

**ХРОНИЧЕСКИЙ ГЕПАТИТ С — КЛИНИКО-ВЕГЕТАТИВНЫЕ ОСОБЕННОСТИ**Плотникова Е. Ю.<sup>1</sup>, Баранова Е. Н.<sup>1</sup>, Шамрай М. А.<sup>2</sup>, Краснова М. В.<sup>2</sup>, Карягина М. С.<sup>2</sup>, Краснов К. А.<sup>2</sup><sup>1</sup> ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово<sup>2</sup> Кузбасский гепатологический центр МБУЗ ГКБ № 3 им. Подгорбунского г. Кемерово**CHRONIC HEPATITIS C — CLINICAL AND VEGETATIVE FEATURES**

Plotnikova E. Y., Baranova E. N., Shamrai M. A., Krasnova M. V., Karyagina M. S., Krasnov K. A.

*Плотникова Екатерина Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово.**Баранова Евгения Николаевна — ассистент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово.**Шамрай Мария Александровна — врач гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения Кузбасского гепатологического центра МБУЗ ГКБ № 3 им. Подгорбунского г. Кемерово.**Карягина Мария Сергеевна — врач гастроэнтеролог гастроэнтерологического отделения Кузбасского гепатологического центра МБУЗ ГКБ № 3 им. Подгорбунского г. Кемерово.**Краснова Марина Витальевна — к.м.н., заведующая гастроэнтерологическим отделением Кузбасского областного гепатологического центра, МБУЗ ГКБ № 3 им. Подгорбунского г. Кемерово.**Краснов Константин Аркадьевич — к.м.н., директор Кузбасского гепатологического центра, заведующий отделением печеночной хирургии МБУЗ ГКБ № 3 им. Подгорбунского г. Кемерово.**Plotnikova Ekaterina Yurjevna — MD, PhD, SD, Professor of the department of education primary care doctors, Course Director of Clinical Gastroenterology, Kemerovo State Medical Academy of Ministry of Health of Russia, Kemerovo.**Baranova Yevgenia Nikolaevna — MD, PhD, Assistant of the Department of Hospital Therapy and Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical Academy of Ministry of Health of Russia, Kemerovo.**Shamrai Mariana Alexandrovna — MD, Gastroenterologist of gastroenterology department, Kuzbass hepatological center, Hospital № 3 behalf Podgorbunsky, Kemerovo.**Karyagina Maria Sergeevna — MD, Gastroenterologist of gastroenterology department, Kuzbass hepatological center, Hospital № 3 behalf Podgorbunsky, Kemerovo.**Krasnova Marina Vitalievna — MD, PhD, Head of the Gastroenterology department, Kuzbass hepatological center, Hospital № 3 behalf Podgorbunsky, Kemerovo.**Krasnov Konstantin Arkadievich — MD, PhD, Director of the Kuzbass Hepatology Center, Hospital № 3 behalf Podgorbunsky, Kemerovo.*

Плотникова  
Екатерина Юрьевна  
Plotnikova Ekaterina Yu.  
E-mail:  
eka-pl@rambler.ru

**Резюме**

В статье представлены результаты обследования 62 пациентов с хроническим гепатитом С и 103 пациентов с циррозом печени вирусной этиологии. Кроме клинических параметров, изучались вегетативные особенности при помощи анализа вариабельности ритма сердца в покое и активном ортостазе. Показатели частотного и спектрального анализов сердечного ритма у исследуемых пациентов с хроническим гепатитом С и циррозом печени вирусной этиологии подтвердили усиление симпатической активности и ослабление парасимпатической активности по всем параметрам, при этом симпатические влияния усиливаются в активном ортостазе. Индексы регуляторных систем вегетативной нервной системы (индекс напряжения и индекс вегетативной регуляции) также статистически значимо указывали на преобладание симпатикотонии в покое и в активном ортостазе, указывая на серьезные нарушения адаптации у обследованных пациентов.

**Ключевые слова:** цирроз печени вирусной этиологии, хронический гепатит С, вариабельность ритма сердца.

Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2014; 108 (8):66–70

**Summary**

The article presents the results of a survey of 62 patients with chronic hepatitis C and 103 patients with liver cirrhosis of viral etiology. Besides clinical parameters studied autonomic features by analysis of heart rate variability at rest and active orthostasis. Indicators of frequency and spectral analysis of heart rate in study patients with chronic hepatitis C and cirrhosis of viral etiology confirmed increase in sympathetic activity and weakening of parasympathetic activity in all respects, with the sympathetic influence of enhanced active orthostasis. Indices of regulatory systems of the autonomic nervous system (stress index and the index of autonomic regulation) also indicated a statistically significant predominance sympathicotonia at rest and active orthostasis, indicating serious violations of adaptation in the examinees.

**Keywords:** viral liver cirrhosis, chronic hepatitis C, heart rate variability.

Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya 2014; 108 (8):66–70

Хронический гепатит С (ХГС) занимает одно из ведущих мест в структуре хронических болезней печени. Сложившаяся во всем мире неблагоприятная эпидемиологическая ситуация характеризуется неуклонным ростом заболеваемости хроническим вирусным гепатитом С во всех возрастных группах, в том числе у лиц трудоспособного возраста. Так, в мире вирусом гепатита С инфицировано 200 млн. человек. Темпы выявляемости инфицирования вирусом гепатита С в России с каждым годом растут: показатель заболеваемости гепатитом С вырос с 3,2 на 100 тысяч населения в 1994 году до 20,73 — в 2000 году. Эпидемиологические закономерности вирусных гепатитов в России позволяют предполагать, что в ближайшие годы будет продолжаться рост заболеваемости гепатитом С. Такая широкая распространенность инфекции объясняется тем, что у 75–80 % больных, перенесших острый вирусный гепатит С, развивается хроническое поражение печени. Цирроз печени развивается у 1/3 больных хроническим вирусным гепатитом С в среднем через 30 лет после инфицирования. Дальнейшее прогрессирование заболевания у части больных (около 20 %) приводит к развитию гепатоцеллюлярной карциномы.

Вирусные циррозы печени (в исходе хронических гепатитов В, С, В+D) составляют от 10 до 23,5 % всех циррозов [1]. В последние годы структура вирусных циррозов несколько изменилась: возможно, вследствие активной вакцинопрофилактики гепатита В, начиная с периода новорожденности, уменьшилось количество циррозов печени в исходе ВГВ и, соответственно, увеличилась доля циррозов в исходе вирусного гепатита С до 30,3 % [2, 3]. Это согласуется с данными Европейской ассоциации по изучению болезней печени (1999) о том, что ведущую роль в формировании цирроза печени играет хроническая инфекция вируса гепатита С, которая является причиной 40 % случаев цирроза печени [4]. И, видимо, особенность течения цирроза печени определяется не только этиологическим фактором, но и другими дополнительными регулирующими механизмами, которые не вполне изучены на настоящий момент.

Что же определяет, кроме этиологического фактора, тяжесть течения заболевания у пациентов с хроническим гепатитом С или циррозом печени (ЦП) вирусной этиологии? Возможно, большая продолжительность жизни связана со степенью компенсаторных возможностей регуляторных

систем адаптации, основой которых является функционирование вегетативной нервной системы. Вегетативная нервная система регулирует сердечнососудистую деятельность, температуру тела, работу желудочно-кишечного тракта (атонические запоры, слабая перистальтика при симпатикотонии; гипермоторные дисфункции, спастические запоры, поносы при ваготонии.), мочеиспускание, половую функцию, все виды обмена веществ, эндокринную систему, сон и др. Усиление функционирования одного отдела (например, симпатического) в нормальных физических условиях приводит к компенсаторному напряжению аппарат другого отдела (парасимпатического), возвращая функциональную систему к нормальному гомеостазу [5].

При формировании хронического заболевания печени еще до развития цирроза происходит нарушение в нейрогуморальной вегетативной регуляции, выраженное напряжение регуляторных систем с целью поддержания гомеостаза. Работ по выявлению этих изменений чрезвычайно мало [6, 7, 8, 9]. Вегетативная дисфункция (ВД) встречается при хронических заболеваниях печени, причем проявления этого синдрома универсальны, независимо от причины, вызвавшей данное заболевание.

Начиная с 1990 года, активно стала разрабатываться методика исследования вегетативных нарушений путем исследования вариабельности ритма сердца. Благодаря усилиям группы экспертов Европейского кардиологического общества и Североамериканского общества электростимуляции и электрофизиологии данный метод был стандартизован в 1996 году и сегодня широко используется во всем мире [10]. Несмотря на кажущуюся простоту проведения обследования, на выходе врач получает целую совокупность графиков и числовых показателей, которые являются результатом сложной математической обработки записанных кривых, проведенной специальной компьютерной программой. Эти графики и показатели позволяют оценить уровень вегетативного обеспечения, степень истощения систем внутренней регуляции, а значит получить ответ на главный вопрос: есть ли у организма «запас прочности», готов ли он к адекватной реакции на внешние воздействия. Был сделан вывод о потенциальной возможности и перспективе применения этой методики [11].

**Цель исследования:** оценить адаптационные возможности у больных хроническим гепатитом С и циррозом печени вирусной этиологии разной степени тяжести.

## Материал и методы исследования

Мы обследовали 62 пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) и 103 пациентов с циррозом печени (ЦП) вирусной этиологии. Контрольную группу составили 35 пациентов аналогичного пола и возраста. Для изучения частоты клинических проявлений, наличия и выраженности вегетативной дисфункции пациенты с ЦП были разделены на 3 группы в зависимости от степени тяжести цирроза печени по критериям Child-Pugh. Группа ЦП-А — пациенты с компенсированным циррозом печени (5–6 баллов по критериям Child-Pugh) — 36 (34,9%),

группа ЦП-В — пациенты с субкомпенсированным циррозом (7–9 баллов по критериям Child-Pugh) — 34 человека (33%), группа ЦП-С — пациенты с декомпенсированным циррозом (10–15 баллов по Child-Pugh) — 33 (32,1 %).

У всех исследуемых изучалась вариабельность ритма сердца в покое и активном ортостазе с помощью программы «Корвег» [12]. Вычислялись показатели, характеризующие активность различных звеньев вегетативной нервной системы: Мо — мода (гуморальный канал центральной регуляции

**Таблица 1.**

Показатели математического анализа сердечного ритма (частотный, спектральный анализ) у пациентов с хроническим гепатитом С и циррозом печени вирусной этиологии, в положении лежа и активном ортостазе, М±m.

**Примечания:**

Цифра 1 рядом с показателем означает его значение в положении покоя; цифра 2 — в активном ортостазе; АМо — амплитуда моды; ВР — вариационный размах; HF — напряжение дыхательных волн; LF — напряжение медленных волн первого порядка; VLF — напряжение медленных волн второго порядка; ИН — индекс напряжения регуляторных систем; ИВР — индекс вегетативного равновесия; КОП — коэффициент ортопробы.  
\* — p<0,05 — в сравнении с контролем;  
▼ — p<0,05 — в сравнении с группой гепатита С;  
● — p<0,05 — в сравнении с группой больных циррозом печени в классе А.

Вегетативные показатели	Контроль N=35, М±m	ХГС N=62, М±m	ЦП-А N=36, М±m	ЦП-В N=34, М±m	ЦП-С N=33, М±m
АМо1	18,7±0,24	32,73±1,46*	37,37±1,42*	42,22±1,85*●	60,36±10,95*●▼
АМо2	22±0,64	33,14±1,53*	38,68±2,06*	43,51±1,11*●▼	61,06±9,97*●▼
ВР1	0,33±0,01	0,25±0,02*	0,11±0,02*▼	0,11±0,01*▼	0,05±0,01*●▼
ВР2	0,29±0,01	0,18±0,01*	0,14±0,02*	0,08±0,02*●▼	0,06±0,03*●▼
HF1	0,42±0,04	0,24±0,03*	0,12±0,02*▼	0,09±0,03*▼	0,06±0,02*●▼
HF2	0,18±0,01	0,11±0,03*	0,09±0,01*	0,06±0,01*▼	0,05±0,01*●▼
LF 1	0,43±0,02	0,24±0,04*	0,14±0,02*▼	0,11±0,04*▼	0,07±0,02*●▼
LF 2	0,36±0,01	0,21±0,03*	0,13±0,03*▼	0,12±0,01*▼	0,06±0,01*●▼
VLF 1	0,29±0,03	0,22±0,03	0,14±0,02*▼	0,12±0,03*▼	0,08±0,02*●▼
VLF 2	0,48±0,01	0,32±0,03*	0,22±0,03*▼	0,13±0,03*●▼	0,1±0,05*●▼
ИН1	31,79±3,42	155,82±22,15*	339,62±35,25*▼	438,44±30,89*●▼	970,85±302,15*●▼
ИН2	47,37±4,88	222,88±30,52*	343,79±55,21*	549,97±80,89*●▼	1375,61±489,93*●▼
ИВР1	55,7±6,33	252,50±31,22*	545,11±30,02*	658,05±45,67*●	1246,12±334,76*●▼
ИВР2	63,24±5,91	272,74±31,97*	317,54±122,11*	711,53±145,23*●▼	1441,32±527,47*●▼
КОП	1,86±0,22	2,0±0,16	1,35±0,11*▼	1,5±0,14▼	1,51±0,14▼

сердечного ритма); АМо — амплитуда моды (центральное нервное звено симпатической регуляции); ВР — вариационный размах (автономное, парасимпатическое звено). Из показателей спектрального анализа сердечного ритма изучались HF — дыхательные волны (зависят от тонаса ядер блуждающего нерва, изменения которого обусловлены возбуждением рецепторных диафрагмы и легких при дыхании); LF — медленные волны первого порядка (характеризуют активность вазомоторного центра); VLF — медленные волны второго порядка (отражают активность центров терморегуляции, а также сердечнососудистого центра продолговатого мозга).

Вычислялись интегральные показатели (индексы), характеризующие соотношения первичных показателей: ИН — индекс напряжения (отражает степень централизации управления ритмом сердца); ИВР — индекс вегетативного равновесия (соотношение активности симпатического и парасимпатического звеньев); КОП — индекс ортостатической пробы (направленность и степень изменения функционирования вегетативной нервной системы, преимущественно симпатического ее

отдела). В покое показатели маркировались цифрой 1, в ортостазе — 2.

Для решения задач были использованы параметрические методы анализа, метод ранжирования предикторов — результатов математического анализа ритма сердца. Различия между параметрами сравнения считались статистически различными при p≤0,05. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2000г с разъяснениями, данными на генеральной ассамблее ВМА, Токио, 2004), с правилами Качественной Клинической Практики Международной Конференции по Гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского союза 2001/20/ЕС и требованиями национального Российского законодательства. Протокол исследования одобрен Комитетом по этике ГБОУ ВПО КемГМА МЗ РФ; процедуры рассмотрения и одобрения исследования соответствовали требованиям национального законодательства. Каждый больной подписал «Информированное согласие» на участие в исследованиях.

**Результаты исследования и их обсуждение**

При сборе жалоб пациенты жаловались на слабость, быструю утомляемость, снижение работоспособности, нарушения сна в виде сонливости днем и бессонницы ночью; периодически отмечались головокружения в ортостазе. Данные жалобы были

характерны и на стадии хронического гепатита С, и при формировании цирроза печени, частота и выраженность их нарастала при утяжелении класса цирроза. Жалобы вегетативного характера статистически значимо чаще предъявляли пациенты

с декомпенсированным циррозом (группа ЦП-С) печени в виде слабости и быстрой утомляемости (93,9%), снижения трудоспособности (81,8%), головокружения в ортостазе (75,7%), нарушения сна (63,6%), снижения памяти, внимания (57,6%), нарушения мочеиспускания (69,7%), чередования запора и поноса (60,6%). Из других вегетативных жалоб при циррозе печени реже встречались нарушения моторики кишечника в виде чередования запоров и поносов, нарушения мочеиспускания (поллакиурия, недержание мочи) и почти не встречались у больных гепатитом С.

Индексы регуляторных систем вегетативной нервной системы (индекс напряжения и индекс вегетативной регуляции) достоверно указывали на преобладание симпатикотонии в покое и в активном ортостазе. Индекс напряжения регуляторных систем (ИН) был статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше в 5 раз в группе ХГС, в 11 раз в группе ЦП-А, в 14 раз выше в группе ЦП-В и в 31 раз выше в группе ЦП-С в покое по сравнению с контролем; соответственно в 5, 7, 11,9 и 29 раз выше в группах ЦП-А, ЦП-В, ЦП-С статистически значимо ( $p < 0,05$ ) в ортостазе по сравнению с контролем, что указывало на выраженное смещение вегетативного баланса в сторону симпатической системы. Индекс вегетативного показателя ритма (ВПР) был статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше в группах ХГС, ЦП-А, ЦП-В, ЦП-С по сравнению с контролем в обоих положениях, что указывает на смещение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического отдела. Индекс вегетативного равновесия (ИВР) в покое и при нагрузке во всех группах был статистически значимо ( $p < 0,05$ ) в десятки раз выше (в покое в 5, 10, 12 и в 22,6 раза, в ортостазе в 5, 5, 11 и 22,9 раза выше в группах ХГС, ЦП-А, ЦП-В и ЦП-С соответственно), чем в контроле, что соответствует усилению симпатической регуляции. Сравнительные данные математического анализа сердечного ритма представлены в таблице 1.

Полученные нами данные говорят о том, что степень выраженности проявлений цирроза печени сопровождаются специфическими изменениями вегетативного статуса каждого пациента. Однако для более точного определения соотношения этих признаков необходимо определить их количественное соотношение, при котором происходит формирование патологии со всеми ее клиническими

## Выводы

Показатели частотного анализа сердечного ритма у исследуемых пациентов с хроническим гепатитом С и циррозом печени вирусной этиологии подтвердили усиление симпатической активности и ослабление парасимпатической активности по всем параметрам, при этом симпатические влияния усиливаются в активном ортостазе.

Индексы регуляторных систем вегетативной нервной системы (индекс напряжения и индекс вегетативной регуляции) также статистически значимо указывали на преобладание симпатикотонии в покое и в активном ортостазе, указывая

проявлениями. Это определение представляет большой практический интерес в плане оценки прогрессирования патологии печени у конкретного пациента. На основании полученных в ходе исследования результатов нами была произведена оценка значимости каждого физиологического показателя в прогнозировании утяжеления течения цирроза печени.

Всем больным, в зависимости от степени тяжести цирроза печени, выраженности печеночной энцефалопатии и портальной гипертензии, проводилась патогенетическая и симптоматическая терапия [13, 14]. В качестве препарата, снижающего давление в воротной вене, использовался пропранолол, который отменялся перед записью КИГ за 3 дня. В качестве мочегонных — верошпирон в дозе от 25 мг до 200 мг в день; фуросемид от 40 до 80 мг в день при наличии асцита. При записи КИГ на фоне приема Пропранолола мы отметили, что Пропранолол уменьшал выраженность симпатических проявлений, но не улучшал показатели вариабельности сердечного ритма. При наличии портальной гастропатии назначался омепразол 20–40 мг/сут. Для профилактики и лечения печеночной энцефалопатии использовались лактулоза в средней дозе 15 мл внутрь и орнитин аспарат 10–20 мл в/в капельно, а также проводилась деконтаминация кишечника фторхинолонами или рифаксимидом курсом в 5–6 дней. В качестве заместительной терапии печеночной недостаточности использовался альбумин 10–20% — 100,0 в/в капельно. Большинство пациентов в качестве адъювантной терапии получали гепатопротекторы S-аденозил-L-метионин и L-орнитин-L-аспарат. При проведении полного комплексного лечения с курсом гепатопротекторов с парентеральным введением не менее 10 дней у 15 пациентов с ЦП в классе А, 18 пациентов в классе В и 19 пациентов в классе С наблюдалось статистически значимое клиническое и лабораторное улучшение состояния; летальности в указанных группах не было. У пациентов с ЦП в классе В и С с достигнутым клиническим и лабораторным улучшением на фоне лечения отмечались менее выраженные явления дезадаптации, статистически значимые ( $p < 0,05$ ) лучшие показатели вегетативного обеспечения по сравнению с исходными данными.

на серьезные нарушения адаптации у обследованных пациентов с хроническим гепатитом С и циррозом печени вирусной этиологии.

Использование неселективного  $\beta$ -блокатора (пропранолола) снижает частоту сердечных сокращений, но не влияет на вариабельность сердечного ритма. Комплексное применение неселективных  $\beta$ -блокаторов вместе с нейротропными гепатопротекторами (S-аденозил-L-метионин, L-орнитин-L-аспарат) является перспективным направлением коррекции адаптационных возможностей у пациентов с хроническим гепатитом С и циррозом печени вирусной этиологии.

## Литература

1. Подымова С. Д. Болезни печени. Руководство для врачей. М, 2005. 768 с.
2. Бобров А. Н., Белякин С. А., Плюснин С. В. Этиологическая структура циррозов печени по результатам пятнадцатилетнего наблюдения. // Вестник военно-медицинской академии 2011. Т. 1. С. 76–80.
3. Строганова О. А., Бессонова Е. Н., Лесняк О. М. Этиологическая структура цирроза печени и ее динамика за период 1999–2009 г по данным Свердловского Областного гепатологического центра. // Уральский медицинский журнал. 2010. № 1. С. 18–22.
4. Marsellin P. Hepatitis C: The clinical spectrum of the disease. J. Hepatology. 1999; V.31 (Suppl.1): P.9–16.
5. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение. / Под ред. А. М. Вейна. М., 2003. 750с.
6. Донцов Д. В., Амбалов Ю. М., Алексеева Н. Н. Роль изменений ряда показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы в клинике и патогенезе хронического гепатита С. // Фундаментальные исследования. 2012 (часть 2). № 2. С. 290–293.
7. Ильмухина Л. В., Киселева Л. М. Функциональное состояние вегетативной нервной системы при хроническом вирусном гепатите В. // Сибирский медицинский журнал. 2008. № 7. С.32–35.
8. Ионцев В. И. Особенности регуляции функциональной системы кровообращения при хирургической коррекции портальной гипертензии у больных циррозом печени. Автореферат дис. ... канд. мед. Наук. С-Пб, 2011.
9. Мехтиева О. А. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных хроническим гепатитом в зависимости от стадии заболевания и степени портальной гипертензии. Автореф дисс. ... канд. мед. наук. С-Пб, 2002. 246с.
10. Vybiral T, Bryg RJ, Maddens ME, Boden WE. Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects. / The American Journal of Cardiology 1989; V. 63 (15): P.1117–20.
11. Dillon JF, Plevris JN, Nolan J, et al. Autonomic function in cirrhosis assessed by cardiovascular reflex tests and 24-hour heart rate variability. The American Journal of Gastroenterology 1994; V. 89 (9): P.1544–7.
12. Плотникова Е. Ю., Белобородова Э. И. и соавт. Программа «Корвег» для проведения математического анализа сердечного ритма, изучения автономной сердечной регуляции методом автокорреляционного и спектрального анализа волновой структуры сердечного ритма. Роспатент, свидетельство № 2000610883 от 08 сентября 2000 года.
13. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. J Hepatol. 2010. Sep;53 (3):397–417.
14. Short Guide to Hepatitis C. Edited by Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer. Flying Publisher & Kamps, 2013. 180 p.