

Mikoplazminė infekcija ligoniams, sergantiems reaktyviuoju artritu ir seronegatyviosiomis spondiloartropatijomis

Irena Butrimienė^{1,2}, Jelena Ranceva¹, Algimantas Griškevičius³

¹Vilniaus universiteto Eksperimentinės ir klinikinės medicinos institutas,

²Vilniaus Universiteto Reumatologijos, gerontologijos ir dermatovenerologijos klinika,

³AIDS centro laboratorija

Raktažodžiai: reaktyvusis artritas, nediferencijuota spondiloartropatija, mikoplazminė infekcija.

Santrauka. Ištyrus 150 reaktyviuoju artritu arba nediferencijuotomis spondiloartropatijomis sergančių ligonių urogenitalinį kanalą, nustatyta, kad, dviem trečdaliams ligonių, sergančių šiomis ligomis, būna ir uždegimas (vyrams dažniausiai uretritas, moterims – endocervicitas). *Ureaplasma urealyticum* randama dažniau kaip kas ketvirtam, o *Mycoplasma hominis*, taip pat šių dviejų mikrobu derinys – kas dešimtam ligoniui. Mikoplazminė infekcija ligoniams, sergantiems reaktyviuoju artritu arba nediferencijuota spondiloartropatija, nustatyta vienodai dažnai, nors dažniau ši infekcija randama moterims.

Įvadas

Mikoplazmos užima tarpinę vietą tarp virusų ir bakterijų. Nuo virusų jos skiriasi tuo, kad gali augti terpėse, turi DNR ir RNR, yra jautrios kai kuriems antibakteriniams preparatams. Mikoplazmos – tai mikroorganizmai, turintys mažiausią genomą (apie 500–1000 genų). Skirtingai nuo kitų prokariotų mikoplazmos neturi ląstelės sienos, vietoje jos yra trijų sluoksnių membrana. Jos priklauso *Mollicutes* (*mollis* – „minkštas“, *cuttis* – „oda“) klasei. Laboratorijose mikoplazmos sunkiai išauginamos, nes jų augimui reikia specifinių medžiagų. Kai kurių rūšių mikoplazmų augimui reikalingas cholesterolis, ureaplazmoms – šlapalas. Mikoplazmos bei ureaplazmos gali persistuoti kvėpavimo takuose bei urogenitaliniame kanale, lengvai prasiskverbti į virusų ir bakterijų pažeistus audinius (1). Įrodyta, kad mikoplazmos ir ureaplazmos gali plisti lytiškai, jos neretai sukelia negonokokinį uretritą, epididimitą, endocervicitą, lėtinį prostatitą, uždegimines dubens ligas (2, 3). Manoma, kad *Mycoplasma hominis* gali sukelti choreoamnionitą, nulemti lėtesnį vaisiaus augimą, jo meningoencefalitą (4). Mikoplazmos gali sukelti įvairių organų sepsinių komplikacijų, ypač ligoniams, kuriems yra hipogamaglobulinemija (5). Su *Ureaplasma urealyticum* siejamas ir nevaisingumas (6). Medicinos literatūroje aprašyta galima mikoplazmų įtaka refleksinės simpatinės distrofijos sindromui atsirasti (7) bei ryšys su kitomis reumatinėmis ligomis (8–12). *Mycoplasma fermentans*

artritogeniškumas įrodytas eksperimentiniame modelyje su triušiais (13). Apie mikoplazmų įtaką seronegatyviosioms spondiloartropatijoms rašoma pavieniuose moksliniuose straipsniuose (14).

Seronegatyviųjų spondiloartropatijų grupei priklauso ankilozinis spondilitas, psoriazinė ir enteropatinė artropatija bei reaktyvusis artritas (ReA). Kai kurie autoriai šiai grupei priskiria kai kurias lėtinio juvenilinio artrito formas bei kitas ligas (15). Kartais neužtenka kriterijų konkrečiai spondiloartropatijai nustatyti – tokiu atveju diagnozuojama nediferencijuota spondiloartropatija (NspA). Seronegatyviosios spondiloartropatijos neretai siejamos su infekcija. Ypač svarbi infekcijos reikšmė ReA. Visuotinai pripažinta, kad *Chlamydia trachomatis* yra dažniausias urogenitalinės kilmės ReA sukėlėjas. Pasaulinėje medicinos literatūroje jau pasirodė mokslinių straipsnių, kur rašoma apie *Ureaplasma urealyticum* kaip apie galimą ReA sukėlėją (16, 17).

Ligoniams, sergantiems ReA, ypač svarbu laiku identifikuoti ir gydyti infekcijos židinius (18). Nepaisant kontraversiškų duomenų apie antibiotikoterapijos įtaką ReA eigai (19–22), įrodyta, kad infekcijos židinių gydymas antibiotikais neleidžia ReA paūmėti (23).

Šio tyrimo tikslas – nustatyti mikoplazminę infekciją kaip galimą urogenitalinės kilmės ReA priežastį ligoniams, sergantiems ReA ir NspA. Į studiją įtraukėme pacientus, sergančius ReA, kuriems be aukščiau išvardytų ReA požymių, iki susergant artritu, mėnesio laiko

tarpiu buvo urogenitalinės sistemos pažeidimo simptomų; nustatydami NspA, rėmėmės ESSG kriterijais (15).

Tirtųjų kontingentas ir tyrimo metodai

Ištirta 150 ligonių (65 – sergantys ReA, 85 – NspA), gydytų Vilniaus universitetinės ligoninės Reumatologijos skyriuje. Lietuvos AIDS centro laboratorijoje ligoniams buvo atliekamas specialus tyrimas dėl urogenitalinės infekcijos: tepinėliai iš šlaplės arba (ir) gimdos kaklelio (vertintas leukocitų, epitelio ląstelių skaičius, mikroflora, trichomonų, gonokokų, grybelių, gardnerelių, gleivių buvimas), pasėliai dėl ureaplazmų, mikoplazmų (*Mycoplasma Duo*, Biorad).

Duomenys įrašyti į „Statistica 6.0“ statistinį paketą. Skirtumas tarp požymių grupėse apskaičiuotas naudojant chi kvadrato (χ^2) metodą, o skirtumas tarp tolydžių dydžių grupėse vertintas naudojant Stjudento (t) kriterijų nepriklausomiems dydžiams. Skirtumas buvo reikšmingas, kai $p < 0,05$.

Rezultatai

ReA grupėje daugumą sudarė moterys (69,2 proc.), NspA – vyrų ir moterų santykis panašus (vyrų – 50,6

proc., moterų – 49,4 proc.). Amžiaus vidurkis ReA grupės tiriamųjų – $38 \pm 11,6$ metų, NspA grupės – $33 \pm 9,7$, pagal ligos trukmę ($118,6 \pm 20,75$ dienų – ReA, $119,2 \pm 27,69$ dienų – NspA) grupės beveik nesiskyrė.

Urogenitalinės sistemos uždegimas vienodai dažnai nustatytas ligoniams, sergantiems ReA – 45 iš 65 (69,2 proc.) ir NspA – 60 iš 85 (70,6 proc.). Abiejų grupių vyrams dažniausiai buvo diagnozuotas uretritas (ReA grupėje – 80 proc., NspA – 65 proc.), moterims – endocervicitas (ReA grupėje – 48,9 proc., NspA – 54,8 proc.). 8,9 proc. ReA ir 9,5 proc. NspA grupės ligonių nustatytas mišrus uždegimas (1 lentelė).

Ureaplasma urealyticum rasta 39 (26 proc.), *Mycoplasma hominis* – 14 (9,33 proc.), o šių dviejų mikrobų derinys – 14 (9,33 proc.) iš 150 ištirtų ligonių. Atskirai išanalizavome atskirų mikroorganizmų radimo dažnį ligoniams, sergantiems ReA ir NspA (2 lentelė). Mikoplazminė infekcija (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* arba šių mikroorganizmų derinys) nustatyta 31 (47,69 proc.) iš 65 sergančiųjų ReA ir 36 (42,35 proc.) iš 85 sergančiųjų NspA. Mikoplazminė infekcija rasta 47 (54,02 proc.) iš 87 ištirtų moterų ir 20 (31,71 proc.) iš 63 ištirtų vyrų.

1 lentelė. Urogenitalinės sistemos pažeidimo dažnis ligoniams, sergantiems ReA ir NspA

Liga	Lytis	Simptomai				Uždegiminių požymių nerasta
		uretritas	endocervicitas	vaginitas	uretritas, endocervicitas, vaginitas	
ReA	vyrų, n=20 (proc.)	16 (80)	–	–	–	4 (20,0)
	moterų, n=45 (proc.)	1 (2,2)	22 (48,9)	2 (4,4)	4 (8,9)	16 (35,6)
NspA	vyrų, n=43 (proc.)	28 (65,1)	–	–	–	15 (34,9)
	moterų, n=42 (proc.)	–	23 (54,8)	5 (11,9)	4 (9,5)	10 (23,8)

2 lentelė. Mikroorganizmų radimo dažnis ligoniams, sergantiems ReA ir NspA

Liga	Lytis	Mikroorganizmas			<i>Ureaplasma urealyticum</i> ir <i>Mycoplasma hominis</i> nerasta
		<i>Ureaplasma urealyticum</i>	<i>Mycoplasma hominis</i>	mišri infekcija (<i>Ureaplasma urealyticum</i> ir <i>Mycoplasma hominis</i>)	
ReA	vyrų, n=20 (proc.)	4 (20,0)	2 (10,0)	1 (5,0)	13 (65)
	moterų, n=45 (proc.)	10 (22,22)	5 (11,11)	9 (20,0)	21 (46,67)
	bendrai grupėje, n=65 (proc.)	14 (21,54)	7 (10,77)	10 (15,38)	34 (52,31)
NspA	Vyrų, n=43 (proc.)	10 (23,26)	2 (4,65)	1 (2,33)	30 (69,77)
	moterų, n=42 (proc.)	15 (35,71)	5 (11,11)	3 (7,14)	19 (45,24)
	bendrai grupėje, n=85 (proc.)	25 (29,41)	7 (10,77)	4 (4,71)	49 (57,65)

Rezultatų aptarimas

Šio tyrimo duomenimis, urogenitalinės sistemos uždegimas (vyrams – uretritis, moterims – endocervicitas) vienodai dažnai nustatytas tiek ligoniams, sergantiems ReA, tiek ir NspA. Nustatėme, kad *Ureaplasma urealyticum* randama dažniau kaip kas ketvirtam, o *Mycoplasma hominis* ar šių mikrobų derinys – kas dešimtam sergančiajam ReA arba NspA. Mikoplazminės infekcijos radimas abiejų ligų atvejais pasitaikė vienodai dažnai. Dažniau ši infekcija nustatyta moterims.

Medicinos literatūroje kaip pagrindinė urogenitalinės kilmės ReA priežastis nurodoma *Chlamydia trachomatis*, tą patvirtina ir anksčiau mūsų atliktų tyrimų duomenys (24). Mūsų stebėtiems ligoniams, ypač sergantiems NspA, labai dažnai buvo randama mikoplazminė infekcija, dažniausiai – *Ureaplasma urealyticum*. Žinoma, teigti, kad šis mikroorganizmas sukėlė ReA ar NspA negalima, tačiau tai, kad *Ureaplasma urealyticum* gali būti potencialus ReA sukėlėjas, pastebi ne vienas autorius (8, 16, 17), taip pat keliamas klausimas, ar antibiogramos duomenimis grindžiamas gydymas galėtų būti veiksmingas gydant lėtinį monoartritą (25).

Kaip jau minėjome anksčiau (24), atliktų tyrimų, skirtų urogenitalinės sistemos infekciniams sukėlėjams nustatyti, sergantiems ReA ir NspA, duomenys tie-

siogiai neįrodo, kad šie mikroorganizmai yra artrito sukėlėjai. Ekspertai sutaria, kad net mikroorganizmo antigeninių struktūrų radimas sinovijoje nėra įrodymas, kad konkretus mikroorganizmas sukėlė artritą (8, 26), tačiau dauguma teigia, kad infekcijos gydymas, kuris tikriausiai nekeičia ūminio ReA eigos, yra būtinas ne tik epidemiologiškai, bet ir paūmėjimų prevencijai (18, 20, 23, 24).

Norėdami drąsiai teigti, kad mikoplazminė infekcija ligoniams, sergantiems ReA ir NspA, pasitaiko žymiai dažniau negu sveikiems, turime ištirti atitinkamą kontrolinę grupę. Toks tyrimas jau planuojamas.

Išvados

1. Urogenitalinės sistemos uždegimas ligoniams, sergantiems reaktyviuoju artritu arba nediferencijuotomis spondiloartropatijomis (vyrams dažniausiai pasireiškiantis uretritu, moterims – endocervicitu) nustatomas beveik dviem trečdaliams ligonių.

2. *Ureaplasma urealyticum* randama dažniau kaip kas ketvirtam, *Mycoplasma hominis*, taip pat šių dviejų mikrobų derinys – kas dešimtam, sergančiajam reaktyviuoju artritu arba nediferencijuota spondiloartropatija.

3. Mikoplazminė infekcija ligoniams, sergantiems reaktyviuoju artritu arba nediferencijuota spondiloartropatija, nustatyta vienodai dažnai, tačiau dažniau ši infekcija nustatyta moterims negu vyrams.

Mycoplasmal infection in patients with reactive arthritis and seronegative spondyloarthropathies

Irena Butrimienė^{1,2}, Jelena Ranceva¹, Algimantas Griškevičius³

¹Institute of Experimental and Clinical Medicine, Vilnius University, ²Clinic of Rheumatology, Gerontology and Dermatovenerology, Vilnius University, ³AIDS Central laboratory, Lithuania

Key words: reactive arthritis, undifferentiated spondyloarthropathies, mycoplasmal infection.

Summary. After investigation of 150 patients with reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthropathies, inflammation signs of urogenital tract (urethritis in men and endocervicitis in women) were found in about 2/3 of patients. In those patients with reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthropathies *Ureaplasma urealyticum* was found in more than 1/4 of patients, *Mycoplasma hominis* – in 1/10 of patients, and both microbes appeared in 1/10 of patients. Micoplasmal infection occurred in equal frequency in patients with reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthropathies with a tendency to appear more in women than in men.

Correspondence to I. Butrimienė, Clinic of Rheumatology, Gerontology and Dermatovenerology, Vilnius University, Santariškių 2, 2021 Vilnius. E-mail: laf@takas.lt.

Literatūra

1. Razin SD, Yogev D, Naot Y. Molecular biology and pathogenicity of micoplasmas. Microbiol Mol Biol Rev 1998; 62:1094-156.
2. Krieger JN, Riley MC, Roberts MC, Berger RE. Procaryotic DNA sequences in patients with chronic idiopathic prostatitis. J Clin Microbiol 1996;34:3120-8.

3. Potts JM, Ward AM, Rackley RR. Association of chronic urinary symptoms in women and *Ureaplasma urealyticum*. *Urology* 2000;55(4):486-9.
4. Alonso-Vega C, Wauters N, Vermeylen D, Muller MF, Serruys E. A fatal case of *Mycoplasma hominis* meningoencephalitis in a full-term newborn. *J Clin Microbiol* 1997;35:286-7.
5. Forgacs P, Kundsin RB, Margles SW, Silverman ML, Perkins RE. A case of *Ureaplasma urealyticum* septic in a patients with hypogammaglobulinemia. *Clin Infect Dis* 1993;16(2):293-4.
6. Potts JM, Sharma R, Pasqualotto F, Nelson D, Hall G, Agarwal A. Association of *Ureaplasma urealyticum* with abnormal reactive oxygen species levels and absence of leukocytospermia. *J Urol* 2000;166(6):1775-8.
7. Palazzi C, D'Amico E, Izzo F, Pace-Palitti V, Petricca A. *Ureaplasma urealyticum* as a possible cause of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Scand J Rheumatol* 2002;31(2):97-9.
8. Poggio TV, Orlando N, Galanternik L, Grinstein S. Microbiology of acute arthropathies among children in Argentina: *Mycoplasma pneumoniae* and *hominis* and *ureaplasma urealyticum*. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(4):304-8.
9. Schaefferbeke T, Gilroy CB, Bebear C, Dehais J, Taylor-Robinson D. *Mycoplasma fermentans*, but not *mycoplasma penetrans*, detected by PCR assays in synovium from patients with rheumatoid arthritis and other rheumatic disorders. *J Clin Pathol* 1996;49:824-8.
10. Haier J, Nasralla M, Franco R, Nicholson G. Detection of mycoplasmal infection in blood of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1999;38:504-9.
11. Johnson S, Pitcher D. Distribution of 5 nucleotidase on *Mycoplasma* species associated with arthritis. *FEMS Microbiol letters* 2000;192:59-65.
12. Horowitz S, Evinson B, Borer A, Horovitz J. *Mycoplasma fermentans* in rheumatoid arthritis and other inflammatory arthritides. *J Rheumatol* 2000;27:2743-53.
13. Rivera A, Yanez A, Leon-Tello G, Gill C, Giono S, Barba E, et al. Experimental arthritis induced by clinical *Mycoplasma fermentans* isolate. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2002;3(15):1471-2474.
14. Lange U, Berliner M, Weidner W, Schiefer HG, Schmidt KL, Federli K. Ankylosing spondylitis and urogenital infection: diagnosis of urologic and correlation with rheumatologic finding. *Z Rheumatol* 1996;55(4):249-55.
15. Calin A, Taurog J. *Spondylarthritides*. New York: Oxford Univ Pr; 1998. p.1-347.
16. Meignan F. *Ureaplasma urealyticum* is an underrecognized cause of reactive arthritis. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64(10):595-6.
17. Vittecoq O, Schaefferbeke T, Favre S, Daragon A, Biga N, Cambon-Michot C, Bebear C, Le Loet X. Molecular diagnosis of *ureaplasma urealyticum* in an immunocompetent patients with destructive polyarthritis. *Arthritis Rheum* 1997;40(11):2084-9.
18. Bardin T, Enel C, Cornelis F, Salski C, Jorgensen C, Ward R, et al. Antibiotic treatment of venereal disease and Reiter's syndrome in a Greenland population. *Arthritis Rheum* 1992;35:190-4.
19. Smieja M, MacPherson DW, Kean W, Schmuck ML, Goldsmith CH, Buchanan W, et al. Randomized, blinded, placebo controlled trial of doxycycline for chronic seronegative arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001;60(12):1088-94.
20. Toivanen A. Bacteria – Triggered reactive arthritis: implications for antibacterial treatment. *Drugs* 2001;61(3):343-51.
21. Yli-Kertula T, Luukkainen R, Yli-Kertula U, Mottonen T, Hakola M, Korpela M, et al. A Effect of a three month course of ciprofloxacin on the outcome of reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000;59(7):565-70.
22. Lauhio A, Leirisalo-Repo M, Lahdevirta J, et al. Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to chlamydia arthritis. *Arthritis Rheum* 1991;34:6-14.
23. Leirisalo-Repo M. Therapeutic aspects of spondyloarthropathies. *Scand J Rheumatol* 1998;27(5):323-8.
24. Butrimienė I, Ranceva J, Griškevičius A, Trečiokas A, Skaržinskienė S, Karmonienė D. Urogenitalinės sistemos infekcinių agentų tyrimai sergantiems reaktyviuoju artritu ir nediferencijuotomis spondiloartropatijomis. (Investigation of infection agents of urogenital tract in patients with reactive arthritis and undifferentiated spondyloarthropathies.) *Medicinos teorija ir praktika* 2003;3:152-4.
25. Palazzi C, D'Amico E, D'Agostino L, Alleva G, Neva MG, Pace-Palitti V, Petricca A. Antibigram-driven anti-microbial treatment for *ureaplasma urealyticum* genitourinary infection can be effective against chronic monoarthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(2):230-1.
26. Schaefferbeke T, Vernhes JP, Lequen L, Barnwarth B, Bebear C, Dehais J. *Mycoplasmas* and arthritis. *Rev Rhum* 1997;64:120-2.

Straipsnis gautas 2003 03 21, priimtas 2003 05 22

Received 21 March 2003, accepted 22 May 2003