

ОБ ОСОБЕННОСТЯХ БОЛЕЗНИ РЕЙТЕРА, АССОЦИИРОВАННОЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ *S. TRACHOMATIS*

А.А. Свистунов, А.Л. Бакулев, О.В. Смирнова, Е.Г. Буланова

*Кафедра кожных и венерических болезней (зав. – проф. Н.А. Слесаренко)
Саратовского государственного медицинского университета*

Вопросы этиологии болезни Рейтера в настоящее время нельзя считать полностью решенными, о чем свидетельствует торпидность ее к стандартной терапии. Большинство исследователей придают *S. trachomatis* ключевое значение в развитии данного заболевания, указывая на преимущественно персистирующий характер инфекции. В качестве важных патогенетических звеньев рассматривают генетическую детерминированность иммунного ответа на инфицирование пациента этими микроорганизмами, нарушения иммунологической защиты в организме больных [8, 9]. В патогенезе болезни Рейтера установлена ключевая роль чрезмерной интенсификации свободнорадикального окисления, недостаточности системы клеточных биоантиоксидантов, прогрессирования эндогенного токсикоза, избыточного гидролиза азотистых соединений [1]. Вместе с тем другие аспекты этиологии и патогенеза при данном заболевании остаются недостаточно изученными. В современной литературе отсутствуют сведения о клинико-биохимических и иммунологических особенностях болезни Рейтера у лиц с различными вариантами урогенитальной хламидийной инфекции.

Целью исследования являлось установление взаимосвязи между вариантами *S. trachomatis*, выделенными из мочевого тракта у пациентов с болезнью Рейтера, и выраженностью клинико-биохимических и иммунологических сдвигов в организме пациентов.

Обследовано 70 пациентов мужского пола с болезнью Рейтера (средний возраст – $23,6 \pm 0,5$ года). Продолжительность заболевания составляла от 2–3 недель до 8 лет. В клинической картине болезни Рейтера доминировали поражения опорно-двигательного аппарата. Полиартриты диагностированы в 49 (70%) случаях, олигоартриты – в 16 (22,8%), моноартриты – в 5 (7,2%). Артралгии имели место у 18 (25,7%) пациентов, синовиты – у 36 (51,4%), синовиально-костные формы артритов – у 16 (22,9%). Патологический процесс в 55 (78,6%) случаях носил асим-

метричный характер. Низкая степень выраженности воспалительных явлений отмечалась в 24 (34,3%) наблюдениях, умеренная – в 28 (40%), высокая – в 18 (25,7%).

Конъюнктивит диагностировали у 47 (67,1%) больных, увеит – у 12 (17,1%), конъюнктивит в сочетании с кератитом – у 7 (10%). В 33 (47,1%) случаях заболевание сопровождалось разнообразными поражениями кожи и слизистых оболочек (по типу цирцинарных и ксеротических баланитов, кератодермий, псориазиформных эффоресценций, высыпаний по типу многоформной экссудативной эритемы). Группу контроля составляли 30 практически здоровых лиц мужского пола сопоставимого возраста.

Воспалительный процесс в мочеполовых органах у всех обследованных протекал по типу уретрита и простатита. В 5 (7,1%) случаях диагностировали интерстициальный везикулит, в одном (1,4%) – эпидидимит. *S. trachomatis* были обнаружены в урогенитальном тракте у всех пациентов.

Наряду со стандартными методами исследования мы определяли видоспецифические антитела Ig G к данному возбудителю в периферической крови методом ИФА с помощью тест-систем "ХламиБест IgG-стрип" (ЗАО "Вектор-Бест", г. Кольцово Новосибирской обл.), видоспецифический антиген *S. trachomatis* в соскобах из мочеиспускательного канала с помощью набора "Хламоносрин" (ЗАО "Ниармедик Плюс" при НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, г. Москва). Кроме того, изолировали *S. trachomatis* на культуре клеток Нер-2 с окрашиванием инфицированных клеток моноклональными антителами к видоспецифическому белку биомембран и в дальнейшем определяли "метаболический" вариант инфекционного агента по Т.А. Гасановой [4].

Концентрацию малонового диальдегида в кровяном русле устанавливали по методу М.С. Гончаренко, А.М. Лапшиновой [5]. Содержание гидроперекисей липидов (диеновых и триеновых конъюгат)

исследовали методом В.Б. Гаврилова [3], миелопероксидазы лейкоцитов – по Graham-Knoll [7], молекулы средней массы в сыворотке крови – по Н.И.Габриэлян и др. [2]. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) в сыворотке крови определяли по Ю.А.Гриневиц и А.Н. Алферовой [6], иммуноглобулины классов А, М, G (Ig A, Ig M, Ig G) в периферической крови – по G.Mancini et al. [10].

Полученные данные обрабатывали с помощью пакетов прикладных программ "Statgraphics®" (версия 5.1), "Med_Stat®" (версия 8) для IBM PC-совместимых компьютеров. Использовали параметрические (обобщенный t-критерий Стьюдента, коэффициент парной корреляции между различными показателями, дисперсионный анализ и множественные сравнения Шеффе для независимых выборок, парный t-критерий) и непараметрические (коэффициент ранговой корреляции Спирмена) математические критерии.

S. trachomatis в мочеполовом тракте у пациентов с болезнью Рейтера идентифицировали культурально в виде различных вариантов: метаболически активного (у 32,9%), со сниженным метаболизмом (у 28,6%), а также персистентного (у 38,5%). Установлено, что метаболическая активность *S. trachomatis* оказывала определенное влияние на ряд метаболических процессов в организме и показатели системы иммунитета. Исследования выраженности реакций свободнорадикального окисления у больных позволили констатировать усиление процессов перекисного окисления липидов в процессе угнетения метаболической активности *S. trachomatis*. Наиболее избыточная концентрация в сыворотке крови первичных продуктов липопероксидации – диеновых конъюгат – выявлена у пациентов, имевших персистентный вариант *S. trachomatis* – $1,81 \pm 0,16$ отн. ед. опт. пл. (у доноров – $0,92 \pm 0,06$ отн. ед. опт. пл.; $p < 0,01$). При сниженном уровне метаболической активности данного инфекционного агента уровень диеновых конъюгат в кровяном русле был меньшим ($1,70 \pm 0,09$ отн.ед.опт. пл.; $p < 0,01$). Наиболее низкие значения анализируемого показателя установлены в периферической крови у лиц с выделенным метаболически активным вариантом *S. trachomatis*, тем не менее значительно превышавшие результаты в группе доноров ($1,59 \pm 0,13$ отн. ед. опт. пл.; $p < 0,01$). Статистически значимыми оказались различия между концентрациями диеновых конъюгат в следующих группах больных:

с персистентным вариантом *S. trachomatis* и вариантом со сниженной метаболической активностью инфекционного агента ($p < 0,025$), с метаболически активным вариантом *S. trachomatis* и вариантом со сниженной метаболической активностью инфекционного агента ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция зарегистрирована при исследовании вторичных продуктов липопероксидации. Содержание малонового диальдегида у пациентов с болезнью Рейтера с различными метаболическими вариантами выделенной культуры *S. trachomatis* оказалось статистически достоверно выше значения данного показателя у здоровых лиц, однако наиболее высокие цифры были установлены при персистентном варианте идентифицированного инфекционного агента – $4,85 \pm 0,26$ мкмоль/л (в контроле – $3,52 \pm 0,14$ мкмоль/л; $p < 0,05$). При сравнении групп больных статистически значимые различия значений малонового диальдегида в сыворотке крови были установлены при персистентном варианте *S. trachomatis* и варианте с сниженной метаболической активностью инфекционного агента ($p < 0,05$). Избыточные концентрации триеновых конъюгат у больных с идентифицированными культурально *S. trachomatis* достоверно превышали результаты в группе доноров. Наиболее значительное увеличение уровня триеновых конъюгат зарегистрировано при метаболически активном варианте *S. trachomatis* – $1,27 \pm 0,09$ отн. ед. опт. пл. (в группе контроля – $0,64 \pm 0,03$; $p < 0,05$). Однако при сравнении содержания триеновых конъюгат в анализируемых группах пациентов между собой результаты оказались недостоверными ($p > 0,05$).

Установлены ранговые корреляции между метаболическим вариантом *S. trachomatis*, идентифицированным у лиц с болезнью Рейтера, и концентрацией первичных и вторичных продуктов липопероксидации – диеновых конъюгат ($r = +0,66$; $p < 0,05$) и малонового диальдегида ($r = +0,49$; $p < 0,05$). Усиление свободнорадикальных реакций в организме при болезни Рейтера наблюдалось на фоне угнетения метаболической активности *S. trachomatis*.

Активность церулоплазмينا в периферической крови у больных с метаболически активным вариантом *S. trachomatis* ($14,14 \pm 1,09$ мг%) была выше, чем у лиц со сниженным метаболизмом данного возбудителя ($13,47 \pm 1,43$ мг/дл; $p < 0,05$), оставаясь при этом значительно ниже зна-

чений в группе доноров ($19,76 \pm 0,70$ мг/дл; $p < 0,05$). Наиболее низкая ферментативная активность церулоплазмينا среди обследованных пациентов констатируется при персистентном варианте *S. trachomatis*, ассоциированном с болезнью Рейтера ($13,22 \pm 1,27$ мг/дл; $p < 0,05$).

Активность каталазы эритроцитов во всех группах пациентов с идентифицированной культурой *S. trachomatis* была значительно ниже, чем у здоровых, особенно у пациентов с персистентным вариантом *S. trachomatis* – $4,98 \pm 0,37$ МЕ· 10^4 /мл (у доноров – $8,81 \pm 0,72$ МЕ· 10^4 /мл; $p < 0,05$). Разница между значениями данного показателя в группах лиц со сниженным и нормальным метаболизмом *S. trachomatis* также была значимой (соответственно $5,80 \pm 0,44$ МЕ· 10^4 /мл и $6,11 \pm 0,42$ МЕ· 10^4 /мл; $p < 0,05$). Наконец, ферментативная активность миелопероксидазы лейкоцитов у больных в разных группах также была сниженной: при персистентном варианте *S. trachomatis* – $1,67 \pm 0,11$ ед. (в контроле – $2,34 \pm 0,03$ ед.; $p < 0,025$), при метаболически активном – $1,57 \pm 0,06$ ед. ($p < 0,025$), при сниженном – $1,59 \pm 0,08$ ед. ($p < 0,025$). Однако констатируемая нами разница ферментативной активности миелопероксидазы лейкоцитов в кровяном русле в группах больных с различной метаболической активностью *S. trachomatis* оказалась несущественной ($p > 0,05$).

Наиболее отчетливое повышение интегрального показателя токсичности, а именно молекул средней массы, в сравнении с таковыми у доноров зарегистрировано у лиц с персистентным вариантом инфицирования *S. trachomatis* – $0,342 \pm 0,011$ ед. (в группе контроля – $0,224 \pm 0,017$ ед.; $p < 0,05$), со сниженным метаболизмом – $0,318 \pm 0,015$ ед. ($p < 0,025$), с изолированным метаболически активным вариантом – $0,285 \pm 0,008$ ед., что однако превышало результаты в контроле ($p < 0,01$). При статистическом анализе установлены четкие различия в значениях молекул средней массы в следующих группах больных с *S. trachomatis* – со сниженным метаболизмом и персистентными вариантами ($p < 0,025$), со сниженным обменом веществ и метаболически активными вариантами ($p < 0,05$), с метаболически активными и, наоборот, с метаболически неактивными *S. trachomatis* ($p < 0,05$). Корреляция выявлена между метаболическими вариантами *S. trachomatis* и уровнями в сыворотке крови молекул средней молекуляр-

ной массы ($r = +0,57$; $p < 0,05$). По мере угнетения метаболической активности *S. trachomatis* в организме пациентов с болезнью Рейтера нарастали явления эндотоксикоза.

Концентрация ЦИК в сыворотке крови пациентов с болезнью Рейтера, у которых был выделен метаболически активный вариант *S. trachomatis*, составила $103,6 \pm 10,0$ усл. ед., превышая показатель в контроле ($34,9 \pm 3,4$ усл. ед.; $p < 0,005$), при идентифицированном варианте *S. trachomatis* со сниженным метаболизмом – $116,7 \pm 11,0$ усл. ед. ($p < 0,005$). Демонстративно избыточные значения количества иммунных комплексов, циркулирующих в кровяном русле, зарегистрированы в группе лиц с анализируемым заболеванием, ассоциированным с персистентным вариантом инфекции *S. trachomatis* в мочеполовом тракте – $127,3 \pm 12,0$ усл. ед. ($p < 0,025$). При сравнительном изучении содержания ЦИК у больных с различной метаболической активностью *S. trachomatis* различия данного показателя оказались значимыми в следующих группах: с персистентным вариантом *S. trachomatis* и вариантом со сниженной метаболической активностью инфекционного агента ($p < 0,01$), с метаболически активным вариантом *S. trachomatis* и вариантом со сниженной метаболической активностью инфекционного агента ($p < 0,05$). Установлена ранговая корреляция по Спирмену между количеством иммунных комплексов в периферической крови и метаболическими вариантами *S. trachomatis*, выделенными у пациентов с болезнью Рейтера из урогенитального тракта ($r = +0,50$; $p < 0,05$). При болезни Рейтера уровень ЦИК в кровяном русле увеличивается на фоне угнетения метаболической активности *S. trachomatis*.

Содержание иммуноглобулинов различных классов в сыворотке крови у лиц с анализируемой патологией существенно варьировало в зависимости от метаболического варианта *S. trachomatis*. Концентрация IgA в сыворотке больных с персистентными вариантами *S. trachomatis* достоверно превышала результат, полученный в контроле, более чем в 4 раза – $4,2 \pm 0,4$ г/л (у доноров – $0,95 \pm 0,07$ г/л; $p < 0,05$), со сниженным метаболизмом – $3,6 \pm 0,4$ г/л ($p < 0,05$), с метаболически активными вариантами – $3,6 \pm 0,3$ г/л ($p < 0,05$). Разница между количеством IgA в сыворотке крови у больных в анализируемых группах была достоверной ($p < 0,05$).

Существенное увеличение содержания Ig M было установлено у лиц с метаболически неактивными вариантами *C. trachomatis* ($3,5 \pm 0,4$ г/л) по сравнению со здоровыми лицами ($0,9 \pm 0,04$ г/л; $p < 0,05$) и группой больных, из мочевого тракта которых были выделены инфекционные агенты со сниженным метаболизмом ($3,1 \pm 0,4$ г/л; $p < 0,05$). Различия между количеством Ig M в группах пациентов с метаболически активными вариантами *C. trachomatis* ($3,4 \pm 0,4$ г/л) и сниженным обменом веществ не отличались достоверностью ($p > 0,05$).

Преобладание концентрации Ig G в кровяном русле в сравнении с физиологическими значениями обнаружилось у больных с идентифицированными персистентными вариантами *C. trachomatis* – $15,2 \pm 1,3$ г/л (в контроле – $9,2 \pm 0,7$ г/л; $p < 0,025$). При сниженном обмене веществ *C. trachomatis* у пациентов в сыворотке крови уровень Ig G был меньшим ($14,9 \pm 1,6$ г/л; $p < 0,025$). Наконец, в группе лиц с метаболически активными *C. trachomatis* в урогенитальном тракте данный показатель достоверно снижался, но не достигал величин нормы ($14,1 \pm 1,1$ г/л; $p < 0,025$). Различия по количеству Ig G в вышеуказанных группах пациентов с болезнью Рейтера были достоверно значимы ($p < 0,05$).

Традиционно, с микробиологической точки зрения, принято считать, что чем активнее метаболические процессы у патогенных микроорганизмов, тем тяжелее протекают инфекционно-воспалительные процессы в органах и тканях больного человека. Между тем результаты нашей работы свидетельствуют, что патохимические и иммунологические сдвиги в организме пациентов с болезнью Рейтера выражены в меньшей степени при выделении из урогенитального тракта метаболически активных *C. trachomatis*. Напротив, наиболее значительные нарушения гомеостаза наблюдались у больных с культурально идентифицируемыми метаболически неактивными *C. trachomatis*. Результаты исследования не позволяют считать окончательно решенным вопрос о механизмах влияния метаболической активности *C. trachomatis* на патохимические и иммунологические механизмы при болезни Рейтера. На сегодняшний день представляется обоснованным утверждение об опосредованном воздействии метаболических вариантов *C. trachomatis* на биохимические и иммунологические сдвиги у пациентов с этим заболеванием. Весьма воз-

можно, что персистирующие, резистентные к антибиотикам *C. trachomatis* сами по себе не способны вызвать столь выраженные нарушения гомеостаза. Однако цикл развития исследованных нами микроорганизмов определяет их способность вызывать длительное антигенное раздражение различных органов и систем организма, реактивироваться и запускать различные нарушения гомеостаза у пациентов, лежащие в основе развития болезни Рейтера. В этой связи полученные данные о влиянии метаболических вариантов *C. trachomatis* на клиническую выраженность болезни Рейтера целесообразно использовать для стратификации фармакотерапии у больных с данной патологией.

ВЫВОДЫ

1. Степень выраженности нарушений перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы, развитие эндогенного токсикоза и сдвиги гуморального звена системы иммунитета взаимосвязаны с биологической активностью метаболических вариантов *C. trachomatis*, выделенных из урогенитального тракта пациентов с болезнью Рейтера.
2. Отягощение сдвигов обмена веществ и иммунного статуса в организме у лиц, страдающих болезнью Рейтера, наблюдается по мере угнетения обменных процессов *C. trachomatis* и наиболее отчетливо выражено при персистентном варианте инфицирования *C. trachomatis*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакулев А.Л. Синдром эндогенной интоксикации при болезни Рейтера и оптимизация фармакотерапии: Автореф. дисс ... д-ра мед наук. – Саратов, 2003.
2. Габриэлян Н.И., Левицкий Э.Р., Дмитриев А.А. и др. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях: Методические рекомендации. – М., 1985.
3. Гаврилов В.Б. // Лаб. дело. – 1983. – № 3. – С. 33–36.
4. Гасанова Т.А. // Вестн. дерматол. – 2001. – № 1. – С. 11–15.
5. Гончаренко М.С., Лапшинова А.М. // Лаб. дело. – 1985. – № 1. – С. 60–61.
6. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. // Лаб. дело. – 1981. – № 8. – С. 493–496.
7. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М., 1987.
8. Gaston J.S.H. // Sex. Transm. Inf. – 2000. – Vol. 76. – P. 156–161.
9. Mabey D.C. // Pros. Meet. Eur. Soc. Chlam. Res. – Helsinki, 2000. – P. 157–160.
10. Mancini G., Carbonara A.O., Henemans J.F. // Immunochemistry. – 1963. – № 2. – P. 235.

Поступила 03.04.07.

ON THE PECULIARITIES OF REUTER DISEASE ASSOCIATED WITH METABOLIC TYPES OF CHLAMYDIA TRACHOMATIS
A.A.Svistunov, A.A.Bakulev, O.V.Smirnova,
E.G.Bulanova

S u m m a r y

An interrelation between metabolic types of *C. trachomatis* isolated from the genitourinary tract of patients with Reuter's disease and the intensity of clinical, biochemical and immunological shifts within the organism was established. It was found that the

significance of disturbances of lipid peroxidation, the antioxidant system, development of endogenous toxicosis and shifts of the humoral immune system are interlinked with metabolic types of *C. trachomatis* isolated from the genitourinary tract of patients with Reuter's disease. The worsening of the shifts in metabolism and immune status in monitored patients took place along with inhibition of metabolic processes in *C. trachomatis* and was most clearly seen with the persistent type of the infective agent.

УДК 618. 2/. 7 + 618. 1] – 07 : 616/ 153/ 915 – 039 – 074

ДИАГНОСТИКА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ПРИ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Г.А. Альмяшева, С.Л. Пешев, Е.А. Клочкова, О.Н. Пешева, Л.П. Щукина

*Кафедра акушерства и гинекологии (зав. – проф. Л.П. Пешев)
Мордовского государственного университета*

Под термином "эндотоксикоз" принято понимать клинический синдром, возникающий в результате накопления в тканях и биологических жидкостях организма эндотоксинов и протекающий стадийно от начальной токсемии из первичного очага до эндогенной интоксикации различной выраженности на фоне полиорганной недостаточности.

Независимо от локализации очага эндотоксикоза, а при миоме – это матка, при угрожающем аборте – фетоплацентарный комплекс, при воспалительных процессах внутренних гениталий – матка с придатками и т. д., в организме активизируются закрепленные в филогенезе защитно-компенсаторные процессы дезинтоксикации. Маркерами активизации этих процессов считаются показатели резерва связывания альбуминов (РСА), перекисного окисления липидов (ПОЛ), индекса токсичности (ИТ), индекс детоксикации (ИДТ) – соотношение общих и свободных SH-групп в крови [4] и др. Однако остается недостаточно уточненной диагностическая значимость каждого из перечисленных показателей гомеостаза в акушерско-гинекологической клинике.

В связи с этим цель наших исследований заключалась в изучении динамики обозначенных индикаторов эндотоксикоза в процессе лечения наиболее частых видов акушерско-гинекологической патологии.

Для решения поставленной цели были обследованы 458 больных, в том числе 126 женщин с миомой матки, 112 пациенток с воспалением придатков матки, 107 беременных с угрожающим абортom на фоне отягощенного акушерско-гинекологическо-

го анамнеза, 113 беременных с хроническим тонзиллитом. Больные с миомой матки были в возрасте 38–57 лет, пациентки остальных групп – 18–39 лет. Показатели нормы были получены нами при обследовании группы сравнения – 40 соматически здоровых женщин-добровольцев, 20 из которых были беременными.

О степени эндогенной интоксикации судили по РСА и ИТ, вычисляемым по формулам: $РСА = ЭКА / ОКА$, $ИТ = ОКА / ЭКА \cdot A-1$, где ОКА – общая концентрация альбумина, ЭКА – эффективная концентрация альбуминов [2]. ОКА и ЭКА определяли в сыворотке крови флюоресцентным методом на анализаторе АКЛ-01 "Зонд" с использованием стандартного набора реактивов "Зонд-Альбумин" (Москва). Результаты выражали в усл. ед.

Интенсивность мембранных реакций ПОЛ оценивали по содержанию вторичного продукта окисления – малонового диальдегида (МДА) отдельно в плазме и в эритроцитах [3]. Активность антиоксидантной защиты организма изучали по содержанию в крови ключевого фермента этого процесса – каталазы [1]. Универсальным индикатором внутриклеточной интоксикации служили показатели общих тиоловых групп и их белковосвязанной фракции, по соотношению которых вычисляли ИДТ в усл. ед. [4]. Обследование больных проводили в динамике до лечения, на 3, 5-е сутки стандартной для каждого вида патологии терапии и перед выпиской из стационара. Полученные материалы статистически обработаны с использованием компьютерных прикладных программ.

Результаты исследований показали, что