях и клеточных линиях

Table 1. Detection of mycoplasmas in various tumor tissues and cell lines

Вид опухоли Tumor type	Ткань/клеточная линия Tissue/cell line	Микоплазма Mycoplasma	Метод детекции Method detection	Источ- ник Source
Острый лимфобласт- ный лейкоз Acute lymphoblastic leukemia	Костный мозг Bone marrow	<i>M. orale</i>	Гель-диффузия, фиксация комплемента (реакция бактериолиза) Gel diffusion complement fixation (bacteriolysis reaction)	[17]
Рак желудка Gastric cancer	Срезы парафинизированных тканей карциномы желудка Sections of paraffinized tissue of gastric carcinoma	<i>M. hyorhinis</i>	Иммуногистохимическое исследование, ПЦР Immunohistochemical examination, PCR	[21]
			Саузерн-блоттинг, ПЦР Southern blot analysis, PCR	[18]
			Иммуногистохимическое исследование Immunohistochemical examination	[20]
Карцинома пищева- да, легких, молочной железы и глиома Esophageal, lung, breast carcinoma and glioma	Срезы парафинизированных тканей пищевода, легкого, молочной железы, мозга Sections of paraffinized tissues of the esophagus, lung, breast, brain	<i>M. hyorhinis</i>	Иммуногистохимическое исследование, ПЦР Immunohistochemical examination, PCR	[19]
Рак яичников Ovarian cancer	Срезы парафинизированной ткани яичника Paraffinized ovarian tissue sections	<i>Mycoplasma</i> spp.	ПЦР с иммуноферментным анализом PCR with enzyme immunoassay	[23]
	Ткани рака яичников, прилегающие к опухоли ткани Ovarian cancer tissue adjacent to tumor tissue	<i>Mycoplasma</i> spp., <i>Ureaplas- ma</i> spp.	Микробные зонды, секвенирование Microbial probes, sequencing	[24]
	Замороженные биоптаты опухоли яичников Frozen ovarian tumor biopsies	<i>M. salivarium</i> , <i>M. arginini</i>	ПЦР, секвенирование PCR, sequencing	[22]
Рак шейки матки Cervical cancer	Мазок с поврежденных тканей шейки матки Swab from damaged cervical tissue	<i>M. genitalium</i> , <i>M. hominis</i> , <i>Ureaplasma</i> spp.	ПЦР, метагеномное секвенирование PCR, metagenomic sequencing	[25]
Рак предстательной железы Prostate cancer	Биоптаты рака предстательной железы Prostate cancer biopsies	<i>M. hominis</i>	ПЦР, кПЦР PCR, qPCR	[26]
	Срезы парафинизированных тканей предстательной железы Sections of paraffinized prostate tissues	<i>Ureaplasma</i> spp.	ПЦР, секвенирование PCR, sequencing	[31]
	Хирургические и биопсийные образцы рака предстательной железы и доброкачествен- ной гиперплазии предстательной железы Surgical and biopsy specimens of prostate cancer biopsies and benign prostatic hyperplasia	<i>M. genitalium</i>	ПЦР PCR	[28]
	Срезы парафинизированных тканей рака предстательной железы и доброкачествен- ной гиперплазии предстательной железы Sections of paraffinized tissues of prostate cancer and benign prostatic hyperplasia	<i>M. hominis</i>	ПЦР PCR	[27]
	Срезы парафинизированных тканей рака предстательной железы Sections of paraffinized tissues of prostate cancer	<i>M. genitalium</i>	ПЦР PCR	[30]
Лимфома Lymphoma	Клеточные линии лейкемии – лимфомы Leukemia-lymphoma cell line	<i>Mycoplasma</i> spp.	кПЦР qPCR	[32]

Примечание. ПЦР – полимеразная цепная реакция; кПЦР – количественная полимеразная цепная реакция с детекцией в реальном времени.

Note. qPCR – quantitative polymerase chain reaction with real-time detection.

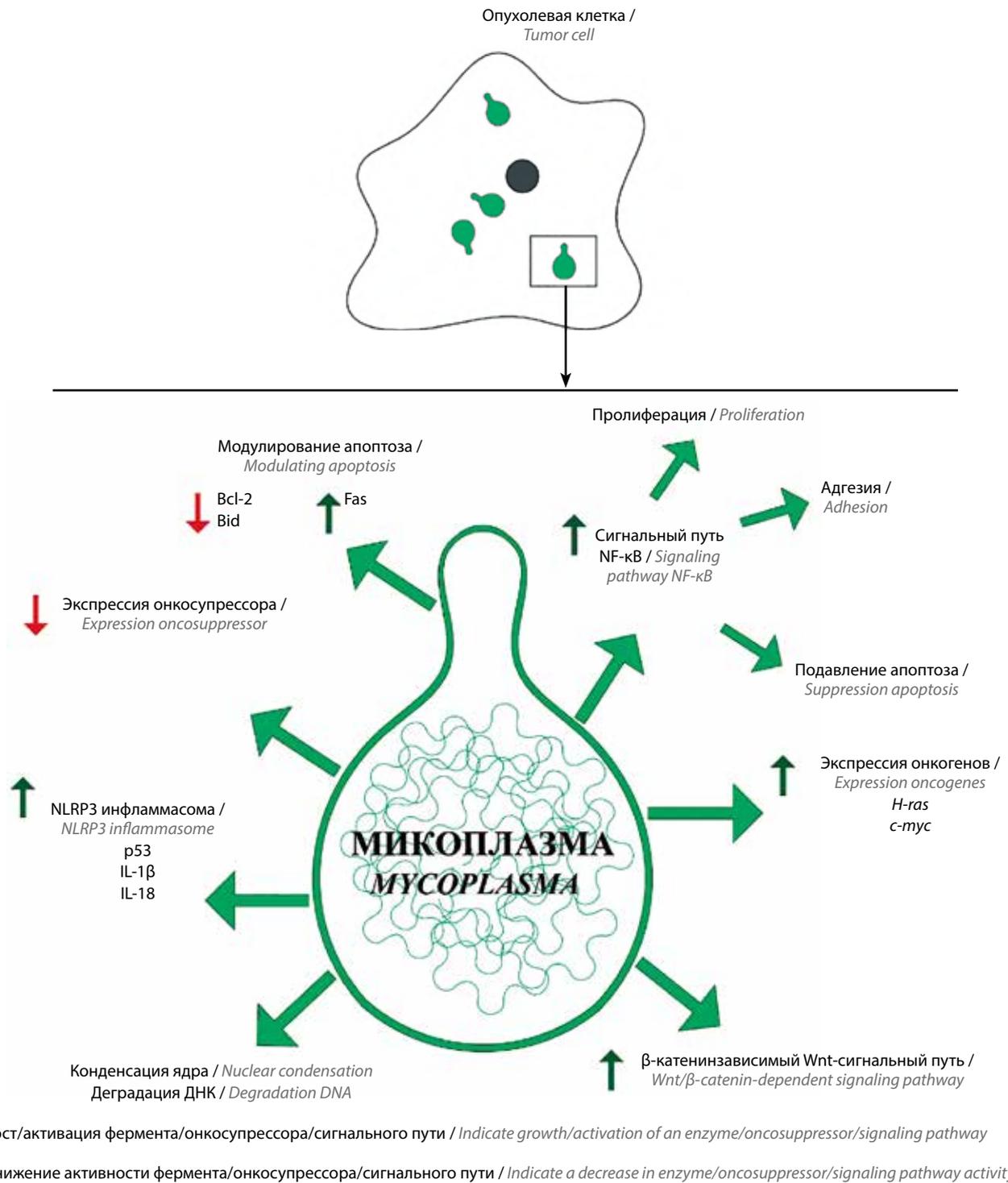


Рис. 1. Молекулярные механизмы, используемые микоплазмами для развития и поддержания опухолевых клеток. *Bcl-2* – белок-регулятор, обладающий антиапоптотической активностью; *Bid* – белок-регулятор, являющийся связующим звеном между двумя направлениями апоптоза; *Fas* – белок-рецептор на поверхности клетки, который реагирует на внешний сигнал и запускает процесс апоптоза; *NF-κB* – ядерный фактор карра В, универсальный фактор транскрипции, контролирующей экспрессию генов иммунного ответа, апоптоза и клеточного цикла; *H-ras* – уникальная изоформа семейства *Ras GTPase*, одного из наиболее заметно мутировавших семейств онкогенов в раковых заболеваниях; *c-myc* – один из наиболее важных факторов транскрипции, регулирующий широкий спектр клеточных функций, включая пролиферацию, рост и апоптоз; *IL-1β* – интерлейкин-1β; *IL-18* – интерлейкин-18

Fig. 1. Molecular mechanisms that mycoplasmas use to develop and maintain tumor cells. *Bcl-2* – regulatory protein with anti-apoptotic activity; *Bid* – regulatory protein that is a link between two directions of apoptosis; *Fas* – is a receptor protein on the cell surface that responds to an external signal and triggers the apoptosis process; *NF-κB* – nuclear factor kappa B, is a universal transcription factor that controls the expression of immune response, apoptosis, and cell cycle genes; *H-ras* – unique isoform of the *Ras GTPase* family, one of the most prominently mutated families of oncogenes in cancer; *c-myc* – one of the most important transcription factors regulating a wide range of cellular functions, including proliferation, growth and apoptosis; *IL-1β* – interleukin 1β; *IL-18* – interleukin 18

связанных с пролиферацией, апоптозом, онкогенезом, сигнальными путями и метаболизмом. Экспрессия генов, кодирующих белки Bcl-2, Bid и p53 и ассоциированных с апоптозом, снижалась, в то время как экспрессия гена, кодирующего апоптозный антиген Fas, увеличивалась. Таким образом, авторы показали, что микоплазменная инфекция ингибирует рост клеток путем модификации профилией экспрессии генов и посттрансляционной модификации белков, связанных с пролиферацией и апоптозом [40]. Д. Ю. Логунов и соавт. изучили влияние 4 видов микоплазм — *M. fermentans*, *M. arginini*, *M. hominis* и *Mycoplasma arthritidis* (*M. arthritidis*) — на экспрессию гена, кодирующего супрессор опухоли белок p53, а также на ген NF-κB (оба участвуют в поддержании стабильности клеточного цикла). Эксперименты, проведенные *in vitro* на панели клеточных линий человека и мышей, показали, что микоплазменные инфекции ингибируют активность p53 и активируют NF-κB. Однако белок микоплазмы, который непосредственно участвует в этом, не был идентифицирован [41]. Исследование Y. Wang и соавт. показало, что микоплазмы более успешно заражают клетки гепатоцеллюлярной карциномы с нокдаун митохондриального транскрипционного фактора A (TFAM). Как следствие, активируется сигнальный путь NF-κB, увеличивается способность клеток к миграции, инвазии и метастазированию. Было показано, что при снижении этого фактора транскрипции активируется фактор транскрипции Sp1, что влечет за собой повышение уровня аннексина A2 (ANXA2), который взаимодействует с мембранным белком микоплазмы [42].

В других исследованиях было показано, что *M. hyorhina* активирует сигнальный путь β-катенина в опухолевых клетках желудка с участием гликогенсинтазы киназы 3 β (GSK3β) и белка-рецептора липопротеинов низкой плотности (LRP6). При этом обнаружено взаимодействие между LRP6 и липопротеином p37 *M. hyorhina* [43]. Микоплазменный мембранный белок p37 предложен в качестве онкогена. В работах S. Goodison и соавт. показана роль липопротеина p37 *M. hyorhina* в инвазии клеток линий рака простаты PC3 и DU145. Авторы обнаружили, что p37 вызывает изменения морфологии и экспрессии генов, кодирующих белки, участвующие в клеточном цикле, сигнальной трансдукции и метаболизме [44]. Показано также, что p37 может не только индуцировать экспрессию воспалительных цитокинов, но и задействовать множественные сигнальные пути, активируя протеинкиназы, включая каскад фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)/АКТ, семейство протеинкиназ C (PKC) и митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK)/RAS, что увеличивает инвазивность клеток рака предстательной железы [10, 43]. Исследование Y. Zhang и соавт. продемонстрировало, что блокировка взаимодействия белка p37 и его рецептора TLR4 на мембране клеток плоскоклеточного рака пищевода с помощью аптамера ZY3A, способ-

ного нейтрализовать *M. hyorhina* на клетках этой опухоли, приводит к ингибированию миграции и инвазии клеток, инфицированных *M. hyorhina in vitro*, и метастазирования *in vivo* [45].

В качестве белка-онкогена предложен еще один компонент микоплазмы — шаперон DnaK. F. Benedetti и соавт. удалось обнаружить, что DnaK *M. hyorhina* связывает поли (АДФ-рибоза) — полимеразу (PARP), которая играет критическую роль в путях, участвующих в распознавании повреждения и репарации ДНК, и снижает его каталитическую активность. Он также связывает белок USP10 (ключевой регулятор онкосупрессора p53), тем самым снижая стабильность p53 и противораковые функции. Показано, что неинфицированные клетки поглощают экзогенный DnaK, что предполагает возможную функцию в стимулировании клеточной трансформации, помимо прямой микоплазменной инфекции [46]. Поскольку этот белок консервативен среди бактерий и другие бактериальные DnaK схожи по структуре и аминокислотному составу, авторы предложили новый механизм, при котором компоненты микробиоты человека способны модифицировать активность протеинкиназ, участвующих в канцерогенезе и прогрессировании рака. Роль *M. hyorhina* в злокачественной трансформации была также продемонстрирована в работе Y. Xu и соавт. [47]. Чтобы уточнить, способствует ли *M. hyorhina* развитию опухоли посредством активации инфламмосомы NLRP3 (белковый комплекс, контролирующей созревание важных провоспалительных цитокинов интерлейкина-1β (ИЛ-1β) и интерлейкина-18 (ИЛ-18) и участвующий в онкогенезе и метастазировании различных видов рака), был проведен анализ продукции цитокинов ИЛ-1β и ИЛ-18 моноцитами при инфицировании этой бактерией. Показано, что индуцированная *M. hyorhina* секреция цитокина ИЛ-1β была инфламмосомозависимой *in vitro* и *in vivo*. Микоплазма влияла на активность катепсина В, отток K⁽⁺⁾, приток Ca⁽²⁺⁾ и продукцию активных форм кислорода, необходимых для активации NLRP3 инфламмосомы. Авторы предполагают, что вызванная микоплазмой активация NLRP3 инфламмосомы может быть связана с метастазированием рака желудка, а антимиоплазменная терапия — являться эффективным подходом для контроля прогрессирования рака желудка. Был предложен еще один механизм участия микоплазм в поддержании злокачественного перерождения клеток, нарушающий противоопухолевый процесс. Микоплазма подавляет активность естественных клеток-киллеров, которые распознают и устраняют опухолевые или патоген-инфицированные клетки [48]. В ходе использования моделей, имитирующих воспалительную среду опухоли, авторы наблюдали, что макрофаги защищают клеточные линии хронического миелоидного лейкоза от атаки клеток-киллеров только тогда, когда они были заражены микоплазмой и находились в состоянии хронической инфекции. Эта работа служит еще одним

доказательством того, что воспаление, вызванное микоплазменной инфекцией, способствует прогрессированию рака; в данном случае оно связано со снижением активности клеток-киллеров, опосредованной макрофагами. Одним из немногих исследований, в ходе которого обнаружено влияние микоплазмы на трансформацию нормальных клеток в злокачественные, является работа К. Namiki и соавт. Показано, что длительная хроническая инфекция доброкачественных клеток предстательной железы человека ВРН-1 двумя видами микоплазмы (*M. genitalium* и *M. hyorhinis*) приводит к злокачественной трансформации доброкачественных эпителиальных клеток человека [49].

Таким образом, получено много данных, подтверждающих участие микоплазм в развитии разных типов рака. Были идентифицированы микоплазмы в злокачественных опухолях и в крови больных пациентов, а также предложены некоторые молекулярные механизмы, с помощью которых микоплазмы способствуют агрессивности рака, определены 2 возможных онкогена — липопротеин p37 и шаперон DnaK (рис. 2). Однако молекулярные механизмы и пути воздействия микоплазм исследованы недостаточно. В основном в их качестве рассматриваются активация некоторых сигнальных путей, антиапоптотических белков, ингибирование белков-супрессоров опухоли. Большинство молекулярных механизмов, ответственных за дедифференцировку опухоли, агрессивность и развитие рецидивов, еще предстоит открыть. Влияние микоплазменных инфекций на поддержание и развитие канцерогенеза представлено в табл. 2.

ВЛИЯНИЕ МИКОПЛАЗМ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

В начале 1950-х годов впервые сообщалось о синтезе и цитостатической активности аналогов пуриновых нуклеозидов. Несколько исследований продемонстрировали ингибирующую активность против мышинных опухолевых клеток *in vitro* и *in vivo* таких соединений, как 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин и 2,6-диаминопурин. Первоначально они нашли применение в лечении гематологических злокачественных новообразований, но в настоящее время различные производные пиримидиновых и пуриновых нуклеозидов также проявляют активность в отношении нескольких видов рака. Например, такой пиримидиновый аналог нуклеозидов, как гемцитабин (2',2'-дифтор-2'-дезоксцитидин), используется при лечении рака мочевого пузыря, поджелудочной железы и легкого [50–52]. В работе М. V. Сропауег и соавт. было показано его ингибирующее влияние на пролиферацию опухолевых клеток предстательной железы LNCaP [52]. Большинство антиметаболитов тормозят синтез пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов, необходимых для построения ДНК, ингибируют ферменты, отвечающие за репликацию ДНК. Препараты этой группы могут также снижать эффективность синтеза РНК, нарушать

метаболизм аминокислот и синтез белков. Все это в конечном счете приводит к индукции апоптоза и гибели злокачественных клеток. По химической структуре можно выделить 3 различных класса пуриновых и пиримидиновых антиметаболитов: тиопурины, фторпиримидины и 2'-дезоксирибонуклеозидные аналоги [53]. Синтезированный еще в 1950-х годах 5-фторуридин стал одним из основных препаратов противоопухолевой химиотерапии, применяемым, несмотря на 50-летнюю историю, для лечения многих злокачественных новообразований до настоящего времени.

Было обнаружено, что микоплазменные инфекции снижают эффективность противоопухолевых препаратов — аналогов нуклеозидов (антиметаболитов). Показано, что цитостатическая активность антиметаболитов резко (в 20–150 раз) снижалась при инфицировании *M. hyorhinis* клеточной линии MCF-7, полученной из инвазивной аденокарциномы протоков молочной железы человека. Цитостатическая актив-

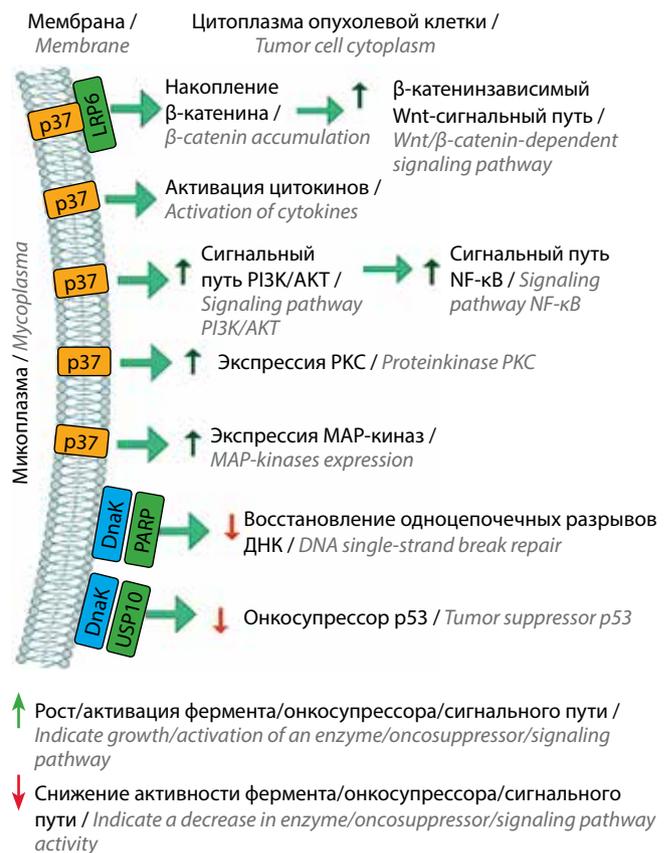


Рис. 2. Пути влияния белков-онкогенов микоплазм p37 и DnaK на развитие и поддержание опухолевых клеток. LRP6 — белок-рецептор липопротеинов низкой плотности; PARP — поли (АДФ-рибоза) — полимеразы; USP10 — ключевой регулятор онкосупрессора p53; PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа; NF-kB — ядерный фактор карра В; PKC — протеинкиназа С

Fig. 2. Pathways of influence of mycoplasma p37 and DnaK oncogene proteins on the development and maintenance of tumor cells. LRP6 low-density lipoprotein receptor-related protein 6. PARP — poly (ADP-ribose) polymerase; USP10 — a key regulator of the p53 tumor suppressor; PI3K — phosphatidylinositol 3-kinase; NF-kB — nuclear factor kappa B; PKC — protein kinase C

ность полностью восстанавливалась в присутствии ингибитора тимидинфосфорилазы (5-хлор-6-[1-(2-иминопирролидинил) метил] урацила гидрохлорида). Снижение цитостатической активности сопровождалось уменьшением включения препарата в нуклеиновые кислоты в случае 5-трифтортимидина [54]. В двух независимых исследованиях S. Liekens и соавт. и V. Voorde и соавт. было показано снижение эффективности противоопухолевых и противовирусных препаратов на основе нуклеозидов при инфицировании микоплазмами [55, 56]. L. Jetté и соавт. обнаружили, что культуры клеток рака толстой кишки НСТ116 в 5 и 100 раз были более устойчивы к 5-фторуридину и 5-фтор-2'-дезоксифторуридину соответственно при инфицировании ми-

коплазмами [57]. Таким образом, микоплазменная инфекция может привести как к уменьшению, так и к увеличению цитостатической активности лекарства в зависимости от того, требует оно дополнительной активации или нет. Эти биологические эффекты могут быть нормализованы путем совместного применения антибиотиков, направленных на микоплазмы, или специфического ингибитора тимидинфосфорилазы. Активность антимаболитов, требующих фосфорилиза в качестве стадии активации, была, наоборот, повышена в культурах опухолевых клеток, инфицированных микоплазмами. Цитостатический потенциал 5'-дезоксифторуридина – промежуточного метаболита капецитабина – был увеличен в 30 раз благодаря

Таблица 2. Влияние микоплазменных инфекций на поддержание и развитие канцерогенеза
Table 2. Effect of mycoplasma infections on the maintenance and development of carcinogenesis

Мико-плазма Mycoplasma	Клеточная линия Cell line	Механизм/результат влияния микоплазменной инфекции Mechanism/result of influence of mycoplasma infection	Источ-ник Source
<i>A. laidlawii</i> (штамм PG-8) <i>A. laidlawii</i> (strain PG-8)	Лейомиосаркома матки человека SK-UT-1B Human uterine leiomyosarcoma SK-UT-1B	Существенно изменялся характер распределения клеток по числу хромосом по сравнению с контролем. Происходило постепенное увеличение в 13 раз количества дицентриков в опытных образцах, тогда как количество хроматидных разрывов увеличивалось только в 2 раза. Дицентрики появлялись независимо от других типов хромосомных аберраций и увеличивались в количестве по мере удлинения срока контаминации The nature of the distribution of cells according to the number of chromosomes changed significantly in comparison with the control. There was a gradual increase in the number of dicentrics in the experimental samples by 13 times, while the number of chromatid breaks increased only 2 times. Dicentrics appear independently of other types of chromosomal aberrations and increase in number as the duration of contamination increases	[36]
<i>M. fermentans incognitus, M. hominis</i>	Миелоидная клеточная линия мыши 32D ИЛ-3-зависимая Myeloid cell line of mouse 32D IL-3-dependent	Неинфицированные контрольные клетки не экспрессировали <i>BMP2</i> в среде, не содержащей ИЛ-3. Инфицированные клетки индуцировали экспрессию матричной РНК <i>BMP2</i> в течение 4 ч после инфекции Uninfected control cells did not express <i>BMP2</i> in medium without IL-3. Infected cells induced <i>BMP2</i> matrix RNA expression within 4 hours of infection	[37]
	BEAS-2B (иммортализованные клетки бронхиального эпителия человека) BEAS-2B (immortalized human bronchial epithelial cells)	Микоплазменная инфекция запускала экспрессию зрелого секретируемого белка <i>BMP2</i> в клетках BEAS-2B, которые в норме не экспрессируют его. <i>BMP2</i> стимулировал пролиферацию клеток BEAS-2B, трансформированных хронической микоплазменной инфекцией. Хронически инфицированные микоплазмой клетки BEAS-2B вызывали низкодифференцированные, высокозлокачественные и инвазивные опухоли у мышей Mycoplasma infection triggered the expression of the mature secreted <i>BMP2</i> protein in BEAS-2B cells, which normally do not express <i>BMP2</i> . <i>BMP2</i> stimulated proliferation of BEAS-2B cells transformed by chronic mycoplasma infection. Chronically infected with mycoplasma, BEAS-2B cells induced low-grade, high-grade, and invasive tumors in mice	
<i>M. arginini</i>	A549 (клетки аденокарциномы легкого) A549 (lung adenocarcinoma cells)	Микоплазменная инфекция стимулировала разные уровни экспрессии <i>BMP2</i> в клетках A549 разных штаммов (от неопределяемого до высокого). Высокий уровень <i>BMP2</i> коррелировал с микоплазменной инфекцией Mycoplasma infection stimulated different levels of expression of <i>BMP2</i> in A549 cells of different strains (from undetectable to high). A high level of <i>BMP2</i> correlates with mycoplasma infection	[37]
	HELA	Две сублинии клеток HeLa (A, B) экспрессировали полноразмерную РНК <i>BMP2</i> , но только HeLa-B экспрессировала более короткую РНК. Обнаружено, что высокий уровень экспрессии РНК <i>BMP2</i> и новый транскрипт коррелируют со скрытой инфекцией <i>M. arginini</i> Two sublines of HeLa cells (A, B) both expressed the full-length <i>BMP2</i> RNA, but only HeLa-B expressed the shorter RNA. It was found that a high level of <i>BMP2</i> RNA expression and a new transcript correlate with latent infection with <i>M. arginini</i>	

Продолжение табл. 2

Continuation of table 2

Мико-плазма Mycoplasma	Клеточная линия Cell line	Механизм/результат влияния микоплазменной инфекции Mechanism/result of influence of mycoplasma infection	Источ-ник Source
<i>Mycoplasma</i> spp.	Нейробластома человека BE-M17 Human neuroblastoma BE-M17	Вызывала окислительный стресс в отсутствие воспалительной реакции с заметно повышенным уровнем повреждения ДНК. Снижала эффективность основного пути, ответственного за восстановление окислительно поврежденной ДНК Induces oxidative stress in the absence of an inflammatory response with markedly increased levels of DNA damage. Reduces the efficiency of the main pathway responsible for the repair of oxidatively damaged DNA	[38]
<i>M. fermentans</i> , <i>M. penetrans</i>	Миелоидная клеточная линия мыши 32D ИЛ-3-зависимая Mouse myeloid cell line 32D IL-3-dependent	Показана активация NF-κB-пути в ИЛ-3-зависимой клеточной линии 32D, инфицированной несколькими видами микоплазм человека. Микоплазмы продолжали расти в культуре 32D, лишенной ИЛ-3. Не обнаружено признаков аутокринной продукции ИЛ-3 в клетках 32D, инфицированных микоплазмами. Инактивированные нагреванием микоплазмы или препараты мембран микоплазм могли поддерживать непрерывный рост клеток 32D в культуре без добавления ИЛ-3 в течение значительного периода времени. При удалении инактивированных нагреванием микоплазм клетки 32D быстро погибали. Хроническая инфекция <i>M. fermentans</i> или <i>M. penetrans</i> вызывала злокачественную трансформацию клеток 32D An IL-3-dependent 32D cell line infected with several species of human mycoplasmas rapidly activating NF-κB lives and continues to grow in culture depleted of IL-3. No signs of autocrine production of IL-3 were found in cells infected with mycoplasma. Heat-killed mycoplasmas or mycoplasma membrane preparations alone could maintain continuous growth of 32D cells in culture without the addition of IL-3 for a significant period of time. However, upon removal of heat-inactivated mycoplasmas, 32D cells rapidly apoptated. Chronic infection with <i>M. fermentans</i> or <i>M. penetrans</i> induced malignant transformation of 32D cells	[39]
<i>M. hyorhinitis</i> , <i>M. fermentans</i>	Миелоидная клеточная линия мыши 32D ИЛ-3-зависимая Mouse myeloid cell line 32D IL-3-dependent	Ингибировали рост. Вызывали компрессию ядра, деградацию клеточного генома и нарушение регуляции экспрессии генов, связанных с пролиферацией и апоптозом. Связанные с апоптозом белки Bcl-2, Bid и p53 подавлялись, Fas повышалась, а Вах не регулировалась в инфицированных микоплазмой клетках 32D Growth inhibited. Caused nuclear compression, cell genome degradation and dysregulation of gene expression associated with proliferation, apoptosis. Apoptosis-associated proteins Bcl-2, Bid, and p53 were down-regulated, Fas was up-regulated, and Bax was down-regulated in mycoplasma-infected 32D cells	[40]
<i>M. fermentans</i> , <i>M. arginini</i> , <i>M. hominis</i> , <i>M. arthritidis</i>	Фибробласты человека и мышей Human and mouse fibroblasts	Активировала путь NF-κB, а также общие характеристики большинства опухолевых клеток. <i>M. arginini</i> оказывала наиболее сильный эффект по сравнению с протестированными видами. Кроме того, микоплазменная инфекция снижала уровень экспрессии и индуцируемость эндогенного p53-чувствительного гена p21 и ингибировала апоптоз, вызванный генотоксическим стрессом. Инфекция <i>M. arginini</i> делала фибробласты эмбрионов крыс и мышей восприимчивыми к трансформации онкогенными H-Ras, тогда как свободные от микоплазмы клетки подвергались необратимой p53-зависимой остановке роста. Микоплазменная инфекция была так же эффективна, как и опосредованный shRNA-нокдаун экспрессии p53, делала фибробласты грызунов восприимчивыми к Ras-индуцированной трансформации Activates the NF-κB pathway as well as general characteristics of most tumor cells. <i>M. arginini</i> has the strongest effect among the species tested. In addition, mycoplasma infection reduces the level of expression and inducibility of the endogenous p53-sensitive p21 gene and inhibits genotoxic stress-induced apoptosis. <i>M. arginini</i> infection rendered rat and mouse embryonic fibroblasts susceptible to transformation with oncogenic H-Ras, while mycoplasma-free cells underwent irreversible p53-dependent growth arrest. Mycoplasma infection was as effective as shRNA-mediated knockdown of p53 expression in making rodent fibroblasts susceptible to Ras-induced transformation	[41]
<i>M. hyorhinitis</i>	Миелоидная клеточная линия мыши 32D ИЛ-3-зависимая Mouse myeloid cell line 32D IL-3-dependent	Способствовала накоплению ядерного β-катенина и усиливала экспрессию его нижестоящих генов. Увеличивала подвижность раковых клеток. <i>M. hyorhinitis</i> также индуцировала фосфорилирование LRP6 GSK3β-зависимым образом Promotes the accumulation of nuclear β-catenin and increases the expression of downstream β-catenin genes. Increases the mobility of cancer cells. <i>M. hyorhinitis</i> also induces LRP6 phosphorylation in a GSK3β-dependent manner	[43]

Окончание табл. 2

The end of table 2

Мико-плазма Mycoplasma	Клеточная линия Cell line	Механизм/результат влияния микоплазменной инфекции Mechanism/result of influence of mycoplasma infection	Источ-ник Source
<i>M. hyorhinitis</i>	Клеточные линии рака простаты PC3 и DU145 Prostate cancer cell lines PC3 and DU145	Микоплазменный белок p37 индуцировал рост, изменял морфологию клеток и увеличивал экспрессию генов в клеточных линиях рака предстательной железы. Рекомбинантный p37 вызывал увеличение ядер, обозначающее активные анапластические клетки, и увеличивал миграционный потенциал клеток PC-3 и DU145 The mycoplasmal p37 protein induced growth, altered cell morphology, and increased gene expression in prostate cancer cell lines. Recombinant p37 caused an increase in nuclei, indicating active anaplastic cells, and increased the migratory potential of PC-3 and DU145 cells	[44]
	Моноцитарная клеточная линия человека THP-1 Human monocytic cell line THP-1	Микоплазменная инфекция индуцировала быструю и значительную секрецию ИЛ-1β и ИЛ-18. За индукцию ИЛ-1β отвечал мембранный белок микоплазмы, ассоциированный с липидами (LAMP). Секреция ИЛ-1β была NLRP3-зависимой <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> . Микоплазма активировала инфламмасому NLRP3 за счет активности катепсина В, оттока K ⁽⁺⁾ , притока Ca ⁽²⁺⁾ и продукции активных форм кислорода Mycoplasma infection induced rapid and strong secretion of IL-1β and IL-18. The mycoplasma lipid-associated membrane protein (LAMP) was responsible for the induction of IL-1β. IL-1β secretion was NLRP3 dependent <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> . Mycoplasma activated the NLRP3 inflammasome through cathepsin B activity, K ⁽⁺⁾ efflux, Ca ⁽²⁺⁾ influx, and reactive oxygen species production	[47]
	Гепатоцеллюлярная карцинома HCC SNU-739, SNU-368 Hepatocellular carcinoma HCC SNU-739, SNU-368	Микоплазменная инфекция усиливалась при нокдауне транскрипционного фактора А (TFAM) в клетках HCC, способствуя их метастазированию, а также миграции и инвазии за счет активации сигнального пути NF-kB Mycoplasma infection was enhanced by transcription factor A (TFAM) knockdown in HCC cells, promoting their metastasis, as well as migration and invasion due to activation of the NF-kB signaling pathway	[42]
<i>Mycoplasma spp.</i>	Клеточная линия ХМЛ CML cell line	Хроническая микоплазменная инфекция способствовала макрофагальной защите клеток ХМЛ от клеток-киллеров Chronic mycoplasma infection contributed to the macrophage protection of CML cells from killer cells	[48]
<i>M. genitalium, M. hyorhinitis</i>	Доброкачественные клетки предстательной железы человека ВРН-1 Benign human prostate cells BPH-1	ВРН-1 достигали независимого прикрепления и роста, а также повышенной миграции и инвазии. Злокачественность была подтверждена образованием ксенотрансплантатных опухолей у бестимусных мышей. Такие изменения приводили к увеличению кариотипической энтропии, проявляющейся накоплением хромосомных aberrаций и полисомией BPH-1 achieved independent attachment and growth, as well as increased migration and invasion. Malignancy was confirmed by the formation of xenograft tumors in athymic mice. Such changes led to an increase in karyotypic entropy, manifested by the accumulation of chromosomal aberrations and polysomy	[49]

Примечание. ХМЛ – хронический миелоидный лейкоз; ИЛ-3 – интерлейкин-3; ИЛ-1β – интерлейкин-1β; ИЛ-18 – интерлейкин-18; NF-kB – ядерный фактор катепсина В.

Note. CML – chronic myeloid leukemia; IL-3 – interleukin 3; IL-1β – interleukin 1β; IL-18 – interleukin 18; NF-kB – nuclear factor kappa B.

кодируемой микоплазмой тимидинфосфорилазе, эффективно превращающей пролекарство в его активный метаболит 5-фторуридин [58]. Показано, что инфицирование микоплазмой может стимулировать изменения в метаболизме пиримидина в клетках злокачественных опухолей [59]. В частности, отмечались активация процесса катаболизма нуклеозидов и снижение активности их синтеза *de novo* в инфицированных микоплазмой эукариотических клетках [60].

У микоплазм сильно редуцированы метаболические пути, и синтезировать нуклеозиды *de novo* они не способны. Однако эти бактерии имеют ферменты, участвующие в процессе катаболизма нуклеозидов,

в результате которого они получают не только нуклеотиды для построения ДНК, но и энергию (рис. 3). Г. Фисунов и соавт. изучили протеомный профиль микоплазм и реконструировали карту энергетического метаболизма *M. hominis*. Было обнаружено, что эта бактерия может использовать нуклеозиды в качестве источника углерода. Применение нуклеозидов пиримидинового ряда позволяет ей переходить в состояние, подобное персистерам, что дает возможность быть устойчивой к антибиотикам, избегать действия иммунной системы, свободно персистировать внутри организма хозяина и вызывать хронические инфекции [61, 62]. Возможно, эта особенность метаболизма

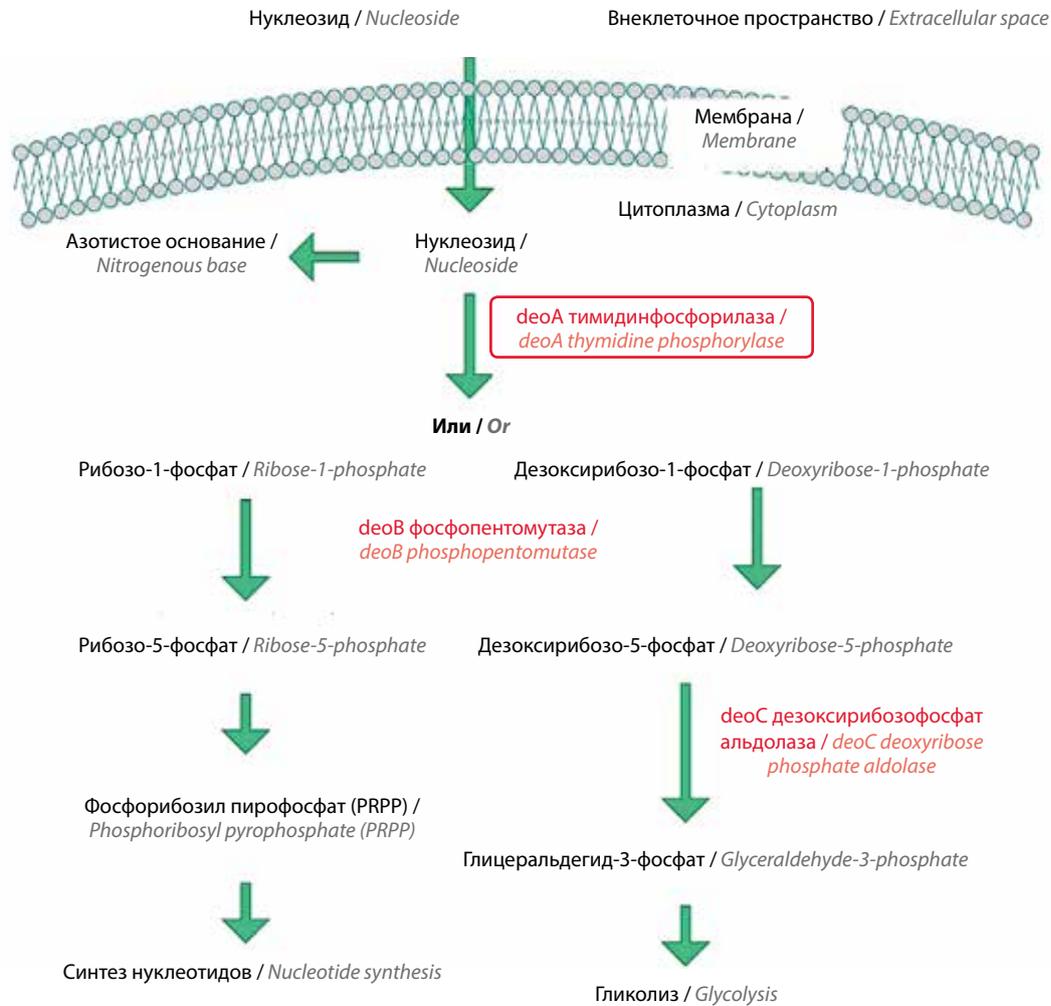


Рис. 3. Схема катаболизма нуклеозидов в клетках микоплазм
Fig. 3. Scheme of nucleoside catabolism in mycoplasma cells

микоплазм объясняет их стремление инфицировать именно злокачественные клетки, когда доступность к определенным питательным веществам повышена. Предполагают, что ферментативная активность одного из основных ферментов катаболизма нуклеозидов пиримидинового ряда микоплазм – тимидинфосфорилазы DeoA – может быть инструментом, снижающим эффективность пиримидиновых антиметаболитов (аналоги пиримидиновых нуклеозидов, такие как 5-фтор-2'-дезоксисуридин 5-трифтортимидин и 5-галогенированные 2'-дезоксисуридины, могут разлагаться тимидинфосфорилазой микоплазм до неактивных оснований) (рис. 4). Интересно, что тимидинфосфорилаза не только является ключевым ферментом катаболизма нуклеозидов пиримидинового ряда, но и идентична тромбоцитарному фактору роста эндотелиальных клеток (platelet-derived endothelial cell growth factor, PD-ECGF) [63, 64]. Роль нуклеозидного метаболизма в развитии опухоли, а также механизмы влияния микоплазм на эффективность антиметаболитов требуют дальнейшего исследования.

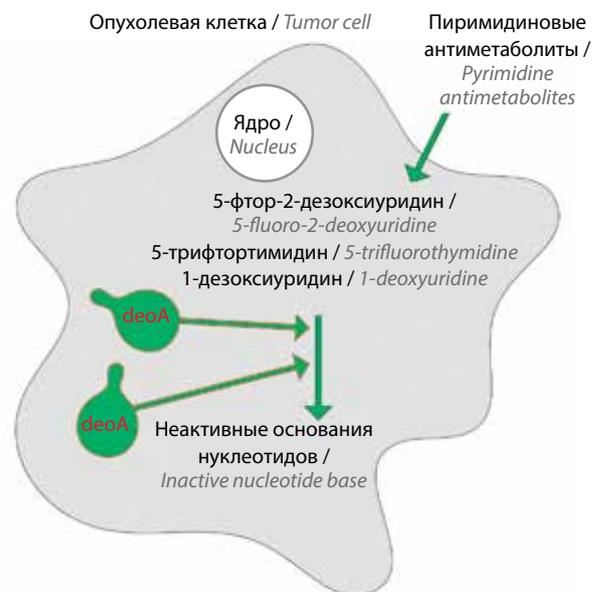


Рис. 4. Влияние микоплазм на эффективность противоопухолевых препаратов
Fig. 4. Effect of mycoplasmas on the efficacy of anticancer drugs

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, получено достаточное количество данных, подтверждающих повышенную колонизацию микоплазмами опухолевой ткани по сравнению со здоровой, их участие в злокачественной трансформации клеток, влияние на течение онкологического заболевания и исход лечения. Предложены некоторые молекулярные механизмы, с помощью которых микоплазмы способствуют иммортализации, пролиферации и инвазивности опухолевых клеток, определены два возможных онкогена микоплазм – липопротеин р37 и шаперон DnaK. Однако молекулярные механизмы и пути воздействия мико-

плазм в процессе онкогенеза требуют дальнейшего всестороннего исследования. Следует уделить более пристальное внимание изучению хронической инфекции, особенно при новообразованиях, даже если они носят доброкачественный характер. Необходимо также дальнейшее исследование взаимодействия микоплазм с нуклеозид-производными противоопухолевыми препаратами, поскольку это увеличит шансы на благоприятный исход лечения онкологических заболеваний. Нельзя исключать, что микоплазмы могут быть потенциальным маркером рака или мишенью для улучшения профилактики и терапии этой патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hansen J.P., Ali W.M., Sivadasan R. et al. Bacteria-cancer interface: awaiting the perfect storm. *Pathogens* 2021;10(10):1321. DOI: 10.3390/pathogens10101321
- Liu H.-X., Tao L.-L., Zhang J. et al. Difference of lower airway microbiome in bilateral protected specimen brush between lung cancer patients with unilateral lobar masses and control subjects. *Int J Cancer* 2018;142(4):769–78. DOI: 10.1002/ijc.31098
- Chambers L.M., Bussies P., Vargas R. et al. The microbiome and gynecologic cancer: current evidence and future opportunities. *Curr Oncol Rep* 2021;23(8):92. DOI: 10.1007/s11912-021-01079-x
- Littman A.J., Jackson L.A., Vaughan T.L. *Chlamydia pneumoniae* and lung cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(4):773–8. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-04-0599
- Vogelmann R., Amieva M.R. The role of bacterial pathogens in cancer. *Curr Opin Microbiol* 2007;10(1):76–81. DOI: 10.1016/j.mib.2006.12.004
- Ellmerich S., Scholler M., Durantou B. et al. Promotion of intestinal carcinogenesis by *Streptococcus bovis*. *Carcinogenesis* 2000;21(4):753–6. DOI: 10.1093/carcin/21.4.753
- Touati E. When bacteria become mutagenic and carcinogenic: lessons from *H. pylori*. *Mut Res* 2010;703(1):66–70. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2010.07.014
- Scanu T., Spaapen R.M., Bakker J.M. et al. *Salmonella* manipulation of host signaling pathways provokes cellular transformation associated with gallbladder carcinoma. *Cell Host Microbe* 2015;17(6):763–74. DOI: 10.1016/j.chom.2015.05.002
- Tsai S., Wear D.J., Shih J.W. et al. Mycoplasmas and oncogenesis: persistent infection and multistage malignant transformation. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92(22):10197–201. DOI: 10.1073/pnas.92.22.10197
- Razin S., Yogev D., Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of mycoplasmas. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998;62(4):1094–56. DOI: 10.1128/MMBR.62.4.1094-1156.1998
- Kornspan J.D., Tarshis M., Rottem S. Invasion of melanoma cells by *Mycoplasma hyorhinis*: enhancement by protease treatment. *Infect Immun* 2010;78(2):611–7. DOI: 10.1128/IAI.01017-09
- Matyushkina D., Pobeguts O., Butenko I. et al. Phase transition of the bacterium upon invasion of a host cell as a mechanism of adaptation: a *Mycoplasma gallisepticum* model. *Sci Rep* 2016;24:6:35959. DOI: 10.1038/srep35959
- Citti C., Nouvel L.X., Baranowski E. Phase and antigenic variation in mycoplasmas. *Future Microbiol* 2010;5(7):1073–85. DOI: 10.2217/fmb.10.71
- Zuo L.L., Wu Y.M., You X.X. Mycoplasma lipoproteins and Toll-like receptors. *J Zhejiang Univ Sci B* 2009;10(1):67–76. DOI: 10.1631/jzus.B0820256
- Arfi Y., Minder L., Di Primo C. et al. MIB–MIP is a mycoplasma system that captures and cleaves immunoglobulin G. *Proc Natl Acad Sci* 2016;113:5406–11. PMID: 27114507. DOI: 10.1073/pnas.1600546113.
- Grover R.K., Zhu X., Niesuma T. et al. A structurally distinct human mycoplasma protein that generically blocks antigen-antibody union. *Science* 2014;343(6171):656–61. DOI: 10.1126/science.1246135
- Hayflick L., Koprowski H. Direct agar isolation of Mycoplasmas from human leukaemic bone marrow. *Nature* 1965;205(4972):713–4. DOI: 10.1038/205713b0
- Sasaki H., Igaki H., Ishizuka T. et al. Presence of *Streptococcus* DNA sequence in surgical specimens of gastric cancer. *Japanese J Cancer Res* 1995;86(9):791–4. DOI: 10.1111/j.1349-7006.1995.tb03086.x
- Huang S., Li J.Y., Wu J. et al. Mycoplasma infections and different human carcinomas. *World J Gastroenterol* 2001;7(2):266–9. DOI: 10.3748/wjg.v7.i2.266
- Ji J.-F., Zhang J., Shou C.-C. et al. *Mycoplasma hyorhinis* in gastric cancer. *Chinese J Cancer Res* 2002;14(2):84–7. DOI: 10.1007/s11670-002-0019-2
- Nascimento Araujo C.D., Amorim A.T., Barbosa M.S. et al. Evaluating the presence of *Mycoplasma hyorhinis*, *Fusobacterium nucleatum*, and *Helicobacter pylori* in biopsies of patients with gastric cancer. *Infect Agent Cancer* 2021;16(1):70. DOI: 10.1186/s13027-021-00410-2
- Quirk J.T., Kupinski J.M., DiCioccio A.R. Detection of Mycoplasma ribosomal DNA sequences in ovarian tumors by nested PCR. *Gynecol Oncol* 2001;83(3):560–2. DOI: 10.1006/gyno.2001.6446
- Chan P.J., Seraj I.M., Kalugdan T.H. et al. Prevalence of mycoplasma conserved DNA in malignant ovarian cancer detected using sensitive PCR-ELISA. *Gynecol Oncol* 1996;63(2):258–60. DOI: 10.1006/gyno.1996.0316
- Banerjee S., Tian T., Wei Z. et al. The ovarian cancer oncobiome. *Oncotarget* 2017;8(22):36225–45. DOI: 10.18632/oncotarget.16717
- Klein C., Samwel K., Kahesa C. et al. Mycoplasma co-infection is associated with cervical cancer risk. *Cancers (Basel)* 2020;12(5):1093. DOI: 10.3390/cancers12051093
- Erturhan S.M., Bayrak O., Pehlivan S. et al. Can mycoplasma contribute to formation of prostate cancer? *Int Urol Nephrol* 2013;45(1):33–8. DOI: 10.1007/s11255-012-0299-5
- Saadat S., Karami P., Jafari M. et al. The silent presence of *Mycoplasma hominis* in patients with prostate cancer. *Pathog Dis* 2020;78(7):ftaa037. DOI: 10.1093/femspd/ftaa037

28. Miyake M., Ohnishi K., Hori S. et al. Mycoplasma genitalium infection and chronic inflammation in human prostate cancer: detection using prostatectomy and needle biopsy specimens. *Cells* 2019;8(3):212. DOI: 10.3390/cells8030212
29. Barykova Y.A., Logunov D.Y., Shmarov M.M. et al. Association of *Mycoplasma hominis* infection with prostate cancer. *Oncotarget* 2011;2(4):289–97. DOI: 10.18632/oncotarget.256
30. Yow M.A., Tabrizi S.N., Severi G. et al. Detection of infectious organisms in archival prostate cancer tissues. *BMC Cancer* 2014;14:579. DOI: 10.1186/1471-2407-14-579
31. Abdul-Wahab O.M.S., Al-Shyarba M.H., Mardassi B.B.A. et al. Molecular detection of urogenital mollicutes in patients with invasive malignant prostate tumor. *Infect Agent Cancer* 2021;16(1):6. DOI: 10.1186/s13027-021-00344-9
32. Uphoff C.C., Drexler H.G. Detection of mycoplasma in leukemia-lymphoma cell lines using polymerase chain reaction. *Leukemia* 2002;16(2):289–93. DOI: 10.1038/sj.leu.2402365
33. Zhang S., Tsai S., Lo S.-C. Alteration of gene expression profiles during mycoplasma-induced malignant cell transformation. *BMC Cancer* 2006;6(1):116. DOI: 10.1186/1471-2407-6-116
34. Yacoub E., Saed Abdul-Wahab O.M., Al-Shyarba M.H. et al. The relationship between mycoplasmas and cancer: is it fact or fiction? Narrative review and update on the situation. *J Oncol* 2021;2021:9986550. DOI: 10.1155/2021/9986550
35. Zhang B., Shih J.W., Wear D.J. et al. High-level expression of H-ras and c-myc oncogenes in mycoplasma-mediated malignant cell transformation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;214:359–66. DOI: 10.3181/00379727-214-44104
36. Полянская Г.Г., Ефремова Т.Н., Эндер Н.А. Влияние микоплазменной контаминации клеточной линии лейомиосаркомы человека SK-UT-1B на кариотипическую структуру. *Цитология* 1998;40(1):23–30. Polianskaia G.G., Efremova T.N., Ender N.A. Effect of mycoplasma contamination of the human uterine leiomyosarcoma cell line SK-UT-1B on karyotype structure. *Tsitologiya = Cytology* 1998;40(1):23–30. (In Russ.).
37. Jiang S., Zhang S., Langenfeld J. et al. Mycoplasma infection transforms normal lung cells and induces bone morphogenetic protein 2 expression by post-transcriptional mechanisms. *J Cell Biochem* 2008;104(2):580–94. DOI: 10.1002/jcb.21647
38. Ji Y., Karbaschi M., Cooke M.S. Mycoplasma infection of cultured cells induces oxidative stress and attenuates cellular base excision repair activity. *Mut Res* 2019;845:403054. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2019.05.010
39. Feng S.-H., Tsai S., Rodriguez J., Lo S.-C. Mycoplasmal infections prevent apoptosis and induce malignant transformation of interleukin-3-dependent 32D hematopoietic cells. *Mol Cell Biol* 1999;19(12):7995–8002. DOI: 10.1128/mcb.19.12.7995
40. Liu W., Shou C. *Mycoplasma hyorhinitis* and *Mycoplasma fermentans* induce cell apoptosis and changes in gene expression profiles of 32D cells. *Biol Res* 2011;44(4):383–91.
41. Logunov D.Y., Scheblyakov D.V., Zubkova O.V. et al. Mycoplasma infection suppresses p53, activates NF-κB and cooperates with oncogenic Ras in rodent fibroblast transformation. *Oncogene* 2008;27(33):4521–31. DOI: 10.1038/onc.2008.103
42. Wang Y., Wang G., Hong X. et al. Downregulated mitochondrial transcription factor A enhances mycoplasma infection to promote the metastasis of hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2023;114(4):1464–78. DOI: 10.1111/cas.15715
43. Liu X., Rong Z., Shou C. *Mycoplasma hyorhinitis* infection promotes gastric cancer cell motility via β-catenin signaling. *Cancer Med* 2019;8(11):5301–12. DOI: 10.1002/cam4.2357
44. Goodison S., Nakamura K., Iczkowski K.A. et al. Exogenous mycoplasmal p37 protein alters gene expression, growth and morphology of prostate cancer cells. *Cytogenet Genome Res* 2007;118(2–4):204–13. DOI: 10.1159/000108302
45. Zhang Y., Zhang H., Sun X. et al. Nucleic acid aptamer controls mycoplasma infection for inhibiting the malignancy of esophageal squamous cell carcinoma. *Mol Ther* 2022;30(6):2224–41. DOI: 10.1016/j.ymthe.2022.02.018
46. Benedetti F., Cocchi F., Latinovic O.S. et al. Role of mycoplasma chaperone DnaK in cellular transformation. *Int J Mol Sci* 2020;21(4):1311. DOI: 10.3390/ijms21041311
47. Xu Y., Li H., Chen W. et al. *Mycoplasma hyorhinitis* activates the NLRP3 inflammasome and promotes migration and invasion of gastric cancer cells. *PLoS One* 2013;8(11). DOI: 10.1371/journal.pone.0077955.e77955
48. Choo Q.W.W., Koean R.A.G., Chang S.C. et al. Macrophages protect mycoplasma-infected chronic myeloid leukemia cells from natural killer cell killing. *Immunol Cell Biol* 2020;98(2):138–51. DOI: 10.1111/imcb.12309
49. Namiki K., Goodison S., Porvasnik S. et al. Persistent exposure to mycoplasma induces malignant transformation of human prostate cells. *PLoS One* 2009;4(9):e6872. DOI: 10.1371/journal.pone.0006872
50. Karamelas T., Skavatsou E., Argyros O. et al. Gemcitabine based peptide conjugate with improved metabolic properties and dual mode of efficacy. *Mol Pharm* 2017;14(3):674–85. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.6b00961
51. Emons G., Gorchev G., Sehouli J. et al. Efficacy and safety of AEZS-108 (INN: zoptarelin doxorubicin acetate) an LHRH agonist linked to doxorubicin in women with platinum refractory or resistant ovarian cancer expressing LHRH receptors: a multicenter phase II trial of the AGO-study group (AGO GYN 5). *Gynecol Oncol* 2014;133(3):427–32. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.03.576
52. Cronauer M.V., Klocker H., Talasz H. et al. Inhibitory effects of the nucleoside analogue gemcitabine on prostatic carcinoma cells. *Prostate* 1996;28(3):172–81. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0045(199603)28:3<172::AID-PROS4>3.0.CO;2-H
53. Parker W.B. Enzymology of purine and pyrimidine antimetabolites used in the treatment of cancer. *Chem Rev* 2009;109(7):2880–93. DOI: 10.1021/cr900028p
54. Bronckaers A., Balzarini J., Liekens S. The cytostatic activity of pyrimidine nucleosides is strongly modulated by *Mycoplasma hyorhinitis* infection: implications for cancer therapy. *Biochem Pharmacol* 2008;76(2):188–97. DOI: 10.1016/j.bcp.2008.04.019
55. Liekens S., Bronckaers A., Perez-Perez M.J. et al. Targeting platelet-derived endothelial cell growth factor/thymidine phosphorylase for cancer therapy. *Biochem Pharmacol* 2007;74(11):1555–67. DOI: 10.1016/j.bcp.2007.05.008
56. Vande Voorde J., Gago F., Vrancken K. et al. Characterization of pyrimidine nucleoside phosphorylase of *Mycoplasma hyorhinitis*: implications for the clinical efficacy of nucleoside analogues. *Biochem J* 2012;445(1):113–23. DOI: 10.1016/j.bcp.2008.04.019
57. Jetté L., Bissoon-Haqqani S., Le François B. et al. Resistance of colorectal cancer cells to 5-FUdR and 5-FU caused by Mycoplasma infection. *Anticancer Res* 2008;28(4B):2175–80.
58. Ishikawa T., Kamimura H., Tsuchiya A. et al. Clinical efficacy of intra-arterial pharmacokinetic chemotherapy with 5-fluorouracil, CDDP, gemcitabine, and angiotensin-II in patients with advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2007;54(80):2378–82.
59. Johnson S.M. The importance of B-cells and ecto-5′nucleotidase in *Mycoplasma fermentans* infection and the relevance to rheumatoid arthritis. *Immunology* 2008;123(2):187–96. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2007.02686.x
60. Merckenschlager M., Kardamakis D., Rawle F.C. et al. Rate of incorporation of radiolabelled nucleosides does not necessarily reflect the metabolic state of cells in culture: effects of latent mycoplasma contamination. *Immunology* 1988;63(1):125–31.
61. Fisunov G.Y., Pobeguts O.V., Ladygina V.G. et al. Thymidine utilisation pathway is a novel phenotypic switch of *Mycoplasma hominis*. *J Med Microbiol* 2022;71(1):001468. DOI: 10.1099/jmm.0.001468

62. Rakovskaya I.V., Ermolaeva S.A., Levina G.A. et al. Microcolonies: a novel morphological form of pathogenic *Mycoplasma* spp. J Med Microbiol 2019;68(12):1747–58. DOI: 10.1099/jmm.0.001081
63. Ishikawa F., Miyazono K., Hellman U. et al. Identification of angiogenic activity and the cloning and expression of platelet-derived endothelial cell growth factor. Nature 1989;338(6216):557–62. DOI: 10.1038/338557a0
64. Akiyama S., Furukawa T., Sumizawa T. et al. The role of thymidine phosphorylase, an angiogenic enzyme, in tumor progression. Cancer Sci 2004;95(11):851–7. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb02193.x

Вклад авторов

М.А. Галямина, О.В. Побегуц: подбор литературы по теме статьи, написание текста статьи, редактирование, подготовка таблиц и рисунков; А.Ю. Горбачев: обзор литературы по теме статьи, редактирование.

Authors' contribution

M.A. Galyamina, O.V. Pobeguts: selection of literature on the topic of the article, writing the text of the article, editing, preparation of tables and figures; A.Yu. Gorbachev: literature review on the topic of the article, editing.

ORCID автора / ORCID of author

М.А. Галямина / M.A. Galyamina: <https://orcid.org/0000-0002-3216-4320>

О.В. Побегуц / O.V. Pobeguts: <https://orcid.org/0000-0001-5265-7627>

А.Ю. Горбачев / A.Yu. Gorbachev: <https://orcid.org/0000-0002-2743-5835>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда, (грант № 23-24-00189, <https://rscf.ru/project/23-24-00189/>).

Funding. This research was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 23-24-00189, <https://rscf.ru/project/23-24-00189/>).

Статья поступила: 13.03.2023. **Принята к публикации:** 13.06.2023.

Article submitted: 13.03.2023. **Accepted for publication:** 13.06.2023.

РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ И *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Н.Ф. Сорока

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Контакты: Николай Федорович Сорока soroka1949@mail.ru

В представленной статье освещена роль хламидийной инфекции при ревматоидном артрите. В работе подробно описаны клинические особенности ревматоидного артрита, в частности суставного синдрома, ассоциированного с хламидийной инфекцией, обсуждены вопросы ведения больного с данной патологией.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, хламидийная инфекция, *Chlamydia trachomatis*, артрит

RHEUMATOID ARTHRITIS AND *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

N.F. Soroka

Belorussian State Medical University, Minsk

The paper covers the role of *Chlamydia* infection in rheumatoid arthritis. It details the clinical features of rheumatoid arthritis, *Chlamydia* infection-associated articular syndrome in particular, and discusses how to manage the patient with this pathology.

Key words: rheumatoid arthritis, *Chlamydia* infection, *Chlamydia trachomatis*, arthritis

Введение

До настоящего времени этиология ревматоидного артрита (РА) остается невыясненной. Именно этим в первую очередь объясняется отсутствие успеха в лечении этого грозного, инвалидизирующего человека заболевания. И даже ранняя агрессивная и комбинированная терапия, широкое использование на Западе новых лекарственных средств, относящихся к классу генно-инженерных биологических агентов (инфликсимаб, ритуксимаб, этанерцепт, адалимумаб, тоцилизумаб и др.), не могут решить проблему РА [1, 2].

Цель настоящей статьи – привлечь внимание врачей и исследователей к роли хронической хламидийной инфекции (*Chlamydia trachomatis*) у больных РА. Публикации по данной проблеме в доступной литературе практически отсутствуют. Имеются лишь отдельные сообщения о выявлении хламидий или хламидийных антигенов в синовиальной жидкости или синовиальной ткани у больных РА [3–7]. Так, например, С.В. Шубин и соавт. [7] выявили *C. trachomatis* культуральным методом в синовиальной ткани у 2 из 8 больных РА, а А.В. Petrov [5] обнаружил их у 13,2% больных РА в нейтрофилах синовиальной жидкости методом ПЦР. Присутствие *C. trachomatis* у больных РА, видимо, играет существенную роль, придавая артриту своеобразную клиническую симптоматику, оказывая влияние на эффективность применяемых лекарственных препаратов.

Клинические проявления инфекции *Chlamydia trachomatis*

Хламидии относятся к семейству *Chlamydiaceae*, роду *Chlamydophila*. Последний объединяет *C. psittaci*, *C. pneumoniae* и *C. trachomatis*. В данной статье, когда употребляется термин «хламидийная инфекция», речь идет исключительно о *Chlamydia trachomatis*.

C. trachomatis была выделена из урогенитального тракта В. Jones в 1949 г. До конца 80-х гг. прошлого века масштабность заболеваемости хламидиозом недооценивали. В последние десятилетия появились новые методы диагностики (иммуноферментный анализ, ПЦР, культуральные методы), что позволило доказать значительную распространенность хламидиоза в популяции. Так, сегодня при негонорейных уретритах *C. trachomatis* обнаруживают в 40–58% случаев [8]. Скрининг 180 тыс. человек в Великобритании показал, что хламидийная инфекция выявляется у каждого десятого англичанина (у 13% мужчин в возрасте 20–24 лет и у 12% женщин в возрасте 16–19 лет) [9].

C. trachomatis может поражать любые слизистые оболочки, где имеется цилиндрический эпителий (полость рта, половые органы, прямая кишка и др.). Хламидийная инфекция – это новая эпидемиологическая проблема в медицине, возникшая к началу XXI в. Уже сегодня хламидийная инфекция «вытеснила» из стационаров стрептококковую инфекцию. В отделениях ревматологии в настоящее время трудно встретить пациента с острой ревматической лихорадкой, вызванной бета-гемолитическим стрептококком

группы А, зато больные с реактивными артритами, связанными с хламидийной инфекцией, лечатся в них постоянно.

Урогенитальная хламидийная инфекция, как правило, протекает мало- или бессимптомно. Манифестные формы заболевания регистрируются обычно в тех наблюдениях, когда имеет место ассоциация *C. trachomatis* с трихомонадами или вирусами герпеса [10].

Клинически хламидийная инфекция у женщин может протекать в виде цервицита, сальпингита, аднексита, цистита, проктита, вялотекущего эндометрита, спаечного процесса в малом тазу с воспалением, проявляться болями внизу живота при сексуальной активности, фарингитом, конъюнктивитом, увеитом. У мужчин клинические проявления несколько иные. Наиболее часто встречаются конъюнктивит, увеит, уретрит, баланит или баланопостит, простатит, эпидидимит/орхит при сексуальной активности, проктит.

В качестве внесуставных проявлений хламидийной инфекции (*C. trachomatis*) могут встречаться миокардит, перикардит, нарушения ритма и проводимости, аортит с развитием относительной недостаточности аортального клапана, пневмония (бронхиолит), плеврит, пиелонефрит, амилоидоз почек, полинейропатия, перигепатит (синдром Фитц-Хью–Куртиса), узловатая эритема.

Хламидийная инфекция и поражение суставов

Важнейший постулат для ревматологов и интернистов заключается в том, что *C. trachomatis* может вызывать поражение суставов. Хорошо известно, что реактивный артрит развивается менее чем в 1% случаев хламидийной инфекции [11]. Интервал между появлением симптомов артрита и предшествующей инфекцией варьирует от 1 до 12 нед. Минимальный период между началом реактивного артрита и предшествующим инфицированием *C. trachomatis* укладывается в 1–7 дней [8]. В последнее время все чаще встречаются случаи реактивного артрита, обусловленного хламидийной инфекцией, без наличия известной триады: артрит, уретрит, конъюнктивит.

Роль хламидий в этиопатогенезе суставных и ревматических заболеваний в большей степени обусловлена молекулярным сходством их антигенов с аутоантигенами макроорганизма. Наследственная предрасположенность к указанным заболеваниям подразумевает более широкое присутствие у макроорганизма антигенов, схожих с микробными [12, 13].

Триггерная роль урогенитальной, как и кишечной, микрофлоры является одним из ведущих этиологических факторов многих заболеваний суставов. Гипотеза о роли микроорганизмов и вирусов в развитии РА обсуждается уже не один десяток лет, в том числе изучается роль патогенной урогенитальной микрофлоры. Антигены *C. trachomatis* выявляются

в суставах, а антихламидийные антитела – в крови больных РА достоверно чаще, чем у здоровых людей или у пациентов с остеоартрозом [14, 15].

Анатомо-гистологическая уникальность суставной ткани способствует проникновению и персистенции микробных антигенов в синовиальной ткани и жидкости. Фенестрированные капилляры синови и наличие молекул клеточной адгезии облегчают миграцию антигенпрезентирующих клеток из крови в суставную ткань и обратно. В ответ на это хондроциты и синовиоциты способны фиксировать антиген, демонстрируя при этом широкий спектр иммунологических реакций, включающий продукцию факторов клеточного роста, цитокинов, медиаторов воспаления, токсических радикалов кислорода и оксида азота [12].

Хламидийная инфекция и ревматоидный артрит

Распространенность хламидийной инфекции заметно увеличилась во всем мире, а в реальной клинической практике часто диагностируется реактивный хламидиоиндуцированный артрит. Представлялось, что и среди больных РА в определенном проценте случаев должна обнаруживаться *C. trachomatis*. С другой стороны, к изучению данной проблемы подтолкнули и некоторые клинические наблюдения. Почему у ряда больных РА отмечается неэффективность базисных противовоспалительных препаратов разных групп? Почему у некоторых больных РА выявляется гиперемия отдельных суставов, столь не характерная для истинного (классического) РА? Почему у части больных РА наблюдается асимметричность поражений с преимущественным вовлечением в патологический процесс крупных суставов? Почему у одних больных РА регистрируется упорный субфебрилитет, а у других этого не бывает никогда? Почему назначение больному РА метотрексата иногда приводит к повышению температуры тела?

Анализ подобных клинических ситуаций обосновал необходимость более углубленного изучения роли хламидийной инфекции при РА. Специальные исследования начались в конце XX в., и уже в 2001 г. Д.В. Буряком была успешно защищена кандидатская диссертация на тему «Состояние репродуктивной системы у женщин, больных ревматоидным артритом». По результатам обследования 115 женщин, больных РА, было показано, что хламидийная инфекция встречается у них с частотой от 20,9 (метод иммунофлюоресцентного анализа – ИФА) до 25,7% (метод реакции иммунофлюоресценции – РИФ), тогда как в контрольной группе пациенток без артрита – только в 10,0% случаев.

За время, прошедшее после защиты этой диссертации, наблюдалось свыше 400 пациентов с РА, 186 пациентов с реактивным хламидиоиндуцированным артритом. Среди больных РА 215 человек были об-

следованы на наличие сопутствующей хламидийной инфекции. И сегодня есть убежденность в том, что существует группа больных РА, у которых персистирующая хламидийная инфекция является не просто диагностической находкой. *C. trachomatis* у этих пациентов «окрашивает» особыми красками клиническую картину основного заболевания, влияет на течение и прогрессирование артрита, усложняет процесс лечения. В связи с этим есть основания считать, что обнаружение у больного РА хламидийной инфекции должно быть отражено в клиническом диагнозе, этот факт следует учитывать при выборе оптимальной лечебной тактики.

Клинические особенности РА, ассоциированного с хламидийной инфекцией

Первое, что бросается в глаза: у таких пациентов нередко имеется гиперемия отдельных суставов. Обычно это проксимальные межфаланговые суставы кистей, реже — II или III пястно-фаланговый сустав кистей. Наиболее типичным является наличие припухшего V проксимального межфалангового сустава кистей с гиперемией кожи. В случаях «классического» РА гиперемии пораженных суставов не наблюдается. В ряде случаев на фоне типичного симметричного полиартрита проксимальных межфаланговых и пястно-фаланговых суставов кистей вовлеченным в процесс оказывается дистальный межфаланговый сустав большого пальца кистей. Этот сустав припухает, и кожа над ним краснеет. В случаях типичного РА на ранних стадиях заболевания этот сустав в патологический процесс обычно не вовлекается. Наоборот, артрит этого сустава относится к числу так называемых «суставов исключения РА». Наличие у пациента с РА припухлости проксимальных межфаланговых суставов V пальцев и артрита дистальных межфаланговых суставов I пальцев кистей с гиперемией кожи над пораженными суставами в 100% случаев ассоциировалось с наличием у больных хламидийной инфекции.

Когда на ранней стадии РА у больного отмечается припухлость суставов больших пальцев стоп (плюснефаланговых или дистальных межфаланговых), также необходимо выяснить причину вовлечения этих суставов в патологический процесс. При истинном РА, без ассоциации с хламидийной инфекцией, болезнь поражает суставы I пальцев стоп лишь в развернутой стадии болезни. Это также «суставы исключения РА». Безусловно, кроме хламидийной инфекции, необходимо иметь в виду и другие причины, которые приводят к поражению суставов первых пальцев стоп.

Как правило, артрит ассоциирован с хламидийной инфекцией в случае асимметричного поражения суставов кистей. Если у пациента, к примеру, правый лучезапястный сустав припухший и болезненный, а левый лучезапястный сустав в процесс не вовлечен,

к тому же имеется выраженный артрит проксимальных межфаланговых суставов I-II пальцев одной из кистей, такой случай следует рассматривать как показание для обследования на хламидийную инфекцию.

Общеизвестно, что при реактивных хламидиоиндуцированных артритах наблюдается асимметричное, лестницеобразное поражение преимущественно крупных суставов нижних конечностей. Если же у больного с достоверно диагностированным РА наблюдается асимметричное припухание голеностопных или коленных суставов, его также необходимо обследовать на хламидийную инфекцию. В таких случаях целесообразно одновременно провести ПЦР на наличие *C. trachomatis* и в синовиальной жидкости, полученной из такого сустава.

Типичным для РА, ассоциированного с хламидийной инфекцией, является поражение локтевых суставов, нередко со сгибательными контрактурами. В случаях РА без хламидийной инфекции локтевые суставы поражаются нечасто или же вовлекаются в патологический процесс на поздних стадиях артрита. При РА, ассоциированном с хламидийной инфекцией, можно наблюдать в одном из локтевых суставов наличие синовиального выпота. Сустав становится горячим на ощупь, резко болезненным при пальпации и движении.

На хламидийную инфекцию должен быть обследован каждый больной с достоверно диагностированным РА, если он жалуется на боли в пятках (талалгии), либо при клиническом осмотре врач выявляет у него энтезиты. Наличие упорных талалгий — это не патогномичный симптом для хламидийной инфекции. Он может встречаться и при псориатической артропатии, реактивных артритах нехламидийной этиологии. Однако при осложненной хламидийной инфекции этот симптом встречается очень часто, что помогает врачу в диагностике.

Повышение температуры тела для больных РА не характерно. По крайней мере, сам иммуновоспалительный процесс у больного артритом не сопровождается повышением температуры тела. Наличие субфебрилитета у больного РА — свидетельство имеющейся сопутствующей инфекции, выраженной гипохромной анемии или других причин, не связанных с поражением суставов. Одной из частых причин субфебрилитета при РА является сопутствующая хламидийная инфекция. Повышение температуры тела при этом может наблюдаться в течение многих месяцев или даже лет. И только настойчивая антибиотикотерапия приводит к нормализации температуры тела. Назначение такому больному метотрексата в качестве базисной противовоспалительной терапии обычно не приводит к нормализации температуры тела, наоборот, подчас метотрексат провоцирует повышение температуры до высоких цифр. И это не побочные эффекты препарата, а обострение инфекции на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии.

Для РА, ассоциированного с хламидийной инфекцией, обычно характерна высокая (по данным лабораторных анализов) активность патологического процесса. У больного определяются высокая СОЭ, порядка 50–60 мм/ч, повышенные уровни С-реактивного белка в крови. Важно заметить, что высокая (по данным лабораторных анализов) активность процесса отмечается на фоне умеренных клинических проявлений артрита.

Как правило, РА, ассоциированный с хламидийной инфекцией, является серонегативным. У некоторых больных он характеризуется быстрым прогрессированием патологического процесса в крупных суставах, особенно в тазобедренных, суставах запястья (рис. 1 и 2). У пациента, рентгенограммы которого представлены на рис. 1 и 2, заболевание началось с артрита, конъюнктивита и уретрита. Уже в первые 6 мес болезни у него установлены диагностические критерии РА. Складывается впечатление, что в таких случаях главную роль в деструкции суставов играет не РА, а непосредственно хламидийная инфекция. Процесс протекает по типу инфекционного септического артрита с разрушением сустава в течение нескольких месяцев. При исследовании синовиальной жидкости из таких суставов результат ПЦР на хламидийную инфекцию всегда был положительным.

Клинический опыт свидетельствует о том, что сопутствующая хламидийная инфекция присутствует у всех больных РА, если в первые 2–3 года заболевания развивается деструкция суставов преимущественно IV-V пальцев стоп, что хорошо видно на представленной рентгенограмме (рис. 3).

В целом выделено 10 клинических особенностей РА, ассоциированного с хламидийной инфекцией:

1. Припухлость с гиперемией кожи над отдельными суставами.
2. Асимметричное поражение суставов кистей.
3. Поражение «исключения» суставов РА на ранних стадиях болезни.
4. Наличие у больного РА энтезитов, талалгий.

5. Артрит локтевых суставов на ранних стадиях РА или контрактура локтевых суставов.

6. Длительный субфебрилитет.

7. Повышение температуры тела (субфебрилитет) при назначении метотрексата.

8. Высокая лабораторная активность при менее выраженных клинических проявлениях артрита (СОЭ свыше 50 мм/ч).

9. Серонегативный артрит с деструкцией отдельных суставов.

10. Деструктивные изменения в суставах IV-V пальцев стоп.

Вышеперечисленные особенности РА, ассоциированного с хламидийной инфекцией, редко встречаются в полном объеме у одного пациента. У кого-то может выявляться, к примеру, лишь гиперемия отдельных суставов, у другого пациента доминирует поражение локтевых суставов, у третьего — имеет место большинство из описанных симптомов. Но для специалиста достаточно увидеть одно-два клинических проявления такого полиартрита, чтобы заподозрить наличие сопутствующей хламидийной инфекции. Направление пациента на обследование для исключения сопутствующей хламидийной инфекции помогает уточнить клинический диагноз. Уверенность в присутствии *Chlamydia trachomatis* повышает наличие у пациента клинических признаков урогенитального хламидиоза или внесуставных проявлений инфекции.

Предложенные клинические особенности РА, ассоциированного с хламидийной инфекцией, не стоит абсолютизировать. Некоторые из перечисленных клинических синдромов могут встречаться и при других нозологических формах артрита, к примеру, псориатическом, вызванном другими инфекциями. Предложенные клинические особенности РА лишь ориентир для обследования больного на хламидийную инфекцию. Отрицательные результаты лабораторной диагностики в большинстве случаев исключают ассоциацию РА с хламидийной инфекцией.

При диагностике хламидийной инфекции важно помнить следующее. Исследование на хламидийную



Рис. 1. Рентгенограмма суставов запястья больного Ш., 26 лет (3 года от начала заболевания)



Рис. 2. Рентгенограмма тазобедренных суставов больного Ш., 26 лет (3 года от начала заболевания)



Рис. 3. Рентгенограмма суставов стоп больной М., 18 лет

инфекцию целесообразно проводить только в сертифицированных центрах, что повышает объективность диагностики. Для выявления *C. trachomatis* используют не менее 2 методов диагностики (РИФ, ПЦР или метод культуры клеток McCoу). Существенно отличается и чувствительность разных методов диагностики. Так, при персистентной хламидийной инфекции чувствительность РИФ составляет не более 60%. С диагностической целью у больных РА не рекомендуется использовать ИФА. Антитела к *C. trachomatis* IgA, IgM и IgG в сыворотке крови не обнаруживались у 40% больных, хотя данная инфекция выявлялась у всех пациентов, обследованных ПЦР, методом посева на среду McCoу в сочетании с РИФ [16].

Установлено, что в Беларуси РА протекает на фоне сопутствующей хламидийной инфекции не реже чем в 15% случаев.

К вопросу о терминологии

В первые годы выполнения настоящего исследования, когда была доказана сравнительно высокая выявляемость хламидийной инфекции на ранних стадиях РА, определены клинические особенности артрита, его преимущественно серонегативный характер, казалось, что такие пациенты больны не РА, а реактивным хламидиоиндуцированным артритом хронического течения. Предполагалось, что проведение активной антибиотикотерапии, использование мощных противовоспалительных препаратов может полностью избавить пациента от артрита, однако длительное наблюдение за такими пациентами разочаровало. Несмотря на некоторое улучшение, а у части пациентов и развитие клинической ремиссии, спустя месяцы заболевание обострялось, прогрессировало и приобретало картину типичного серонегативного артрита, полностью укладывающегося в диагностические критерии РА.

У таких пациентов пришлось отказаться от диагноза «реактивный хламидиоиндуцированный артрит хронического течения», поскольку это был не реактивный артрит, а ревматоидный. Но все же полиартрит у этих пациентов имел свои особенности, был серонегативным, нередко сопровождался субфебрилитетом, плохо «отвечал» на цитостатическую терапию. У таких пациентов при повторном обследовании обнаруживали хламидийную инфекцию, используя современные методы ПЦР и/или культуры клеток McCoу. На том этапе казалось, что у таких больных имеется 2 самостоятельных заболевания: РА и реактивный хламидиоиндуцированный артрит. Клинический диагноз формулировали как «ревматоидный артрит в сочетании с реактивным хламидиоиндуцированным артритом». Пациентам назначали лечение по поводу РА и отдельно по поводу реактивного артрита с обязательным приемом антибиотиков в течение нескольких недель. Но в медицине время

не только лучший диагност, но и хороший критерий истины. А истина была в том, что, несмотря на активное лечение, у части пациентов РА прогрессировал, а избавиться от *C. trachomatis* не удавалось, поэтому выработалось критическое отношение и к такой формулировке клинического диагноза.

Длительное наблюдение за подобными пациентами, трудности в эрадикации хламидийной инфекции, сохраняющееся на протяжении ряда лет своеобразие клинических проявлений РА привели к предположению, что у этих больных РА ассоциирован с хламидийной инфекцией. Последний вариант формулировки клинического диагноза — РА ассоциированный с хламидийной инфекцией, — представляется наиболее удачным. И клинический опыт свидетельствует о правильности этого диагноза. Видимо, у генетически предрасположенных к артриту людей именно *C. trachomatis* является триггерным механизмом, а возможно, и этиологическим фактором развития серонегативного РА. Это соответствует хорошо известной клинической гетерогенности РА. На этапе сформировавшегося иммунопатологического процесса роль хламидийной инфекции может уменьшаться или исчезать вовсе, но артрит у таких больных будет развиваться по законам самоподдерживающегося аутоиммунного процесса. В связи с этим чрезвычайно важно как можно раньше начинать лечение артрита и хламидийной инфекции после постановки клинического диагноза.

Итак, в настоящее время рекомендуется при обнаружении хламидийной инфекции у больного РА с учетом наличия вышеперечисленных клинических особенностей заболевания формулировать клинический диагноз как РА, ассоциированный с хламидийной инфекцией.

Следует ли менять лечебную тактику при обнаружении у больного РА хламидийной инфекции?

Несомненно, этот факт должен учитываться при дальнейшем ведении пациента. Во-первых, пролеченная сопутствующая инфекция приводит к снижению активности основного заболевания, а подчас способствует выходу больного в клиничко-лабораторную ремиссию. И много лет назад санация очагов хронической инфекции у больного РА относилась к обязательным рекомендациям при диспансерном наблюдении.

Во-вторых, установлено, что в подобных случаях неэффективен или малоэффективен в лечении РА «якорный» препарат — метотрексат. Иммунодепрессивное действие метотрексата приводит к активизации инфекции. Последняя, в свою очередь, может спровоцировать обострение артрита. У таких пациентов эффективнее метотрексата оказались сульфасалазин и лефлуномид.

В-третьих, если у больного РА, ассоциированным с хламидийной инфекцией, сохраняется стойкая при-

пухлость одного из крупных суставов — коленного, локтевого, лучезапястного — с повышением температуры кожи над ним, следует выполнить диагностическую пункцию сустава и исследовать синовиальную жидкость на наличие в суставе хламидийной инфекции. При обнаружении хламидийной инфекции в синовиальной жидкости рекомендуется внутрисуставное введение рифампицина. Возможны и повторные пункции такого сустава до ликвидации синовита и нормализации температуры кожи над пораженным суставом.

В-четвертых, в последние годы возникла новая проблема. Во всем мире в комплексной терапии РА широко используются моноклональные антитела против фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α), в частности инфликсимаб [17]. К такому виду терапии все чаще прибегают и в Беларуси. Среди побочных явлений инфликсимаба встречаются лихорадка с ознобом, конъюнктивит, сыпь, инфекция мочевых путей, пиелонефрит, вагинит. Возможно, у больных РА, ассоциированным с хламидийной инфекцией, именно инфликсимаб вызывает обострение хламидийной инфекции и появление соответствующих симптомов, типичных для инфекционного процесса, возможно, это не побочные эффекты препарата, а манифестация хламидийной инфекции, обострению которой способствовал биологический агент, связывающий ФНО- α .

В-пятых, для лечения сопутствующей хламидийной инфекции у больных РА недопустимо назначение иммуностимуляторов (циклоферон, полиоксидоний, биологически активные добавки и т. п.). Это неизбежно приводит к обострению иммунопатологического процесса в суставах. Таким видом лечения «грешат» врачи-гинекологи и дерматовенерологи. Назначение иммунокорректоров, видимо, имеет смысл при неосложненной хламидийной инфекции. У больных же с иммуновоспалительным процессом, каким является РА, назначение такой терапии лишь обостряет основное заболевание.

И, в-шестых, при выборе антибиотиков для лечения хламидийной инфекции у больных РА, получающих базисные противовоспалительные препараты, следует избегать применения гепатотоксичных антибиотиков типа доксициклина. Гепатотоксичные базисные препараты (метотрексат, лефлуномид) в сочетании с антибиотиками, метаболизирующимися в печени, чаще дают побочные эффекты.

Можно ли добиться эрадикации хламидийной инфекции у больного РА?

Лечение неосложненной хламидийной инфекции обычно не представляет больших трудностей. Лечение хронических рецидивирующих форм — чаще всего достаточно сложная задача. Единой тактики в отношении лечения пациентов с хронической хламидийной инфекцией не существует. В последние годы

характерно значительное увеличение случаев, протекающих по типу микст-инфекций, когда у одного пациента одновременно выявляются хламидии и уреаплазмы или микоплазмы, трихомонады, вирус герпеса. Таких больных не менее 30%.

Даже отрицательные контрольные результаты обследования на наличие хламидийной инфекции не гарантируют ее отсутствие в будущем. Случаи рецидива хламидийной инфекции связаны обычно с персистенцией инфекции, повторными эпизодами инфицирования, нарушениями режима терапии. Неэффективность терапии может быть связана и с хромосомными мутациями [18]. Действие антибактериального препарата на хламидию ведет к прекращению конденсации ретикулярных телец в элементарные тельца. Персистирование хламидийной инфекции развивается при использовании бета-лактамазных антибиотиков, сульфаниламидов, низких доз гамма-интерферона, неоправданно коротких курсов и малых доз антибиотиков. Для персистирующей хламидийной инфекции характерна слабая экспрессия главного белка наружной мембраны (МOMP; major outer membrane proteins) — ключевого антигена, стимулирующего иммунный ответ. Большое значение в процессе выживания микроорганизма придается подавлению экспрессии белков главного комплекса гистосовместимости II, из-за чего клетка не распознается как инфицированная и не подвергается воздействию факторов В- и CD4+ (Th1)-агрессии [19, 20].

О том, что у ряда больных с хламидийной инфекцией, вызвавшей реактивный артрит, имеется недостаточная продукция специфических антител, сообщали и другие авторы [21].

Заключение

Таким образом, *S. trachomatis* часто обнаруживается у больных РА. Ассоциированный с хламидийной инфекцией РА имеет свои клинические особенности и представляет собой своеобразный вариант возникновения и течения РА. Это еще раз подчеркивает давно известный факт, что РА — гетерогенное заболевание, возможно, и полиэтиологический процесс. В описанном варианте течения РА хламидийная инфекция может выступать не только в роли триггера, но и, возможно, является этиологическим фактором возникновения серонегативного РА.

Знание клинических особенностей РА, ассоциированного с хламидийной инфекцией, позволяет врачу заподозрить наличие последней у пациента. Лучшими методами диагностики *S. trachomatis* у больных РА являются метод ПЦР и метод культуры клеток McCoy. *S. trachomatis* может оказывать влияние на течение РА, характер поражения опорно-двигательного аппарата, поэтому ее присутствие должно учитываться при выборе лечебной тактики. При обнаружении хламидийной инфекции в уроре-

нитальном тракте или синовиальной жидкости больных РА необходимо проведение этиотропной терапии. Ликвидировать персистирующую хламидийную инфекцию у больного РА — непростая задача. Даже длительная антибиотикотерапия далеко не всегда приводит к элиминации хламидий как в урогенитальном тракте, так и в синовиальной жидкости.

В литературе проблеме «сожительства» РА и хламидийной инфекции уделяется недостаточно внимания. О РА, ассоциированном с хламидийной инфекцией, публикаций крайне мало. Связано это, видимо, с тем, что в рутинной клинической практике при диагностике инфекционной природы артрита для обнаружения специфических противохламидийных антител в качестве скринингового обычно используют метод ИФА. Однако почти у половины больных с хла-

мидийной инфекцией противохламидийные антитела в сыворотке крови отсутствуют. Именно потому, что иммунная система у таких пациентов «молчит», отмечается дефицит гуморальной реакции, хламидийная инфекция приобретает характер персистирующей. Среди больных РА таких пациентов большинство. Более дорогостоящие методы — ПЦР-диагностики и культуры клеток — применяют в специальных, не ревматологических учреждениях, а оснований для направления больных на такие исследования как будто бы и нет. Врачи недостаточно хорошо знают клинические особенности больных РА, у которых артрит ассоциирован с хламидийной инфекцией.

Очевидно, что проблема хламидийной инфекции у больных РА требует большего внимания и расширения специальных научных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Furst D.E., Breedveld F.C., Kalden J.R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis* 2007;66:2–22.
2. Combe B., Landewe R., Lukas C. et al. EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2007;66(1):34–45.
3. Hammer M., Nettelbladt E., Hopf S. et al. Chlamydial rRNA in the joints of patients with Chlamydia-induced arthritis and undifferentiated arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:63–6.
4. Pavlica L., Draskovic N., Kuljic-Kapulica N., Nikolic D. Isolation of Chlamydia trachomatis or Ureaplasma urealyticum from the synovial fluid of patients with Reiter's syndrome. *Vojnosanit Pregl* 2003;60(1):5–10.
5. Petrov A.V. Frequency of different infectious agents persistence in mononuclear leukocytes of blood and synovial fluid in patients with rheumatoid arthritis (in Ukrainian). *Lik Sprava* 2005;(5–6):28–32.
6. Butrimiene I., Ranceva J., Griskevicius A. Potential triggering infections of reactive arthritis. *Scand J Rheumatol* 2006;35(6):459–62.
7. Шубин С.В., Уримова М.М., Агабабова Э.Р. и др. Хламидийная инфекция при ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология* 2008;(1):17–24.
8. Braun J., Kingsley G., van der Heijde D., Sieper J. On the difficulties of establishing a consensus on the definition of and diagnostic investigations for reactive arthritis. Results and discussion of a questionnaire prepared for the 4th International Workshop on Reactive Arthritis, Berlin, Germany, July 3–6, 1999. *J Rheumatol* 2000;27:2185–92.
9. National Chlamydia Screening Programme Steering Group. New Frontiers – National Chlamydia Screening Programme Annual Report 2005/6. November 2006. Available at: http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1201767914747
10. Полешук Н.Н., Капитулец Н.Н., Рубаник Л.В. и др. Особенности обнаружения и механизмы персистенции возбудителя *Chlamydia trachomatis*. *Медицинские новости* 2003;(3):65–71.
11. Hay P.E., Ghaem-Maghami S. Chlamydia and non-gonococcal urethritis. *Rev Infect Dis* 1997;10:44–9.
12. Koopman W.S. Arthritis and Allied Conditions: a textbook of rheumatology. 15th Ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 1997.
13. Ruddy S., Harris E.D., Sledge C.B. et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 6th Ed. Philadelphia: Saunders Company, 2001.
14. Wilkinson N.Z., Kingsley G.N., Sieper J. et al. 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. *Arthritis Rheum* 1998;41(5):845–54.
15. Schumacher H.R., Gerard H.C., Arayssi T.K. et al. Lower prevalence of Chlamydia pneumoniae DNA compared with Chlamydia trachomatis DNA in synovial tissue of arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1999;42(9):1889–93.
16. Сорока Н.Ф., Варонько И.А. Особенности диагностики реактивных хламидиоиндуцированных артропатий. *Здравоохранение* 2007;(8):23–8.
17. Villeneuve E., St-Pierre A., Haraoui B. Interstitial pneumonitis associated with infliximab therapy. *J Rheumatol* 2006;33(6):1189–93.
18. Гучев И.А. Хламидийные инфекции. Возможности антибактериальной терапии. *Инфекции и антимикробная терапия* 2005;11(3):87–95.
19. Fan P., Dong F., Huang Y., Zhong G. Chlamydia pneumoniae secretion of a protease-like activity factor for degrading host cell transcription factors required for [correction of factors is required for] major histocompatibility complex antigen expression. *Infect Immun* 2002;70(1):345–9.
20. Morrison S.G., Morrison R.P. Resolution of secondary Chlamydia trachomatis genital tract infection in immune mice with depletion of both CD4+ and CD8+ T-cells. *Infect Immun* 2001;69(4):2643–9.
21. Bas S., Scieux C., Vischer T.L. Male sex predominance in Chlamydia trachomatis sexually acquired reactive arthritis: are women more protected by anti-chlamydia antibodies? *Ann Rheum Dis* 2001;60:605–11.