

Взаимосвязь воспаления и нарушений ритма сердца у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертонией

А.И. Шапошникова, И.Н. Рямзина, Н.А. Корягина

ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера», Пермь, Россия

Шапошникова А.И. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера» (ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера); Рямзина И.Н. — профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой поликлинической терапии и сестринского дела ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера; Корягина Н.А. — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела ПГМА им. акад. Е.А. Вагнера.

Контактная информация: ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера», кафедра поликлинической терапии и сестринского дела, ул. Петропавловская, д. 26, Пермь, Россия, 614000. E-mail: alissa80@list.ru (Шапошникова Алиса Игоревна).

Резюме

Цель исследования — выявить взаимосвязь между воспалением и нарушениями ритма сердца (НРС) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и артериальной гипертензией (АГ). **Материалы и методы.** Исследовали маркеры воспаления — фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и С-реактивный белок (СРБ) — у 80 пациентов.

Результаты. Уровень воспалительных маркеров был выше у больных ИБС и АГ с нарушениями ритма. Наличие аритмий у больных АГ и у пациентов с ИБС было ассоциировано с подъемом ФНО- α и СРБ. У больных ИБС с аритмией уровень СРБ составил $12,41 \pm 0,92$ мг/л, а ФНО- α — $10,58 \pm 0,71$ пг/мл. Уровень ФНО- α у пациентов с АГ и НРС составил $5,4 \pm 0,49$ пг/мл, а уровень СРБ при АГ и НРС — $10,4 \pm 0,92$ мг/л. В сравнении со здоровыми людьми (СРБ $3,74 \pm 0,58$ мг/л, ФНО- α $2,27 \pm 0,53$ пг/мл) показатели значительно отличались ($p < 0,005$).

Ключевые слова: воспаление, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, нарушения ритма сердца.

Relationship between inflammation and heart rhythm disturbances in patients with coronary artery disease and arterial hypertension

A.I. Shaposhnikova, I.N. Ryamzina, N.A. Koryagina

Perm State Medical Academy, Perm, Russia

Corresponding author: Perm State Medical Academy, Department of Out-patient Therapy and Nurse Business, 26 Petropavlovskaya st., Perm, Russia, 614000. (Alisa I. Shaposhnikova, MD, PhD, an Assistant at the Department of Out-patient Therapy and Nurse Business).

Abstract

Objective. To assess correlation between inflammatory markers and heart rhythm disturbances in patients with coronary artery disease (CAD) and arterial hypertension. **Design and methods.** We examined inflammation markers — tumor necrosis factor alpha (TNF) and C-reactive protein (CRP) — in 80 patients. **Results.** The level of inflammatory markers was higher in hypertensive patients with heart rhythm disturbances and CAD. Heart rhythm disturbances in hypertensive patients and in patients with CAD were associated with elevated inflammatory markers — TNF and CRP. In patients with CAD and arrhythmia CRP level was $12,41 \pm 0,92$ mg/l, and TNF was $10,58 \pm 0,71$ pg/ml. TNF level in hypertensive patients with heart rhythm disturbances was $5,4 \pm 0,49$ pg/ml, and CRP level was $10,4 \pm 0,92$ mg/l. CRP and TNF levels significantly differed compared to healthy people (CRP — $3,74 \pm 0,58$ mg/l, TNF — $2,27 \pm 0,53$ pg/ml, $p < 0,005$).

Key words: inflammation, coronary artery disease, arterial hypertension, heart rhythm disturbances.

Статья поступила в редакцию: 30.03.11. и принята к печати: 20.05.11.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания, наравне с онкологическими заболеваниями и сахарным диабетом, прочно удерживают первенство среди самых распространенных и опасных болезней XX, а теперь уже и XXI века. Лидирующие позиции в списке основных кардиоваскулярных

патологий занимают различные аритмии. Число людей, страдающих нарушениями ритма сердца (НРС), в последние годы неуклонно растет. Фибрилляция предсердий (ФП) и желудочковая экстрасистолия (ЖЭС) — наиболее частые сердечные аритмии, которые являются причиной приблизительно трети госпитализаций по поводу всех

НРС [1, 2]. Тем не менее крайне низкой остается эффективность антиаритмической терапии (ААТ) для профилактики рецидивов НРС, а длительная ААТ часто оказывает проаритмический и органотоксический эффекты.

Известно существенное совпадение факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и НРС, таких как возраст, артериальная гипертензия (АГ), гипертрофия левого желудочка, сахарный диабет и ряд других. Можно предположить также и общность «новых», менее изученных факторов риска этих процессов, в частности, потенциальной роли инфекционных агентов вирусной и (или) бактериальной природы. Воспалительные механизмы могут лежать как в основе возникновения и прогрессирования коронарного атеросклероза, так и в основе формирования «аритмогенных» зон [3].

В настоящее время в литературе встречается большое количество эпидемиологических, патоморфологических и клинических исследований, устанавливающих связь между атеросклерозом и определенными микроорганизмами, такими как *Helicobacter pylori*, *Cytomegalovirus* и *Chlamydia pneumoniae* [4, 5]. Одновременно активно изучается иммунологический статус больных атеросклерозом и, что особенно важно, цитокиновый спектр, ассоциированный с его развитием. В качестве независимых предикторов неблагоприятного течения различных форм острого коронарного синдрома называются такие иммуновоспалительные показатели, как С-реактивный белок (СРБ), фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) [6]. Накопленные научные данные не оставляют сомнений в вовлечении эндогенного воспаления в патогенез АГ, которую, наряду с ее осложнениями, рассматривают в качестве субклинического воспалительного процесса, вызванного провоспалительными цитокинами [7]. АГ, атеросклероз, ИБС, гиперлипидемия сопровождаются повышением концентрации первичных медиаторов воспаления — интерлейкина-6 (ИЛ-6), СРБ и ФНО- α [8].

Однако работ по изучению инфекционно-воспалительных аспектов генеза различных аритмий недостаточно.

Целью исследования явились: выявление распространенности сочетаний кардиоваскулярной патологии с перенесенной цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВ), изучение взаимосвязей между уровнем маркеров воспаления и НРС у пациентов с различными формами ИБС и АГ.

Материалы и методы

В исследование включено 80 пациентов кардиологического отделения. Все пациенты разделены на 2 основные группы: первую группу составили пациенты с ИБС, стенокардией напряжения I–II функционального класса (ФК) (41 человек, из них 25 мужчин; средний возраст — $53,1 \pm 4,48$ года), вторую группу — больные первичной АГ (39 человек, из них 20 мужчин; средний возраст — $55,1 \pm 6,29$ года). В обеих группах были больные с НРС — ФП и ЖЭС. Таким образом, для анализа использовались 5 основных подгрупп: первая — больные ИБС с ФП, вторая — больные ИБС с ЖЭС, третья — па-

циенты с АГ и ФП, четвертая — пациенты с АГ и ЖЭС, пятая подгруппа — контрольная. В качестве контрольной группы обследовано 20 (8 женщин и 12 мужчин) практически здоровых добровольцев (средний возраст — $51,8 \pm 2,49$ года). Диагноз «ИБС, стенокардия напряжения I–II ФК» верифицирован на основании данных анамнеза и велоэргометрии (ВЭМ). ВЭМ-пробу проводили натощак, без приема антиангинальных препаратов, по методике ступенеобразно непрерывно возрастающих нагрузок. Исследование начинали с минимальной нагрузки мощностью 25 Вт в течение 3 минут. В дальнейшем нагрузку непрерывно увеличивали на величину 25 Вт на каждой ступени до момента прекращения пробы. Пробу прекращали при появлении клинических или электрокардиографических показаний к ее завершению либо при достижении субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) для определенного возраста. Пробу расценивали как положительную, если в момент нагрузки отмечалось возникновение приступа стенокардии, появление гипотонии либо выраженных аритмий, снижение сегмента ST по ишемическому типу на 1,5 мм и более, подъем сегмента ST на 1 мм и более. Толерантность к физической нагрузке по данным ВЭМ-пробы расценивалась как низкая при достижении пороговой мощности нагрузки 50 Вт, средняя — от 75 до 100 Вт и высокая — 125 Вт и выше. Для уточнения ФК стабильной стенокардии проводилась ВЭМ с определением пороговой мощности: I ФК — при 125 Вт и выше; II ФК — при 75–100 Вт. При определении АГ использовали национальные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению АГ [9]. Из исследования исключались вторичные АГ, конкурирующие и сопутствующие заболевания, способные повлиять на результаты. Диагноз АГ был установлен на основании анамнеза и суточного мониторирования артериального давления (СМАД), которое проводилось при помощи системы *Astrocard®* с суточным монитором АД *BPLab®*. Оценивались показатели дневного АД (несомненно повышенное — 150/95 мм рт. ст. и выше), ночного АД (несомненно повышенное — 130/80 мм рт. ст. и выше) и среднесуточного АД (несомненно повышенное — 140/90 мм рт. ст. и выше), согласно классификации уровня АД по данным СМАД [10]. Интервал измерений составил 15 минут днем (с 7:00 до 22:00) и 0,5 часа ночью (с 22:00 до 7:00). Наличие ФП и ЖЭС было подтверждено электрокардиографически и с помощью длительного мониторирования ЭКГ с помощью системы *Astrocard®*. Для определения у пациентов толерантности к физической нагрузке использовали ВЭМ-пробу и тест 6-минутной ходьбы. Из исследования были исключены пациенты с исходными изменениями на ЭКГ: метаболическими изменениями, другими видами нарушений ритма и проводимости.

В качестве показателей, характеризующих активацию воспалительной реакции, определяли уровень СРБ, ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 в сыворотке крови с использованием соответствующих тест-систем (ЗАО «Вектор-Бест», Россия, Новосибирск). Определение антител класса IgM, IgG к ЦМВ проводили с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реагентов ЗАО

«Вектор-Бест» (Россия, Новосибирск). В соответствии с инструкцией для ЦМВ слабо положительной реакцией считался титр 1:5, положительной — 1:10, сильно положительной — 1:20, резко положительной — 1:80. Для дифференцирования первичной инфекции от реинфекции или обострения хронического инфекционного процесса всем обследуемым лицам определяли индекс авидности антител IgG. Индекс авидности ниже 30 % указывал на свежую первичную инфекцию обследованного пациента. Выявленный показатель авидности, равный или превышающий 40 %, указывал на то, что в сыворотке содержатся анамнестические высокоавидные антитела, свидетельствующие об инфекции в прошлом. Показатель авидности антител в интервале 31–39 % свидетельствовал о поздней стадии первичной инфекции или недавно перенесенной инфекции только при условии выявления антител в высокой концентрации.

Полученные результаты обрабатывались статистически с помощью компьютерной 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). При $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Результаты

Наибольший уровень СРБ наблюдался у первой подгруппы пациентов с ИБС и ФП (табл. 1). При попарном сравнении с другими подгруппами с помощью критерия Манна-Уитни выявлено значимое отличие первой подгруппы от второй, третьей, четвертой и пятой по уровню СРБ ($p < 0,05$ для попарного сравнения всех групп). Аналогичная ситуация складывается и в отношении

ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 ($p < 0,05$ для попарного сравнения всех групп). Причем уровень СРБ и ФНО- α у пациентов с ИБС и ФП превышал показатели нормальных значений (СРБ — до 5,0 мг/л и ФНО- α — до 5,9 пг/мл).

Во второй подгруппе (ИБС и ЖЭС) также уровни СРБ и ФНО- α превышали нормальные значения и при сравнении с помощью критерия Манна-Уитни было выявлено значимое отличие второй подгруппы от других подгрупп ($p < 0,05$ для попарного сравнения всех подгрупп). Аналогичная ситуация складывается и с ИЛ-1 и ИЛ-6 ($p < 0,05$ для попарного сравнения всех подгрупп).

Значения СРБ в третьей (АГ и ФП) и четвертой подгруппах (АГ и ЖЭС) также превышали норму и достоверно отличались от уровней в других подгруппах ($p < 0,05$). Что касается таких показателей, как ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, то их уровни не выходили за границы нормальных значений, но достоверно отличались от показателей в других подгруппах ($p < 0,05$). Исключение составил только ИЛ-1 в четвертой подгруппе (АГ и ЖЭС), его значение недостоверно отличалось от группы контроля ($p_{4-5} = 0,8$).

Таким образом, наиболее высокие показатели воспалительной реакции наблюдались у пациентов с ИБС и ФП, на втором месте были больные АГ с ФП, на третьем — больные ИБС и ЖЭС, а минимальные показатели воспаления — у пациентов с АГ и ЖЭС. Однако все четыре подгруппы по воспалительным показателям достоверно отличаются от группы контроля ($p < 0,05$).

Для проведения анализа по серопозитивности к ЦМВ всех участников исследования разделили на 3 группы: первая группа — пациенты с НРС по типу ФП, вторая — больные с НРС по типу ЖЭС, третья — практически здоровые добровольцы. Статистически достоверной разницы по основному заболеванию (ИБС или АГ) не было выявлено.

Число лиц, серопозитивных к ЦМВ в исследуемых группах, оказалось различным (табл. 2). Максимальное

Таблица 1

ПОКАЗАТЕЛИ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП

Показатель	Подгруппы					p_{1-5}^*	p^{**}
	Первая: ИБС и ФП	Вторая: ИБС и ЖЭС	Третья: АГ и ФП	Четвертая: АГ и ЖЭС	Пятая: здоровые		
СРБ, мг/л	12,41 $\pm$ 0,92	9,51 $\pm$ 0,23	10,4 $\pm$ 0,34	6,61 $\pm$ 1,61	3,74 $\pm$ 0,58	$p < 0,05$	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{1-4},$ $p_{1-5} < 0,05$
ФНО- α , пг/мл	10,58 $\pm$ 0,71	6,72 $\pm$ 0,92	5,4 $\pm$ 0,49	3,34 $\pm$ 0,64	2,27 $\pm$ 0,53	$p < 0,05$	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{1-4},$ $p_{1-5} < 0,05$
ИЛ-1, пкг/мл	7,9 $\pm$ 0,41	5,41 $\pm$ 0,87	6,6 $\pm$ 0,77	2,95 $\pm$ 0,83	2,91 $\pm$ 0,34	$p < 0,05$	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{1-4},$ $p_{1-5} < 0,05$ $p_{4-5} 0,79$
ИЛ-6, пкг/мл	8,15 $\pm$ 0,59	4,65 $\pm$ 0,42	6,18 $\pm$ 0,81	3,97 $\pm$ 0,88	3,11 $\pm$ 0,59	$p < 0,05$	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{1-4},$ $p_{1-5} < 0,05$

Примечание: * — $p < 0,05$ (критерий Крускал-Уоллиса); ** — $p < 0,05$ (критерий Манна-Уитни); АГ — артериальная гипертензия; ЖЭС — желудочковая экстрасистолия; ФП — фибрилляция предсердий; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СРБ — С-реактивный белок; ФНО- α — фактор некроза опухоли альфа; ИЛ-1 — интерлейкин 1; ИЛ-6 — интерлейкин 6.

Таблица 2

ЧИСЛО СЕРОПОЗИТИВНЫХ ЛИЦ К ЦИТОМЕГАЛОВИРУСУ В ОБСЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИТРА IgG

Группы	титр 0	1:5	1:20	1:80	P ₁₋₂	P ₁₋₃	P ₂₋₃
1-я гр. (ФП)	-	-	3 чел. (7,5 %)	37 чел. (92,5 %)	< 0,05	< 0,05	
2-я гр. (ЖЭС)	2 чел. (5 %)	8 чел. (20 %)	27 чел. (67,5 %)	3 чел. (7,5 %)	< 0,05		< 0,05
3-я гр. (здоровые)	16 чел. (80 %)	4 чел. (20 %)	-	-		< 0,05	< 0,05

Примечание: $p < 0,05$ (критерий Крускал–Уоллиса); ЖЭС — желудочковая экстрасистолия; ФП — фибрилляция предсердий.

число положительных случаев отмечено в группе пациентов с НРС по типу ФП, как у больных ИБС, так и у пациентов с АГ. Эта группа статистически значимо отличалась и от контрольной, и от группы пациентов с ЖЭС.

При попарном сравнении этих трех групп по уровню титра IgM у серопозитивных лиц к ЦМВ также наблюдалась достоверная разница между тремя группами ($p_{1-3} = 0,006$; $p_{2-3} = 0,01$; $p_{2-1} = 0,01$). Проводилось определение индекса авидности антител класса IgG. У всех обследованных лиц этот индекс превышал 40 %. Выявленный показатель авидности, равный или превышающий 40 %, указывает на то, что в сыворотке содержатся высокоавидные антитела, свидетельствующие об инфекции в прошлом. Для данного анализа более интересны результаты по уровню титра IgG.

Обсуждение

По данным нашего исследования наиболее высокие показатели воспалительной реакции наблюдались у пациентов с ИБС и ФП, на втором месте оказались больные АГ с ФП, на третьем — больные ИБС и ЖЭС, а минимальные показатели были выявлены у пациентов с АГ и ЖЭС. Но все четыре подгруппы по воспалительным показателям достоверно отличаются от группы контроля, что может свидетельствовать в пользу общности «воспалительной» теории патогенеза ИБС, АГ и НРС. В последние 10 лет активно обсуждаются воспалительные механизмы, лежащие в основе возникновения и прогрессирования коронарного атеросклероза, а также в основе формирования «аритмогенных» зон [3, 5]. Связь воспаления и инфицированности такими микроорганизмами, как *Helicobacter pylori*, *Chlamydomphila pneumoniae*, уже установлена [4, 5]. Но роль вирусов на данный момент изучена недостаточно. По результатам нашего исследования максимальное число серопозитивных лиц к ЦМВ отмечено в группе пациентов с НРС по типу ФП, как у больных ИБС, так и у пациентов с АГ. Данные этой подгруппы статистически значимо отличались и от контрольных лиц, и от группы пациентов с ЖЭС. В настоящий момент на данном этапе исследования мы наблюдаем тенденцию, где предиктором возникновения НРС (ФП в большей степени, чем ЖЭС) у больных ИБС и АГ является факт серопозитивности к ЦМВ и ассоциированное с ней повышение уровня воспалительных маркеров. Для выявления более точной взаимосвязи необходимо

проведение углубленного анализа, что планируется на последующих этапах нашего исследования.

Выводы

Выявленные закономерности подтверждают высокую распространенность сочетания кардиоваскулярной патологии и инфицированности ЦМВ, в том числе и при ИБС и АГ, осложненных развитием НРС. Хроническая инфекция не только является одним из значимых факторов риска коронарного атеросклероза, но и способствует повышению аритмогенности миокарда.

Литература

1. Татарский Б.А. Фибрилляция предсердий: контроль частоты или контроль ритма // Сердечная недостаточность. — 2004. — Т. 5, № 3. — С. 148–151.
2. Лышова О.В., Иванникова Л.В., Моргачева В.Е. Желудочковая экстрасистолия на протяжении сна у мужчин с синдромом Z // Вестн. аритмологии. — 2004. — № 53. — С. 33–40.
3. Шварц Ю.Г., Маршалкина Н.А., Федотов Э.А. Инфекционные факторы риска у больных ИБС в сочетании с сердечной недостаточностью и пароксизмальной формой мерцательной аритмии // Сердечная недостаточность. — 2001. — № 1. — С. 22–25.
4. Blasi P., Fagetti L., Allegra L. Chlamydia pneumoniae detection in atherosclerotic plaques in Italy // J. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 181, Suppl. 3. — P. S444–S446.
5. Chyu K.Y., Shah P.K. The role of inflammation in plaque disruption and thrombosis // Rev. Cardiovasc. Med. — 2001. — Vol. 2, № 2. — P. 82–91.
6. Нагорнев В.А., Восканьянц А.Н. Атерогенез как иммуновоспалительный процесс // Вестн. РАМН. — 2004. — № 3. — С. 3–11.
7. Sriramula S., Haque M., Majid D.S., Francis J. Involvement of tumor necrosis factor-alpha in angiotensin II-mediated effects on salt appetite, hypertension and cardiac hypertrophy // Hypertension. — 2008. — Vol. 51, № 5. — P. 1345–1351.
8. Morishita R. Is vascular endothelial growth factor a missing link between hypertension and inflammation // Hypertension. — 2004. — Vol. 44, № 3. — P. 253–254.
9. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии / ВНОК. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии // Кардиоваск. терапия и профилактика. — 2008. — Т. 7, № 6, прил. 2. — 31 с.
10. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике: не переоцениваем ли мы его значение? // Артериальная гипертензия. — 2004. — Т. 10, № 1. — С. 5–12.