

ПОКАЗАТЕЛИ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА, НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ И СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗА.

Государственный медицинский университет, Саратов, Россия

С целью изучения маркеров электрической нестабильности миокарда у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в зависимости от наличия и степени выраженности хеликобактериоза обследованы 225 больных.

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

To study markers of myocardial electrical instability in patients with a combination of coronary artery disease and gastro-esophageal reflux disease depending on the presence and severity of contamination with Helicobacter pylori, 225 patients were examined.

Key words: coronary artery disease, gastro-esophageal reflux disease, contamination with Helicobacter pylori, myocardial electric instability, Holter monitoring.

Множественность сопутствующих заболеваний - важнейшая особенность современного «кардиологического» больного [6, 7, 11]. В основе синдрома, или закономерно частых сочетаний определенных заболеваний лежит общность их факторов риска и механизмов развития [6]. Хорошо известны сочетания ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета, ИБС и артериальной гипертензии, ИБС и эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны [6, 11]. Наряду с этим, частая клиническая ситуация - сочетание ИБС и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Распространенность данных нозологических форм сопоставима, при этом, установлено, что 35% больных ИБС имеют поражение эзофагогастральной области [10]. Патологический гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) может запускать каскад патогенетических механизмов, инициирующих дестабилизацию коронарного кровотока, ишемию миокарда, нарушения сердечного ритма [3, 15, 19]. Ранее нами установлено, что наличие патологического ГЭР у пациентов с ИБС ассоциировано с увеличенной продолжительностью и асинхронностью процессов реполяризации миокарда, со снижением показателей вариабельности сердечного ритма, которые, как известно, являются маркерами повышенного риска фатальных желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти [2, 5, 8, 16]. Выявлены взаимосвязи глубины воспалительно-деструктивных изменений нижней трети пищевода и маркеров электрической нестабильности миокарда у пациентов с сочетанием ИБС и ГЭРБ [5].

Помимо этого, клиническое значение приобретает проблема влияния Helicobacter pylori (HP) на течение коморбидной патологии: ИБС и ГЭРБ [12, 14]. Проспективные исследования свидетельствуют, что до 60% пациентов с ГЭРБ имеют HP [12]. Исследования последних лет демонстрирует корреляцию степени обсемененности слизистой оболочки желудка (СОЖ) HP с тяжестью ГЭРБ, имея в виду тяжесть воспалительных изменений в пищеводе [12, 18]. Вместе с тем, в генезе аритмий в настоящее время немаловажное значение придается системной вос-

палительной реакции [4]. Кроме того, ряд эпидемиологических, патоморфологических и клинических исследований показали связь между атеросклерозом, ИБС и HP [4, 17]. HP-инфекция встречается так же часто, как атеросклероз, и может быть фактором риска ИБС [4, 13].

Учитывая потенциально высокую частоту ассоциации ИБС, ГЭРБ и хеликобактериоза, представляется важным исследование роли HP в развитии и прогрессировании описанной нозологической синтропии, в том числе, в возникновении нарушений сердечного ритма. В литературе практически отсутствуют исследования, посвященные означенной проблематике.

Цель работы - изучить маркеры электрической нестабильности миокарда, в частности, процессы реполяризации миокарда, показатели холтеровского мониторирования у пациентов с сочетанием ИБС и ГЭРБ в зависимости от наличия и степени выраженности хеликобактериоза.

МАТЕРИАЛИ МЕТОДЫ

Обследованы 225 больных: 67 пациентов с сочетанием ИБС и ГЭРБ составили основную группу, две группы сравнения составили 72 пациента с ИБС и 86 больных ГЭРБ. По половому и возрастному составу группы были сопоставимы: в группе с сочетанной патологией средний возраст составил $59 \pm 11,4$ лет, женщин было 33 (49,3%); в группе больных с ИБС средний возраст - $59 \pm 11,0$ лет, женщин - 34 (47,2%); в группе пациентов с ГЭРБ средний возраст - $56 \pm 10,6$ лет, женщин - 40 (46,5%).

Критерии включения в исследование: ИБС (нестабильная стенокардия, стенокардия напряжения II-IV функциональных классов, перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе) и эндоскопически позитивная ГЭРБ.

Критерии исключения: явные нарушения ритма или проводимости (мерцательная аритмия, пароксизмальные формы тахикардий, частая экстрасистолия, наличие искусственного водителя ритма и др.), острый инфаркт миокарда в течение последних 2-х месяцев и некоронарогенные формы поражения миокарда, пороки сердца,

сердечная недостаточность IV функционального класса по NYHA, эндоскопически негативная ГЭРБ, признаки развития острого или обострения хронического инфекционного заболевания, злокачественные новообразования, обострение сопутствующих заболеваний.

ИБС верифицировалась наличием перенесенного Q-инфаркта миокарда, либо типичной клинической картиной в совокупности с положительным результатом стресс-теста (велозергометрия), либо в совокупности с подтвержденными при суточном мониторинге ЭКГ (СМ ЭКГ) эпизодами ишемии миокарда.

Верификация эндоскопически позитивной ГЭРБ осуществлялась посредством фиброзофагогастроэноскопии (эндоскопы фирмы «Olympus») с последующим общеморфологическим исследованием биоптатов слизистой оболочки нижней трети пищевода, выделяли ГЭРБ с катаральной и эрозивной формами рефлюкс-эзофагита (РЭ) [3].

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 более 0,44 сек), дисперсия интервала QT (QTd), которая рассчитывалась как разница между максимальным и минимальным значениями интервала QT (превышающими норму считались величины более 31,9 мс) и скорректированный интервал QT (QTc), который определялся по формуле H. Bazett, преобразованной L. Tarani и N. Szilagyi (превышением нормы считалось $QTc > 0,46$ сек для мужчин и $QTc > 0,47$ сек для женщин) [8, 16].

СМ ЭКГ проводилось на системе «Кардиотехника-4000» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург) [10]. С целью изучения влияния ГЭРБ на сердечную деятельность проводился кислотный перфузионный тест Бернштейна, ассоциированный по времени с СМ ЭКГ [9, 10].

Диагностика НР-инфекции проводилась посредством полимеразной цепной реакции (ПЦР), которая осуществлялась с использованием набора реагентов для выявления генотипа *Сag A* НР «ХЕЛИКОПОЛ СА» (НПФ Литех, Москва) [4]. Степень тяжести хеликобактериоза определялась гистобактериоскопически, выделяли 3 степени обсемененности СОЖ: 1) низкая - до 20 микробных тел в поле зрения; 2) средняя - до 50 микробных тел в поле зрения; 3) высокая - более 50 микробных тел в поле зрения [1]. В зависимости от наличия и степени обсемененности НР СОЖ пациенты были условно разделены на две группы: первую группу составили «НР-негативные» больные и пациенты с низкой степенью обсемененности НР СОЖ, во вторую группу вошли больные, имеющие среднюю и высокую степени обсемененности НР СОЖ.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся при помощи стандартной статистической программы Statistica версии 6,0. При сопоставлении выделенных групп больных использовался однофакторный дисперсионный анализ. Для оценки частотных показателей применялась кросстабуляция, критерий χ -квадрат 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 встречались одинаково часто - у 31 (46%) и 36 (54%) пациентов, соответственно. При ФЭГДС в этой группе больных в 40 (60%) случаях выявлен катаральный РЭ, в 27 (40%) - эрозивный РЭ. В группе пациентов с ИБС преобладали ($p < 0,05$) больные с дестабилизацией коронарной болезни, их было 47 (65,3%) против пациентов с хроническими формами заболевания - 25 (34,7%), в группе больных ГЭРБ катаральный РЭ выявлен у 51 (59,3%), эрозивный РЭ - у 35 (40,7%) пациентов.

При исследовании НР-статуса методом гистобактериоскопии установлено, что уровень обсемененности *Helicobacter pylori* слизистой оболочки желудка был достоверно большим ($p < 0,05$) у пациентов с сочетанием ИБС и ГЭРБ по сравнению с больными «изолированной» ИБС: соответственно 46 (69%) и 32 (45%) больных были «НР-позитивными». Особенностью пациентов с сочетанной патологией было преобладание у них средней и высокой степени обсемененности НР слизистой оболочки желудка в отличие от больных, составляющих группы сравнения. Больные с ГЭРБ не имели достоверных отличий по сравнению с пациентами основной группы и больными «изолированной» ИБС: 48 (55,8%) больных ГЭРБ были «НР-позитивными». Инфицированность *Helicobacter pylori* подтверждалась посредством ПЦР.

При сопоставлении показателей реполяризации миокарда и степени обсемененности НР слизистой оболочки желудка у больных с сочетанием ИБС и ГЭРБ получены следующие данные: при наличии средней и высокой степени обсемененности НР средняя продолжительность интервала QT была достоверно большей ($p < 0,05$), чем у «НР-негативных» больных и пациентов с низкой степенью обсемененности ($0,41 \pm 0,01$ сек и $0,37 \pm 0,01$ сек), как и средняя продолжительность QTc ($0,44 \pm 0,01$ сек и $0,40 \pm 0,01$ сек), что продемонстрировано на рис. 1. При наличии средней и высокой степени обсемененности НР средняя величина QTd составила 60 ± 5

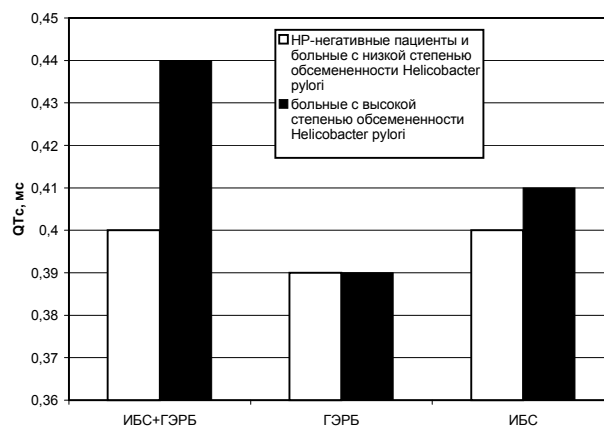


Рис. 1. Зависимость величины скорректированного интервала QT от степени обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*.

мс, что достоверно ($p < 0,05$) отличает пациентов данной категории от «НР-негативных» больных и пациентов с низкой степенью обсемененности, средняя величина QTd у которых составила 50 ± 5 мсек. В группах сравнения подобных взаимосвязей не выявлено.

По данным линейного регрессионного анализа НР-инфекция (наличие инфекции и степень обсемененности слизистой оболочки желудка) наряду с обострением ИБС, перенесенным инфарктом миокарда была одним из факторов, оказывающих достоверное ($p < 0,05$) «независимое влияние» на продолжительность реполяризации миокарда (табл. 1).

Таблица 1.

«Влияние» основных клинических и лабораторных показателей на величину дисперсии интервала QT у больных с сочетанием ИБС и ГЭРБ (результаты линейного регрессионного анализа)

Показатель	B	t-критерий	P
Возраст	-0,000	-0,095	0,924
Обострение ИБС	0,006	1,558	0,058
ХСН	-0,017	-0,882	0,383
Перенесенный ИМ	0,031	2,146	0,044
Helicobacter pylori*	0,003	1,793	0,043
СРБ	-0,012	-1,635	0,113
Фибриноген	0,001	0,756	0,455
СОЭ	-0,001	-0,603	0,550

где, t-критерий - критерий Стьюдента; B - угловой коэффициент регрессии; здесь и далее ХСН - хроническая сердечная недостаточность; * - степень обсемененности слизистой оболочки желудка Helicobacter pylori; СРБ - С-реактивный белок; ИМ - инфаркт миокарда.

При многомерном анализе «влияний» на выраженность нарушений сердечной деятельности во время имитированного рефлюкса (тест Бернштейна) установлено, что НР-инфекция у больных с сочетанием ИБС и ГЭРБ наряду с обострением ИБС, С-реактивным белком - один из независимых факторов, влияющих на вероятность возникновения желудочковой экстрасисто-

Таблица 2.

«Влияние» основных клинических и лабораторных показателей на возникновение желудочковой экстрасистолии у больных с сочетанием ИБС и ГЭРБ (результаты логистического регрессионного анализа)

Показатель	Odds ratio	-91,%	+91,%	P
Обострение ИБС	8,2	3,9	71,1	0,01
ХСН	0,09	0,01	2,78	0,22
Перенесенный ИМ	0,28	0,01	5,05	0,45
Фибриноген	1,06	0,91	1,23	0,38
СРБ	6,0	1,79	35,6	0,04
Helicobacter pylori	5,6	2,51	23,1	0,03

лии, как потенциально опасного вида нарушений сердечного ритма (табл. 2).

Возможным объяснением подобных взаимосвязей НР-инфекции и маркеров электрической нестабильности миокарда могут быть системные провоспалительные сдвиги у пациентов с хеликобактериозом, имеющие в своей основе активацию пула провоспалительных цитокинов под влиянием НР, что, в том числе, приводит как к изменению активности вегетативной нервной системы, так и непосредственно к нарушениям метаболизма в миокарде [4].

ВЫВОДЫ

1. Helicobacter pylori достоверно чаще встречается у пациентов, имеющих ассоциацию коронарной и рефлюксной патологии, в отличие от больных, страдающих изолированно ишемической болезнью сердца или гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.
2. Степень тяжести хеликобактериоза ассоциирована с увеличением продолжительности и асинхронности процессов реполяризации миокарда у пациентов с сочетанием ИБС и ГЭРБ.
3. Инфекция Helicobacter pylori - независимый фактор, повышающий вероятность развития желудочковой экстрасистолии во время гастроэзофагеального рефлюкса у коронарных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков А.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. - М.: Трида-Х. - 1998. - 483с.
2. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения // Ультразвуковая функциональная диагностика. - 2001. - №3. - С. 108-127.
3. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Болезни пищевода. - М.: Трида-Х. - 2000. - 179с.
4. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз. - М.: Медпрактика. - 2003. - 412с.
5. Козлова И.В., Логинов С.В., Шварц Ю.Г. Гастроэзофагеальный рефлюкс и степень эзофагита у больных ишемической болезнью сердца: влияние на показатели реполяризации миокарда и вариабельность сердечного ритма // Клиническая медицина. - 2004. - №9. - С. 33-35.
6. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // Клиническая медицина. - 2000. - №1. - С. 56-58.
7. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Генез полиморбидности // Клиническая геронтология. - 2001. - №1-2. - С. 3-5.
8. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А. Дисперсия интервала QT // Кардиология. - 1998. - №5. - С. 58-62.
9. Сторонова О.А., Трухманов А.С., Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эзофагогенные и коронарогенные боли в грудной клетке: проблемы дифференциальной диагностики // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2002. - №1. - С. 68 - 72.
10. Таранченко Ю.В., Звенигородская Л.А. Дифференциальная диагностика загрудинных болей при сочетании гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с ишемической болезнью сердца // Consilium-medicum. Приложение. Том 04/№6. 2002.
11. Эльштейн Н.В. Множественность заболеваний как одна из ключевых проблем современной гастроэнтерологии // Гастроэнтерология. - 2001. - №2-3. - С. 99.
12. Bercik P, Verdu E., Armstrong D. Reflux esophagitis and

- H. Pylori // *Gastroenterology*. - 1997. - Vol. 113. - P.2020-2021.
13. Birnie D.H., Holme E.R., McKay I.C. 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 // *Europ. Heart J.* - 1998. - Vol. 19. - P. 387-394.
14. Curing Helicobacter pylori infection in patients with duodenal ulcer does not provoke gastroesophageal reflux disease / R. Befrits, S. Sjostedt, B. Odman et al. // *Helicobacter*. - 2000. - Vol.5. N4. - P.202-205.
15. Davies H.A., Rush E.N., Lewis M.J. et al. Esophageal stimulation lowers exertional angina threshold // *Lancet*. - 1995. - №1. - P.111.
16. Day C.P., McComb J.M., Campbell R.W.F. QT Dispersion: an indication of Arrhythmia Risk in Patients with Long QT Intervals // *Br. Heart J.* - 1990. - Vol. 63. - P.342-344.
17. Kowalski M., Konturek P.C., 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. - Vol.33, №3. - P.222-9.
18. Pace F., Bianchi Porro G. Gastroesophageal reflux and Helicobacter pylori // *Dig. Liver Dis.* - 2000. - Vol.32 (Suppl 3). - P.202-206.
19. Richter J.E. Atypical Presentation of Gastroesophageal Reflux Disease. Motility // *Clinical perspectives in Gastroenterology*. - 1996. - № 34. - P.7-10.

ПОКАЗАТЕЛИ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА, НАРУШЕНИЯ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ И СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗА

С.В.Логинов, И.В.Козлова, Ю.Г.Шварц

С целью изучения маркеров электрической нестабильности миокарда, в частности, процессов реполяризации миокарда, показателей холтеровского мониторирования у пациентов с сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС) и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в зависимости от наличия и степени выраженности хеликобактериоза обследованы 225 больных: 67 пациентов с сочетанием ИБС и ГЭРБ (основная группа) и две группы сравнения: 72 больных с ИБС и 86 - с ГЭРБ. В качестве маркеров электрической нестабильности миокарда определялись продолжительность и асинхронность процессов реполяризации. С целью изучения влияния рефлюкса на сердечную деятельность проводился тест Бернштейна, ассоциированный по времени с суточным мониторированием ЭКГ. Диагностика ГЭРБ осуществлялась эндоскопически. Степень тяжести хеликобактериоза определялась при гистобактериоскопии биоптатов слизистой оболочки желудка (СОЖ).

Уровень обсемененности СОЖ *Helicobacter pylori* (HP) был достоверно большим ($p < 0,05$) у пациентов с сочетанием ИБС и ГЭРБ по сравнению с больными «изолированной» ИБС. У больных с сочетанием ИБС и ГЭРБ установлена достоверно большая ($p < 0,05$) продолжительность (QT, QTc) и асинхронность (QTd) процессов реполяризации при наличии средней и высокой степени обсемененности HP СОЖ по сравнению с «HP-негативными» больными и пациентами с низкой степенью обсемененности. В группах сравнения подобных взаимосвязей не выявлено. По данным многомерного анализа HP-инфекция - один из факторов, оказывающих достоверное ($p < 0,05$) «независимое влияние» на продолжительность реполяризации миокарда и на вероятность возникновения желудочковой экстрасистолы во время имитированного рефлюкса.

MYOCARDIAL REPOLARIZATION INDICES AND CARDIAC ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH A COMBINATION OF CORONARY ARTERY DISEASE AND GASTRO-ESOPHAGEAL REFLUX DISEASE DEPENDING ON THE PRESENCE AND SEVERITY OF CONTAMINATION WITH HELICOBACTER PYLORI

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

To study markers of myocardial electrical instability, particularly of myocardial repolarization and the Holter monitoring indices, in patients with a combination of coronary artery disease and gastro-esophageal reflux disease depending on the presence and severity of contamination with *Helicobacter pylori*, 225 patients were divided into the study group of 67 patients with a combination of coronary artery disease and gastro-esophageal reflux disease and two control groups consisting of 72 and 86 patients with coronary artery disease and gastro-esophageal reflux disease, respectively, were examined. The duration and asynchrony of repolarization were determined as markers of myocardial electric instability. To study the effect of the reflux on cardiac function, the test by Bernstein was performed during the Holter monitoring. The gastro-esophageal reflux disease was diagnosed using endoscopy. The degree of contamination with *Helicobacter pylori* was determined by means of histobacterioscopy of tissue samples of gastric mucous membrane.

The degree of contamination of gastric mucous membrane with *Helicobacter pylori* was significantly higher ($p < 0.05$) in the patients with the combination of coronary artery disease and gastro-esophageal reflux disease than with coronary artery disease alone. In the patients with the combination of coronary artery disease and gastro-esophageal reflux disease, a significantly longer ($p < 0.05$) duration (QT, QT_c) and a more pronounced asynchrony (QT_d) of repolarization were determined in the moderate-to-severe contamination of gastric mucous membrane with *Helicobacter pylori* as compared with *Helicobacter*-negative patients and those with the mild contamination with *Helicobacter pylori*. No similar interrelations were found in the control groups. According to the data of multivariate analysis, the *Helicobacter pylori* infection is a factor significantly ($p < 0.05$) and independently affecting the duration of myocardial repolarization and the likelihood of ventricular premature beats during the simulated reflux.