

УДК 616.2–022.7:579.882/887]–06:616.127–005.4]–078.33

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ТИТРОВ АНТИТЕЛ
К *CHLAMIDOPHILA PNEUMONIAE* И *MYCOPLASMA PNEUMONIAE*
И МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ
РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ НАЛИЧИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
И ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

А. Г. Валеева

Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия

**RESULTS OF STUDYING *CHLAMIDOPHILA PNEUMONIAE*
AND *MYCOPLASMA PNEUMONIAE* ANTIBODY TITERS
AND INFLAMMATORY MARKERS IN PATIENTS WITH CHRONIC
RESPIRATORY DISEASES DEPENDING ON PRESENCE OF ISCHEMIC
HEART DISEASE AND CARDIOVASCULAR DISEASES RISK FACTORS**

A. G. Valeeva

Perm State Academy of Medicine named after Academician E. A. Wagner, Perm, Russian Federation

Цель. Изучить концентрации маркеров воспаления и антител к *Chlamidophila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* в сыворотке крови у больных хроническими респираторными заболеваниями (ХРЗ) в зависимости от наличия ишемической болезни сердца (ИБС) и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Материалы и методы. Обследовано 58 больных, имеющих ХРЗ. 1-ю группу составили 20 пациентов, имеющие ХРЗ в сочетании с ИБС, 2-ю – 38 пациентов с ХРЗ, не имеющие ИБС. В сыворотке крови определяли антитела (Ig A и Ig G) к *Chlamidophila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* и концентрацию маркеров воспаления.

Результаты. Выявлена высокая частота положительных титров антител к *Chlamidophila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* в обеих группах. Коэффициент соотношения оптической плотности более 1,1 в 1-й группе обнаружен у 16 (80%) человек, во 2-й – у 25 (66%). В обеих группах были увеличены концентрации С-реактивного белка. В 1-й группе увеличена концентрация ИЛ-6 (средняя величина 7,2±9,04) и ИФН-γ (13,6±5,19), во второй – концентрация ИЛ-4 (10,4±8,68).

Выводы. Антитела к *Chlamidophila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* встречаются одинаково часто как у больных ХРЗ с сопутствующей ИБС, так и у пациентов без таковой. Выявлены различия между двумя группами по содержанию ИЛ-6, ИФН-γ и ИЛ-4.

Ключевые слова. *Chlamidophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, маркеры воспаления, ишемическая болезнь сердца.

© Валеева А. Г., 2013

e-mail: aliavaleeva@yandex.ru

тел. 8 905 864 13 87

[Валеева А. Г. – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней].

Aim. To study the blood serum inflammatory markers and *Chlamidophila pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* antibody titer concentrations in patients with chronic respiratory diseases (CRD) depending on presence of ischemic heart diseases (IHD) and risk factors of cardiovascular diseases.

Materials and methods. 58 patients with CRD were examined. Group 1 included 20 patients with CRD associated with IHD, group 2 – 38 CRD patients without IHD. Blood serum *Chlamidophila pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* antibodies (Ig A and Ig G) as well as inflammatory marker concentrations were determined.

Results. High rate of positive *Chlamidophila pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* antibody titers was revealed in both groups. Optical density ratio coefficient $> 1,1$ was detected in 16 persons (80%) of group 1 and in 25 persons (66%) of group 2. In both groups, CRP concentrations were increased. In group 1, rise in IL-6 (mean value $7,2 \pm 9,04$) and IFN- γ ($13,6 \pm 5,19$) concentrations was observed, in group 2 – rise in IL-4 ($10,4 \pm 8,68$) concentration was fixed.

Conclusion. *Chlamidophila pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* antibodies occur equally frequently both in patients with associated CRD and IHD and CRD patients without IHD. Differences between two groups in IL-6, INF- γ and IL-4 content were found.

Key words. *Chlamidophila pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, inflammatory markers, ischemic heart disease.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания сердечно-сосудистой системы, связанные с атеросклерозом, – лидирующая причина инвалидизации и смертности населения в развитых странах. Основным среди таких заболеваний является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. На протяжении нескольких десятилетий атеросклероз активно изучается с позиций воспалительной теории. Начиная с 1988 г. в мире проведено более 30 эпидемиологических исследований, посвященных выявлению этиологического агента в развитии атеросклероза. В ряде исследований доказано, что персистенция *Chlamidophila pneumoniae* является фактором риска ИБС [3]. Также результаты исследований указывают на корреляцию между величиной концентрации серологических маркеров хламидийной инфекции (иммуноглобулинов, иммунных комплексов) и развитием атеросклеротического поражения сосудов. При ангиографически подтвержденной ИБС, ассоциированной с серологическими маркерами хронической инфекции, вызванной *Chlamidophila pneumoniae*, выявлен 2-кратный риск развития ИБС у лиц с сероположительной реакцией к *Chlamidophila pneumoniae*. Установлена высокая частота пер-

систирования *Chlamidophila pneumoniae* в верхних отделах респираторного тракта у пациентов с ИБС [7]. Однако не совсем понятным остается, служит ли *Chlamidophila pneumoniae*-ассоциированная инфекция, реинфекция или персистенция возбудителя толчком к развитию болезни. Известно, что *Chlamidophila pneumoniae*-ассоциированная инфекция может воздействовать на липидный обмен. В отдельных работах показана возможная связь между атерогенным липидным профилем и наличием специфических антител к *Chlamidophila pneumoniae*. Возможно, изменения в липидном профиле могут лежать в основе связи *Chlamidophila pneumoniae* с ИБС [8]. Кроме того, существуют данные, что хламидия и эндотоксин, содержащийся в ее оболочке, стимулируют образование фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), блокирующего активность липопротеинлипазы, что влечет изменения в концентрации жиров в крови [4, 6, 9]. *Chlamidophila pneumoniae* – потенциальный индуктор цитокинов. *In vitro* на клеточных культурах *Chlamidophila pneumoniae* стимулирует продукцию β -интерлейкина-1 (ИЛ-1 β), интерферона- γ (ИНФ- γ) и ФНО- α , а также интерлейкина-8 (ИЛ-8) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) [5, 7]. Установлено, что антимикробный ответ медиаторов не может уничто-

жить возбудителя и задержать его репликацию, но может усилить местный воспалительный ответ на *Chlamidophila pneumoniae* [10].

Исследования различных авторов показывают, что колонизация *Chlamidophila pneumoniae* стенок артерии при хроническом инфекционном процессе приводит к дисфункции и нарушению целостности эндотелия, запуская каскад воспалительных реакций и способствуя развитию атеросклеротического процесса.

Цель исследования – изучить концентрацию маркеров воспаления и антител к *Chlamidophila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* в сыворотке крови у больных хроническими респираторными заболеваниями (ХРЗ) в зависимости от наличия ИБС и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 58 человек, состоящих на диспансерном наблюдении, в возрасте от 25 до 67 лет (средний возраст 46 лет), из них 32 (55%) женщины и 26 (45%) мужчин. Все пациенты были обследованы на наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, выполнена электрокардиография, проанализированы амбулаторные карты. Из числа обследованных были сформированы две группы: 1-я – пациенты с ХРЗ в сочетании с ИБС (стенокардия напряжения II функционального класса (ФК)) и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний ($n=20$), 2-я – больные ХРЗ, не имеющие ИБС и высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний ($n=38$). Средний возраст пациентов в группе с сочетанной ИБС составил 51 год (от 35 до 67 лет), в группе без ИБС – 43,5 г. (от 25 до 62 лет).

Критерии исключения: онкологические заболевания, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, изменение функции

щитовидной железы, тяжелые нарушения ритма, пороки сердца, миокардиты, кардиомиопатии, сердечная недостаточность выше I функционального класса по классификации New York Heart Association (NYHA), острые воспалительные заболевания, оперативные вмешательства в последние 3 месяца, цирроз печени.

В 1-й группе 14 (70%) пациентов из 20 страдали артериальной гипертензией II стадии, 3 (15%) – артериальной гипертензией III стадии. Все обследованные в этой группе имели хроническую сердечную недостаточность I функционального класса согласно классификации NYHA.

Для определения ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ и ФНО- α использовали тест-системы фирмы Bender Medsystems (Австрия), IgA и IgG-антител к *Chlamidophila pneumoniae* и к *Mycoplasma pneumoniae* – Savyon Diagnostics (Израиль), С-реактивного белка (СРБ) – DRG (Германия).

В сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли антитела (IgA и IgG) к *Chlamidophila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, а также концентрации СРБ, ФНО- α , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИФН- γ .

Результаты анализов на *Chlamidophila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* оценивали путем расчёта коэффициента соотношения оптической плотности. Согласно инструкции к набору при значении более 1,1 тест считался положительным.

В 1-й группе тест оказался положительным у 16 (80%) человек, во 2-й – у 25 (66%).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ «Statistica 8.0». Количественные признаки представлены средней арифметической и средним квадратическим отклонением ($M \pm \sigma$). Статистически значимыми различия показателей считались при $p < 0,05$. Вид распределения исследуемых параметров определяли с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В группе больных ХРЗ с сочетанной ИБС выявлены антитела класса IgA к *Chlamidophila pneumoniae* у 6 (37,5%) человек, IgG – у 13 (81%), антитела класса IgA к *Mycoplasma pneumoniae* – у 4 (25%), IgG – у 10 (62,5%) в диагностически значимом титре. В группе пациентов с ХРЗ IgA-позитивными к *Chlamidophila pneumoniae* были 8 (32%) человек, IgG-позитивными – 18 (72%), антитела классов IgA и IgG к *Mycoplasma pneumoniae* обнаружены у 11 (44%) и 17 (68%) пациентов соответственно.

В обеих группах выявлено достоверное увеличение концентрации СРБ. В первой группе средняя величина СРБ составила $5,4 \pm 3,64$ мг/дл, во второй – $4,1 \pm 1,15$ мг/дл ($p < 0,05$). В 1-й группе зафиксированы достоверно более высокие концентрации ИЛ-6, ИФН- γ и снижение концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови по отношению к средним значениям, полученным во 2-й группе. Достоверных различий в двух группах по средним концентрациям ИЛ-8 и ФНО- α выявлено не было. Содержание ФНО- α и ИЛ-8 находилось в пределах референсных значений популяции здоровых лиц (таблица).

Значения показателей маркеров воспаления у пациентов двух групп

Показатель	1-я группа (n=20)	2-я группа (n=38)	P ₁₋₂
СРБ, мг/дл	5,4±3,64	4,1±1,15	0,0438*
ФНО- α , пг/мл	2,55±2,25	2,09±4,12	0,6451
ИФН- γ , пг/мл	13, 6±5,19	9,35±8,27	0,0414*
ИЛ-4, пг/мл	4,1±6,17	10,4±8,68	0,0056*
ИЛ-6, пг/мл	7,2±9,04	3,7±2,07	0,0025*
ИЛ-8, пг/мл	9,1±12,36	8,9±14,21	0,9578

Примечание: * – статистически значимые различия показателей в сравниваемых группах.

Кроме того, в 1-й группе выявлено диагностически значимое повышение титра антител классов IgA и IgG как к *Chlamidophila pneumoniae*, так и к *Mycoplasma pneumoniae*. При этом наблюдалось увеличение концен-

трации ИЛ-6 и ИФН- γ . Полученные данные согласуются с результатами ряда авторов [2].

У пациентов 2-й группы концентрация ИЛ-4 оказалась выше, чем в группе больных ХРЗ без ИБС.

Учитывая тот факт, что ИФН- γ , являясь провоспалительным цитокином, продуцируется Т-хелперами 1-го типа, а ИЛ-4 – Т-хелперами 2-го типа и относится к противоспалительным факторам, можно предположить, что существуют различия в механизмах иммунопатогенеза заболеваний дыхательной и сердечно-сосудистой систем. При этом инициатором воспалительного процесса может быть один и тот же этиологический фактор – *Chlamidophila pneumoniae* и/или *Mycoplasma pneumoniae*.

Учитывая внутриклеточный образ жизни *Chlamidophila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*, а также высокие токсигенные и антигенные потенциалы этих возбудителей, можно предположить значительную роль хламидийной и микоплазменной инфекции в этиопатогенезе воспалительной патологии не только дыхательных путей, но и сердечно-сосудистой системы.

Выводы

1. Выявлена высокая частота положительных титров антител к *Chlamidophila pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* как в группе больных ХРЗ с ИБС и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, так и в группе пациентов с ХРЗ без ИБС.

2. Обнаружены различия между группами по содержанию ИЛ-6, ИФН- γ и ИЛ-4.

Библиографический список

- Доказательная медицина и сердечно-сосудистые заболевания / под ред. Л. А. Бокерия. М.: НЦСССХ им. А. Н. Бакулева РАМН 2006; 253.
- Карпунина Н. С. Комплексная оценка и прогностическая значимость структурно-функционального состояния миокар-

- да, маркеров субклинического воспаления и микробной сенсибилизации у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь 2012; 48.
3. Корюкина И. П., Туев А. В., Мишланов В. Ю., Горовиц Э. С. Иммунные механизмы воспалительных процессов при заболеваниях внутренних органов: учебное пособие. Пермь: ГОУ ВПО ПГМА им. ак. Е. А. Вагнера Росздрава, 2008; 150.
 4. Мишланов В. Ю., Туев А. В., Желобов В. Г. Инфекция и иммунитет в развитии атеросклероза. Вестник Уральской академической науки 2004; 55–58.
 5. Мишланов В. Ю., Владимирский В. Е., Сыромятникова Л. И., Бурцева Т. В., Харузина О. В. Липидвысвобождающая способность лейкоцитов и провоспалительные биомаркеры у больных с сочетанным течением артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности. Здоровье семьи – XXI век: материалы конф. 2012; 5: 12.
 6. Мишланов В. Ю., Туев А. В., Шутов А. А., Байдина Т. В., Сюткина О. В., Обухова О. В. Метод липидвысвобождающей способности лейкоцитов в диагностике механизмов атерогенеза у больных ишемической болезнью сердца и атеротромботическим вариантом мозгового инсульта. Клиническая и лабораторная диагностика 2006; 5: 9–12.
 7. Туев А. В., Мишланов В. Ю. Хронические бронхообструктивные заболевания и сердечно-сосудистая система. Пермь: Пресстайм 2008; 184.
 8. Gabriel A. S. The prevalence of chronic Chlamydia pneumoniae infection as detected by polymerase chain reaction in pharyngeal samples from patients with ischaemic heart disease. Europ. Heart J. 1998; 19: 1321–1327.
 9. Leinonen M. Interaction of Chlamydia pneumoniae infection with other risk factors of atherosclerosis. Am. Heart J. 1999; 138: 504–506.
 10. Quinn T. C. In vitro infection and pathogenesis of Chlamydia pneumoniae in endothelial cells. Am. Heart J. 1999; 138: 507–511.

Материал поступил в редакцию 11.06.2013