

УДК: 616.36-002.43-036-092:616.1

РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ РЯДА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В КЛИНИКЕ И ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С

Донцов Д.В., Амбалов Ю.М., Алексеева Н.Н.

ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»,
Ростов-на-Дону, e-mail: d_dontcov@mail.ru

Цель исследования – изучить патогенетическое значение изменений функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных хроническим гепатитом С. У 152 больных хроническим гепатитом С изучены показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы и оценено клиничко-патогенетическое значение их сдвигов. Установлено, что у пациентов отмечаются нарушения процессов реполяризации миокарда желудочков, повышение частоты сердечных сокращений в дневное и ночное время, нарушения ритма, а также изменения ряда эхокардиографических показателей. На основании полученных результатов разработан способ патогенетического лечения больных хроническим гепатитом С, который позволяет значительно повысить эффективность комбинированной противовирусной терапии.

Ключевые слова: хронический гепатит С, сердечно-сосудистая система, уровень реактивной тревожности, способ лечения

THE ROLE OF CHANGES THE SOME INDICATORS OF CARDIO-VASCULAR SYSTEM IN CLINIC AND PATHOGENESIS OF CHRONIC HEPATITIS C

Dontsov D.V., Ambalov Y.M., Alekseeva N.N.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, e-mail: d_dontcov@mail.ru

Objective: to study pathogenetic importance of change the cardio-vascular system of the patients suffering from chronic hepatitis C. Cardio-vascular system functional state characteristics of 152 patients suffering from chronic hepatitis of C type were studied and clinicopathogenetic meaning of their progress was estimated. The patients were observed to have deviations in the processes of ventricle myocardium repolarization, heart beat rate increase in day and night time, rhythm disturbance as well as some changes in echocardiographic features. As a result of these findings, the method of pathogenetic treatment of patients suffering from hepatitis C was worked out. It enables to increase effectiveness of the combined anti-virus therapy significantly.

Keywords: chronic hepatitis C, cardio-vascular system, reactive anxiety level, a method of treatment

Хронический гепатит С (ХГС) является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний печени и характеризуется выраженной склонностью к развитию цирроза и рака печени [2, 3, 6, 8]. Несмотря на то, что печень является при ХГС основной мишенью воздействия возбудителя, в патологический процесс могут вовлекаться другие органы и системы, обуславливая, тем самым, развитие внепеченочных проявлений заболевания [1, 9, 10]. До настоящего времени работы, посвященные изучению функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) как при хронических вирусных гепатитах в целом, так и при ХГС в частности, весьма немногочисленны [7]. Вполне очевидно, что недостаточная изученность у больных ХГС функционального состояния ССС может негативно отразиться на исходах и результатах лечения этого заболевания.

Целью нашего исследования явилось изучение патогенетического значения изменений функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных хроническим гепатитом С и разработка на этой основе метода их коррекции.

Материал и методы исследования

Под наблюдением находилось 152 РНК-положительных больных ХГС в возрасте от 18 до 44 лет, проходивших лечение в инфекционном отделении №4 МЛПУЗ «Городская больница №1 им. Н.А. Семашко» г. Ростова-на-Дону. В контрольную группу было включено 100 практически здоровых лиц (ПЗЛ) аналогичного возраста.

Клинико-лабораторное обследование больных ХГС базировалось на использовании клинического, биохимического (определение активности сывороточной АлАТ), серологического (индикация в сыворотке крови методом ИФА антител к структурным и неструктурным белкам HCV классов IgM и IgG) и молекулярно-биологического (качественного и количественного определения в крови РНК HCV и его генотипов с использованием ПЦР) методов.

Преобладающим генотипом HCV у обследованных больных ХГС оказался 1b (38,2%). Реже встречались генотипы 3a (26,6%), 2a (9,8%) и 1a (2,9%). У 22,5% лиц генотип HCV идентифицировать не удалось. Уровень вирусной нагрузки был определен у 104 больных ХГС. У 32,7% больных количество HCV составило в крови менее 300000 МЕ/мл, у 45,2% – от 300000 до 600000 МЕ/мл и у 22,1% – свыше 600000 МЕ/мл.

Из инструментальных методов исследования ССС применяли: запись стандартной электрокардиограммы (ЭКГ) покоя в 12 отведениях (аппарат Cardiovit фирмы Shiller), эхокардиографическое исследование с доплер-анализом (аппарат Vivid-3

expert, США), суточное мониторирование (СМ) ЭКГ с использованием 3-канального устройства записи и дешифратора СМ ЭКГ (холтеровская система КардиоР, Россия) и кардиоинтервалографии. При этом анализировали частоту сердечных сокращений (ЧСС), вольтаж зубцов, интервалы P-Q, Q-T, ширину комплекса QRS и зубца P, а также выявленные нарушения ритма, проводимости и процессов реполяризации миокарда желудочков. Вариабельность сердечного ритма (BCP) оценивали по результатам временного анализа за 24 часа – вариационной пульсометрии и частотному (спектральному) анализу. Из показателей временного анализа BCP тестировали: Моду (Mo), среднее всех интервалов синусового ритма (MNN), стандартное отклонение всех анализируемых интервалов N-N (SDNN), квадратный корень из средней суммы квадратов разностей последовательных интервалов R-R (RMSSD) и процентную представленность пар соседних N-N интервалов, различающихся более чем на 50 мс (pNN50). Для изучения состояния нейровегетативной регуляции хронотропной функции сердца применяли спектральный анализ мощности колебаний ЧСС по результатам 5-минутных записей ЭКГ, регистрировавшихся у всех больных в 3 часа ночи, т.е. во время сна. При анализе вариационной пульсометрии определяли Mo, амплитуду моды (AMo); вариационный размах; индекс напряжения регуляторных систем AMo/(2SDxMo) и индекс вегетативного равновесия AMo/SD.

Для определения у больных ХГС уровня реактивной тревожности (УРТ) использовали т.н. шкалу Спилбергера [4], согласно которой количество баллов менее 30 свидетельствует о наличии у пациента низкого, от 30 до 50 – среднего, от 51 до 70 – высокого и выше 70 баллов – сверхвысокого УРТ.

Для обработки полученных данных применяли методы вариационной статистики. Использовали программу статистической обработки данных «Biostat» и встроенный пакет статистического анализа Microsoft Excel. Для выявления межгрупповых различий использовали однофакторный дисперсионный анализ с вычислением двухвыборочного t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводили по методу квадратов Пирсона. Достоверность изменений показателей на фоне лечения оценивали с использованием парного t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ полученных данных показал, что частота различных нарушений ритма и проводимости у больных ХГС не отличалась достоверно от таковой у ПЗЛ. Что касается нарушения процессов реполяризации, то последние у больных ХГС регистрировались почти в два раза чаще, чем у ПЗЛ, – соответственно у $64,2 \pm 2,6$ и $35,0 \pm 4,8\%$ ($p < 0,001$). Следует отметить, что выявленная закономерность касалась нарушений как локального, так и диффузного характера. У больных ХГС в большем проценте случаев отмечалось также снижение амплитуды зубца T и его изоэлектричности. По данным СМ ЭКГ было установлено, что у больных ХГС достоверно увеличивается средняя

ЧСС за сутки, за день и за ночь ($p < 0,001$), максимальная – за сутки ($p < 0,05$) и доминирующая – за ночь ($p < 0,001$). Чаще, чем у ПЗЛ, у больных ХГС регистрировались суправентрикулярная экстрасистолия ($60,0 \pm 5,5\%$), эпизоды суправентрикулярной аллоритмии ($37,5 \pm 5,4\%$), неустойчивые пробежки суправентрикулярной тахикардии ($38,8 \pm 5,4\%$). Что касается среднего суточного количества экстрасистол (как суправентрикулярных, так и желудочковых), то, как показали сравнительные исследования, оно оказалось у больных ХГС существенно более высоким, чем у ПЗЛ (для суправентрикулярных соответственно $394,5 \pm 60,5$ и $34,0 \pm 9,5$, для желудочковых – $6,6 \pm 1,4$ и $0,8 \pm 0,5$). Это касалось и максимального количества указанных видов экстрасистол за час (для суправентрикулярных соответственно $46,7 \pm 8,4$ и $6,2 \pm 2,0$, для желудочковых – $6,6 \pm 1,4$ и $0,8 \pm 0,5$).

Исследование у пациентов показателем временного анализа BCP позволило выявить статистически достоверное снижение средних величин MNN, SDNN, RMSSD и pNN50 % (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ временного анализа BCP за сутки у больных ХГС и ПЗЛ ($X \pm m$)

Показатель	Больные ХГС (n = 80)	ПЗЛ (n = 100)	p
MNN (мс)	$762,8 \pm 9,1$	$817,0 \pm 5,2$	$< 0,001$
SDNN (мс)	$149,8 \pm 3,3$	$175,0 \pm 1,5$	$< 0,001$
RMSSD (мс)	$37,7 \pm 1,6$	$43,0 \pm 1,1$	$< 0,01$
pNN50 (%)	$12,3 \pm 0,8$	$17,1 \pm 0,6$	$< 0,001$

По данным вариационной пульсометрии, у лиц, страдающих ХГС, было отмечено достоверное увеличение величин AMo, ИН и ИВР, а также снижение Mo (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительный анализ показателей вариационной пульсометрии у больных ХГС и ПЗЛ ($X \pm m$)

Показатель	Больные ХГС (n = 80)	ПЗЛ (n = 100)	p
Mo (с)	$0,95 \pm 0,02$	$1,07 \pm 0,02$	$< 0,001$
AMo (с)	$43,8 \pm 1,4$	$39,42 \pm 1,2$	$< 0,05$
ИН (y.e.)	$84,9 \pm 5,7$	$45,3 \pm 5,1$	$< 0,001$
ИВР (y.e.)	$148,5 \pm 9,4$	$109,0 \pm 9,0$	$< 0,01$

Проведение частотного анализа позволило выявить у больных ХГС достоверные изменения различных частей спектра в сторону снижения высоких (HF) ($p < 0,05$) и низких частот (LF) ($p < 0,001$), а также

значительного повышения очень низких частот (VLF) ($p < 0,001$). Как известно, доминирование пика VLF в спектре ритма сердца свидетельствует о напряженном вегетативном балансе, что свойственно лицам с наличием психовегетативных нарушений и повышенным уровнем тревожности. В связи с этим, достоверное увеличение VLF у наблюдавшихся нами больных ХГС отражает, по-видимому, психоэмоциональное напряжение и гипердадаптивное состояние последних. Что касается индекса вагосимпатического взаимодействия (LF/HF), то достоверных различий его величины в сравниваемых группах установлено не было ($p > 0,05$). Выявленные сдвиги касались как средних величин каждой составляющей спектра, так и удельного вклада последних в общую мощность спектра. Так, доля VLF была достоверно более высокой у пациентов с ХГС, чем у ПЗЛ, составив соответственно $52,7 \pm 1,6$ и $36,0 \pm 1,4\%$ ($p < 0,001$). Вклад же HF в общую мощность спектра оказался у больных ХГС, наоборот, более низким, составив соответственно $18,9 \pm 1,1\%$ против $35,2 \pm 0,9\%$ у ПЗЛ ($p < 0,001$). При этом удельный вес больных ХГС и ПЗЛ с увеличенной долей VLF составил соответственно $84,0 \pm 3,7$ и $15,0 \pm 3,6\%$, а со сниженной HF – $51,0 \pm 5,0$ и $21,0 \pm 4,1\%$ (в обоих случаях $p < 0,001$).

Таким образом, обобщив направленность функциональных изменений ССС, выявленных у больных ХГС в виде повышения эктопической активности (в виде экстрасистолии), тенденции к тахикардии (как в дневные, так и в ночные часы), можно предположить преобладание симпатического и угнетение парасимпатического влияния нервной системы на сердечный ритм.

При анализе у больных ХГС данных ЭхоКГ было выявлено статистически значимое увеличение показателей систолического объема ЛЖ ($35,0 \pm 0,6$ мл), минутного объема кровообращения ($5,8 \pm 0,1$ л/мин) и массы миокарда ЛЖ ($168,0 \pm 2,5$ гр). Что касается ударного объема ЛЖ ($76,7 \pm 0,6$ мл) и фракции выброса ($68,8 \pm 0,3\%$), то они оказались достоверно сниженными ($p < 0,001$). При этом удельный вес больных ХГС с наличием диастолической дисфункции ЛЖ ($14,8 \pm 3,2\%$), либо обоих желудочков, а также диастолической асинхронии межжелудочковой перегородки ($27,9 \pm 4,1\%$) достоверно превысил таковой у ПЗЛ ($p < 0,01$).

Для изучения механизма развития выявленных функциональных изменений ССС у больных ХГС из 152 наблюдавшихся нами пациентов были сформированы две группы, в первую из которых вошло 40 человек с отсутствием или минимальными отклонениями показателей функционального

состояния ССС, а во вторую – 112 пациентов с наличием таковых. К достаточно выраженным изменениям мы относили наличие экстрасистолии в патологическом количестве и выраженных НПП (с изоэлектричностью или инверсией зубца Т). Проведенные в этих группах больных сопоставления ряда клиничко-лабораторных показателей не позволили выявить в большинстве случаев каких-либо достоверных отличий. Исключением явился лишь уровень вирусной нагрузки. Так, во 2-й группе больных количество HCV крови, превышающее 600000 МЕ/мл, регистрировалось в $27,1 \pm 5,3\%$ случаев, тогда в 1-й – в $11,8 \pm 5,5\%$ ($p = 0,05$). Кроме того, у последних сравнительно низкая вирусная нагрузка (< 300000 МЕ/мл) была отмечена в $55,9 \pm 8,5\%$ случаев, тогда как в сравниваемой группе – лишь в $21,4 \pm 4,9\%$ ($p < 0,01$). Проведенный корреляционный анализ подтвердил наличие у больных ХГС прямой связи средней силы между количественным содержанием в крови HCV и выраженностью функциональных изменений ССС ($r = 0,42$; $p < 0,05$).

Для подтверждения (либо исключения) зависимости выявленных сдвигов функционального состояния ССС от симпатобусловленной детерминации нервной системы нами была использована шкала Спилберга. После того, как было установлено, что УРТ у всех больных ХГС достоверно превышает таковой у ПЗЛ ($54,3 \pm 0,4$ и $46,1 \pm 0,4$ баллов, $p < 0,001$), мы сопоставили УРТ у пациентов 1-й и 2-й групп, который оказался у больных ХГС с выраженными сдвигами показателей функционального состояния ССС достоверно более высоким ($52,2 \pm 0,9$ и $55,1 \pm 0,5$, $p < 0,01$). Проведя корреляционный анализ показателей УРТ у наблюдавшихся пациентов с количеством HCV в крови, мы установили, что между ними прослеживается прямая статистическая связь средней силы ($r = 0,57$; $p < 0,01$).

После получения фактических данных об изменениях функционального состояния ССС у больных ХГС, коррелирующих как с УРТ, так и с вирусной нагрузкой, у нас возникла идея использовать для их коррекции адеметионин (AM) («Гептрал®», HOSPIRA S.P.A.). Обладая гепатопротективными, антидепрессивными и вегетокорректирующими свойствами [5], AM, с нашей точки зрения, мог бы быть использован в патогенетической терапии больных ХГС, имеющих более или менее выраженные симпатобусловленные отклонения функционального состояния ССС. Для оценки эффективности предлагаемого метода лечения по случайному признаку были сформированы две подгруппы больных ХГС. Пациенты 1-й из них ($n = 37$) получали базисную терапию, 2-й ($n = 34$) – до-

полнительно АМ перорально по 400 мг 2 раза в день в течение 4-х недель.

У всех больных ХГС до начала лечения и спустя 4 недели дополнительно определяли УРТ по Спилбергеру и наиболее информативные параметры функционального состояния ССС. Повторный клинико-лабораторный скрининг удалось провести у 34 из 37 больных 1-й подгруппы и у 32 из 34 – получавших АМ. Остальные 5 пациентов выбыли из исследования по ряду независимых от нас причин.

При повторном определении УРТ было установлено, что у пациентов 2-й группы данный показатель оказался достоверно более низким, чем у лиц группы сравнения, составив соответственно $47,0 \pm 0,4$ и $53,5 \pm 0,4$ баллов ($p < 0,01$). В результате проведенного лечения с использованием АМ значительно снизилось и число больных ХГС, имевших выраженные отклонения показателей функционального состояния ССС. Так, если до назначения АМ таковых было $76,5 \pm 7,3\%$, то спустя 4 недели – лишь $34,4 \pm 8,4\%$ ($p < 0,001$). Сопоставление последнего показателя с аналогичным в контрольной группе оказалось явно не в пользу последнего (соответственно $34,4 \pm 8,4$ и $73,5 \pm 7,6\%$, $p < 0,01$). До начала лечения наиболее информативные при ХГС показатели СМ ЭКГ, статистически не отличаясь по своей величине между собой, характеризовались в обеих подгруппах пациентов повышением средней дневной и ночной ЧСС, а также снижением уровня MNN, SDNN, RMSSD и pNN50. Спустя 4 недели у больных ХГС, получавших АМ, практически все указанные показатели достигли нормальных значений. В контрольной группе никакой положительной динамики со стороны таковых зарегистрировано не было. Использование АМ, хотя и не привело к исчезновению у больных ХГС РНК HCV, однако явно способствовало благоприятным изменениям уровня вирусной нагрузки. Так, удельный вес пациентов 2-й группы с количеством HCV более 600000 МЕ/мл спустя 4 недели лечения АМ значительно уменьшился и стал достоверно отличаться от такового у лиц группы сравнения, равняясь соответственно $6,2 \pm 4,3$ и $29,4 \pm 7,8\%$ ($p < 0,05$). Одновременно среди получавших АМ выросла и доля тех, у кого стала регистрироваться относительно низкая вирусемия (менее 300000 МЕ/мл). Число этих больных составило $62,5 \pm 8,6\%$, что оказалось достоверно более высоким, чем в контрольной группе, – $29,4 \pm 7,8\%$, ($p < 0,01$). Последнее представляется весьма важным, поскольку, как известно, одним из предикторов эффективности проводимой этим пациентам комбинированной противовирусной терапии является исходно низкая вирусная нагрузка.

Выводы

1. При комплексном инструментальном обследовании больных хроническим гепатитом С выявляются нарушения процессов реполяризации миокарда желудочков, повышение частоты сердечных сокращений в дневное и ночное время, нарушения ритма, а также изменения ряда эхокардиографических показателей.

2. У больных хроническим гепатитом С отмечается прямая статистическая связь между частотой изменений функционального состояния сердечно-сосудистой системы и уровнем реактивной тревожности.

3. Функциональные сдвиги показателей сердечно-сосудистой системы, регистрируемые у больных хроническим гепатитом С, не зависят от генотипа HCV, уровня сывороточной АлАТ и гистологической активности воспалительного процесса в печени, но коррелируют с величиной вирусной нагрузки.

4. Применение адеметионина в течение 4-х недель приводит к снижению у больных хроническим гепатитом С уровня реактивной тревожности, частоты нарушений функционального состояния сердечно-сосудистой системы и величины вирусной нагрузки.

Список литературы

1. Карпов С.Ю., Крель П.Е. Спектр, частота и прогностическая значимость системных проявлений при ХГС низкой активности // Терапевтический архив. – 2005. – № 2. – С. 59–65.
2. Динамика уровней цитокинов сыворотки крови при противовирусной терапии // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии / С.Н. Мамаев, Ш.Р. Рамазанов, А.О. Буеверов и др. – 2008. – № 2. – С. 28–31.
3. Моисеев С.В. Лечение хронического гепатита С: результаты рандомизированных контролируемых исследований // Инфекционные болезни. – 2010. – Т. 8, № 3. – С. 52–57.
4. Песков А.Б., Маевский Е.И., Учитель М.Л. Оценка эффективности «малых воздействий» в клинике внутренних болезней. – Ульяновск: Ульяновский гос. университет, 2006. – 189 с.
5. Справочник ВИДАЛЬ. Лекарственные препараты в России: справочник. – М.: АстраФармСервис, 2010. – 1728 с.
6. Хронические гепатиты в Российской Федерации / И.В. Шахгильдян, А.А. Ясинский, М.И. Михайлов и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 6. – С. 12–15.
7. Шнюкова Т.В. Состояние сердечно-сосудистой системы при хронических вирусных гепатитах: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ставрополь, 2006. – 21 с.
8. Chang K.C., Lu S.N., Chen P.F. et al. Incidence and associated risk factors of hepatocellular carcinoma in a dural hepatitis B and C virus endemic area: A surveillance study // Kaohsiung J Med Sci. – 2011. – Vol. 27, № 3. – P. 85–90.
9. Lunel F., Cacoub P. Treatment of autoimmune and extrahepatic manifestation of hepatitis C virus infection // J Hepatol. – 1999. – Vol. 3. – P. 210–216.
10. Zignego A.L., Brechot C. Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies // J Hepatol. – 1999. – Vol. 31. – P. 369–376.

Рецензенты:

Ермолова Н.В., д.м.н., с.н.с. ФГУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздравсоцразвития, г. Ростов-на-Дону;

Яговкин Э.А., д.м.н., с.н.с., зам. директора Ростовского НИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 28.06.2011.