

УДК: 616.36-612.1

ИЗМЕРЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ

С.Б. Лавелин,¹ С.Н. Панчук,¹ О.В. Гололобова²

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина,¹

Харьковская медицинская академия последипломного образования²

РЕЗЮМЕ

Представлены результаты исследования изменений временных и спектральных показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) в условиях относительного покоя и с применением активной ортостатической пробы у 26 пациентов с вирусными гепатитами (ВГ). Показано что параметры ВСР в клиностазе слабо коррелируют с клиническими или биохимическими проявлениями ВГ. Показатели ВСР в ортостазе имеют средние и высокие положительные корреляционные зависимости с уровнями прямого и непрямого билирубина сыворотки крови. Полученные результаты показали необходимость целенаправленного изучения ВСР при ВГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вирусный гепатит, нейрогуморальная регуляция, вариабельность сердечного ритма

Постановка проблемы. Несмотря на достижения современной медицины, вирусные гепатиты (ВГ) остаются одним из самых сложных и актуальных вопросов инфекционной патологии. Из-за несоблюдения санитарных норм и противозидемического режима ежегодно регистрируются вспышки вирусного гепатита А (ВГА). Особую проблему представляют ВГ с парентеральным механизмом передачи, количество регистрируемых случаев которых постоянно увеличивается. Во многом это связано с ростом числа лиц, употребляющих внутривенно наркотические препараты, а также с нарушением правил стерилизации медицинских инструментов. ВГ характеризуются многообразием клинических форм. Поражение печени приводит к нарушению белково-синтетической, дезинтоксикационной, экскреторной систем. Вирусный гепатит В (ВГВ) опасен возможностью развития особо тяжелых – фульминантных форм, печеночной энцефалопатии, гепатоцеллюлярной карциномы, угрозой хронизации (в 5-10% случаев) [1]. Для вирусного гепатита С (ВГС) характерны переход в хроническую форму (в 70-80% случаев) и развитие цирроза печени [1].

Связь с научным или практическим заданием. Работа выполнена в соответствии с темой НИР Министерства образования и науки Украины: „Функциональные пробы и интерпретация исследований вариабельности сердечного ритма. Разработка стандартных протоколов проведения функциональных проб и анализа данных исследования вариабельности сердечного ритма”, № госрегистрации 010U003327.

Анализ последних исследований и публикаций. Центральные и местные регуляторные системы при ВГ изучались достаточно много. В этих исследованиях [2,3,4] показано, что повреждение печеночной ткани при-

водит к повышению синтеза, в первую очередь Купфферовскими клетками, провоспалительных цитокинов, которые, помимо индукции воспаления, активируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [4]. Кортизол и катехоламины, в свою очередь, обладают иммуносупрессивным действием, модифицируя иммунный ответ [5]. Нарушение на любом из этапов регуляции приводит или к недостаточно выраженному иммунному ответу с угрозой хронизации или к гиперреакции с развитием тяжелого, фульминантного гепатита [6]. В соответствии с данными [7], ментальный стресс и уровень кортизола обратно взаимосвязаны с титром поствакцинальных антител к ВГВ. Изучение вариабельности сердечного ритма (ВСР) как показателя нейрогуморальной регуляции у пациентов с заболеваниями печени, в основном проводилось по двум направлениям: кардиогенные эффекты (тахикардия и аритмии) интерферонотерапии и значимость метода в оценке гепатоцеллюлярной недостаточности у пациентов с циррозом печени. В работах по первому направлению получены противоречивые результаты: одни исследователи не обнаруживают влияния лечения интерфероном на показатели ВСР [8], тогда как другие указывают на наличие такого влияния в течение первых 1-2 недель терапии [9]. По второму направлению, напротив, получены сходные результаты, свидетельствующие, что цирроз печени характеризуется снижением общей мощности спектра ВСР за счет всех его составляющих [10,11], а информативность метода в оценке гепатоцеллюлярной недостаточности выше, чем показателей холестаза [12].

Нерешенные вопросы данной проблемы. Нами не найдено работ, касающихся сопоставления линических и биохимических данных пациентов с острым ВГ и показателями

ВСП.

Целью данной работы является измерение временных и спектральных показателей ВСП и определение их корреляции с клиническими и биохимическими показателями больных острым ВГ для изучения возможности их последующего использования в повышении качества диагностики и контроля эффективности терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 26 пациентов (14 мужчины и 12 женщин) в возрасте 22-45 лет, находившихся в отделении инфекционных гепатитов областной клинической инфекционной больницы с различными типами острого ВГ: у 11 пациентов – ВГА, у 10 – ВГВ и у 5 – ВГС. Этиология ВГ подтверждалась данными иммуноферментного анализа или полимеразной цепной реакции. Все пациенты имели среднюю степень тяжести желтушной формы ВГ.

В клиническом статусе оценивали наличие/отсутствие астеновегетативного синдрома, диспепсии, артралгии, гипертермии, кожного зуда. Состояние ткани печени исследовали по показателям аланинаминотрансферазы (АЛТ), прямой (ПБ) и непрямо́й фракции билирубина (НПБ), определяемых, соответственно, по методу Райтмана-Френкеля и Ендрашека-Грофа [13].

Временной и спектральный анализ ВСП проводили при помощи программно-аппаратного комплекса «Cardio CE» в положениях лежа - клиностаз и в активной ортостатической пробе (АОП) - ортостаз [14]. Обработке подвергали средние 5 минут 7-минутной мониторинговой записи ЭКГ во II стандартном отведении. Изучали следующие показатели: ЧСС - частота сердечных сокращений; SDNN - стандартное отклонение NN интервалов (нормальных интервалов RR); RMSSD - квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов NN; pNN50 - процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов, различающихся более, чем на 50 миллисекунд, полученное за весь период записи; TP - общая мощность спектра в (мсек²), мера общего уровня нейрогуморальной регуляции; VLF (мсек²) – мощность спектра в области очень низких, мера мощности гуморальной регуляции; LF (мсек²) – мощности

низких частот и HF (мсек²) - высоких частот, отражающие, соответственно, уровни симпатических и парасимпатических влияний на сердце; отношение мощностей низкочастотной и высокочастотной областей спектра (LF/HF), отражающее симпато-парасимпатический баланс (СПБ). У всех был синусовый ритм. В исследование не включали пациентов с сопутствующим сахарным диабетом, заболеваниями центральной и периферической нервной систем.

Частота клинических симптомов и синдромов оценивалась в абсолютных числах (Абс.) и процентном отношении (%). Для биохимических данных, показателей ВСП и их разницы в клино-, ортостазе (Δ) рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Для установления связи клинических и биохимических показателей со значениями ВСП рассчитывались коэффициенты корреляции (r) по методу Пирсона. Выделяли низкую ($r < 0,7$), среднюю ($r = 0,7-0,9$) и высокую ($r > 0,9$) положительную и отрицательную корреляционную зависимость между изучаемыми параметрами [15]. Оценку достоверности определяли с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались значения $p < 0,05$. База данных и расчет статистических показателей проводилась в таблицах Microsoft Excel 2000.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В клинической картине у пациентов с ВГА и ВГВ (табл. 1) практически всегда присутствовал астеновегетативный синдром, часто отмечались гипертермия и диспепсия, реже – зуд кожи. Артралгия была только у больных с ВГВ. Пациенты с ВГС имели скудную клиническую симптоматику, наиболее часто у них встречался астеновегетативный синдром, реже – гипертермия и диспепсия.

У всех пациентов определялось повышение в сыворотке крови показателей АЛТ, ПБ и НПБ. Самые высокие значения АЛТ и НПБ были у пациентов с ВГВ, ПБ с ВГА (табл. 2).

В клиностазе исследование ВСП выявило преобладание HF составляющей спектра ВСП. В ортостазе произошло некоторое падение TP за счет HF-составляющей, что характеризовалось увеличением значения LF/HF (табл. 3).

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ВГ

Синдромы и симптомы	ВГА		ВГВ		ВГС	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Астеновегетативный синдром	10	91	10	100	4	80
Гипертермия	6	55	8	80	1	20
Диспепсия	9	82	6	20	1	20
Зуд кожи	2	18	1	10	-	-
Артралгия	-	-	4	40	-	-

Таблица 2

Значения биохимических показателей (M±SD)

Биохимические показатели	ВГА	ВГВ	ВГС
АЛТ, ммоль/ч*л	2,6±1,2	3,2±1,2	2,1±1,0
ПБ, мкмоль/л	75,4±55,3	35±15	28±10,4
НПБ, мкмоль/л	32,1±25,6	49±26,7	35±15,2

Таблица 3

Значения показателей ВСР в клино-, ортостазе (M±SD), Δ

Показатели	Клиностаз	Ортостаз	Δ ВСР
ЧСС уд/мин	67,3±14,3	96,3±24,5	30,5±14,6
mRR, мс	929,0±202,6	673,3±237,1	-268,8±83,2
SDNN, мс	39,7±16,7	34,0±13,3	-8,0±12,2
RMSSD, мс	41,7±25,2	18,1±19,5	-25,5±25,6
pNN50, %	25,1±22,8	6,7±17,4	-19,0±24,3
TP, мс ²	1731,6±1246,2	1249,0±813,1	-582,5±1068,3
VLf, мс ²	491,6±308,3	504,9±343,2	-27,4±413,7
LF, мс ²	357,6±204,3	327,6±285,4	-42,6±334,2
HF, мс ²	811,2±908,4	212,0±283,7	-629,3±1015,1
LF/HF	0,8±0,5	2,6±1,5	1,7±1,8

Таблица 4

Коэффициент корреляции* значений ВСР с клиническими показателями ВГ

Показатели	Клиностаз					Ортостаз					Δ ВСР				
	Астеновегетативный синдром	Гипертермия	Диспепсия	Зуд кожи	Артралгия	Астеновегетативный синдром	Гипертермия	Диспепсия	Зуд кожи	Артралгия	Астеновегетативный синдром	Гипертермия	Диспепсия	Зуд кожи	Артралгия
ЧСС уд/мин	-0,08	-0,04	0,55	0,08	-0,27	-0,07	-0,17	0,67	0,46	-0,32	0,02	0,10	0,62	0,61	-0,28
mRR, мс	0,14	0,10	-0,68	-0,14	0,24	0,13	0,27	-0,62	-0,36	0,19	-0,08	-0,26	-0,62	-0,53	-0,07
SDNN, мс	0,01	0,26	-0,24	0,11	0,59	0,37	0,65	-0,50	0,09	0,28	0,31	-0,15	-0,24	0,02	-0,56
RMSSD, мс	0,26	0,42	-0,24	0,15	0,68	0,23	0,36	-0,56	-0,21	-0,07	-0,15	-0,49	-0,49	-0,29	-0,69
pNN50, %	0,33	0,44	-0,25	0,17	0,64	0,16	0,31	-0,24	-0,20	-0,16	0,02	0,03	-0,11	-0,54	0,72
TP, мс ²	0,06	0,28	-0,19	0,02	0,76	0,39	0,63	-0,52	0,12	0,29	0,17	-0,22	-0,18	0,11	-0,76
VLf, мс ²	-0,39	0,00	-0,58	-0,22	0,14	0,29	0,59	-0,44	0,19	0,40	0,54	0,32	0,09	0,41	0,25
LF, мс ²	-0,07	0,12	0,05	0,20	0,52	0,37	0,30	0,00	0,20	-0,17	0,36	-0,06	-0,05	0,05	-0,50
HF, мс ²	0,22	0,31	0,02	0,10	0,67	0,24	0,36	-0,85	-0,26	-0,13	-0,17	-0,42	-0,30	-0,16	-0,72
LF/HF	-0,62	-0,59	0,24	-0,31	-0,37	0,28	0,20	0,57	0,75	-0,23	0,44	0,43	0,40	0,82	-0,05

* – значения $r < 0,39$ не достоверны

При проведении корреляционного анализа (табл. 4) было выявлено, что показатели ВСР в клиностазе имеют низкий r с клиническими проявлениями ВГ. В ортостазе, средний отрицательный r выявлен только между HF и наличием диспепсии (-0,85).

В клиностазе показатели ВСР имели низкие r со всеми биохимическими параметрами (табл. 5). В ортостазе несколько показателей ВСР имели средние положительные r с уровнем ПБ – mRR (0,81), RMSSD (0,86), HF (0,84) и НПБ – RMSSD (0,81), pNN50 (0,81);

высокий положительный r был только между pNN50 и ПБ (0,91). ΔВСР имели низкие r , кроме значения ΔLF/HF, который характеризовался средним положительным r с уровнем АЛТ (0,84).

Полученные нами результаты свидетельствуют о большей корреляционной взаимосвязи клинических и биохимических проявлений ВГ с показателями ВСР в ортостазе, чем в клиностазе. Интерпретация полученных данных затруднена из-за отсутствия на настоящее время подобных исследований.

Таблица 5

Коэффициент корреляции показателей ВСР с данными биохимических исследований

Показатели	Клиностаз			Ортостаз			Δ ВСР		
	АЛТ	ПБ	НПБ	АЛТ	ПБ	НПБ	АЛТ	ПБ	НПБ
ЧСС уд/мин	-0,08	-0,59	-0,66	0,34	-0,62	-0,64	0,54	-0,50	-0,48

mRR, мс	0,02	0,72	0,75	-0,24	0,81	0,77	-0,52	0,53	0,34
SDNN, мс	0,49	0,48	0,54	0,22	0,54	0,68	-0,37	0,00	0,09
RMSSD, мс	0,54	0,50	0,60	-0,17	0,86	0,81	-0,68	0,19	0,04
pNN50, %	0,53	0,53	0,63	-0,18	0,91	0,81	-0,69	0,16	-0,02
TP, мс ²	0,45	0,44	0,50	0,21	0,55	0,73	-0,36	-0,05	0,01
VLf, мс ²	0,03	0,63	0,50	0,27	0,49	0,74	0,31	-0,06	0,27
LF, мс ²	0,51	0,25	0,34	0,06	-0,06	0,11	-0,27	-0,15	-0,06
HF, мс ²	0,50	0,24	0,37	-0,21	0,84	0,74	-0,56	0,05	-0,11
LF/HF	-0,48	-0,49	-0,60	0,71	-0,31	-0,15	0,84	-0,10	0,09

* – значення $r < 0,39$ не достовірні

ВЫВОДЫ

1. Показатели ВСР в клиностазе слабо коррелируют с клиническими или биохимическими проявлениями ВГ.
2. Показатели ВСР (mRR, RMSSD, HF, pNN50) в ортостазе имеют средней и высокой степени положительные корреляционные зависимости с уровнями ПБ

и НПБ сыворотки крови.

3. Δ LF/HF имеет среднюю положительную корреляционную зависимость с уровнем АЛТ сыворотки крови.

Перспективы дальнейших исследований. Полученные результаты показали необходимость целенаправленного изучения ВСР при ВГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Возианова Ж.И. Инфекционные и паразитарные болезни. - К.: «Здоровье». 2001. Т. 1. 457 с.
2. Knapp S., Hennig B.J., Frodsham A.J., et al. // Immunogenetics. 2003. № 55(6) P. 362-369.
3. Wang JY, Liu P. // World J Gastroenterol. 2003 Sep 9 (9). P. 2009-2011/
4. Mark G. Swain // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2000. № 279(6). P. 1135-1138.
5. Frieri M. // Allergy Asthma Proc. 1999. № 20. P. 147-159.
6. Schiodt F.V., Lee W.M. // Clin Liver Dis. 2003. № 7(2). P. 331-349.
7. Burns V.E., Ring C., Drayson M., Carroll D. // Psychophysiology. 2002. № 39. P. 361-368.
8. Fukuhara M., Matsumura K., Ohmori S., et al. // Am J Hypertens. 1999. №12(5). P. 519-523.
9. Kondo Y., Yukinaka M., Nomura M., et al. // J Gastroenterol. 2000. № 35(2). P. 127-135.
10. Dillon J.F., Plevris J.N., Nolan J., et al. // Am J Gastroenterol. 1994. №89(9). P. 1544-1547.
11. Iga A., Nomura M., Sawada Y., et al. // J Gastroenterol Hepatol. 2003. № 18(6). P. 651-659.
12. Coelho L., Saraiva S., Guimaraes H., et al. // Rev Port Cardiol. 2001. № 20(1). P. 25-36.
13. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справочник. В 2 томах. Изд. 2-е. - Минск: Интерпрессервис. 2003. 958 с.
14. Яблучанский Н.И., Мартыненко А.В., Исаева А.С. Основы практического применения неинвазивной технологии исследования регуляторных систем человека. - Харьков: «Основа». 2000. 87 с.
15. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. - М.: Гэотар Медицина. 2000. 256 с.

ПОКАЗНИКИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ З ВІРУСНИМИ ГЕПАТИТАМИ

С.Б. Лавелін,¹ С.М. Панчук,¹ О.В. Гололобова²
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна,¹
Харківська медична академія післядипломної освіти²

РЕЗЮМЕ

Представлені результати дослідження змін часових і спектральних показників варіабельності серцевого ритму (ВСР) в умовах відносного спокою та застосовую активну ортостатичну пробу у 26 пацієнтів з вірусними гепатитами (ВГ). Показано, що параметри ВСР у клиностазі слабо корелюють з клінічними або біохімічними проявами ВГ. Показники ВСР в ортостазі мають середню та високу позитивну кореляційну залежність з рівнями прямого і непрямого білірубину сироватки крові. Отримані результати показали необхідність цілеспрямованого вивчення ВСР при ВГ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: вірусний гепатит, нейрогуморальна регуляція, варіабельність серцевого ритму

HEART RATE VARIABILITY INDICES IN PATIENTS WITH VIRAL HEPATITIS

S.B. Lavelin,¹ S.N. Panchuk,¹ O.V. Gololobova²
V.N. Karazin Kharkov National University,¹ Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education²

RESUME

The results of research of time and spectral domens of heart rate variability (HRV) changes in 26 patients with viral hepatitis (VG) in the state of relative rest and with the orthostatic test are presented. It is shown that the HRV parameters in clinostasis have minor correlation with the clinical or biochemical parameters of VG.

The HRV indices in orthostatic test have middle and high positive correlation with the levels of direct and indirect bilirubin of blood serum. Our results showed the necessity of the purposeful study HRV at VG.

KEY WORDS: viral hepatitis, neurohumoral regulation, heart rate variability