

УДК 616.36-002.43-036-092:616.1

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Амбалов Ю. М., Дубина Н. В., Донцов Д. В., Алексеева Н. Н., Харабаджахьян Э. А.

*ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону
Ростов-на-Дону, Россия (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29) d_dontcov@mail.ru*

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. У 76 больных хроническим гепатитом С изучены показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы и оценено клинко-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.

INFLUENCE OF COMBINATION ANTIVIRAL THERAPY ON SOME INDICATORS OF CARDIO-VASCULAR SYSTEM OF THE PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

Ambalov Yu. M., Dubina N. V., Dontsov D. V., Alekseeva N. N., Harabadjahian E. A.

*Rostov State Medical University, Rostov-on-Don
Rostov-on-Don, Russia (344022, Rostov-on-Don, street. Nakhichevan, 29) d_dontcov@mail.ru*

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. At 76 patients with a chronic hepatitis C 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.

Key words: chronic hepatitis C, combination antiviral therapy, cardio-vascular system, reactive anxiety level.

Повсеместная распространенность хронического гепатита С (ХГС), склонность к развитию цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы в значительной мере определяют актуальность данного заболевания [2, 4, 5]. Единственным способом, позволяющим существенно снизить частоту формирования неблагоприятных исходов ХГС, в настоящее время является применение комбинированной противовирусной терапии (КПТ), базирующейся, как известно, на сочетанном применении препаратов α -интерферона и рибавирина [1, 3, 4, 6]. К сожалению, длительный курс специфического антивирусного лечения ХГС сопровождается довольно большим числом побочных явлений [1, 3, 5, 6], среди

которых важное место занимают нарушения функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС). Между тем, клинико-патогенетическая роль нарушений со стороны ССС у больных ХГС, получающих КППТ, изучена совершенно недостаточно [2, 7], несмотря на то, что среди декларируемых противопоказаний к приему противовирусных препаратов отмечены тяжелые проявления сердечно-сосудистой недостаточности.

Цель исследования – изучить у больных хроническим гепатитом С характер влияния комбинированной противовирусной терапии на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы.

Методика исследования

Под наблюдением находилось 76 РНК-положительных больных ХГС в возрасте от 18 до 44 лет включительно, нуждавшихся в КППТ. Одним из основных критериев включения пациентов в исследование явилось отсутствие фоновых или сопутствующих заболеваний ССС. В ходе проведения КППТ 59,2 % больных ХГС получали рибавирин в сочетании с пегилированными α -интерферонами, остальные 40,8 % – в комбинации со стандартными интерферонами.

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.

Помимо мониторинга показателей традиционных клинико-лабораторных исследований у больных ХГС оценивали в динамике данные ЭКГ (на 6 канальном аппарате Cardiovit фирмы Shiller, Австрия), суточного мониторирования (СМ) ЭКГ с использованием 3-х канального устройства записи и дешифратора (Холтеровская система КардиоР, Россия) и ЭхоКг с доплер-анализом (на аппарате Vivid – 3, США). При исследовании стандартной ЭКГ в 12 отведениях, а также – СМ ЭКГ анализировали ЧСС, вольтаж зубцов, интервалы Р – Q, Q – Т, ширину комплекса QRS и зубца Р, а также – выявленные нарушения ритма, проводимости и процессов реполяризации миокарда желудочков. Вариабельность сердечного ритма (BCP) оценивали по результатам временного анализа (time domain) за 24 часа, вариационной пульсометрии (ВП) и частотному (спектральному) анализу (ЧА). Из показателей временного анализа BCP тестировали: Моду, MNN (среднее значение всех интервалов синусового ритма), SDNN (стандартное отклонение всех N-N интервалов), RMSS (квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними N-N –

интервалами) и $rNN(50)$ (количество пар соседних N-N интервалов, различающихся более чем на 50 мс, в течение всей записи, деленное на общее число N-N интервалов).

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. При анализе ВП определяли следующие параметры: M_0 (Моду), AM_0 (амплитуду Моды); вариационный размах; индекс напряжения регуляторных систем – $AM_0/(2SD \times M_0)$ и индекс вегетативного равновесия – AM_0/SD . При ЭхоКГ определяли линейные размеры полостей сердца (левого предсердия, конечно-систолической и конечно-диастолический размеры полостей левого желудочка (ЛЖ) – КСРП ЛЖ и КДРП ЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ. Для характеристики систолической функции сердца рассчитывали величину фракции выброса по Тейхольцу (В. И. Новиков, 1994). Диастолическую функцию ЛЖ оценивали по результатам исследования трансмитрального кровотока в импульсном доплеровском режиме. Психический статус больных ХГС исследовали, используя шкалу самооценки реактивной (ситуативной) тревожности по Спилбергеру (А. Б. Песков, 2006.)

Аналогично были обследованы 100 практически здоровых людей (ПЗЛ) аналогичного возраста, составивших контрольную группу.

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 критерия t Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинических данных показал, что больные ХГС достоверно чаще, чем ПЗЛ, предъявляют жалобы на общую слабость, повышенную утомляемость, болевые ощущения в области сердца и перебои в его работе. Однако низкая диагностическая эффективность (точность) субъективных клинических признаков не позволили использовать для констатации наличия у больных ХГС функциональных нарушений ССС. В полной мере это относилось и к данным объективного статуса, а также – показателям стандартной ЭКГ и ЭхоКГ.

Что касается СМ ЭКГ, то было установлено, что у больных ХГС средняя величина частоты сердечных сокращений (ЧСС) достоверно превышает таковую у ПЗЛ. Однако

более или менее значимую диагностическую эффективность продемонстрировала лишь среднесуточная ЧСС, превышающая 80 ударов в минуту.

Среди нарушений ритма у пациентов с ХГС достоверно чаще регистрировались: суправентрикулярные экстрасистолия, 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 в час. Однако лишь 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 ВСР, в частности SDNN, MNN, RMSSD, 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 высокочастотного (HF) и низкочастотного спектральных компонентов (LF) при параллельном повышении очень низкочастотного спектрального компонента (VLF). Причем, это касалось как средних величин каждой из составляющих спектра, так и удельного вклада HF, LF, 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 снижением 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 наивысшей диагностической эффективностью обладал VLF.

Если обобщить направленность выявленных у больных ХГС сдвигов, большинство из них отражает преобладание симпатического и угнетение парасимпатического влияния вегетативной нервной системы на деятельность ССС. Для достоверной верификации у лиц, страдающих ХГС, синдрома нарушения функционального состояния ССС могут быть использованы показатели, обладающие наибольшей диагностической эффективностью: суправентрикулярная аллоритмия, парная экстрасистолия и пароксизмальная тахикардия;

снижение pNN(50), RMSS, SDNN; повышение ИН, снижение Mo; увеличение VLF, снижение LF и HF.

К сожалению, применение каждого из указанных показателей СМ ЭКГ в отдельности все равно не обеспечит хотя бы минимально допустимой для медико-биологических исследований диагностической эффективности, 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. Первоначально мы провели расчет величины коэффициентов (ДК), характеризующих диагностическую эффективность уже отобранных показателей СМ ЭКГ, затем же составили удобную для практического применения «Шкалу верификации синдрома нарушений функционального состояния ССС у больных ХГС».

Искомый результат получается путем суммирования условных баллов соответствующих ДК. Расчет величины последних осуществляли по формуле: $ДК=10 \cdot \lg(A:B)$, где ДК – диагностический коэффициент, А и В – частота того или иного показателя соответственно у больных ХГС и ПЗЛ.

По достижению при проведении алгебраического суммирования значений ДК пороговой суммы в ± 13 баллов процедура приостанавливается и уровнем надежности 95,5 % у больных ХГС квалифицируется либо наличие (+13 баллов), либо отсутствие (-13 баллов) синдрома нарушения функционального состояния ССС. Если же при суммировании величин отдельных ДК удается получить результат, превышающий +20 или даже +30 баллов, то возможность точной диагностики этого синдрома может достигать соответственно 99,0 % и 99,9 %.

Проведя процедуру последовательного альтернативного анализа наиболее значимых в диагностическом отношении показателей СМ ЭКГ, мы квалифицировали синдром нарушения функционального состояния ССС у 71 % обследованных больных ХГС, который, что интересно, чаще выявлялся у женщин, у лиц старше 30 лет, а также у тех, кто узнавал о своем заболевании менее 4-х недель назад.

Выявление этого синдрома никак не коррелировало у больных ХГС ни с активностью сывороточной АЛАТ, ни с генотипом HCV, ни с вирусной нагрузкой (во всех случаях $r < 0,3$ при $p < 0,05$). В то же время выявлялась прямая и достаточно сильная корреляционная связь развития функциональных нарушений ССС с уровнем реактивной тревожности этих пациентов ($r=0,67$; $p < 0,01$).

Получив в результате проведенных исследований данные, свидетельствовавшие о важной клинко-патогенетической роли при ХГС нарушений функционального состояния ССС, разработав способ их достоверной верификации и установив корреляционную связь с

реактивной тревожностью пациентов, мы смогли приступить к изучению влияния КПТ на функциональное состояние ССС.

В процессе КПТ частота сдвигов изучавшихся параметров СМ ЭКГ нарастала, причем особенно значительно в первые 12 недель терапии. Лишь по завершению противовирусного лечения, то есть через 24–48 недель, наметилась некоторая частота к снижению у этих больных ХГС частоты тех или иных отклонений показателей функционального состояния ССС. Еще спустя 24 недели частота некоторых из них, а именно: повышение ИН, увеличение VLF; снижение pNN(50), суправентрикулярных аллоритмий и пароксизмальной тахикардии вернулась к исходному, то есть, до начала проведения КПТ, уровню.

Применив последовательный альтернативный анализ Вальда, мы квалифицировали наличие синдрома нарушений функционального состояния ССС через 4 и 12 недель от начала проведения КПТ уже соответственно у 92,6 % и 86,9 % наблюдавшихся больных ХГС. Только после окончания лечения и еще спустя 24 недели частота дисфункции ССС у этих пациентов практически вернулась к исходному показателю, составив соответственно 73,9 % и 65,2 % .

Как же были связаны выявлявшиеся у больных ХГС нарушения функционального состояния ССС с эффективностью проводившейся этим лицам противовирусной терапии? Последняя, как уже отмечалось, была начата у 76 пациентов, однако вскоре у 14,5 % из них в период с 4-й по 12-ю недели по разным причинам КПТ была прервана. Чаще всего (9,2 %) это было связано с отсутствием раннего вирусологического ответа (РВО), реже – с развитием опасных для жизни побочных явлений и рядом субъективных факторов (по 2,6 %). Завершить полный курс КПТ удалось, таким образом, 65 больным ХГС, из числа которых у 33 (43,4 %) был получен устойчивый вирусологический ответ (УВО). В остальных случаях (42,1 %) РНК HCV продолжала определяться в крови. Характер вирусологического ответа в динамике КПТ был следующим: быстрый вирусологический ответ (БВО) – 56,6 %, РВО – у 59,2 %, заверченный вирусологический ответ (ЗВО) – 60,5 % и, наконец, УВО – у 43,4 % начавших лечение пациентов.

Проведенный корреляционный анализ не позволил выявить у больных ХГС, леченных с применением КПТ, сколько-нибудь значимых связей сдвигов показателей функционального состояния ССС с наличием в крови РНК HCV (во всех случаях $r < 0,3$ при $p > 0,05$).

Поскольку увеличение частоты развития синдрома нарушения функционального состояния ССС, регистрируемое при проведении больным ХГС КПТ, никак не ассоциировалось с вирусной активностью, возникло предположение о связи сердечно-сосудистой дисфункции с психоневрологическим статусом пациентов. В пользу такой

версии свидетельствовали, во-первых, полученные нами данные о корреляции нарушений функционального состояния ССС у больных ХГС, еще не получавших КПТ, с уровнем их реактивной тревожности, во-вторых, давно известный факт частого развития тревожно-депрессивных явлений у такого рода пациентов. И действительно, при мониторинговании уровня реактивной тревожности было установлено, что у больных ХГС средняя величина этого показателя, первоначально составляла $60,8 \pm 1,5$ баллов, при проведении КПТ 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 средний уровень реактивной тревожности стал у больных ХГС постепенно снижаться, практически достигнув по завершению КПТ и спустя полгода исходной величины. Вполне очевидно, что характер изменений частоты нарушения функционального состояния ССС у больных ХГС в процессе КПТ соответствует «поведению» уровня реактивной тревожности этих пациентов. Это подтвердил и проведенный корреляционный анализ, позволивший выявить наличие у больных ХГС, получавших противовирусную терапию, прямой связи между развитием синдрома нарушения функционального состояния ССС и повышением уровня реактивной тревожности ($r=0,78$; $p<0,01$).

Выводы

1. Наибольшей диагностической эффективностью обладают при квалификации у больных ХГС нарушения функционального состояния ССС такие показатели СМ ЭКГ как: среднесуточная ЧСС более 80 ударов в минуту; появление суправентрикулярных аллоритмий, пароксизмальной тахикардии и парной экстрасистолии; снижение $pNN(50)$, $RMSSD$ и $SDNN$; повышение ИИ и снижение Mo ; увеличение VLF при параллельном снижении LF и HF.

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

3. У больных ХГС, получающих КПТ, отмечается значительное увеличение частоты развития синдрома нарушения функционального состояния ССС, что ассоциируется с повышенным уровнем их реактивной тревожности.

Список литературы

1. Авдеева М. Г. Вирусные гепатиты: стратегия и тактика терапии, организация медицинской помощи: пособие для врачей / М. Г. Авдеева, В. Н. Городин, Е. Н. Редько и др. – Краснодар: ООО «Качество», 2009. – 262 с.

2. Алексеева Н. Н. Клинико-патогенетическое значение изменений функционального состояния сердечно-сосудистой системы при хроническом гепатите С: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Спб., 2010. – 23 с.

3. Блюм Х. Е. Гепатит С: Современное состояние проблемы // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2005. – № 1. – С. 20-25.

4. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Практич. рук.: пер. с нем.– 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР – МЕД, 2004. – 720 с.

5. Ивашкин В. Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / В. Т. Ивашкин. – М.: М-Вести, 2005. – 430 с.

6. Ивашкин В. Т. Диагностика, лечение и ведение пациентов с гепатитом С. По материалам практических рекомендаций Американского общества по изучению заболеваний печени (AASLD) // Клин. микробиология и антибактериальная химиотерапия. – 2006. – № 2. – С. 102-129.

7. Шнюкова Т. В. Состояние сердечно-сосудистой системы при хронических вирусных гепатитах: Автореф. ... канд. мед. наук. – Ставрополь, 2006. – 21 с.

Рецензенты:

Яговкин Эдуард Александрович, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, заместитель директора Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии Минздравсоцразвития РФ, г. Ростов-на-Дону.

Ермолова Наталья Викторовна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник ФГУ «Ростовского научно-исследовательского института акушерства и педиатрии» Минздравсоцразвития, г. Ростов-на-Дону.