

ИММУННЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Л. М. Василец¹, Н. Е. Григориади², Н. С. Карпунина¹, А. В. Туев¹, Е. А. Ротанова¹

¹ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России; ²Пермская краевая клиническая больница

Изучена степень выраженности иммунного ответа на хламидийную инфекцию у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Выявлена максимальная выраженность иммунного ответа у больных ИБС с фибрилляцией предсердий (ФП). Установлена тесная взаимосвязь между перенесенной хламидийной инфекцией и показателями воспаления — уровнем С-реактивного белка и фактора некроза опухоли α — у больных ИБС. Установлена высокая значимость этих показателей для прогнозирования ФП на фоне ИБС, а также их взаимосвязь с показателями структурно-функционального ремоделирования миокарда при ИБС с ФП. Проведенное исследование подтверждает участие воспаления в патогенезе ФП у больных с ИБС.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли α , серопозитивность к *Chlamydia pneumoniae*, прогнозирование

IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION AND CORONARY HEART DISEASE

L.M. Vasilets¹, N.E. Grigoriadi², N.S. Karpunina¹, A.V. Tuev¹, E.A. Rotanova¹

¹E.A. Vagner Perm State Medical Academy; ²Perm Regional Clinical Hospital

We estimated the strength of immune response to chlamydial infection in patients with CHD. It was most pronounced in CHD patients with atrial fibrillation (AF). There was close relationship between past chlamydial infection and markers of inflammation (CRP and TNF- α). The study demonstrated high prognostic value of these markers for the development of AF during CHD and their relationship with characteristics of structural and functional remodeling of myocardium during CHD with AF. The study confirmed the role of inflammation in pathogenesis of AF in CHD patients.

Key words: atrial fibrillation, coronary heart disease, C-reactive protein, tumour necrosis factor- α , seropositivity to *Chlamydia pneumoniae*, prognostication

Для практических врачей и исследователей фибрилляция предсердий (ФП) до сих пор остается серьезной и нерешенной проблемой. В качестве патогенетических механизмов рассматривают острые или хронические гемодинамические, метаболические и воспалительные процессы [1]. Все они способны привести к структурному ремоделированию предсердий, обуславливающему развитие и прогрессирование ФП. В пользу воспалительной теории патогенеза ФП свидетельствуют результаты ряда исследований [2—4].

В 2001 г. были опубликованы результаты первого документированного клинического исследования, продемонстрировавшего высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) у пациентов с ФП в сравнении с показателями у пациентов, имеющих синусовый ритм [5].

Явная воспалительная инфильтрация, некроз кардиомиоцитов и фиброз были продемонстрированы в биоптатах предсердий у пациентов с изолированной ФП, рефрактерной к антиаритмической терапии, тогда как у пациентов контрольной группы, перенесших операцию по поводу синдрома Вольфа—Паркинсона—Уайта, биоптаты были нормальными [6].

N. Sata и соавт. [7] обнаружили, что уровень СРБ, интерлейкина-6 и фактора некроза опухолей α (ФНО α) у пациентов с пароксизмальной и постоянной формами ФП на фоне различной органической патологии сердца достоверно выше, чем в контрольной группе; эти показатели достоверно выше при постоянной форме ФП. Таким образом, авторы показали, что воспаление имеет отношение к запуску пароксизма ФП [7]. Эту гипотезу подтверждают и другие исследования [8—11].

Цель работы — изучить выраженность иммунного ответа на хламидийную инфекцию у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с ФП и у

больных ИБС без нарушений ритма сердца, исследовать параметры иммунного воспаления при ФП у больных ИБС, обозначить возможные корреляции полученных данных в зависимости от формы и варианта мерцания предсердий.

Материал и методы

Обследовано 77 больных ИБС, из них у 51 имелось нарушение ритма по типу ФП в перманентной и персистирующей форме. Контрольную группу составил 31 практически здоровый обследованный. Группы были сопоставимы по возрасту и полу.

Критериями исключения из исследования являлись нарушения ритма сердца по типу частой (более 30 в час) желудочковой экстрасистолии (классификация В. Lown), желудочковой тахикардии; сердечная недостаточность более II функционального класса по NYHA; хроническая болезнь почек; сахарный диабет 1-го и 2 типов, нарушения толерантности к глюкозе; бронхиальная астма; некоронарогенные заболевания сердца (кардиомиопатии, миокардиты), клапанные пороки сердца; нарушение функции щитовидной железы; острые воспалительные заболевания или обострения хронических воспалительных заболеваний в течение 2 нед до включения в исследование.

Все больные были обследованы как общеклинически, так и с применением специального комплекса методов оценки структурно-функционального состояния миокарда, вариабельности сердечного ритма, вариабельности артериального давления (АД), показателей воспаления, наличия и активности инфекции *Chlamydia pneumoniae*.

Определяли показатели воспаления: СРБ (показатель системного воспаления) и ФНО α (показатель

Таблица 1. Титр IgG у больных ИБС и в контрольной группе

Обследованные	Титр IgG 0	Титр IgG 1:20	Титр IgG 1:40
Больные:			
ИБС с ФП	21 (41,18)	10 (19,61)	20 (39,22)
ИБС	18 (69,2)	6 (23,08)	2 (7,69)
Практически здоровые лица	28 (90,32)	3 (9,68)	0

Примечание. Данные представлены в виде абс. числа (%).

местного воспаления миокарда). Применяли твердофазный иммуноферментный анализ с использованием стандартных тест-систем: DSL-10-42100 серия 07144-A ООО «Биохиммак» (Москва) — для СРБ и ProConTNF α код K020 ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург) — для ФНО α .

Для исследования наличия и активности инфекции *S. pneumoniae* использовали иммуноферментный анализ с определением уровня антител к этому микроорганизму: специфические иммуноглобулины (Ig) классов G и M (реактивы фирмы ЗАО «Им Ди»), а также тест-систему Хламидиа-Бест IgG-стрип (Новосибирск). В соответствии с инструкцией при сомнительной реакции титр составлял 1:5, при слабоположительной — 1:10, при положительной — 1:20, при резкоположительной — 1:40 или 1:80.

Суточное мониторирование АД проводили в соответствии с рекомендациями Объединенного национального комитета по лечению повышенного АД, 1997 г. (ОНК VI, 1997). Измерения производили с интервалом 15 мин днем (во время бодрствования пациента) и 30 мин ночью (во время сна) с последующим расчетом средних значений систолического АД и диастолического АД за сутки в периоды бодрствования и сна [12]. Использовали портативные регистраторы производства фирмы «Петр Телегин» (Н. Новгород), анализ данных проводили с помощью программы VPLab на компьютере.

Длительное мониторирование ЭКГ проводили у всех обследуемых. Использовали портативные кардиорегистраторы производства фирмы «Медитек» с непрерывной 24-часовой записью ЭКГ и последующим автоматизированным анализом на компьютере (программа Astrocard, Россия) [13].

Полученные результаты обрабатывали статистически с помощью программы Statistica 6.0. Количественные признаки с нормальным распределением представлены как $M \pm \sigma$ (среднее \pm стандартное отклонение). Для выявления существующих различий по порядковым признакам использовали непараметрический критерий Манна—Уитни. При множественных сравнениях использовали метод дисперсионного анализа Крускал—Уоллиса (выявление различий в совокупности групп, если их число превышало 2). Корреляционный анализ проводили с использованием критерия R Спирмена для количественных значений. При $p < 0,05$ различия считали статистически значимыми. Эффективность диагностических тестов, в частности определение показателей СРБ и ФНО α , при такой нозологической форме, как ФП, оценивали по следующим параметрам: чувствительности, специфичности, прогностичности положительного результата, прогностичности отрицательного результата, индексу диагностической эффективности, точке разделения, априорным шансам, апостериорным шансам. Дизайн исследования — открытое контролируемое исследование.

Результаты и обсуждение

Изучены маркеры воспаления и выраженность иммунного ответа на хламидийную инфекцию при ФП у

Таблица 2. Уровень СРБ и ФНО α в зависимости от серопозитивности к *S. pneumoniae* при титре антител 1:20 ($M \pm m$)

Показатель	Серонегативные пациенты (n = 67)	Серопозитивные пациенты (n = 41)	p
СРБ, мг/л	1,91 \pm 1,95	3,77 \pm 2,72	0,00001
ФНО α , пг/мл	2,04 \pm 3,07	3,65 \pm 3,16	0,0012

Примечание. $p < 0,05$ (критерий Манна—Уитни).

больных ИБС. У всех обследуемых проведен иммуноферментный анализ с определением титра на хламидиоз. Наибольшее количество (58,82%) серопозитивных к *S. pneumoniae* пациентов выявлено в группе больных ИБС с ФП (1-я группа). Обращает на себя внимание тот факт, что количество серопозитивных больных достоверно превысило аналогичный показатель не только в контрольной группе (3-я группа) (9,68%), но и, что особенно важно, в группе больных ИБС без нарушения ритма (2-я группа) (30,77%; $p_{1-2} = 0,018$, $p_{1-3} < 0,0001$, $p_{2-3} = 0,046$).

При более детальном анализе выраженности иммунного ответа на хламидийную инфекцию получены следующие результаты: максимальная степень выраженности наблюдалась в группе больных ИБС с ФП. Количество пациентов с титром 1:40 в этой группе составило 39% против 8% в группе больных ИБС без нарушения ритма. В контрольной группе (практически здоровых лиц) титр 1:40 не выявлен (табл. 1).

Значимо высокий процент серопозитивных пациентов и максимальная выраженность иммунного ответа у больных ИБС с ФП позволили предположить, что хламидийная инфекция вносит определенный вклад в развитие этой аритмии у больных ИБС. Для изучения патогенетических механизмов, индуцированных хламидийной инфекцией, мы сформировали 2 когорты больных в зависимости от факта серопозитивности к *S. pneumoniae*. Серопозитивных пациентов было 38%, серонегативных — 62%.

У всех обследуемых определяли уровень воспалительных маркеров — СРБ и ФНО α . Наиболее высокие значения выявлены у серопозитивных больных (табл. 2).

Динамика повышения уровня СРБ и ФНО α зависела не только от серопозитивности, но и от выраженности иммунного ответа. Мы расцениваем высокий уровень воспалительных маркеров у больных ИБС с ФП как проявление активного воспалительного процесса. В качестве инициирующего воспалительного агента мы рассматриваем *S. pneumoniae*. Дальнейший поиск корреляционных связей выявил положительную связь между толщиной стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и уровнем СРБ и ФНО α у больных ИБС с ФП. Достоверной представляется позитивная взаимосвязь уровня ФНО α и массы миокарда левого желудочка (табл. 3).

Таблица 3. Корреляции между воспалительными маркерами и эхокардиографическими показателями у больных ИБС с нарушением ритма

Показатель	R	p
ФНО α (ЗСЛЖ)	0,38	0,0056
СРБ (ЗСЛЖ)	0,62	0,00001
ФНО α (МЖП)	0,44	0,001
СРБ (МЖП)	0,30	0,035
ФНО α (ММЛЖ)	0,29	0,037

Примечание. Достоверность R (статистики Спирмена).

При изучении эхокардиографических показателей в зависимости от серопозитивности было выявлено достоверное увеличение толщины ЗСЛЖ и межжелудочковой перегородки (МЖП; $p = 0,013$; $p = 0,006$ соответственно). У пациентов с максимальным иммунным ответом наблюдалась наибольшая толщина стенок левого желудочка ($p_{1-2} = 0,25$; $p_{1-3} = 0,006$; $p_{2-3} = 0,14$ для ЗСЛЖ; $p_{1-2} = 0,05$; $p_{1-3} = 0,001$; $p_{2-3} = 0,29$ для МЖП). Также увеличен расчетный показатель — масса миокарда левого желудочка ($p_{1-2} = 0,31$; $p_{1-3} = 0,03$; $p_{2-3} = 0,02$). В литературе описана связь воспаления и гипертрофии левого желудочка у различных контингентов больных, в частности при ФП. Большое количество пациентов, серопозитивных к *S. pneumoniae*, среди больных ИБС с нарушением ритма обусловило прогностическую ценность изучения хламидийной инфекции и ассоциированных с ней воспалительных маркеров в отношении риска развития ФП.

Итогом нашего анализа является факт установления независимой предикторной ценности исследования инфицированности хламидиями, СРБ и ФНО α в отношении риска развития ФП у больных ИБС. Обозначение точек разделения для количественных тестов позволит

выделить среди больных группу повышенного риска возникновения нарушений ритма сердца.

Выводы

1. Наличие фибрилляции предсердий у больных ишемической болезнью сердца ассоциируется со значимо более высоким уровнем серопозитивности к *Chlamydia pneumoniae* (58,82%) по сравнению с показателями у практически здоровых лиц (9,68%), но и у больных ишемической болезнью сердца без нарушений ритма сердца (30,77%).

2. Выявлены достоверно более высокие значения С-реактивного белка и фактора некроза опухолей α у серопозитивных к *Chlamydia pneumoniae* пациентов. Определена высокая прогностическая значимость уровня С-реактивного белка и фактора некроза опухолей α в отношении развития фибрилляции предсердий на фоне ишемической болезни сердца.

3. Найдена взаимосвязь С-реактивного белка и фактора некроза опухолей α с показателями структурно-функционального ремоделирования миокарда при ишемической болезни сердца и с фибрилляцией предсердий.

Сведения об авторах:

ГБОУ ВПО Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е. А. Вагнера Минздрава России

Кафедра госпитальной терапии № 1

Василец Любовь Михайловна — д-р мед. наук, проф. кафедры.

Карпунина Наталья Сергеевна — д-р мед. наук, доцент кафедры.

Туев Александр Васильевич — д-р мед. наук, зав. кафедрой.

Ратанова Елена Александровна — аспирант кафедры.

Пермская краевая клиническая больница

Григориади Наталия Евгеньевна — канд. мед. наук, врач-кардиолог высшей категории кардиологического отд.;

e-mail: grigoriadinata@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Василец Л. М., Агафонов А. В., Хлынова О. В. и др. Прогнозирование фибрилляции предсердий по содержанию сыровоточных маркеров воспаления при артериальной гипертензии. Казанский медицинский журнал. 2012; 93(4): 642—6.
2. Василец Л. М., Карпунина Н. С., Шапошникова А. И. Прогностическая значимость показателей воспаления у серопозитивных к хламидиям больных с различными формами ИБС. Врач-аспирант. 2005; 2: 140—3.
3. Василец Л. М., Тарасова О. А., Туев А. В. и др. Фибрилляция предсердий и артериальная гипертензия: роль фиброза и ФНО- α в развитии аритмии. Пермский медицинский журнал. 2012; XXIX (3): 61—7.
4. Гуревич М. А. Практические аспекты этиологии, систематизации и лечения мерцательной аритмии. Кардиология. 2001; 7: 14—8.
5. Дабровски А., Дабровски Б., Пиотрович Р. Суточное мониторирование ЭКГ: Пер. с польск. М.: Медпрактика; 1998.
6. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М.; 1999.
7. Go A. S., Hylek E. M., Phillips K. A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. J.A.M.A. 2001; 285: 2370—5.
8. Dernelis J., Panaretou M. C-reactive protein and paroxysmal atrial fibrillation: evidence of the implication of an inflammatory process in paroxysmal atrial fibrillation. Acta Cardiol. 2001; 56 (6): 375—80.
9. Galkina E., Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis. Annu. Rev. Immunol. 2009; 27: 165—97.
10. Hagiwara Nobuhisha. Inflammation and atrial fibrillation. Circ. J. 2010; 74: 246—7.
11. Chung M. K., Martin D. O., Sprecher D. et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias. Inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. Circulation. 2001; 104: 2886.
12. Naoyuki Sata, Naokazu Hamada et al. C-reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? Jpn Heart J. 2004; 45 (3): 441—5.
13. Rodney H. Falk atrial fibrillation. N. Engl. J. Med. 2001; 344 (14): 1067—78.

Поступила 31.10.12