

Обострение хронической бактериально-вирусной инфекции как возможный фактор риска развития острого коронарного синдрома у больных коронарной болезнью сердца

Т.Г. Кванталиани^{1,2}, В.Б. Чумбуридзе^{1,2}, П.А. Циклаури^{1,2}

¹Институт кардиологии им. акад. М.Д. Цинамдзгвиршвили; ²Общество кардиологов Грузии. Тбилиси, Грузия.

Chronic bacterial and viral infection exacerbation as a possible risk factor for acute coronary syndrome development in coronary heart disease patients

T.G. Kvantaliani^{1,2}, V.B. Chumburidze^{1,2}, P.A. Tsiklauri^{1,2}

¹Academician M.D. Tsinamdzgvirishvili Institute of Cardiology; ²Georgian Society of Cardiology. Tbilisi, Georgia

Цель. Выявить новые, нетрадиционные риск и преципитирующие факторы, которые на фоне хронического комбинированного хламидийно-вирусного инфицирования могут способствовать нарушению стабильности течения коронарного атеросклероза и развитию острых коронарных кризов.

Материал и методы. Обследованы 66 больных коронарной болезнью сердца (КБС), как со стабильной стенокардией напряжения, так и острым коронарным синдромом (ОКС), серопозитивных к специфическим антителам Chl.pn и вирусам HSV-I, CMV и EBV, а также 20 серонегативных больных КБС (контрольная группа). Серологический статус больных определялся иммуноферментным методом ELISA.

Результаты. Выделена триада плазменных маркеров: С-реактивный белок (СРБ), МВ фракция креатинкиназы и активность липидного гидропероксида, которые одновременно с высокоинформативными показателями серологического статуса больных могут быть использованы в качестве добавочных диагностических тестов ОКС.

Заключение. Выдвинуто предположение о роли рекуррентной инфекции в качестве одного из триггеров трансформации хронической КБС в ее острую или нестабильную формы.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, специфические иммуноглобулины, липидный гидропероксид, хроническая хламидийно-герпесвирусная инфекция.

Aim. To identify new, non-traditional risk and precipitating factors, that, combined with chronic chlamydial and viral infection, could provoke coronary atherosclerosis destabilization and acute coronary crisis development.

Material and methods. In total, 66 coronary heart disease (CHD) patients were examined, who had stable effort angina or acute coronary syndrome (ACS), and were sero-positive for Chl. Pneumoniae, HSV-I, CMV and EBV viruses. Control group included 20 sero-negative CHD patients. Serological status was determined by ELISA immuno-enzyme method.

Results. Triad of plasma markers: C-reactive protein (CRP), MB-creatinine kinase, and lipid hydroperoxide activity – was identified, that can be used, together with serological status data, for more effective ACS diagnostics.

Conclusion. Recurrent infection might play a role as one of the triggers for chronic CHD transformation into its acute or instable forms.

Key words: Acute coronary syndrome, specific immunoglobulins, lipid hydroperoxide, chronic chlamydial and herpetic infection.

Несмотря на растущий интерес к гипотезе «Инфекция/атеросклероз», специфический характер и особенности поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) при хроническом

бактериально-вирусном инфицировании в настоящее время недостаточно изучены. В литературе встречаются единичные публикации о функциональных и структурных изменениях в

отдельных органах и системах [1,2], что, естественно, недостаточно для решения вопроса о роли и значимости инфекционного фактора в патогенезе коронарной болезни сердца (КБС), установления особенностей сосуществования кардио- и вазотропных инфекционных агентов в условиях атеросклеротически измененных сосудов, выявления пусковых механизмов, способствующих на фоне постоянно напряженного функционирования иммунной системы организма, влиять на течение и исход болезни.

В этом плане особый интерес представляют те инфекционные агенты, которые характеризуются тропизмом к сосудистому эндотелию и после попадания в кровоток, длительно персистируя и размножаясь в гладкомышечных (ГМК) и эндотелиальных клетках сосудов – моноцитарных макрофагах и атеросклеротически измененных тканях, могут индуцировать интраваскулярный воспалительный процесс наряду с активацией синтеза ряда прокоагуляционных и вазоактивных веществ [3,4].

Среди наиболее распространенных патогенов этой группы особое место занимают *Chlamydia pneumoniae* (Chl.pn.), *Helikobacter pylori*, а также некоторые представители семейства вирусов герпеса – вирус простого герпеса человека I типа (HSV-I), цитомегаловирус (CMV) и вирус Эпштейна-Бара (EBV), которые путем генных изменений вызывают клональную экспансию популяций ГМК интимы артериальной стенки. Существует предположение, что в процессе хронизации инфекции, путем развития пролиферативно-обструктивного васкулита, указанные возбудители активно включаются в сложную цепь патогенеза атеросклероза и атеротромбоза [5,6], придавая патологическому процессу более агрессивное течение [7].

С учетом вышеизложенного, целью исследования стало выявление добавочных преципитирующих факторов и факторов риска (ФР), которые на фоне хронического комбинированного хламидийно-вирусного инфицирования могут способствовать нарушению стабильного течения КБС и развитию острых коронарных событий. Необходимость такой работы обусловлена, во-первых, широким распространением указанных патогенов среди населения, особенно больных КБС, как в Грузии, так и за рубежом, бессимптомным или атипичным течением патологического процесса, способ-

ствующим хронизации инфекции, а также потенциальной эффективностью своевременно проведенных лечебно-профилактических мероприятий. Вместе с тем ясно, что коррекция таких общепринятых параметров, как дислипидемия (ДЛП), показатели гемостаза, гликемия и др., не всегда обеспечивают адекватный клинический эффект. Однако и сейчас усилия клиницистов-кардиологов целеустремленно направлены на восстановление нарушенного липидного обмена и антиокислительного потенциала плазмы.

Материал и методы

Обследованы 86 больных КБС в возрасте 44-75 лет, из них 59 мужчин (средний возраст $61,69 \pm 2,1$) и 27 женщин (средний возраст $64,13 \pm 1,2$). Больные были распределены в следующие клинические группы: I группа (n=30) – больные стабильной стенокардией напряжения II и III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов, из них 14 пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (ПИМ), серопозитивных одновременно к специфическим антителам Chl.pn. и вирусам HSV-I, EBV человека 4 типа и CMV 5 типа; II группа (n=20) – больные нестабильной стенокардией (9 – с анамнезом ПИМ), в т.ч. прогрессирующей, вариантной и постинфарктной формами стенокардии, клиническое состояние которых оценивалось как острый коронарный синдром (ОКС) соответственно критериям, принятым Европейским Обществом Кардиологов 2002; все пациенты серопозитивные к перечисленным бактериальным и вирусным инфекционным агентам [8]; III группа (n=20) – больные стенокардией напряжения II и III ФК, из них 12 с ПИМ, без клинически и серологически подтвержденных признаков инфицирования (контрольная группа).

Диагноз основывался на данных анамнеза, общеклинического обследования, параметров электрокардиограммы (ЭКГ) в покое, нагрузки и суточного холтеровского мониторирования (ХСМ), а также результатов исследования интима-медиа слоя каротидных артерий методом сонографии. В I группе сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) диагностирована у 16 больных (57,14%), во II – у 13 (65%), а в III – у 12 исследуемых (60%).

Забор крови из локтевой вены осуществляли утром натощак после 14-часового голодания. Липидный профиль (ЛП) больных оценивали по показателям общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ЛНП), липопротеидов высокой плотности (ЛВП). ОХС определяли колориметрическим тестом – CHOD-PAP KIT с использованием реактивов фирмы BIOLABO S.A. (Франция); ТГ – ферментативно-колориметрическим тестом, методом GPO-PAP фирмы GLOBAL, (Италия); ЛНП вычисляли по формуле Friedwald W. Наряду с показателями липидного обмена определяли в плазме активность липидного гидропероксида (ЛПО), как прямого показателя перекисного окисления липидов (ПОЛ) [9] колориметрическим методом фирмы Cayman Chemical (США) и уровень МВ фракции креатинкиназы (СК-МВ) методом иммуноингибции (СК-МВ-НАС,

Human, Германия). Количественное измерение С-реактивного белка (СРБ) производили с помощью иммунологического анализа плазмы крови с использованием тест-систем фирмы IBL (Германия). Всем обследуемым определяли также наличие в крови специфических антител к Chl.pn IgM (отражающих острую фазу болезни), IgA (показателей реактивации/реинфекции) и IgG (критерии хронической, а в низких титрах — перенесенной инфекции), а также специфических IgG антител к вирусам HSV, CMV и EBV иммуноферментным методом (ELISA).

Больные острым ИМ, сахарным диабетом и ожирением с целью исключения влияния метаболического синдрома, ревматической патологией и пропульсивной сердечной недостаточностью в исследование не включались. Критериями исключения служили также травмы или любые повреждения мышечной ткани.

Полученные результаты были обработаны с использованием метода вариационной статистики с применением критериев Стьюдента, χ^2 Пирсона и корреляционного анализа.

Результаты и обсуждение

Установить точные сроки инфицирования у больных I группы, несмотря на детальный анализ анамнестических данных, в большинстве случаев не удалось, по-видимому, из-за латентного течения и скудной клинической симптоматики сопутствующего инфекционного процесса, который на протяжении месяцев и даже лет, больные не замечали. На этом фоне особый интерес представляет присутствие респираторной инфекции или инцидента перенесенного «гриппа» с кратковременным или продолжительным фебрильным состоянием

за 1,5-2-месячный период до развития ОКС с точным указанием сроков у 93,75% (n=30) представителей II группы. Это, с учетом почти идентичных нарушений липидного метаболизма в I и II группах больных (таблица 1), придало особую значимость роли ре/суперинфекции, как возможному триггерному механизму развития ОКС, ибо по частоте других основных ФР КБС — АГ, курение и др., статистически достоверных отличий между группами сравнения не найдено.

Ретроспективное динамическое наблюдение за серологическим профилем больных II группы удалось в 34,38% случаев, т.е. у тех больных, которые находились под непрерывным медицинским контролем. Это дало возможность установить, что в стабильной фазе болезни до реактивации/реинфекции инфекционного процесса эти больные были лишь носителями антихламидийных и/или антивирусных IgG антител. После перенесения рекуррентной инфекции и развития ОКС у этих лиц, также как у остальных больных из этой группы, отмечалось появление в плазме комплекса антихламидийных IgA+IgG антител (70,8%) и статистически достоверно высокие ($p<0,001$; $\chi^2=72,54$) показатели антивирусных IgG антител по сравнению с представителями I группы (таблица 2). Так как описанные изменения в серологическом статусе больных

Таблица 1

Показатели липидного спектра, СРБ, СК-МВ, активности ЛПО и титра специфических иммуноглобулинов обследованных групп больных ($M \pm m$)

Показатели	I группа	II группа	III группа
ОХ (mmol/l)	6,67 $\pm$ 1,94	7,09 $\pm$ 2,33	6,98 $\pm$ 2,08
ТГ (mmol/l)	2,11 $\pm$ 1,74	1,78 $\pm$ 0,88	1,92 $\pm$ 0,22
ЛНП (mmol/l)	4,89 $\pm$ 1,87	4,78 $\pm$ 2,05	4,10 $\pm$ 1,17
ЛВП (mmol/l)	0,97 $\pm$ 0,18	0,88 $\pm$ 0,22	0,92 $\pm$ 0,02
ЛПО (nmol/ml)	5,65 $\pm$ 2,15*	18,7 $\pm$ 2,20**	3,65 $\pm$ 1,6
Chl.pn. — IgA (gray zone=0,9-1,1)	1,09 $\pm$ 4,2*	7,6 $\pm$ 5,1**	0,58 $\pm$ 2,2
Chl.pn. — IgG (gray zone=<5u/ml)	11,1 $\pm$ 0,5 *	67,2 $\pm$ 1,1**	4,3 $\pm$ 2,6
Chl.pn. IgA+IgG (%)	6,89	79,2**	
HSV-1 — IgG (gray zone=9,0-11,0)	22,6 $\pm$ 5,8*	80,6 $\pm$ 4,46**	7,66 $\pm$ 1,25
CMV — IgG (gray zone=9,0-11,0)	17,1 $\pm$ 3,9*	37,8 $\pm$ 1,21**	7,20 $\pm$ 0,25
EBV — IgG (gray zone=10-14u/ml)	26,2 $\pm$ 0,33*	58,52 $\pm$ 2,05	5,5 $\pm$ 0,22
СРБ (mg/l)	3,7 $\pm$ 1,6	35,1 $\pm$ 2,6**	2,5 $\pm$ 1,9
СК-МВ (u/l)	11,01 $\pm$ 5,2	39,44 $\pm$ 3,8**	8,82 $\pm$ 2,04

Примечание: * - статистически достоверная разница ($p<0,01$) по сравнению с контрольной группой; ** - статистически достоверная разница между I и II группами.

не могут быть обусловлены обострением ишемического процесса, они расценивались, с одной стороны, как отражение трансформации сопутствующей инфекционной болезни из хронического антителоносительства в рекуррентную фазу, что случается часто при неадекватном лечении, с другой стороны, указывали на необходимость количественного определения в динамике в крови специфических иммуноглобулинов у больных КБС с хроническим бактериально-вирусным инфицированием для своевременной оценки правильности медикаментозной коррекции.

Больные II группы достоверно ($p < 0,01$; $\chi^2 = 69,41$) отличались от больных I и III групп повышенной концентрацией в крови СРБ – $35,1 \pm 2,6$ мг/л vs $3,7 \pm 1,6$ мг/л и $2,5 \pm 1,9$ мг/л ($p < 0,01$); активностью ЛПО плазмы – $18,67 \pm 2,20$ нмол/мл vs $5,65 \pm 2,15$ и $3,65 \pm 1,6$; уровнем СК-МВ – $39,44 \pm 3,8$ vs $11,01 \pm 5,21$ и $8,82 \pm 2,04$, несмотря на приблизительно схожие нарушения липидного обмена. Почти синхронный прирост этих параметров с антибактериальными и антивирусными антителами в процессе нарушения стабильности КБС указывает на одновременное включение воспалительных, ишемических, инфекционных и свободнорадикальных процессов и наличие между ними перманентных патогенетических связей (рисунок 1).

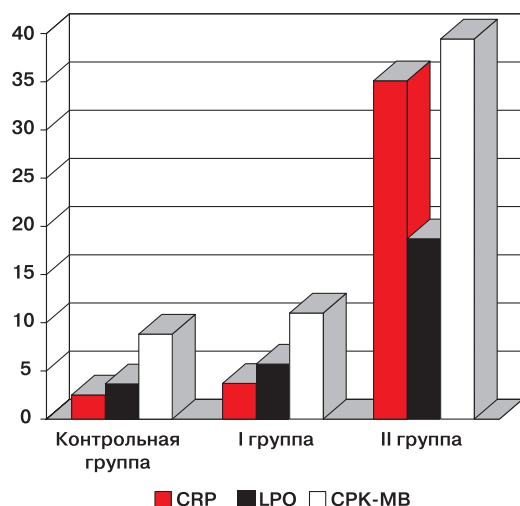


Рис. 1 Средние показатели концентрации СРБ, ЛПО и СК-МВ в исследуемых группах больных.

Особый интерес представляют те больные (21,87%), у которых статистически значимый прирост ЛПО был обнаружен на фоне нормальных величин ЛНП в плазме крови и дру-

гих показателей липидного обмена. Можно полагать, что в этих случаях имело место резкое снижение резистентности ЛНП к окислению, что обычно происходит под воздействием различных факторов, таких как анемия, тиоцианат у курильщиков и т.д., а в данных случаях, инфекция и/или интоксикация.

С другой стороны, резко повышенные индивидуальные показатели концентрации ЛПО в плазме крови на фоне гиперлипидемии у 78,12% больных II группы (при допустимых значениях нормы $0,25-5,0$ нмол/мл) по сравнению с больными I и контрольной групп, можно считать как следствие нарушенного соотношения между интенсивностью механизмов антиокислительной защиты и оксигенацией ЛНП, спровоцированного инфекцией, и может рассматриваться как проявление окислительного стресса [10].

На основании полученных результатов можно полагать, что определение концентрации ЛПО в плазме способствуют адекватной оценке интенсивности свободнорадикальных реакций и активации процессов ПОЛ, а резкое повышение уровня этого показателя в крови приобретает роль предиктора назреваемых кардиальных катастроф. Прогностическая значимость этого показателя особенно повышается в тех случаях КБС, когда нестабильная стенокардия протекает на фоне скудных ЭКГ изменений, без подъема сегмента ST и/или нормальных значений показателей СК-МВ плазмы, а также при невозможности определения других маркеров повреждения миокарда.

В связи со значением воспалительного фактора в патогенезе атеросклероза, в последнее время все большее внимание уделяется диагностической значимости СРБ в прогнозировании атеросклеротического повреждения сосудов [11,12]. С этой точки зрения полученные данные относительно динамики СРБ у больных ОКС перекликаются с положениями, изложенными некоторыми авторами [13,14] о возможности использования этого белка острой фазы для эффективной оценки активности КБС и атеросклеротического процесса вообще.

Обнаруженное в результате исследования достоверное межгрупповое различие по третьему параметру выдвинутой триады биохимических маркеров ОКС, в частности СК-МВ – прямого биохимического показателя миокардиального повреждения, было также

ожидаемо, ибо СК-МВ давно принято считать одним из ранних и убедительных маркеров ОКС [15]. Однако следует отметить, что анализ отдельных случаев нормальной концентрации СК-МВ у 20% больных, несмотря на типичную клиническую картину ОКС, на фоне повышенных значений ЛПО, требует определенной интерпретации. Это можно объяснить или отсутствием реального повреждения миокарда в данных случаях, или ограниченными возможностями теста перед другими высокоспецифическими маркерами повреждения, такими, как тропонины, миоглобин, H-FABP (Heart-type fatty acid-binding protein). Вместе с тем, следует отметить, что определение СК-МВ имеет определенные преимущества в диагностике повторных ИМ, а также является относительно дешевым и доступным методом по сравнению с вышеперечисленными тестами.

Таким образом, триада биохимических маркеров воспаления, повреждения и свободнорадикальных реакций, одновременно с высокоинформативными показателями серологического статуса: появление в крови Chl.pn. — специфического комплекса IgA+IgG и/или возрастание титра фоновых антивирусных IgG иммуноглобулинов > 50% по сравнению с исходными показателями, больных с ОКС без подъема сегмента ST, при сочетанном хроническом бактериально-вирусном инфицировании может быть использована в качестве дополнительного диагностического критерия ОКС, отражающего нарушение стабильности КБС, а обострение (рекуррентная инфекция) хронического инфекционного процесса должно быть оценено в качестве одного из триггеров ее активации

Литература

1. Li HL, Suzuki J, Bayna E, et al. Lipopolysaccharide induces apoptosis in adult rat ventricular myocytes via cardiac AT(1) receptors. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283(2): H461-7.
2. Бобин А.Н., Пархоменко Ю.Г., Патология системы кровообращения у больных брюшным тифом. *Эпидем инфекц бол* 2005; 4: 31-4.
3. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, et al. Cytomegalovirus in the pathogenesis of atherosclerosis: the role of inflammation as reflected by elevated C-reactive protein levels. *JACC* 1999; 34: 1738-43.
4. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. 2004; 350(14): 1387-97.
5. Bendit EP, Barrett T, McDougall JK. Viruses in the etiology of atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 6386-9.
6. Mayr M, Metzler B, Kiechl S, et al. Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of *Escherichia coli* and *Chlamydia pneumoniae*: immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infection and atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1560-6.
7. Kipshidze N, Kakauridze N. *Helicobacter pylori* infection and "Aggressive Atherosclerosis". *Georgian Medical News* 2003; 12(105): 13-6.
8. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23(23): 1809-40.
9. Lipid Hydroperoxide (LPO) Colorimetric Assay for the quantitative determination of Lipid Hydroperoxide. IBL Immuno-Biological Laboratories. Hamburg 2000; 3: 1-9.
10. Porter NA, Mills KA, Coldwell SE. Mechanisms of free radical oxidation of unsaturated lipids. *Lipids* 1995; 30: 277-90.
11. Akhvlediani NV, Emukhvari MG, Sharabidze NA. Diagnostic value of determination of C-reactive protein and different class lipids in patients with hypercholesterolemia. *Georgian Med News* 2002; 7-8: 45-7.
12. Шахнович Р.М., Басинкевич Ф.Б. Маркеры воспаления и ОКС. *Кардиология СНГ* 2005; 3: 56-71.
13. Biasucci LM, Liuzzo G, Angiolillo DG, Masseri A. Inflammation and acute coronary syndromes. *Herz* 2000; 108-12.
14. Rifai N, Ridker PM. A proposed cardiovascular risk assessment algorithm employing high-sensitivity C-reactive protein and lipid screening. *Clin Chem* 2001; 47: 28-30.
15. Ishii J, Wang J, Naruse H, et al. Serum concentration of myoglobin vs human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1997; 43(8): 1372-8.

Поступила 28/03-2006