

## СЫВОРОТОЧНЫЕ МАРКЕРЫ MYCOPLASMAPNEUMONIAE ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ И ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ И ИХ КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

Великанова Н.Н., Дедов А.В., Панов А.А.

*ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России», Астрахань, e-mail: agma@astranet.ru*

Проведено определение сывороточных маркеров Mycoplasmapneumonia – антител классов IgA, IgM, IgG у 136 больных хроническим гепатитом (ХГ) и циррозом печени (ЦП) за период 2002–2010 гг. Установлено, что у больных ХГ и ЦП концентрация АТ к Mycoplasmapneumoniae класса IgA прямо коррелирует с уровнем тимоловой пробы ( $r=0,64$ ,  $p<0,01$ ), альбумин-глобулиновым индексом ( $p<0,05$ ) и другими признаками диспротеинемии, с синдромом желтухи ( $p<0,05$ ), утяжеляя клиническую картину ХДЗП. Антитела к Mycoplasmapneumoniae класса IgM и IgG не оказывают существенного влияния на клинику ХГ и ЦП. Представляется важным определять у больных ХГ и ЦП АТ к Mycoplasmapneumoniae класса IgA, так как их наличие связано с частым развитием гиперспленизма, желтухи, диспротеинемии.

Ключевые слова: Mycoplasmapneumoniae, сывороточные маркеры, антитела IgA, IgM, IgG, хронический гепатит, цирроз печени, хронические диффузные заболевания печени, клиническая картина.

## SERUM MARKERS OF MYCOPLASMA PNEUMONIAE IN CHRONIC HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS AND ITS CLINICAL IMPORTANCE

Velikanova N.N., Dedov A.V., Panov A.A.

*The Astrakhan State medical university, Ministry of Health of Russia, Astrakhan, e-mail: agma@astranet.ru*

The resume the detection of serum markers of Mycoplasmapneumoniae – antibodies of classes IgA, IgM, IgG at 136 sickpatients with chronic hepatitis (CH) and liver cirrhosis (LC) for the period 2002–2010 was performed. It was established, that in CH and LC the patients' concentration of antibodies of class IgA to Mycoplasmapneumoniae correlated directlywith the level of tymol test ( $r=0,64$ ,  $p <0,01$ ), albumin-globulin ratio ( $p <0,05$ ) and the other signs of dysproteinemia, with syndrome of the jaundice ( $p <0,05$ ), resulting in the heavier clinic of CH and LC. Antibodies to Mycoplasmapneumoniae of the classes IgM and IgGdid not play any essential role in the clinical features of CH and LC. It is obviously that the detection antibodies of IgA class to Mycoplasmapneumoniae is very important in CH and LC patients because of their strong association with the development of hypersplenism, jaundices, and dysproteinemia.

Keywords: Mycoplasmapneumoniae, serum markers, antibodies, IgA, IgM, IgG, chronic hepatitis, liver cirrhosis, chronic diffuse liver diseases, clinic.

Имеются отдельные данные об участии в патогенезе хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) помимо алкогольного, аутоиммунного, метаболического факторов не только вирусных, но и бактериальных инфекционных агентов. Так, йерсинии могут вызывать хроническое воспаление, в том числе в печеночной ткани.[1, 4, 9]. Имеется немало работ, посвященных роли Chlamydothylar pneumonia в развитии различных форм ИБС [3]. Показано значительное влияние на клиническую картину ХГ и ЦП Chlamydothylar pneumonia, наличие антител к которой, особенно класса IgA, достоверно ассоциируется с наличием синдромов гиперспленизма, желтухи, высокой тимоловой пробы и признаками диспротеинемии, что утяжеляет клиническую картину ХДЗП, оказывая негативное модифицирующее действие на болезнь [2, 8]. Имеются данные о роли Mycoplasmapneumoniae в запуске различной инфекционной и неинфекционной патологии [5, 6]. Вместе с тем мало данных о значении Mycoplasmapneumoniae при ХГ и ЦП, за исключением предполагаемого

участия антимикоплазменных антител в патогенезе первичного билиарного цирроза [7]. В целом, роль данного возбудителя при ХДЗП практически не отражена в литературе.

**Цель исследования:** определить распространенность маркеров *Mycoplasma pneumoniae* больных ХГ и ЦП в Астраханской области, изучить клинические особенности ХДЗП при наличии сывороточных маркеров данных микроорганизмов и их отсутствии.

**Материалы и методы исследования.** За период 2002–2010 гг. было обследовано 136 пациентов с ХГ и ЦП на наличие антител к *Mycoplasma pneumoniae* (АТМР) методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА). Применялись тест-системы «Вектогеп Д-антитела-стрип» фирмы «Вектор-Бест». Пациенты, включенные в исследование, находились на обследовании и лечении в отделениях гастроэнтерологии АМОКБ № 1 и ГКБ № 3 с 2010 по 2015 гг. Средний возраст их составлял в среднем  $46,3 \pm 0,7$  лет, в том числе с ХГ  $43,8 \pm 0,6$  и с ЦП  $48,6 \pm 0,7$  лет. Мужчины составляли 58,24 %, женщины – 41,76 %. Распределение пациентов с ХДЗП по нозологическим формам было следующим: 57,1 % – вирусные, 22,2 % – смешанной этиологии (вирус+алкоголь), остальные формы – 17,8 %. Контрольная группа состояла из 42 здоровых лиц. Статистическая обработка проводилась с помощью электронных таблиц Excel (MS Office 2007), с вычислением достоверности различий между группами по критерию  $p$  ( $p < 0,05$ ), и определением коэффициентов корреляции  $R$  по Пирсону.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Суммарная распространенность маркеров перенесенной инфекции *Mycoplasma pneumoniae* (АТМР IgG) оказалась в 1,5 раза выше у больных ХДЗП, по сравнению с донорами, однако подобных различий не наблюдалось в отношении АТМР IgA и АТМР IgM. (рисунок 1).

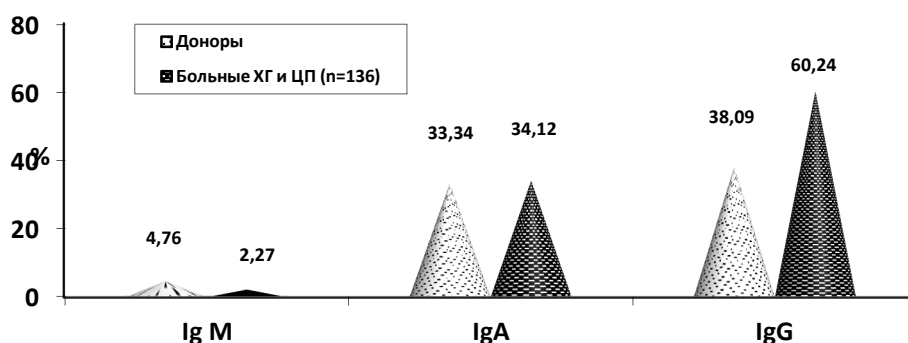


Рис.1. Положительные тесты на антитела к *Mycoplasma pneumoniae* классов IgM, IgA, IgG у больных ХДЗП

Выявлена положительная корреляция между наличием АТМР и АТк *Chlamydothylar pneumoniae* разных классов, что наблюдалось более чем в 2/3 случаев. Это

позволяет говорить о наличии позитивных хламидийно-микоплазменных ассоциаций при патологии печени. Микоплазма в некоторой степени является «спутником» СР (таблица 1).

Таблица 1

Корреляции между сывороточными вирусно-бактериальными маркерами при ХДЗП и антителами к *Mycoplasma pneumoniae* классов IgA, IgM, IgG

Показатель (позитивность)	АТМРІgА (е.о.п.)		АТМРІgМ (е.о.п.)		АТМРІgG (е.о.п.)	
	R	p	R	p	R	p
АТChlam. pneum. IgA	<b>0,06</b>	<b>0,74</b>	<b>-0,05</b>	<b>0,76</b>	<b>0,61</b>	<b>&lt;0,005</b>
АТChlam. pneum. IgM	<b>0,37</b>	<b>0,02</b>	<b>0,45</b>	<b>&lt;0,005</b>	<b>0,34</b>	<b>0,03</b>
АТChlam. pneum. IgG	0,24	0,13	0,01	0,96	0,13	0,43
АТHerpes Simplex virus IgM	0,26	0,10	0,24	0,14	<b>0,47</b>	<b>&lt;0,005</b>
АТCytomegalovirus IgM	0,23	0,14	0,13	0,41	0,24	0,14
АТEpstein-Barr virus IgM	0,29	0,07	0,21	0,20	<b>0,47</b>	<b>&lt;0,005</b>
АТEpstein-Barr virus IgG	0,12	0,46	0,07	0,66	0,14	0,37

Примечания. R-коэффициент корреляции Пирсона. p – достоверность корреляции. Е.о.п. – единицы оптической плотности.

Обращают на себя внимание высокие степени корреляции именно с антителами к хламидиям, совместно с которыми обычно и выявляются антимиоплазменные антитела.

Из других значимых корреляций следует отметить связь с тимоловой пробой (рисунок 2), с диспротеинемией, с синдромом желтухи.

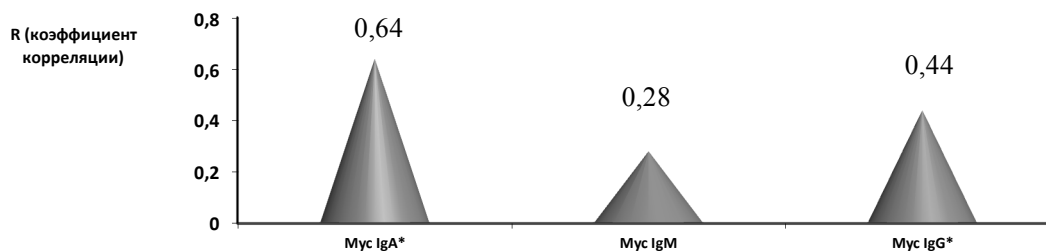


Рис. 2. Корреляции между тимоловой пробой и наличием маркеров микоплазменной инфекции у больных ХДЗП (\* $p < 0,01$ )

Был проведен анализ клинической значимости антител класса IgA к *Mycoplasma pneumoniae* (МРІgА) при ХДЗП. Позитивность по МРІgА при ХГ часто сочеталась с наличием HCV-вирусной этиологии гепатита (70 % > 10 %,  $p < 0,05$ ). В общей группе больных ХДЗП высокий уровень МРІgА был ассоциирован с большей степенью гиперспленизма (90 % > 40 %,  $p < 0,05$ ). У них же чаще наблюдалась слабость ( $p > 0,05$ ), снижение аппетита (40 % > 10 %,  $p < 0,05$ ), желтуха (30 % > 10 %,  $p < 0,05$ ), кожные высыпания

(20 % > 5 %, p < 0,05), носовые и десневые кровотечения (30 % > 10 %, p < 0,05). Имелась повышенная частота спленомегалии у позитивных по антителам больных ХДЗП по сравнению с негативными (60 % > 20 %, p < 0,05). Спектр клинических проявлений у больных ХДЗП с антителами к *Mycoplasma pneumoniae* соответствовал таковому у больных с маркерами хламидийной инфекции, но частота и выраженность, а также «набор» измененных признаков были меньше.

В общем анализе крови больных ХДЗП с высокими (+) уровнем МРІgА имелись признаки анемии; сниженный гемоглобин ( $109 \pm 5 \text{ г/л} < 130 \pm 3 \text{ г/л}$ , p < 0,01), эритроциты ( $3,6 \pm 0,1 \cdot 10^{12} / \text{л} < 4,1 \pm 0,1 \cdot 10^{12} / \text{л}$ , p < 0,05), умеренной тромбоцитопении ( $163 \pm 15 \cdot 10^9 / \text{л} < 180 \pm 13 \cdot 10^9 / \text{л}$ , p > 0,05), повышения СОЭ ( $27 \pm 3 > 15 \pm 2 \cdot \text{мм/ч}$ , p < 0,05). Заметные изменения «демонстрирует» ХГ, при котором у МРІgА – позитивных больных имелись более высокие показатели гемоглобина ( $145 \text{ г/л vs } 130 \text{ г/л}$ , p < 0,05), лейкоцитов ( $6,7 \cdot 10^9 / \text{л vs } 4,7 \cdot 10^9 / \text{л}$ , p < 0,01), лимфоцитов (25 % против 39 %, p < 0,05), СОЭ (2 мм/ч против 16 мм/ч, p < 0,05). Биохимические особенности представлены на рис. 3.

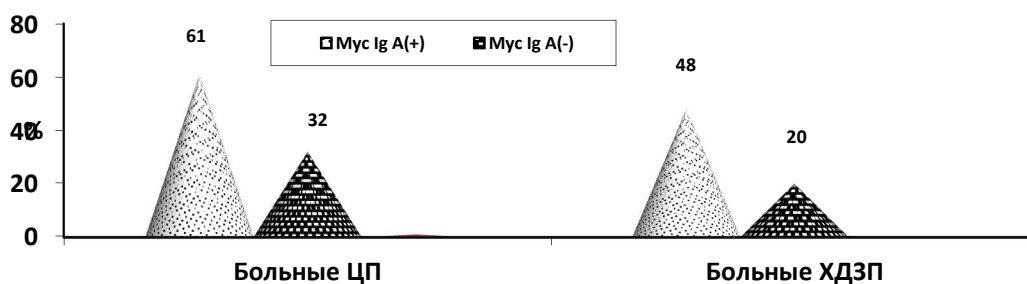
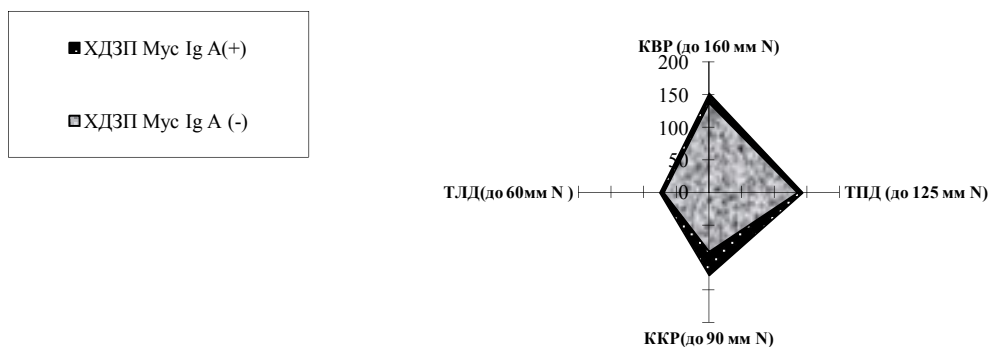


Рис. 3. Уровень общего билирубина у больных общей группы ХДЗП (p < 0,01) и ЦП (p > 0,05), позитивных и негативных по антителам МРІgА

Наконец, инструментальные исследования (УЗИ, ФГС) выявили явления более выраженной гепатомегалии у больных ХДЗП, позитивных по МРІgА (рисунок 4).



	КВР (до 160 мм N)	ТПД (до 125 мм N)	ККР (до 90 мм N)	ТЛД (до 60 мм N)
ХДЗП Мус Ig A(+)	151,9	143	127,5	75,9
ХДЗП Мус Ig A (-)	137,5	135,8	90,7	70

*Рис. 4. Размеры печени у MPIgA- позитивных и MPIgA-негативных больных ХДЗП (p<0,05)  
Примечания. КВР – косо́й вертикальный размер печени, ТПД – толщина правой доли печени,  
ККР – кранио-каудальный размер и ТЛД – толщина левой доли печени*

Следует отметить большую степень портальной гипертензии у больных ХДЗП с наличием MPIgA по таким параметрам, как диаметр селезеночной вены (p<0,05) и степень варико́за вен пищевода (p>0,05). У больных ХГ, позитивных по MPIgA, чаще выявлялся эрозивный гастродуоденит.

Больные с антителами класса IgM к *Mycoplasma pneumoniae* (MPIgM) среди больных ХДЗП встречались крайне редко, что указывает на малую частоту пациентов с активной или недавно перенесенной микоплазменной инфекцией. Фактически больных, позитивных по уровню MP-IgM среди больных ХГ, ЦП и в общей группе ХДЗП вообще не было, а те 4 пациента, которые учитывались в исследовании, имели пограничные, сомнительные уровни антител. По этой причине анализ в отношении клинической значимости данных антител не проводился. Позитивность по наличию антител класса IgG к *Mycoplasma pneumoniae* (MPIgG) имеет слабую связь с клиническими особенностями ХДЗП. Отметим большую длительность болезни при наличии высокого уровня MPIgG ( $4,4 \pm 1,2 > 2,0 \pm 0,7$  лет, p>0,05), указывающую на относительную давность перенесённой инфекции. Отметим также большую встречаемость HBV-инфекции у больных ХГ с низким уровнем MucIgG, доходящую до 30 % (p<0,05). Вместе с тем между группами позитивных и негативных больных ХДЗП (ХГ, ЦП) не было отличий по таким важным параметрам, как активность воспаления, выраженность портальной гипертензии, асцита, гиперспленизма и энцефалопатии. Достоверно чаще у больных ХДЗП и ЦП с высокими уровнями MucIgG встречался синдром желтухи по сравнению с низким (соответственно 20 %>10 %, p<0,05 и 50 %>20 %, p>0,05). При ЦП желтуха достоверно сочеталась с кожным зудом (60 %>20 %, p<0,05), что характерно для синдрома холестаза. В общем анализе крови больных ХДЗП при высоком MucIgG имела́сь большая выраженность анемии (гемоглобин  $113 \pm 5 \text{ г/л} < 127 \pm 3 \text{ г/л}$ , p<0,05), повышение СОЭ ( $25 \pm 3 \text{ мм/ч} < 17 \pm 2 \text{ мм/ч}$ , p<0,05), характерное также и для ЦП ( $33 \pm 5 \text{ мм/ч} < 13 \pm 3 \text{ мм/ч}$ , p<0,01).

При сравнении результатов биохимических тестов преобладали изменения у лиц с ХДЗП с высоким уровнем MucIgG (Таблица 2).

Таблица 2

Биохимические тесты у больных ХДЗП с высокими и с низкими уровнями антител к *Mycoplasma pneumoniae* (MucIgG)

Параметр	MucIgG высокие (M1± m1)	MucIgG низкие (M2± m2)
АЛТ (мМоль/ч*л)	1,9±0,2	1,6±0,2

АСТ (мМоль/ч*л) *	1,4±0,1	1,0±0,1
Тимоловая проба (ед 0-4) *	8,5±1,1	4,6±0,8
Билирубин общ. (мкМоль/л)*	42,1±7,7	17,6±1,7
Билирубин прям. (мкМоль/л)*	8,9±3,0	2,4±0,4
ЩФ (мккат/л) *	2,9±0,5	1,5±0,1
ГГТП (мккат л)	7,3±2,5	3,8±0,9
Общий белок (г/л)	76,5±1,2	75,4±1,2
Альбумин (г/л) *	36,7±1,2	41,5±0,9
Глобулин (г/л) *	37,1±1,5	32,3±0,9
А/ Г индекс*	1,0±0,1	1,3±0,1
Протромбиновый индекс (%)	74,1±4,2	83,4±2,7

Примечание. \* –  $p < 0,05$ .

При этом коэффициенты корреляции между МусIgG и уровнем альбумина при ХДЗП составили  $r = -0,54$ ,  $p < 0,001$ , а между МусIgG и альбумин-глобулиновым индексом –  $r = -0,48$ ,  $p = 0,01$ , что является высоко достоверными показателями.

У больных ЦП имелись аналогичные изменения тимоловой пробы ( $10,3 \pm 1,7$  ед.  $< 5,5 \pm 1,3$  ед.,  $p < 0,05$ ), гипербилирубинемии ( $55 \pm 16$  мкмоль/л  $< 39 \pm 8$  мкмоль/л,  $p > 0,05$ ).

При сравнении данных УЗИ брюшной полости у больных ХДЗП, позитивных и негативных по МРIgG, в группе больных ЦП без МРIgG признаки портальной гипертензии были более выраженными: например, диаметр воротной вены составлял соответственно  $10,6 \pm 0,3$  мм и  $12,0 \pm 0,5$  мм,  $p < 0,05$ . В этой же группе обнаружено достоверное утолщение стенки желчного пузыря (до 6 мм,  $p < 0,01$ ) и большая частота наличия конкрементов в нем ( $p < 0,05$ ).

Никаких особенностей эндоскопической картины ЖКТ у больных ХДЗП с высокими и низкими уровнями МРIgG, а также между позитивными и негативными по МРIgG, обнаружено не было ни по выраженности варикоза вен пищевода, ни по воспалительным или эрозивно-язвенным поражениям желудка и 12-перстной кишки. Таким образом, антитела к Мусорplasmарneumonіae класса IgG имеют сравнительно небольшое значение в плане влияния на клинические особенности течения («модификации») ХГ и ЦП.

**Выводы.** У больных ХГ и ЦП антитела к Месорplasmарneumonіae класса IgA, нередко появляющиеся параллельно антителам того же класса к ChlamydoPHYllарneumonіae, утяжеляют течение болезни, будучи ассоциированы с большей степенью нарушений общеклинических и лабораторно-инструментальных показателей. Прямая корреляционная

связь между антителами классов IgM, A, G -маркерами хламидийной и микоплазменной инфекций позволяет говорить о «хламидийно-микоплазменном параллелизме» при ХДЗП.

### Список литературы

1. Дедов А.В. Динамика выявления маркеров дельта-инфекции у больных хроническим гепатитом и циррозом печени в Астраханской области за период 1993–2005 гг. / А.В. Дедов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение № 33: Материалы 14-й Российской конференции «Гепатология сегодня», 16–18 марта 2009 г. – Москва, 2009. – С. 32.
2. Дедов А.В. Маркеры инфекции *Chlamidophylar pneumoniae* (СР) при хроническом гепатите (ХГ) и циррозе печени (ЦП) / А.В. Дедов, А.А. Панов // Материалы 6 Национального конгресса терапевтов (сборник материалов) 23–25 ноября 2011. – С.64-65.
3. Емельянова А.Л. Внутриклеточные патогены: роль в развитии ишемической болезни сердца и её обострений / А.Л. Емельянова, А.Р. Бабаева, Е.Н. Балабанова, Е.В. [и др.]. // Вестник Волгоград. гос. мед. университета. – 2010. – № 3(35). – С.26-29.
4. Радченко В.Г. Основы клинической гепатологии / В.Г. Радченко, А.В. Шабров, Е.Н. Зиновьева. – СПб.: Диалект, 2005. – С.306-318.
5. Раковская И.В. Микоплазмы и микоплазмозы человека: руководство для врачей / И.В. Раковская. – М., 1999. – 35 с.
6. Baseman J. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS Toxin Induces Pulmonary Eosinophilic and Lymphocytic Inflammation / J. Baseman, Jorge L. Medina, Jacqueline J. Coalson, Edward G. Brooks [et al.] // Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 2012. – Vol. 46, № 6. – P.815-822.
7. Berg C.P. *Mycoplasma* antigens as a possible trigger for the induction of antimitochondrial antibodies in primary biliary cirrhosis / C.P. Berg, T.R. Kannan, R. Klein [et al.] // Liver Int., 2009. – V.29, № 6. – P.797-809.
8. Capron L. "What's in a risk factor? "He who strikes the ball"/ L. Capron // Diabetes & metabolism, 2003. – V.29, № 1. – P.6-12.
9. Saebo A. Acute and chronic liver disease associated with *Yersinia enterocolitica* infection: a Norwegian 10 -year follow -up study of 458 hospitalized patients / A. Saebo, J. Lassen // J. Intern. Med., 1992. – V.231, № 5. – P.53.