

УДК 616.36-002.43-036-092:616.1

КОРРЕКЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, ПОЛУЧАЮЩИХ КОМБИНИРОВАННУЮ ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ

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

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

Одной из главных проблем инфекций остается заболеваемость хроническими вирусными гепатитами. Хронический гепатит С является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний и характеризуется высоким риском развития неблагоприятных исходов – цирроза и рака печени. К сожалению, многие стороны патогенеза хронического гепатита С до настоящего времени остаются пока не расшифрованными, что может отрицательно сказаться на эффективности его диагностики, лечения и профилактики. Цель исследования – изучить патогенетическое значение изменений функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных хроническим гепатитом С, получающих комбинированную противовирусную терапию. В статье рассматриваются особенности течения хронического вирусного гепатита С в стадии репликации, особенности клинических симптомов и синдромов течения болезни. Были проведены исследования с применением общеклинических, биохимических, инструментальных методов исследования у 156 больных РНК-позитивным хроническим гепатитом С. Изучены показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы и оценено клинико-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. Данные нарушения обусловлены негативным влиянием комбинированной противовирусной терапии, проводимой больным хроническим гепатитом С.

Ключевые слова: хронический гепатит С, комбинированная противовирусная терапия, сердечно-сосудистая система, уровень реактивной тревожности

CORRECTION OF FUNCTIONAL INFRINGEMENTS OF CARDIO-VASCULAR SYSTEM AT PATIENTS WITH A CHRONIC HEPATITIS C, RECEIVING COMBINED ANTIVIRAL THERAPY

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

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

One of the main problems of infections still has disease of chronic virus hepatitis. Chronic hepatitis C is one of the most common infectious disease and is characterized by a high risk to develop unfavorable outcomes as cirrhosis and liver cancer. Unfortunately, many aspects the pathogenesis of chronic hepatitis C so far are not yet deciphered, which could adversely affect the effectiveness of his diagnosis, treatment and prevention. Objective: to study pathogenetic importance of change the cardio-vascular system of the patients suffering from chronic hepatitis C, who received combination antiviral therapy. In clause features of current of chronic virus Hepatitis C in replicative phase of disease are considered, features of clinical symptoms and syndromes of current of illness. Have been carried out researches with application general-clinical, biochemical, tool methods of research at 156 RNA-positive patients with chronic hepatitis C. The parameters of a functional condition of cardiovascular system were investigated and clinicopathogenetic value of their shifts was appreciated. 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. These infringements are caused by negative influence of combination antiviral therapy spent by a patients with chronic hepatitis C.

Keywords: chronic hepatitis C, combination antiviral therapy, cardio-vascular system, reactive anxiety level

Хронический гепатит С (ХГС) занимает одно из ведущих мест в структуре инфекционной патологии и представляет собой одну из наиболее важных проблем здравоохранения [2, 4, 5].

Несмотря на то, что при хронической HCV-инфекции, как известно, преимущественно страдает печень, нередко и, так называемые, внепеченочные проявления заболевания. Речь идет о вовлечении в патологический процесс почек, легких, органов кроветворения, иммунной системы и др. [3]. Что касается нарушений деятельности сердечно-сосудистой системы (ССС), то та-

кого рода сведения нашли отражение лишь в единичных публикациях [1]. Однако в последние годы вопрос о функциональном состоянии ССС у больных ХГС стал более актуальным в связи с применением у них комбинированной противовирусной терапии (КПТ), поскольку в числе противопоказаний к этому виду лечения фигурируют и тяжелые заболевания сердца. Вполне очевидно, что недостаточная изученность влияния КПТ на функциональное состояние ССС у больных ХГС может отрицательно сказаться на результатах лечения этого заболевания.

Цель исследования – дать клинико-патогенетическую оценку нарушениям функционального состояния ССС у больных ХГС, получающих комбинированную противовирусную терапию, и разработать на этой основе метод их лечебной коррекции.

Материал и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 156 больных с РНК-положительным ХГС в возрасте от 18 до 44 лет включительно, не имевших каких-либо фоновых или сопутствующих заболеваний, в том числе и ССС. Диагноз верифицировали по результатам стандартных клинико-лабораторных исследований. 92 пациента (59,0%) получали рибавирин в сочетании с пегилированными α -интерферонами, остальные – с «короткими».

У наблюдавшихся больных ХГС оценивали клинико-anamnestические сведения, а также – результаты таких инструментальных методов исследования ССС, как стандартная ЭКГ (на 6-канальном аппарате Cardiovit фирмы Shiller), ЭхоКГ с доплер-анализом (на аппарате Vivid-3, США), СМ ЭКГ с использованием 3-канального устройства записи и дешифратора (Холтеровская система КардиоР, Россия).

При исследовании стандартной ЭКГ в 12 отведениях, а также – СМ ЭКГ анализировали ЧСС, вольтаж зубцов, интервалы P-Q, Q-T, ширину комплекса QRS и зубца P, 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, MNN, SDNN, RMSSD и pNN(50). 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, то есть во время сна. При анализе вариационной пульсометрии определяли следующие параметры: Мо (Моду) – наиболее часто встречающееся в данном динамическом ряду значение кардиоинтервала, АМо (амплитуду Моды) – число кардиоинтервалов, соответствующих значению Моды, в процентном соотношении к объему выборки; вариационный размах – разность максимального и минимального значений кардиоинтервалов; индекс напряжения регуляторных систем – $АМо/(2SDxMo)$ и индекс вегетативного равновесия – $АМо/SD$.

ЭхоКГ выполнялась на аппарате Vivid-3 expert (США) с доплеровскими датчиками, в соответствии с общепринятыми рекомендациями (Новиков В.И., 1994). Оценивали следующие показатели: линейные размеры полостей сердца (левого предсердия, конечно-систолический и конечно-диастолический размеры полостей ЛЖ – КСРП и КДРП ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ. Для характеристики систолической функции сердца рассчитывали величину фракции выброса по Тейхольцу. Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по результатам исследования трансмитрального кровотока в импульсном доплеровском режиме. При этом определяли ранний пик скорости (Е), отражающий быстрое наполнение ЛЖ, и поздний пик (А), характеризующий наполнение ЛЖ во время систолы пред-

сердия. В качестве опросника для исследования психического статуса больных ХГС использовали шкалу самооценки реактивной тревожности по Спилбергеру (Песков А.Б. с соавт., 2009.). Параллельно обследовались и 100 практически здоровых лиц (ПЗЛ) аналогичного возраста.

Результаты исследования и их обсуждение

Было установлено, что у больных ХГС величины средних ЧСС (за день, ночь и сутки, максимальной суточной и доминирующей в ночное время) достоверно превышают таковые у ПЗЛ. Однако более или менее значимую диагностическую эффективность продемонстрировал лишь один из указанных показателей, а именно: среднесуточная ЧСС, превышающая 80 уд/мин.

Среди нарушений ритма у пациентов с ХГС достоверно чаще, чем у ПЗЛ, регистрировались суправентрикулярные экстрасистолия (в патологическом количестве), парная экстрасистолия, аллоритмия и пароксизмальная тахикардия. При этом среднее количество экстрасистол, причем как суправентрикулярных, так и желудочковых, оказалось у больных ХГС большим, чем у ПЗЛ. Это же касалось и показателя, характеризующего максимальное количество экстрасистол за один час.

Однако лишь два из названных параметров, а именно: суправентрикулярные аллоритмия и пароксизмальная тахикардия, имели наибольшую диагностическую эффективность, что позволяло использовать их для верификации у больных ХГС нарушений функционального состояния ССС.

Изучение параметров временного анализа BCP, в частности SDNN, MNN, RMSSD и pNN(50), позволило выявить у лиц, страдающих ХГС, достоверное снижение их средних величин. При этом удельный вес больных ХГС со сниженным уровнем этих показателей также превышал таковой у ПЗЛ.

Расчет показал, что только pNN(50) и SDNN, как наиболее значимые в диагностическом отношении, могли быть использованы для точной квалификации у больных ХГС функциональных нарушений ССС.

При изучении ВП у лиц ХГС было отмечено по сравнению с ПЗЛ увеличение уровня АМо, ИВР и ИН. Однако лишь последний из этих показателей показал более или менее выраженную диагностическую эффективность.

Проведение ЧА позволило выявить у больных ХГС изменения различных частей спектра, а именно: снижение HF и LF при параллельном повышении VLF. Причем это касалось как средних величин каждой из составляющих спектра, так и удель-

ного вклада HF, LF и VLF в его общую мощность.

Сравнительные исследования показали, что с увеличенной долей VLF оказалось $83,8 \pm 4,1\%$ больных ХГС и $15,0 \pm 3,6\%$ ПЗЛ, а со сниженной HF-соответственно $51,2 \pm 5,6$ и $21,0 \pm 4,1\%$ (в обоих случаях $p < 0,001$). Как показали математические расчеты, из всех изучавшихся параметров ЧА максимальной диагностической эффективностью обладал VLF.

К сожалению, применение каждого из указанных показателей СМ ЭКГ в отдельности все равно не обеспечивает хотя бы минимально допустимой для медико-биологических исследований диагностической эффективности (точности), соответствующей, как известно, $95,5\%$. Поэтому мы сочли возможным использовать их в, так называемом, интегративном варианте. С этой целью нами был применен последовательный альтернативный анализ Вальда, с помощью которого можно, как известно, добиться необходимой точности для верификации у больных ХГС синдрома нарушения функционального состояния ССС. Опираясь на полученные результаты, мы составили удобную для практического применения «Шкалу верификации синдрома нарушений функционального состояния ССС у больных ХГС».

Проведя с помощью разработанной нами «Шкалы ...» скрининг наиболее значимых в диагностическом отношении показателей, у $71,0\%$ обследованных до начала проведения КПП больных ХГС был выявлен синдром нарушения функционального состояния ССС. Применив последовательный альтернативный анализ Вальда, мы квалифицировали наличие синдрома нарушения функционального состояния ССС через 4 и 12 недель от начала проведения КПП уже соответственно у $92,6$ и $86,9\%$ наблюдавшихся больных ХГС. Только после окончания лечения и ещё спустя 24 недели частота дисфункции ССС у этих пациентов практически вернулась к исходному показателю, составив соответственно $73,9\%$.

Проведенный корреляционный анализ не позволил выявить сколько-нибудь значимых связей сдвигов показателей функционального состояния ССС с наличием в крови РНК HCV (во всех случаях $r < 0,3$ при $p > 0,05$), однако, подтвердил наличие у больных ХГС, получающих противовирусную терапию, прямой связи между развитием синдрома нарушения функционального состояния ССС и повышением уровня реактивной тревожности ($r = 0,78; p < 0,01$).

Проанализировав результаты проведенных исследований, мы предприняли

попытку использовать для коррекции выявленных у лиц с ХГС нарушений адеметионин (АМ), обладающий, как известно, не только гепатопротективными, но и антидепрессантными свойствами. По случайному признаку нами были сформированы две группы больных ХГС, получавших КПП. Пациенты первой из них ($n = 80$) находились на противовирусном лечении, сочетавшемся с АМ. Последний пациенты получали перорально по 400 мг два раза в день на протяжении 4-х недель, после чего делался двухнедельный перерыв и прием препарата возобновлялся, но на сей раз в течение только 2-х недель. Последующие курсы терапии АМ и перерывы чередовались друг с другом каждые две недели на протяжении трех месяцев проведения КПП. Больные ХГС 2-й группы ($n = 76$) получали только противовирусное лечение. Обе группы пациентов по своим исходным клинико-лабораторным и инструментальным показателям, как и ожидалось, были практически одинаковы. У всех наблюдавшихся больных ХГС до проведения КПП, спустя 4 и 12 недель, по завершении лечения и ещё через полгода определяли, наряду со стандартными исследованиями, показатели функционального состояния ССС и реактивной тревожности. Полный курс противовирусной терапии получили 68 из 80 (85%) больных ХГС 1-й группы и 65 из 76 ($85,5\%$) – 2-й. Из-за серьезных побочных явлений, отсутствия РВО и ряда субъективных факторов КПП было прервано соответственно у 12 и 11 человек.

Исследования показали, что более благоприятная динамика диагностически значимых показателей функционального состояния ССС прослеживается у больных ХГС 1-й группы, получавших дополнительно к КПП АМ. Оказалось, что у этих лиц дисфункция ССС не только не усугублялась под влиянием КПП, а, наоборот, регрессировала. Более того, только у больных ХГС 1-й группы средние величины ряда показателей, отражающих функциональное состояние ССС (ИН, VLF, pNN(50), SDNN, среднесуточная ЧСС и др.), стали достигать нормального уровня даже на фоне проводимого противовирусного лечения. О благоприятном влиянии АМ на функциональное состояние ССС больных ХГС свидетельствовало и то, что частота таких характеризующих её показателей, как повышение ИН, увеличение VLF, снижение pNN(50) и SDNN, увеличение среднесуточной ЧСС выше 80 уд/мин, появление суправентрикулярных аллоритмии и пароксизмальной тахикардии, была достоверно большей у пациентов, не получавших этот препарат. Проведя полученные

в исследовании результаты через процедуру последовательного альтернативного анализа Вальда и отобрав по итогам проведенного скрининга наиболее значимые в диагностическом отношении показатели, мы смогли уже достоверно квалифицировать у наблюдавшихся нами больных ХГС 1-й и 2-й групп наличие синдрома нарушения функционального состояния ССС.

Далее мы провели сравнительное изучение у больных ХГС 1-й и 2-й групп «поведения» показателей реактивной тревожности, в ходе которого было установлено, что у пациентов 2-й (контрольной) группы средняя величина этого показателя, первоначально составляя $60,8 \pm 1,5$ баллов, при проведении КПП стала очевидно повышаться, достигнув через 4 и 12 недель лечения максимальных значений, равных соответственно $77,0 \pm 1,5$ баллов и $69,1 \pm 1,5$ баллов. И только в последующем периоде средний уровень реактивной тревожности стал у больных ХГС снижаться, практически достигнув по завершении КПП и спустя полгода исходной величины. А вот у пациентов 1-й группы динамика исследованного показателя имела совершенно иной характер. У этих больных ХГС, в отличие от тех, кто оказался в контрольной группе, средний уровень реактивной тревожности практически не имел какой-либо тенденции к повышению, составив спустя 4 и 12 недель лечения соответственно $61,9 \pm 1,5$ и $57,9 \pm 1,4$ балла. Это, во-первых, никак не отличалось от исходного показателя, а во-вторых, оказалось достоверно меньшим, чем у лиц 2-й группы. Более того, именно у тех, кто получал дополнительно АМ средний уровень реактивной тревожности спустя полгода после окончания КПП перестал достоверно отличаться от нормального, составив соответственно $48,1 \pm 1,3$ и $46,1 \pm 0,8$ балла ($p > 0,05$). Ничего похожего у пациентов 2-й группы нам зарегистрировать не удалось.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у больных ХГС, получавших КПП вместе с АМ, не только не происходит увеличения частоты синдрома нарушения функционального состояния ССС, но и, в отличие от леченных КПП без применения АМ, отмечается ее быстрое снижение, что четко коррелирует с уровнем реактивной тревожности этих пациентов. Полученные в работе результаты, во-первых, свидетельствуют о способности АМ тормозить у больных ХГС, находящихся на противовирусном лечении, прогрессирование нарушений функционального состояния ССС, а во-вторых, подтверждают

детерминирующую роль психоневрологического статуса в их генезе.

Проанализировав в сравнительном аспекте частоту вирусологического ответа на КПП у пациентов, лечившихся с применением и без применения АМ, мы получили результаты, созвучные тем, которые представлены в работе К.В. Жданова с соавт. (2009). Речь идет о том, что у больных 1-й группы, начиная с 4-й недели лечения и на всех последующих этапах наблюдения, регистрировался достоверно более высокий вирусологический ответ на КПП, нежели у лиц контрольной группы. Так, БВО у пациентов, получавших АМ, оказался равным $72,5 \pm 5,0\%$, тогда как во 2-й группе – только $56,6 \pm 5,7\%$ ($p < 0,05$), РВО – соответственно $77,5 \pm 4,7$ и $59,2 \pm 5,6\%$ ($p < 0,05$) и, наконец, УВО – $60,0 \pm 5,5$ и $43,4 \pm 5,7\%$ ($p < 0,05$).

Объяснить подобный результат можно только использованием в комплексном лечении больных ХГС АМ. Нивелируя с его помощью повышенную реактивную тревожность этих пациентов, можно добиться, как показали проведенные нами исследования, снижения у них частоты развития синдрома нарушений функционального состояния ССС, а также – повышения, вследствие этого, эффективности проводимой им противовирусной терапии.

Выводы

1. Наибольшую эффективность демонстрируют при распознавании у больных ХГС нарушений функционального состояния ССС такие показатели суточного мониторирования ЭКГ, как увеличение среднесуточной ЧСС более 80 ударов в минуту; появление суправентрикулярных аллоритмии, пароксизмальной тахикардии и парной экстрасистолии; снижение pNN(50), RMSSD и SDNN; повышение ИН и снижение Мо; увеличение VLF и снижение LF и HF.

2. Развитие у больных ХГС синдрома нарушения функционального состояния ССС не зависит от вирусной нагрузки, генотипа HCV и активности сывороточной АлАТ, но коррелирует с повышенным уровнем реактивной тревожности этих пациентов.

3. У больных ХГС, получающих комбинированную противовирусную терапию, достоверно увеличивается частота развития синдрома нарушения функционального состояния ССС, ассоциированная с повышением уровня их реактивной тревожности.

4. Дополнительное применение адеметониона приводит к снижению у больных ХГС, получающих комбинированную противовирусную терапию, уровня реактивной тревожности и, как следствие, частоты раз-

вития синдрома нарушения функционального состояния ССС.

5. Использование адеметионина у больных ХГС, получающих комбинированную противовирусную терапию, обеспечивает достоверное повышение ее эффективности.

Список литературы

1. Амбалов Ю.М., Алексеева Н.Н., Терентьев В.П. Сердечно-сосудистая система у больных хроническим гепатитом С // Успехи современного естествознания. – 2008. – № 5. – С. 73–74.

2. Бурневич Э.З. 57-я конференция Американского общества по изучению заболеваний печени // Гепатологический форум. – 2007. – № 2. – С. 26–32.

3. Карпов С.Ю., Крель П.Е. Спектр, частота и прогностическая значимость системных проявлений при ХГС низкой активности // Терапевтический архив. – 2005. – № 2. – С. 59–65.

4. Мангушева Я. Р., Фазылов В. Х. Влияние альфа-интерферонотерапии на фагоцитарные механизмы защиты при хроническом гепатите С // Инфекционные болезни. – 2009. – № 1. – С. 26–32.

5. Маевская М.В. Прогресс в лечении гепатита С // Врач. – 2005. – № 4. – С. 127–130.

References

1. Ambalov Yu.M., Alekseeva N.N., Terentev V.P. *Uspehi sovremennogo estestvoznaniya*, 2008, no.5, pp. 73–74.

2. Burnevich E.Z. *Gepatologicheskij forum*, 2007, no.2, pp. 26–32.

3. Karpov S.Yu., Krel P.E. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2005, no.2, pp. 59–65.

4. Mangusheva Ya. R., Fazylov V.Kh. *Infektsionnye bolezni*, 2009, no.1, pp. 26–32.

5. Maevskaya M.V. *Vrach*, 2005, no.4, pp. 127–130.

Рецензенты:

Яговкин Э.А., д.м.н., старший научный сотрудник, заместитель директора Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии минздравсоцразвития РФ, г. Ростов-на-Дону;

Ермолова Н.В., д.м.н., старший научный сотрудник ФГУ Ростовского научно-исследовательского института акушерства и педиатрии Минздравсоцразвития, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 18.05.2012.