

# ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА ГЕМОДИНАМИКУ СЕРДЦА И ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ВИРУСНЫМ ЦИРРОЗОМ

М.В. Чистякова\*, А.В. Говорин, Е.В. Радаева

Читинская государственная медицинская академия. 672090, Чита, ул. Горького, 39а

**Цель.** Изучить влияние противовирусной терапии на некоторые показатели гемодинамики сердца и печени у больных вирусным циррозом.

**Материал и методы.** У 75 больных хроническим вирусным циррозом оценивали сегментарную систолическую, диастолическую функцию желудочков методом импульсного тканевого доплеровского картирования и глобальную диастолическую функцию методом доплеровской эхокардиографии. Определяли кровоток в венах печени с помощью ультразвуковой доплерографии. 16 пациентов ранее получали противовирусную терапию (ПВТ) препаратами интерферона в комбинации с рибавирином с формированием стойкого вирусологического ответа (1-я группа), остальным 59 (2-я группа) ПВТ не проводилась. В контрольную группу включили 19 здоровых лиц.

**Результаты.** У больных хроническим вирусным циррозом выявлено увеличение левого предсердия, диастолического и систолического размеров, индекса сферичности и массы левого желудочка ( $p < 0,001$ ). Также выявлено увеличение размера правого желудочка с нарушением его диастолической функции и снижением продольной систолической скорости, расширение легочной артерии и ее ветвей с увеличением скорости кровотока в ней ( $p < 0,001$ ). Установлена дилатация селезеночной вены в 1-й (30%) и 2-й группах (46%) в сравнении с контрольной группой ( $p < 0,001$ ), увеличение стандартного отклонения от средней продолжительности синусовых интервалов RR (SDNN), отражающего общий тонус вегетативной нервной системы, в 1-й и 2-й группах, который в сравнении с контролем ( $p < 0,001$ ) был ниже на 42% и 62%, соответственно. Данные нарушения преобладали у больных, не получавших ПВТ, кроме того, у них наблюдалось ускорение кровотока в печеночной вене и снижалась продольная систолическая скорость на фиброзном кольце митрального клапана ( $p < 0,001$ ). Выявлена зависимость между систолической скоростью на фиброзном кольце митрального клапана, повышенной вирусной нагрузкой и диаметром селезеночной вены.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о том, что больные, не получавшие противовирусную терапию, имеют худший прогноз и показатели гемодинамики сердца и печени, чем пациенты, получившие специфическое лечение.

**Ключевые слова:** кардиогемодинамика, вирусный цирроз печени, противовирусная терапия.

**Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(3):299-302**

## Effect of antiviral therapy on heart and liver hemodynamics in patients with viral cirrhosis

M.V. Chistyakova\*, A.V. Govorin, E.V. Radaeva

Chita State Medical Academy. Gorkogo ul. 39a, Chita, 672090 Russia

**Aim.** To study the effect of antiviral therapy on some hemodynamic parameters of the heart and the liver in patients with viral cirrhosis.

**Material and methods.** In 75 patients with chronic viral cirrhosis evaluation of segmental systolic and diastolic function using pulsed tissue Doppler mapping and global diastolic function by the method of Doppler echocardiography was performed. Blood flow in the veins of the liver was determined by means of ultrasonic Dopplerography. 16 patients had previously received antiviral therapy - interferon combined with ribavirin - with the formation of a sustained virologic response (1st group), the remaining 59 (2nd group) had never received antiviral therapy. The control group consisted of 19 healthy individuals.

**Results.** In patients with chronic viral cirrhosis the increase of the left atrium, diastolic and systolic dimensions, sphericity index and left ventricle mass ( $p < 0.001$ ) were revealed. The right ventricle increased in size with the impairment of its diastolic function and the reduction in longitudinal systolic velocity while pulmonary artery and its branches expanded with the increase of flow velocity in it ( $p < 0.001$ ). Dilatation of the splenic vein in the 1st (30%) and 2nd groups (46%) was detected as compared with the control group ( $p < 0.001$ ). Standard deviation normal to normal (SDNN) of RR interval durations reflecting general autonomic tone increased in the 1st and 2nd groups and it was 42% and 62% lower, respectively, in comparison with this index in the control group ( $p < 0.001$ ). These disorders prevailed in patients who were not receiving antiviral therapy, moreover, they showed acceleration of blood flow in the hepatic vein and reduction in longitudinal systolic velocity at the fibrous ring of the mitral valve ( $p < 0.001$ ). The correlation between systolic velocity on the fibrous ring of the mitral valve, high viral load and a diameter of splenic vein was revealed.

**Conclusion.** Evidence suggests that patients not treated with antiviral therapy have worse prognosis and hemodynamics of the heart and liver than patients who receive specific treatment.

**Key words:** cardiohemodynamic, viral cirrhosis, antiviral therapy.

**Ration Pharmacother Cardiol 2014;10(3):299-302**

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): m.44444@yandex.ru.

Цирроз печени (ЦП) является одной из актуальных проблем медицины последнего десятилетия [1-7]. Это обусловлено большим ростом вирусных заболеваний печени, особенно – вызванных вирусами гепатита В и С [2,4]. Цирроз печени характеризуется гипердинамическим кровообращением, которое проявляется как висцеральная вазодилатация и увеличенный сердечный выброс [1,2,4-7]. Эти нарушения системной циркуляции в сочетании с высоким внутривенным сопротивлением вносят вклад в развитие и прогрес-

сирование портальной гипертензии и часто представляют главные осложнения цирроза в виде варикозного кровотечения и асцита [1,2]. Возможность ассоциированных специфических нарушений в миокарде при циррозе была признана относительно недавно [2,4,6,7]. Они включают увеличенную полость левого желудочка, что связано с диастолической дисфункцией, и систолическую некомпетентность при физических нагрузках [4,6,8]. Сочетание таких отклонений было названо «цирротическая кардиомиопатия» [2,4,6]. Между тем синдром цирротической кардиомиопатии еще не окончательно классифицирован, а механизмы развития дисфункции миокарда у больных с ЦП только изучаются [2,4,6]. Проведение противовирусной терапии у больных с вирусным циррозом печени служит профилактикой развития печеночной недостаточности и печеночно-клеточного рака. В настоящее время для

Сведения об авторах:

**Чистякова Марина Владимировна** – к.м.н., ассистент кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики ЧГМА

**Говорин Анатолий Васильевич** – д.м.н., зав. кафедрой терапии ЧГМА

**Радаева Евгения Владимировна** – к.м.н., ассистент той же кафедры

оценки эффективности проводимой терапии используются более удобные для измерения конечные точки, в число которых входят подавление репликации вируса, исчезновение антигена вируса, нормализация активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и улучшение гистологической картины печени. Это, в свою очередь, привело к снижению числа пациентов, включенных в лист ожидания на трансплантацию печени, а также увеличилось среднюю продолжительность жизни таких больных [2]. В литературе практически нет данных о влиянии противовирусной терапии на показатели гемодинамики сердца и печени у больных с вирусным циррозом. В связи с этим целью нашего исследования явилась изучение влияния противовирусной терапии на некоторые показатели сердца и печени у больных с вирусным циррозом.

## Материал и методы

В работе проанализированы результаты обследования 75 пациентов (51% мужчин, 49% женщин) с вирусным циррозом печени класса А, В согласно критериям Чайлд-Пью, проходивших лечение в городской инфекционной больнице г. Читы. Диагноз ЦП подтверждался морфологически (лапароскопия с прицельной биопсией) у 7 человек, у остальных выставлен на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных. Вирусный генез поражения печени подтверждался наличием в сыворотке крови маркеров вирусного гепатита В [HBsAg, антитела (АТ) классов М и G к HbcorAg, ДНК HBV], С (АТ классов М и G к HCV, РНК HCV). Единственным препаратом с доказанной эффективностью при лечении компенсированного вирусного цирроза печени является интерферон, применяемый в комбинации с аналогами нуклеозидов в течение длительного времени. 16 пациентов ранее получали противовирусную терапию (ПВТ) препаратами интерферона в комбинации с рибавирином с формированием стойкого вирусологического ответа (1-я группа), остальным 59 пациентам (2-я группа) ПВТ не проводилась, у больных данной группы отмечалась умеренная степень активности воспалительного процесса, контрольную группу составили 19 здоровых добровольцев соответствующего возраста без признаков патологии печени. В исследование не включали: пациентов старше 52 лет с эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензией, заболеваниями сердца, легких, хроническим алкоголизмом и тяжелой сопутствующей патологией. Выраженных признаков сердечной недостаточности в группах обследованных больных не было. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в ис-

следование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Выполняли стандартную и тканевую миокардиальную доплер-эхокардиографию по стандартной методике с определением комплекса общепринятых морфофункциональных параметров в положении больного на левом боку на аппарате «VIVID S5» (США). Тканевую доплер-эхокардиографию проводили из апикального доступа на уровне двух, четырех камер, доплеровский спектр регистрировали от фиброзных колец митрального, трикуспидального клапанов, рассчитывали систолический и диастолические индексы: максимальную скорость ( $S_m$ ), отражающую систолическое сокращение миокарда, максимальную скорость первого негативного пика  $E_m$ , максимальную скорость второго негативного пика  $A_m$ , отношение  $E_m/A_m$ , время перед сокращением миокарда  $I_{vs}$ , время релаксации  $I_{vr}$  [9]. Холтеровское мониторирование ЭКГ проводили при помощи комплекса «Astrocard». Изучали SDNN – стандартное отклонение от средней продолжительности синусовых интервалов RR. Для визуализации печеночных вен (ПВ) и селезеночной вены (СВ) датчик располагался под мечевидным отростком. Измеряли диаметр сосудов ( $D$ , мм) и среднюю скорость кровотока ( $V$ , см/с).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc.). Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в анализе применялись методы непараметрической статистики. Для оценки различия между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты

Медиана возраста больных составила 40,2 [34;44] лет, а длительности заболевания – 3,7 [2,6;6,7] года.

Проведенный эхокардиографический анализ показал, что у больных с ЦП в отличие от контрольной группы происходит увеличение показателей, характеризующих массу миокарда левого желудочка и ее индекс (ММЛЖ и ИММЛЖ), конечный систолический и диастолический размер и индекс сферичности ЛЖ, расширяется левое предсердие, правый желудочек, легочная артерия (табл. 1). Данные нарушения были более выражены у тех больных, у которых противовирусная терапия не проводилась. Кроме того, у них увеличилась скорость потока в легочной артерии до 95 [79;107], в отличие от параметров лиц группы контроля 72 [80;97] и 1-й группы 76 [74;77] (табл. 1). Возможно, данные нарушения происходят в результате развития гипердинамического кровообращения с увеличением нагрузки на сердце.

Таблица 1. Показатели кардиогемодинамики у больных вирусным ЦП

Показатели	Контрольная группа	1 группа	2 группа
SDNN	222[216,7;230]	130[121;157]*	108[68;132,2]*†
Sm, м/с (ФК МК, лч)	8[6,7;10]	8[7;12]*	7[6;8]*†
Sm, м/с (ФК ТК)	15[14,7;16]	13,5[10,2;13,7]*	11[11,7;12]*†
D, (мм) СВ	6[5;7]	8,5[7,5;9,2]*	11[10,2;11]*†
V ПВ, (см/с)	21[20;25]	21[20;27]*	28[24;33]*†
ИСс	0,5[0,46;0,58]	0,47[0,42;0,52]*	0,61[0,58;0,67]*†
ЛП, (мм)	33[35;40]	36[36;38]*	40[39;42]*†
ПЖ, (мм)	21[24,7;28,5]	24[24;26]*	30[27;30]*†
КСР ЛЖ, (мм)	26[5;7]	27[29;30]*	33[32;35]*†
КСО, ЛЖ, (мл)	29[28;31,2]	32[27;35]*	44[41;51,2]*†
ИКСО, (мл/м <sup>2</sup> )	21[16;21,2]	14[14;19]*	24[19,7;28]*†
ИҚДО, (мл/м <sup>2</sup> )	64[55,7;67]	56[49;60]*	67[57,5;71,2]*†
ММ ЛЖ, (г)	108[133;164]	150[138,5;162,5]*	214[177,5;240,5]*†
иММ ЛЖ, (г/м <sup>2</sup> )	71[73,2;89]	84[77,2;89,5]*	112,5[104;117]*†
ЛА кольцо, (мм)	19[21;25]	24[23;24]*	26[24;28]*†
ЛА ствол, (мм)	26[26;29,2]	28[26;28]*	30[28;32]*†
ЛА п.в., (мм)	13[13;15]	14[13;14]*	15[14;16]*†
ЛА л.в., (мм)	13[13;14,2]	14[13;14]*	15[14;16]*†
V ЛА, (см/с)	72[80;97]	76[74;77]*	95[79;107]*†
A, пж (м/с)	0,27[0,27;0,31]	0,52[0,38;0,53]*	0,52[0,44;0,64]*†

ФК МК, лч – фиброзное кольцо митрального клапана, латеральная часть; ФК ТК – фиброзное кольцо трикуспидального клапана; D, (мм) СВ – диаметр селезеночной вены; V ПВ, см/с – скорость в печеночной вене; ИСс – индекс сферичности в систолу; ЛП, (мм) – левое предсердие; ПЖ, (мм) – правый желудочек; КСР, ЛЖ, (мм) – конечный систолический размер; КСО, ЛЖ, (мл) – конечный систолический объем; ИКСО и ИҚДО, (мл/м<sup>2</sup>) – индекс конечного систолического и диастолического объемов; ММ ЛЖ – масса миокарда ЛЖ; иММ ЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ЛА, кольцо, ствол (мм) – ширина кольца и ствола легочной артерии, ЛА п.в., (мм) – правая ветвь ЛА; ЛА л.в., (мм) – левая ветвь ЛА; V ЛА, (см/с) – скорость в ЛА; А, пж (м/с) – скорость атриального наполнения ПЖ

\*p<0,001 по сравнению с контрольной группой; †p<0,001 по сравнению с 1-й группой. Данные представлены в виде Me [25%; 75%]

При изучении показателей диастолической функции правого желудочка в обеих группах было установлено прогрессивное увеличение потока атриального наполнения (А), что говорит о большем вкладе правого предсердия в наполнение правого желудочка (ПЖ) за счет увеличения его систолы. Вероятно, это происходит в результате гипердинамической нагрузки на правые отделы сердца с нарушением «присасывающего» действия правого желудочка.

Отмечено увеличение диаметра селезеночной вены в 1-й (30%) и 2-й группах (46%) в сравнении с контрольной группой, причем наибольший диаметр сосуда и ускорение кровотока (25%) установлено у больных, не получавших ПВТ (табл. 1).

При сравнении средних значений показателей тканевого доплеровского спектра у пациентов с ЦП было установлено, что пиковая систолическая скорость (Sm) на фиброзном кольце митрального клапана в 1-й группе достоверно не отличилась от показателя контрольной группы, а во 2-й группе была ниже, в отличие от параметра контрольной и 1-й группы на 13% и 13%, соответственно. На фиброзном кольце трикуспидального клапана скорость Sm снижалась в 1-й и 2-й груп-

пах на 10% и 27%, соответственно, в сравнении с контролем. Можно сделать вывод, что глобальная продольная систолическая функция ЛЖ снижалась лишь у больных, не получавших противовирусное лечение, а глобальная продольная систолическая функция ПЖ снижалась в обеих группах, в отличие от показателей здоровых лиц, причем, больше у пациентов 2-й группы (p<0,001).

Параметр SDNN, отражающий общий тонус вегетативной нервной системы у пациентов 1-й и 2-й групп, был ниже на 42% и 62%, соответственно, в сравнении с контролем.

## Обсуждение

Таким образом, у больных с вирусным циррозом печени происходит нарушение некоторых параметров, характеризующих спланхническое кровообращение, и наблюдается дисфункция миокарда. Вероятно, данные нарушения происходят в результате коллатерального кровообращения, ведущего к гипертонии малого круга с развитием дистрофических изменений миокарда, что приводит к диастолической дисфункции и увеличению ПЖ со снижением его продольной систоли-

ческой скорости, расширению легочной артерии и ее ветвей с ускорением скорости кровотока в ней. Формируется дилатация левых отделов сердца с увеличением индекса сферичности ЛЖ и увеличением его массы. Увеличивается диаметр селезеночной вены. Снижается общий тонус вегетативной нервной системы. Данные проявления преобладают у больных, не получавших противовирусную терапию. Возможно, у таких пациентов это происходит в результате прямого цитотоксического эффекта вируса и индуцированных им иммунных нарушений, приводящих к необратимым изменениям печени с прогрессированием портальной гипертензии – наблюдается ускорение кровотока в печеночной вене. Усиливается дистрофия миокарда со снижением скорости движения фиброзного кольца митрального клапана. Известно, что скорость движения фиброзного кольца митрального клапана является мощным предиктором смерти от сердечных причин в течение ближайших 2 лет и имеет дополнительное прогностическое значение по сравнению с клинической информацией.

## Литература

1. Abdullaev S.M. Hepatopulmonary syndrome. *Clinical Hepatology* 2007; 33: 43-6. Russian (Абдуллаев С.М. Гепатопульмональный синдром. *Клиническая Гепатология* 2007; 33: 43-6).
2. Garbuzenko D.V. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis of the liver. *Pulmonology* 2006; (1): 103-6. Russian (Гарбузенко Д.В. Портотульмональная гипертензия и гепатопульмональный синдром у больных циррозом печени. *Пульмонология* 2006; (1): 103-6).
3. Gulman M.I. The role of Doppler ultrasound in the assessment of the degree of liver fibrosis in chronic hepatitis and cirrhosis of the liver. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)* 2005; (6): 39-41. Russian (Гульман М.И. Роль доплерографии в оценке степени фиброзирования ткани печени при хронических гепатитах и циррозе печени. *Сибирский Медицинский Журнал (Иркутск)* 2005; (6): 39-41).
4. Denisov A.A. Evaluation of the left and right ventricles from a position of structural and functional changes of the myocardium in patients with chronic hepatitis and cirrhosis of the liver in the course of treatment. *Herald of New Medical Technologies* 2007; (2): 38-45. (Денисов А.А. Оценка функции левого и правого желудочков с позиции структурно-функциональных изменений миокарда у больных с хроническими гепатитами и циррозом печени в процессе лечения. *Вестник Новых Медицинских Технологий* 2007; (2): 38-45).
5. Ilchenko LY, Fedorov IG, Karabinenko AA et al. Hepatopulmonary syndrome: the state of the problem. *Modern Technologies in Medicine* 2009; (1): 84-8. Russian (Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Карабиненко А.А. и др. Гепатопульмональный синдром: состояние проблемы. *Современные Технологии в Медицине* 2009; (1): 84-8).
6. Kalacheva TP, Chernjavskaia GM, Beloborodova EI. Ultrasound assessment and prognostic value of cardiopulmonary hemodynamics in patients with liver cirrhosis. *Bulletin of the Siberian Branch of the Academy of Medical Sciences* 2013; (4): 56-64. Russian (Калачева Т.П., Чернявская Г.М., Белобородова Э.И. Ультразвуковая оценка и прогностическое значение показателей легочно-сердечной гемодинамики при циррозе печени. *Бюллетень Сибирского отделения РАМН* 2013; (4): 56-64).
7. Kasyanova TR, Astahin AV, Levitan BN et al. Evaluation of structural and functional parameters of the right heart in patients with cirrhosis of the liver. *The Journal of Modern Problems of Science and Education* 2011; (6). Available at: <http://www.science-education.ru/pdf/2011/6/5266.pdf>. Accessed by 15.06.2014. Russian (Касьянова Т.Р., Астахин А.В., Левитан Б.Н. и др. Оценка структурно-функциональных показателей правых отделов сердца у больных циррозом печени. *Современные Проблемы Науки и Образования* 2011; (6). Доступно на: <http://www.science-education.ru/pdf/2011/6/5266.pdf>).
8. Neklyudova GV, Kalmanova EN. The role of echocardiography in the diagnosis of pulmonary hypertension. *Diseases of the Heart and Blood Vessels* 2006; 2(2): 1-18. Russian (Неклюдова Г.В., Калманова Е.Н. Роль эхокардиографии в диагностики легочной гипертензии. *Болезни Сердца и Сосудов* 2006; 2(2): 1-18).
9. Lindqvist P, Waldenström A, Wikström G, Kazzam E. The use of isovolumic contraction velocity to determine right ventricular state of contractility and filling pressures. A pulsed Doppler tissue imaging study. *European Journal of Echocardiography* 2005; 6(4): 264-70.
10. Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042-6.

Поступила: 19.05.2014

Принята в печать: 06.06.2014

У всех больных ЦП проведено исследование зависимости между скоростными показателями тканевого доплеровского картирования и параметрами гепатопортальной гемодинамики. Выявлена сильная корреляционная зависимость между скоростью Sm на фиброзном кольце митрального клапана и повышенной вирусной нагрузкой ( $r=0,74$ ;  $p<0,05$ ), диаметром селезеночной вены ( $r=0,63$ ;  $p<0,001$ ). Из этого можно сделать вывод, что возможной причиной повреждения миокарда может быть прямое воздействие вирусов гепатита.

## Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что больные, не получавшие противовирусную терапию, имеют худший прогноз и показатели гемодинамики сердца и печени, чем пациенты, получившие специфическое лечение.

**Конфликт интересов:** Все авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.