

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА АСИНХРОННОСТИ РЕПОЛЯРИЗАЦИИ ЖЕЛУДОЧКОВ ПРИ Q-ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Лагунина Л.Е., Федотов Э.А., Шварц Ю.Г.

Саратовский государственный медицинский университет

Резюме

Обследован 101 пациент с острым Q-инфарктом миокарда. Помимо стандартного обследования, была оценена дисперсия реполяризации миокарда в первые и седьмые сутки инфаркта, изучены характеристики инфекции Chlamydia Pneumonia, Cytomegalovirus. Установлено, что повышение уровня фибриногена и показатели активной цитомегаловирусной инфекции являются независимыми факторами риска увеличения неоднородности реполяризации миокарда желудочков.

Ключевые слова: острый Q-инфаркт миокарда, инфекции, уровни фибриногена, реполяризация желудочков.

Дисперсия реполяризации желудочков является важным электрофизиологическим фактором, лежащим в основе возникновения желудочковых тахикардий и фибрилляции желудочков [6,7], а также относительно новым предиктором возможного развития ранних ишемических аритмий и внезапной смерти при остром инфаркте миокарда (ОИМ) [12], что нашло подтверждение в многочисленных публикациях [2,8].

Среди факторов, влияющих на дисперсию QT при остром инфаркте миокарда, наиболее часто упоминают объем поражения миокарда, тревогу, депрессию [7].

В последние годы воспаление и инфекция, как факторы риска прогрессирования коронарного атеросклероза, являются предметом активного изучения [7,8]. Неспецифические лабораторные признаки активного воспаления считаются весомыми факторами риска неблагоприятного исхода ишемической болезни сердца, в том числе внезапной коронарной смерти, которая в большинстве случаев обусловлена фибрилляцией желудочков [4]. Подобным неблагоприятным прогностическим значением у коронарных больных обладают и повышенные титры антител к некоторым микроорганизмам, наиболее важными из которых являются Chlamydia Pneumonia (CP), Cytomegalovirus (CMV) [7].

Нельзя исключить, что у этих же пациентов Chlamydia Pneumonia, Cytomegalovirus и наличие общей воспалительной реакции могут обуславливать электрическую нестабильность миокарда желудочков и быть факторами риска фибрилляции желудочков.

Целью данной работы было выявление взаимосвязей асинхронизма реполяризации миокарда с показателями воспаления и инфекции, наличием тревожно-депрессивного синдрома у больных острым Q-инфарктом миокарда.

Материал и методы

В исследование включались больные, находившиеся на стационарном лечении в отделении кардиологии клинической больницы №3 г. Саратова за 2002-2004 гг. Критерии включения в исследование: поступление в первые 24 часа развития клиники острого Q-инфаркта миокарда. Диагноз инфаркта подтверждался в соответствии со стандартными рекомендациями [15].

Критериями исключения служили выраженные нарушения ритма или проводимости (мерцательная аритмия, пароксизмальные формы тахикардий, наличие искусственного водителя ритма и др.), наличие у пациентов серьезных сопутствующих заболеваний, заболеваний бронхо-легочной системы, деменции, значительное снижение памяти и интеллекта (по причине возможных затруднений в отслеживании параметров отдаленного прогноза), злокачественные новообразования, явные признаки обострения хронического заболевания или развитие острого, связанного с воспалением, некомпенсированная сердечная и дыхательная недостаточность на момент осмотра, тяжелая рецидивирующая стенокардия.

Включение больных в исследование осуществлялось в порядке их поступления в стационар. Всего проанализированы данные о 101 пациенте, среди которых мужчин было 68 (средний возраст — 55,5 лет); женщин — 33 (средний возраст — 65,7 лет). Лица старше 65 лет составили 30,8% обследованных (31 человек) обоего пола.

Инфаркты миокарда в прошлом перенесли 22 человека (22,2%), инсульты — 4 (3,7%), артериальной гипертензией страдал 81 больной (80,2%), сахарный диабет был у 8 (7,4%) пациентов. Отмечалась следующая локализация настоящего инфаркта миокарда: передний — у 41 (40,7%) больного, задний — у 44 (43,2%), боковой — у 5 (4,9%), другая локализация — у 11 (11,1%) обследованных. Признаки острой лево-

желудочковой недостаточности при поступлении были выявлены у 15 человек (14,8%), симптомы хронической сердечной недостаточности III-IV функционального класса перед поступлением отмечались у 29 пациентов (28,4%). Активно курящими были 54 человека (53%).

В 1-2-е и на 7-е сутки от момента поступления регистрировалась электрокардиограмма с анализом дисперсии интервала QT; кроме того, на 7-й день проводилось определение маркеров воспаления — специфических иммуноглобулинов. На 13-15-й день госпитализации проводилась доплерэхокардиография сердца.

Электрокардиограмма регистрировалась на скорости 50 мм в час. Измерение интервала Q-T проводилось в 12 отведениях ЭКГ вручную по общепринятой методике с точностью до 1 мс. Отведения, в которых невозможно было точно определить окончание данного зубца, не анализировались. ЭКГ, на которых были доступны для анализа менее 10 отведений, из исследования исключались. В качестве показателя дисперсии (QTd) использовалась разность величин максимального и минимального для отдельной ЭКГ интервала QT [14]. Величина QTd считалась индикатором асинхронности реполяризации левого желудочка и его электрической неоднородности [2,5,8].

В качестве показателей системной воспалительной реакции учитывались скорость оседания эритроцитов (СОЭ), уровень фибриногена. У всех обследованных были исследованы характеристики инфекции *Chlamydia Pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, для чего использовался метод иммуноферментного анализа с определением уровня антител к данному микроорганизму: специфических иммуноглобулинов (Ig) класса G и Ig класса M (реактивы фирмы SAVYON, MEDAC, Германия). Предполагалось, что высокий титр IgG является индикатором хронического инфицирования, по титру IgM оценивали активность инфекции [11,13].

Для установления взаимосвязи QTd с показателями воспаления, характеристиками инфекции и наличием и выраженностью симптомов тревоги и депрессии использовался многофакторный и однофакторный дисперсионный анализ. Для выявления независимого влияния изучаемых факторов в «модель» также включали возраст, уровень холестерина, пол, диаметр левого желудочка.

Результаты и обсуждение

В группе обследованных нами пациентов средний уровень QTd не отличался от значений, полученных у больных с подобной формой ИБС другими исследователями [8,14]. Дисперсия процессов реполяризации миокарда в день поступления составляла 80,7 (40-140) ms, на 7-е сутки — 75 (40-120) ms. Таким об-

разом, отмечалось существенное увеличение дисперсии интервала QT, что свидетельствовало о значительной негомогенности процессов реполяризации в миокарде при ИМ и, особенно, в острейший период болезни. Это было вполне ожидаемо, так как роль коронарной недостаточности в развитии асинхронизма реполяризации установлена [12].

По данным регрессионного анализа на продолжительность реполяризации миокарда в первые сутки Q-инфаркта миокарда оказывали достоверное «независимое влияние» наличие тяжелой сердечной недостаточности (III класс по Киллип), величина СОЭ, уровень фибриногена и инфицирование CMV (IgG, IgM), табл. Проведение однофакторного анализа дало практически те же результаты. На седьмые сутки инфаркта подобных взаимосвязей не выявлено.

Асинхронизм реполяризации миокарда в первые и седьмые сутки ИМ не был связан с показателями доплерэхокардиографии (фракция выброса — ФВЛЖ, конечный систолический и конечный диастолический объемы левого желудочка), что согласуется с ранее опубликованными работами [4]. И, хотя Gabrielli и соавт. выявили корреляцию между ФВЛЖ, и значением QTd через год после инфаркта ($r=0,41$, $p<0,05$), можно полагать, что дисперсия интервала QT в первые и седьмые сутки ОИМ не тесно связана с нарушением систолической функции левого желудочка в ранние сроки инфаркта миокарда.

Что касается клинических проявлений, то при наличии симптомов острой сердечной недостаточности (ОСН) тяжелой степени (отек легких, кардиогенный шок) у обследованных больных отмечалось существенное увеличение QTd, которая составила в среднем 100 мс против 79,5 мс у больных без выраженных клинических проявлений ОСН ($p=0,06$). В литературе описано значительное увеличение QTd у больных с застойной сердечной недостаточностью на фоне стабильного течения ишемической болезни сердца (ИБС) [14]. Полученные данные свидетельствуют об увеличении степени электрической неоднородности миокарда при серьезном органическом поражении сердца.

По данным многофакторного регрессионного анализа у пациентов с более высокими значениями уровня фибриногена дисперсия интервала QT в первые сутки ОИМ была достоверно большей ($p=0,01$).

В проспективных исследованиях было показано, что уровень фибриногена у больных с острым коронарным синдромом позволяет определять риск осложнений, в том числе тромботических. В то же время при ОИМ повышение уровня фибриногена в крови служит индикатором воспалительного ответа [9]. Однако, ассоциация повышенного уровня фибриногена с увеличенной QTd у больных ИБС и, в частности, с ОИМ, до настоящего времени не изучалась.

Таблица

**Факторы, ассоциированные с увеличением дисперсии QT в первые сутки ОИМ.
Результаты многомерной линейной регрессии**

Изучаемые показатели	Угловой коэффициент регрессии	t (52)	p
Возраст, лет	0,005	1,618	0,111
Рост, см	-0,003	-0,729	0,468
Сахарный диабет	0,094	0,891	0,376
Артериальная гипертония	0,148	1,693	0,096
NYA	0,096	0,883	0,38
ОСН по KILLIP	0,249	2,186	0,04
Фибриноген, мг%	0,0005	2,507	0,015
СОЭ, мм/ч	-0,01	-2,916	0,005
АТ к Chlamydia pneumoniae IgG	0,001	0,031	0,974
АТ к Chlamydia pneumoniae IgM	0,075	1,17	0,246
АТ к CMV IgG	-0,018	-2,728	0,008
АТ к CMV IgM	0,134	2,5	0,015

Известно, что чем больше объем инфаркта миокарда, тем более выражены различия в продолжительности реполяризации в различных отделах сердца. В то же время при обширном ОИМ наблюдается общая и местная воспалительная реакция, неспецифическим маркером которой является фибриноген [1].

Таким образом, можно полагать, что выраженность воспалительного ответа коррелирует с дисперсией реполяризации желудочков вследствие схожей зависимости этих параметров от тяжести инфаркта. Однако нельзя исключить и тот факт, что продолжительность интервала QT у больных ОИМ в определенной мере обусловлена непосредственно провоспалительными сдвигами в организме, так как повреждение миокарда при системной воспалительной реакции убедительно доказано [7].

Определенную роль в увеличении дисперсии процессов реполяризации миокарда у больных с более активными воспалительными сдвигами может играть наличие инфекционного воспалительного процесса в коронарном русле, усугубляющего электрофизиологические нарушения в миокарде. На значимость инфекции в дестабилизации и прогрессировании коронарного атеросклероза указывается во многих исследованиях. В связи с этим, нами был проведен анализ взаимосвязи уровня специфических иммуноглобулинов к CP и CMV с QTd.

Предполагается, что основное значение CMV имеет в инициации/прогрессировании атеросклеротического процесса. При клинической манифестации атеросклероза определяется высокий уровень специфических антител к CMV [3,10]. Среди наших пациентов с ОИМ признаки инфицированности CMV отмечены в 100% случаев. Лабораторные признаки явной активности CMV выявлены всего у 7 больных.

При использовании количественных показателей (оптической плотности) выявлено, что на величину

QTd в первые сутки ОИМ «влияет» титр IgM и IgG к CMV (табл.). Обращает внимание факт обратной взаимосвязи величины QTd с характеристиками хронической CMV-инфекции, то есть при повышенном титре антител класса IgG негетогенность процессов реполяризации миокарда менее выражена. Не исключено, что нарушенная иммунореактивность, характерная для выраженной кардиальной патологии [3], обуславливает пониженный ответ антител на CMV-инфекцию у наиболее тяжелых больных ОИМ. В данном случае и относительно низкий уровень IgG к CMV, и повышенная QTd могут быть отражением тяжести состояния пациентов, в том числе и тяжести сердечной недостаточности. В пользу этого предположения может свидетельствовать выявленная нами взаимосвязь уровней IgG к CMV и степени хронической сердечной недостаточности (ХСН) у наших пациентов: при ХСН III-IV функционального класса ответ антител на CMV-инфекцию был слабее ($2,0 \pm 0,86$), чем у пациентов с ХСН I-II классов ($4,2 \pm 0,53$).

Относительное, «субнормальное» повышение уровня IgM к CMV, который является маркером активности этого микроорганизма, было достоверно и «прямо» связано с QTd. Следовательно, асинхронность реполяризации ассоциируется не столько с наличием инфекции, сколько с ее даже минимальной активностью CMV. Последнее, по сути, совпадает с результатами анализа ассоциаций уровня фибриногена и QTd.

Однако существенной взаимосвязи показателей инфекции CMV с содержанием фибриногена не отмечалось.

Таким образом, уровень фибриногена и инфекции CMV, скорее всего, являются относительно независимыми факторами риска электрической неоднородности миокарда желудочков у больных с ОИМ. Возможно, эти факторы в некоторой мере обуславливают и увеличение риска внезапной смерти, характерное для пациентов с инфарктом миокарда [5].

Показатели хламидийной инфекции не имели достоверной взаимосвязи с QTd на первые и седьмые сутки ОИМ, как по данным качественного, так и по данным количественного анализа. Эти результаты находятся в определенном диссонансе с полученными данными об обратной зависимости КДР от уровня антител к СР класса IgG: у серопозитивных пациентов КДР был достоверно меньшим ($p=0,04$). То есть, при наличии взаимосвязи инфекции СР с размерами левого желудочка, с неоднородностью реполяризации миокарда взаимосвязи не обнаружено. Это может показаться не совсем логичным, однако, по данным литературы, между размерами левого желудочка и QTd сильная корреляция отсутствует, что имело место и в нашем исследовании.

По поводу выявления отрицательной статистической зависимости нельзя не отметить, что, по сути, это может объясняться таким же образом, как и обратная взаимосвязь IgG к CMV и Otd.

Основными результатами данного этапа исследо-

вания можно считать выявление взаимосвязи асинхронности реполяризации левого желудочка (QTd) в первые сутки острого инфаркта миокарда с выраженностью клинических проявлений СН, признаками системного воспаления (фибриногеном), а также с характером ответа антител на инфекцию Cytomegalovirus. При этом ассоциация между активностью хламидийной инфекции и нарушением синхронности реполяризации миокарда левого желудочка не определяется.

Это может дополнить существующие представления о патогенезе нарушений ритма при ОИМ и сделать еще более актуальным своевременное выявление и коррекцию CMV-инфекции у коронарных больных.

Кроме того, это косвенно подтверждает гипотезу о том, что активная цитомегаловирусная инфекция у больных с ОИМ может быть фактором риска фибрилляции желудочков. Достоверное подтверждение этой гипотезы невозможно без проведения большого проспективного исследования.

Литература

1. Мягков И.И., Троцюк В.Р., Ясницкая М.Я. Кинномодулирующая терапия больных острым инфарктом миокарда // Кардиология.1993; №1:41-43.
2. Никитин Ю.П., Кузнецов А.А. Дисперсия интервала QT (обзор) // Кардиология.1998; № 5:58-63.
3. Bermejo G.J., Martinez M.P., Rodriguez M.R. et al. Inflammation and infection in stable coronary disease and acute coronary syndrome // Rev. Esp. Cardiol.2001; Apr 54(4):453-9.
4. Bod V, Sanchis J, Navarro A. et al. QT dispersion within the first 6 months after an acute myocardial infarction: relationship with systolic function, left ventricular volumes, infarct related artery status and clinical outcome // Int. J Cardiol.2001; Aug 80:37-45.
5. Day C.P., McComb J.M., Campbell R.W.F. et al. QT Dispersion: An Indication of Arrhythmia Risk in Patients with Long QT Intervals // Br. Heart J.1990;63:342-344.
6. Hii J.T.Y., Wyse G.D., Gillis A.M. et al. Precardial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes // Circulation.1992; Vol. 86:1376-1382.
7. Janse M.J., Wit A.L. Electrophysiological mechanisms of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction // Physiol. Rev.1989; Vol.69:1049-1169.
8. Kautzner J., Malik M. QT Interval Dispersion and its Clinical Utility // Pacing Clin. Electrophysiol.1997;20:2625-2640.
9. Killingsworth L.M. Plasma protein implicated in the inflammatory as new in marker proteins in information // Clin. Immun. Immunopath.1982;25:21-31.
10. Melnick J.L., Ervin A., De Bakey M.E. et al. The link between CMV and atherosclerosis // Infect. Med. 1998;15(7):479-486.
11. Miettinen H, Lehto S, Saikku P, et al. Association of Chlamydia pneumoniae and acute coronary heart disease events in non-insulin dependent diabetic and non-diabetic subjects in Finland // Eur. Heart J. 1996;17:682-8.
12. Potratz J., Djonglagic H., Mentzel H., et al. Prognostic significance of QT dispersion in patients with acute myocardial infarction [abstract] // Eur. Heart J. 1993;14:254.
13. Rupprecht H.J., Blankenberg S., Bickel C. et al. Impact of Viral and Bacterial Infectious Burden on Long-Term Prognosis in Patients With Coronary Artery Disease // Circulation. 2001;104:25-31.
14. Spargias K.S., Lindsay S.J., Kawar G.I., et al. QT dispersion as a predictor of long-term mortality in patient with acute myocardial infarction and clinical evidence of heart failure // Eur. Heart J. 1999;20(16):1158-1165.
15. Spertus J.A., Radford M. J., Every N. R., et al. Challenges and Opportunities in Quantifying the Quality of Care for Acute Myocardial Infarction. Summary From the Acute Myocardial Infarction Working Group of the American Heart Association/American College of Cardiology First Scientific Forum on Quality of Care and Outcomes Research in Cardiovascular Disease and Stroke // Circulation. 2003;107:1681.

Abstract

The study included 101 patients with acute Q-wave infarction. Standard examination was accompanied by assessment of myocardial repolarization dispersion assessment (Day 1 and Day 7) and Chlamydia pneumoniae and Cytomegalovirus infections. Increased fibrinogen level and Cytomegalovirus infection activity were independent risk factors of ventricular repolarization asynchrony.

Key words: Acute Q-wave myocardial infarction, infections, fibrinogen levels, ventricular repolarization.

Поступила 28/08-2006