

Инфекция *Helicobacter pylori*, степень эзофагита и показатели электрической нестабильности миокарда у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью

С.В. Логинов, И.В. Козлова, Ю.Г. Шварц

Саратовский государственный медицинский университет. Саратов, Россия

Helicobacter pylori infection, esophagitis severity, and myocardial electrical instability in patients with coronary heart disease and gastro-esophageal reflux disease

S.V. Loginov, I.V. Kozlova, Yu.G. Schwarz

Saratov State Medical University. Saratov, Russia

Цель. Изучить взаимосвязи гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), хеликобактериоза и маркеров электрической нестабильности миокарда у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ).

Материал и методы. Обследованы 225 больных: 67 пациентов с сочетанием ИБС и ГЭРБ (основная группа) и две группы сравнения: 72 больных ИБС и 86 – ГЭРБ. В качестве маркеров электрической нестабильности миокарда определялись продолжительность и асинхронность процессов реполяризации. С целью изучения влияния ГЭР на сердечную деятельность использовался тест Бернштейна, ассоциированный по времени с суточным мониторингом электрокардиограммы. Диагностика ГЭРБ осуществлялась эндоскопически, выделяли ГЭРБ с катаральным (КРЭ) и эрозивным рефлюкс-эзофагитом (ЭРЭ). Хеликобактериоз диагностировался посредством полимеразной цепной реакции, гистобактериоскопии биоптатов слизистой оболочки желудка (СОЖ).

Результаты. У пациентов с сочетанием ИБС и ГЭРБ достоверно чаще встречались ишемические изменения сегмента ST, желудочковая экстрасистолия (ЖЭ). При ЭРЭ нарушения сердечной деятельности были распространены достоверно чаще, чем у больных с КРЭ. У больных с сочетанной патологией высокая степень обсемененности СОЖ *Helicobacter pylori* (НР) ассоциирована с достоверно большей продолжительностью и асинхронностью процессов реполяризации. На продолжительность реполяризации миокарда достоверно и независимо влияли обострение ИБС, величина скорости оседания эритроцитов и степень обсемененности НР СОЖ. Неоднородность реполяризации миокарда зависела от перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе и степени РЭ. Во время пробы Бернштейна установлено, что НР-инфекция, повышенное содержание С-реактивного белка и наличие нестабильности ИБС служили независимыми факторами, достоверно влияющими на вероятность возникновения ЖЭ при имитированном ГЭР.

Заключение. У больных сочетанной патологией выявлена взаимосвязь маркеров и проявлений электрической нестабильности миокарда, степени РЭ и НР-статуса.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хеликобактериоз, электрическая нестабильность миокарда.

Aim. To investigate correlations of gastro-esophageal reflux (GER), *Helicobacter pylori* (HP) infection, and myocardial electric instability markers in patients with coronary heart disease (CHD) and GER disease (GERD).

Material and methods. In total, 225 patients were examined: 67 individuals with CHD and GERD (main group), and two comparison groups: 72 CHD patients, and 86 GERD subjects. Markers of myocardial electric instability included: duration and asynchrony of repolarization. To assess GER influence on heart function, Bernstein test was used, combined with 24-hour electrocardiogram (ECG) monitoring. GERD was diagnosed by endoscopy

data. GERD with catarrhal or erosive reflux-esophagitis (CRE, ERE) were registered. HP infection was diagnosed by polymerase chain reaction (PCR) and histobacterioscopy of gastric mucosa biotates.

Results. In CHD and GERD patients, ST segment ischemic changes, ventricular extrasystolia (VE) were registered more often. With associated ERE, these heart function disturbances were more frequent than in CRE. In patients with combined pathology, high HP invasion of gastric mucosa was significantly associated with greater duration and asynchrony of repolarization. Myocardial repolarization duration was independently linked to CHD exacerbation, red blood cell sedimentation rate, and HP dissemination of gastric mucosa. Inhomogeneity of myocardial repolarization was linked to myocardial infarction in anamnesis and RE severity. Factors affecting heart function during Bernstein test, HP infection, increased level of C-reactive protein, and instable CHD were independent predictors of RE development in imitated GER.

Conclusion. In patients with CHD and GERD, myocardial electric instability was linked to RE severity and HP status.

Key words: Coronary heart disease, gastro-esophageal reflux disease, *Helicobacter pylori* infection, myocardial electric instability.

Заболеваемость и смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) среди взрослого населения, несмотря на значительные успехи в борьбе с этой патологией, в ряде стран сохраняют выраженную тенденцию к росту [11]. Не вызывает сомнений актуальность дальнейшего поиска возможных факторов патогенеза ИБС.

Важнейшая особенность современного коронарного больного — множественность сочетанных заболеваний [8,9,15]. В основе синтропий или закономерно частых сочетаний определенных заболеваний выявляется их патогенетическая общность [8]. Установлено, что ИБС в 35% случаев сочетается с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) [13]. Выдающиеся клиницисты С.П.Боткин и А.А.Остроумов не раз указывали, что для понимания разнообразных симптомов патологии сердечно-сосудистой системы у лиц, страдающих заболеваниями органов пищеварения, следует учитывать большое значение рефлекторных влияний со стороны желудочно-кишечного тракта. Доказано, что раздражение пищевода соляной кислотой достоверно уменьшает кровоток в венечных артериях и таким образом может вызывать стенокардию. Рефлекторный механизм указанного явления подтверждается тем, что оно не возникает в денервированном сердце у пациентов, перенесших трансплантацию [18]. Установлено, что гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) может стать причиной не только ишемии миокарда, но и нарушений сердечного ритма [20,24]. Обострение ГЭРБ может инициировать дестабилизацию коронарного кровотока, ишемию миокарда посредством висцерокардиального рефлекса.

Другой актуальной проблемой является изучение связи между атеросклерозом и определенными микроорганизмами. Ряд исследований

показали связь между атеросклерозом, ИБС и *Helicobacter pylori* (HP) [7,22]. HP-инфекция распространена так же часто, как атеросклероз, и может быть важным фактором риска (ФР) ИБС [7,17]. Интерес представляет проблема влияния HP на развитие ГЭРБ [16,19]. Исследования последних лет свидетельствуют, что до 60% пациентов с клиническими проявлениями ГЭРБ имеют HP, а степень обсемененности HP слизистой оболочки желудка (СОЖ) коррелирует с тяжестью рефлюкс-эзофагита [16,23].

Анализ литературных данных свидетельствует о наличии небольшого количества работ, посвященных проблеме эзофагокардиальных влияний, роли HP в синтропии ИБС и ГЭРБ. Целью настоящей работы было изучение взаимосвязей гастроэзофагеального рефлюкса, хеликобактериоза и маркеров электрической нестабильности миокарда у пациентов с сочетанием ИБС и ГЭРБ.

Материал и методы

Комплексно обследованы 225 больных: 67 пациентов с сочетанием ИБС и ГЭРБ (они составили основную группу) и две группы сравнения: 72 больных ИБС и 86 — ГЭРБ. По половозрастному составу пациенты были сопоставимы: в группе больных с сочетанной патологией средний возраст составил $59 \pm 11,4$ лет, женщин было 33 (49,3%), мужчин — 34 (50,7%); в группе больных ИБС средний возраст — $59 \pm 11,0$ лет, женщин — 34 (47,2%), мужчин — 38 (52,8%); в группе пациентов с ГЭРБ средний возраст — $56 \pm 10,6$ лет, женщин было 40 (46,5%), мужчин — 46 (53,5%).

У больных ИБС отмечались следующие формы заболевания: нестабильная стенокардия, стенокардия напряжения II-IV функциональных классов (ФК) согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе. Пациенты с ГЭРБ были «эндоскопически позитивны».

Критериями исключения служили: явные нарушения ритма или проводимости (мерцательная аритмия, пароксизмальные формы тахикардий, частая экстрасистолия, наличие искусственного водителя ритма и др.), острый ИМ в течение последних 2 месяцев и некоронарогенные формы

поражения миокарда, пороки сердца, признаки развития острого или обострения хронического инфекционного заболевания, сердечная недостаточность IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), злокачественные новообразования, эндоскопически негативная ГЭРБ, обострение сопутствующих заболеваний.

Диагноз ИБС верифицировали наличием перенесенного Q-образующего ИМ, либо типичной клинической картиной в совокупности с положительным результатом стресс-теста (велоэргометрия), либо в совокупности с подтвержденными при суточном мониторингировании электрокардиограммы (СМ ЭКГ) эпизодами ишемии миокарда.

Диагностика ГЭРБ осуществлялась при фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) с последующим общеморфологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки нижней трети пищевода, выделяли ГЭРБ с катаральной и эрозивной формами эзофагита [5,6].

В качестве маркеров электрической нестабильности миокарда определялись продолжительность и асинхронность процессов реполяризации. На стандартной ЭКГ, снятой в 12 общепринятых отведениях, подсчитывались продолжительность интервала QT — превышением нормы считалось увеличение продолжительности интервала QT > 440 мсек; дисперсия интервала QT (QTd), которая рассчитывалась как разница между максимальным и минимальным значениями интервала QT, превышающими норму считались величины > 31,9 мсек; скорректированный интервал QT (QTc), который рассчитывался по формуле Bazett H, преобразованной Taran L и Szilagyi N, превышением нормы считалось QTc > 460 мсек для мужчин и QTc > 470 мсек для женщин [10,14,21]. Для СМ ЭКГ использовалась система Кардиотехника-4000, учитывались стандартные показатели [2,3,12].

С целью изучения влияния ГЭР на сердечную деятельность, а также для дифференциальной диагностики ретростеральных болей использовался кислотный перфузионный тест Бернштейна, ассоциированный по времени с СМ ЭКГ [4,12,13]. Анализировалась частота возникновения желудочковой экстрасистолии (ЖЭ), эпизодов ишемии миокарда во время проведения теста Бернштейна.

НР-инфекция диагностировалась посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР), чувствительность и специфичность которой достигает 100% [7]. Для ПЦР использовался набор реагентов для выявления генотипа *Cag A Helicobacter pylori* «ХЕЛИКОПОЛ СА» (НПФ Литех, Москва). Степень тяжести хеликобактериоза определялась гистобактериоскопически; выделяли 3 степени обсемененности СОЖ: слабая ≤ 20 микробных тел в поле зрения; средняя ≤ 50; высокая > 50 микробных тел в поле зрения [1].

При сопоставлении выделенных групп больных использовался однофакторный дисперсионный анализ. Для оценки частотных показателей применялась кросстабуляция, критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Применяли также многомерный линейный и логистический регрессионный анализ. Статистически значимым считали различие при $p < 0,05$.

Протокол исследования согласован с комиссией по этическому контролю за НИР при Саратовском государственном медицинском университете.

Результаты и обсуждение

У пациентов с сочетанием ИБС и ГЭРБ нестабильная стенокардия и хронические формы ИБС распространены одинаково часто — 31 (46%) и 36 (54%) пациентов, соответственно.

При эндоскопическом исследовании в этой группе пациентов катаральный рефлюкс-эзофагит (КРЭ) диагностирован у 40 (60%) больных, эрозивный (ЭРЭ) — у 27 (40%). В группе больных ИБС преобладали ($p < 0,05$) пациенты с дестабилизацией коронарной болезни, их было 47 (65,3%) vs пациентов с хроническими формами заболевания — 25 (34,7%); в группе больных ГЭРБ КРЭ выявлен у 51 (59,3%), ЭРЭ — у 35 (40,7%) пациентов.

При изучении влияния имитированного ГЭР на сердечную деятельность в ходе кислотного, перфузионного теста Бернштейна установлено, что в группе пациентов с сочетанной патологией по сравнению с больными ИБС достоверно чаще ($p < 0,05$) наблюдались потенциально опасные нарушения: ишемические изменения сегмента ST обнаружены у 15 (22,4%) пациентов основной группы и 5 (6,9%) больных ИБС; ЖЭ во время или сразу после орошения пищевода соляной кислотой зарегистрирована у 24 (35,8%) пациентов с сочетанной патологией и 10 (13,8%) больных ИБС.

Выявлена зависимость между глубиной воспалительно-деструктивных изменений нижней трети пищевода и степенью выраженности нарушений сердечной деятельности во время теста Бернштейна. При наличии ЭРЭ у пациентов с сочетанием ИБС и ГЭРБ вышеописанные нарушения в сумме встречались достоверно чаще ($p < 0,05$), чем у больных с КРЭ: у 21 (77%) и 18 (45%) пациентов, соответственно.

Исследование особенностей процессов реполяризации в зависимости от наличия ГЭРБ и степени РЭ показало, что в группе больных с сочетанной патологией достоверно увеличены продолжительность (QT, QTc) и асинхронность (QTd) процессов реполяризации. При этом на фоне эрозивных изменений в пищеводе показатели существенно отличались от таковых при КРЭ (таблица 1). У коронарных пациентов с ГЭРБ, при ЭРЭ установлен существенно больший асинхронизм реполяризации. Между глубиной структурных изменений пищевода и QTd при наличии сочетанной патологии установлены положительные связи (коэффициент ковариации = 0,552 при $p < 0,05$).

При сопоставлении показателей реполяризации миокарда и степени обсемененности СОЖ НР у больных с сочетанием ИБС и ГЭРБ получены следующие данные: при наличии средней и высокой степеней обсемененности СОЖ НР

средняя продолжительность интервала QT была достоверно большей ($p < 0,05$), чем у «НР-негативных» больных и пациентов с низкой степенью обсемененности СОЖ НР ($0,41 \pm 0,01$ сек vs $0,37 \pm 0,01$ сек), как и средняя продолжительность QTc ($0,44 \pm 0,01$ сек vs $0,40 \pm 0,01$ сек); при наличии средней и высокой степени обсемененности СОЖ НР средняя величина QTd составила 60 ± 5 мсек, что достоверно ($p < 0,05$) отличает пациентов данной категории от «НР-негативных» больных и пациентов с низкой степенью обсемененности СОЖ НР, средняя величина QTd у которых составила 50 ± 5 мсек. В группах сравнения подобные взаимосвязи отсутствовали.

По данным линейного регрессионного анализа на продолжительность реполяризации миокарда оказывали достоверное ($p < 0,05$) «независимое влияние» обострения ИБС, величина скорости оседания эритроцитов (СОЭ) и степень обсемененности СОЖ НР. Неоднородность реполяризации миокарда (QTd) находилась в зависимости от наличия перенесенного ИМ и степени РЭ (таблица 2). Поскольку обострение ИБС многие исследователи связывают с наличием

воспаления, то в целом можно считать, что продолжительность интервала QT у больных ИБС и сочетанной патологией в определенной мере обусловлена провоспалительными процессами в организме.

При многомерном анализе «влияний» на выраженность нарушений сердечной деятельности во время пробы Бернштейна установлено, что НР-инфекция, повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) и «обострение» ИБС были независимыми факторами, достоверно влияющими ($p < 0,05$) на вероятность возникновения ЖЭ при имитированном ГЭР (таблица 3). Электрическая нестабильность миокарда при «обострении» ИБС — давно установленный факт, тогда как, зависимость риска желудочковых аритмий от НР-статуса на фоне ГЭР у больных ИБС выявлена впервые. Быстрота возникновения аритмии после ГЭР позволяет предполагать опосредованность этой реакции через вегетативную нервную систему.

Заключение

У больных с сочетанием ИБС и ГЭРБ существуют взаимосвязи маркеров и проявлений

Таблица 1

Зависимость процессов реполяризации миокарда от степени РЭ у больных с сочетанной патологией и изолированно протекающей ГЭРБ

Показатель	ГЭРБ+ИБС		ГЭРБ	
	КРЭ (n=40)	ЭРЭ (n=27)	КРЭ (n=51)	ЭРЭ (n=35)
QT, сек	$0,38 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,02^*$	$0,36 \pm 0,03$	$0,36 \pm 0,03$
QTc, сек	$0,40 \pm 0,02$	$0,44 \pm 0,02^*$	$0,39 \pm 0,03$	$0,39 \pm 0,02$
QTd, мсек	$54 \pm 2,1$	$66 \pm 4,2^*$	$30 \pm 1,4$	$27 \pm 1,2^{**}$

Примечание: в таблице приведены средние значения показателей и стандартные отклонения; * — достоверность различий соответствующих показателей у больных в группе ГЭРБ+ИБС при наличии КРЭ или ЭРЭ; ** — достоверность различий соответствующих показателей в группе больных с «изолированной» ГЭРБ при наличии КРЭ или ЭРЭ.

Таблица 2

«Влияние» основных клинических и лабораторных показателей на величину дисперсии интервала QT у больных с сочетанием ГЭРБ и ИБС по данным линейной, многомерной регрессии

Показатель	B	t-критерий	Достоверность (p)
Возраст	-0,000	-0,095	0,924
«Обострение» ИБС	0,006	0,558	0,580
ХСН	-0,017	-0,882	0,383
Перенесенный ИМ	0,031	2,146	0,044
ЭРЭ	0,025	3,383	0,002
Инфекция НР*	0,003	0,793	0,433
СРБ	-0,012	-1,635	0,113
Фибриноген	0,001	0,756	0,455
СОЭ	-0,001	-0,603	0,550

Примечание: B — угловой коэффициент регрессии; t-критерий — критерий Стьюдента; * — степень обсемененности СОЖ НР; ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 3

«Влияние» основных клинических и лабораторных показателей на возникновение ЖЭ у больных ИБС при ГЭР по данным логистической регрессии

Показатель	Возраст	Нестабильность ИБС	ХСН	ИМ в анамнезе	Фибриноген	СРБ	ЭРЭ	Инфекция НР*
Достоверность (p)	0,65	0,01	0,22	0,45	0,38	0,04	0,49	0,03
Odds ratio	1,04	80,2	0,09	0,28	1,06	6,0	0,38	57,6
-91,%CL	0,88	3,9	0,01	0,01	0,91	1,79	0,03	2,51
+91,%CL	1,23	710	2,78	5,05	1,23	35,6	4,29	239,1

Примечание: ХСН — хроническая сердечная недостаточность; * — степень обсемененности СОЖ НР.

электрической нестабильности миокарда, степени РЭ и НР-статуса. Эта зависимость, очевидно, опосредуется как через нейровегетативные механизмы, так и через системные провоспалительные процессы. Полученные

данные дополняют существующие представления о висцерокардиальных взаимодействиях и роли НР при ИБС и делают еще более актуальным своевременные диагностику и коррекцию ГЭРБ и НР-инфекции у коронарных больных.

Литература

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков А.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. Москва 1998; 483 с.
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. Ультразвук функц диагн 2001; 3: 108-27.
3. Баевский Р.М., Волков Ю.Н., Нидеккер И.Г. Статистический, корреляционный и спектральный анализ пульса в физиологии и клинике. Сборник. Математические методы анализа сердечного ритма. Москва 1986; 51-61.
4. Битти А.Д. Диагностические тесты в гастроэнтерологии. Москва 1995; 15-6.
5. Гриневич В.Б., Саблин О.А., Богданов И.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и пищевод Баррета. Санкт-Петербург 2001; 29 с.
6. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода. Москва 2000; 179 с.
7. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. Москва 2003; 412 с.
8. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний. Кли мед 2000; 1: 56-8.
9. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Генез полиморбидности. Клин геронтол 2001; 1-2: 3-5.
10. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А. Дисперсия интервала QT. Кардиология 1998; 5: 58-62.
11. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Смертность от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди трудоспособного населения России. Кардиоваск тер профил 2002; 3: 4-12.
12. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эзофагогенные и коронарогенные боли в грудной клетке: проблемы дифференциальной диагностики. Росс ж гастроэнтерол, гепатол, колопроктол 2002; 1: 68-72.
13. Таранченко Ю.В., Звенигородская Л.А. Дифференциальная диагностика загрудинных болей при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с ишемической болезнью сердца. Cons med. Приложение 2002; 6: 495-8.
14. Школьников М.А. Синдром удлиненного интервала QT. Москва 2001; 46-80.
15. Эльштейн Н.В. Множественность заболеваний как одна из ключевых проблем современной гастроэнтерологии. Гастробюллетень 2001; 2-3: 99.
16. Bercik P, Verdu E, Armstrong D. Reflux esophagitis and H. Pylori. Gastroenterology 1997; 113: 2020-1.
17. Birnie DH, Holme ER, McKay IC, et al. Association between antibodies to heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis. Possible mechanism of action Helicobacter pylori and other bacterial infections in increasing cardiovascular risk. Eur Heart J 1998; 19: 387-94.
18. Chauhan A, Petch MC, Schofield PM. Cardio-oesophageal reflex in humans as a mechanism for «linked angina». Eur Heart J 1996; 17: 407-13.
19. Befrits R, Sjostedt S, Ward M, et al. Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer does not provoke gastroesophageal reflux disease. Helicobacter 2000; 5: 202-5.
20. Davies HA, Rush EN, Lewis MJ, et al. Esophageal stimulation lowers exertional angina threshold. Lancet 1995; 1: 111.
21. Day CP, McComb JM, Campbell RWF. QT Dispersion: an indication of Arrhythmia Risk in patients with Long QT Intervals. Br Heart J 1999; 63: 342-4.
22. Kowalski M, Konturek PC, Piemazek P, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection in coronary artery disease and effect of its eradication on coronary lumen reduction after percutaneous coronary angioplasty. Dig Liver Dis 2001; 33: 222-9.
23. Pace F, Bianchi Porro G. Gastroesophageal reflux and Helicobacter pylori. Dig Liver Dis 2000; 32: 202-6.
24. Richter JE. Atypical Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease. Clinical perspectives in Gastroenterology 1996; 34: 7-10.

Поступила 13/05-2005