

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

Т.Г. Кванталиани<sup>1,2</sup>, В.Б. Чумбуридзе<sup>1,2</sup>, П.А. Циклаури<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Институт кардиологии им. акад. М.Д. Цинамдзгвиришвили; <sup>2</sup>Общество 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<sup>1,2</sup>, V.B. Chumburidze<sup>1,2</sup>, P.A. Tsiklauri<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Academician M.D. Tsinamdzgvirishvili Institute of Cardiology; <sup>2</sup>Georgian 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

© Коллектив авторов, 2006  
e-mail: dolidze@gipa.ge

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 напряженно-функционального 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 – моноцит-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,  $\chi^2$  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±m)

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

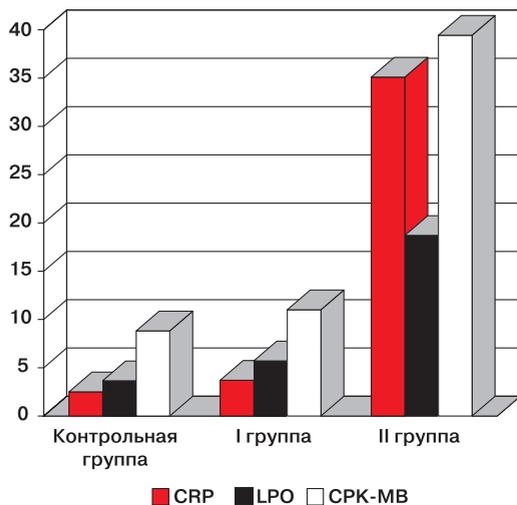


Рис. 1 Средние показатели концентрации СРБ, ЛПО и СК-МВ в исследуемых группах больных.

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 нмоль/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, Н-ФАВР (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. Benditt 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 "Agressive 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