

ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ НА КАРДИОГЕМОДИНАМИКУ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ

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

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

Цель. Изучить влияние противовирусной терапии (ПВТ) на некоторые показатели кардиогемодинамики у больных хроническим вирусным гепатитом (ХВГ).

Материал и методы. У 25 больных ХВГ оценивали сегментарную систолическую и диастолическую функцию желудочков методом импульсного тканевого доплеровского картирования и глобальную диастолическую функцию методом доплеровской эхокардиографии. Определяли кровоток в сосудах печени с помощью ультразвуковой доплерографии. Всем 25 пациентам с ХВГ до ПВТ провели обследование кардиогемодинамики, этим же больным провели повторное обследование после ПВТ препаратами интерферона в комбинации с рибавирином с формированием стойкого вирусологического ответа. В контрольную группу включили 19 здоровых лиц.

Результаты. У пациентов с ХВГ после специфической ПВТ отмечалось уменьшение размеров предсердий, желудочков, массы миокарда левого желудочка, улучшалась систолическая функция желудочков сердца, и было менее выражено нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка. Уменьшалась скорость печеночного артериального и воротного кровотока, снижалось общее количество нарушений ритма сердца. Таким образом, ПВТ у пациентов ХВГ оказывает положительное влияние на кардиогемодинамику. У всех больных ХВГ изучена зависимость между скоростными показателями тканевого доплеровского картирования и параметрами гепатопортальной гемодинамики. Выявлена зависимость средней силы между скоростью Em на фиброзном кольце митрального клапана и повышенной вирусной нагрузкой ($r=0,31$; $p<0,05$). Также установлена сильная корреляция между диаметром воротной вены и скоростью Sm фиброзного кольца трикуспидального клапана ($r=0,81$; $p<0,05$).

Заключение. Больные ХВГ, не получающие ПВТ, имеют хуже прогноз и показатели кардиогемодинамики, чем пациенты, получившие специфическое лечение.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, кардиогемодинамика, терапия.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(3):283-286

Impact of the antiviral therapy on cardiac hemodynamics in patients with chronic viral hepatitis

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

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

Aim. To study the effect of antiviral therapy (AVT) on some cardiac hemodynamic parameters in patients with chronic viral hepatitis (CVH).

Material and methods. Segmental systolic and diastolic functions of the ventricles as well as global diastolic function were evaluated in 25 patients with CVH by pulsed tissue Doppler mapping and by the method of Doppler echocardiography, respectively. The blood flow speed and diameter of blood vessels in liver were determined by ultrasound Doppler. Cardiac hemodynamics was examined in all patients before and after AVT with interferon in combination with ribavirin with formation of persistent virological response. Healthy people (n=19) were included into control group.

Results. Reduction in atrial and ventricular sizes, decrease in left ventricular mass, improvement of systolic function of both ventricles, as well as diastolic function of the left ventricle were found in patients with CVH after specific treatment. Reduction in hepatic arterial and portal blood flow speed and a total number of heart rhythm disorders were also observed. Therefore AVT in patients with CVH shows a positive impact on cardiac hemodynamics. Medium-strength correlation ($r=0.31$; $p<0.05$) was identified between Em speed at fibrous ring of mitral valve and high viral load. Strong correlation ($r=0.81$; $p<0.05$) was also found between portal vein diameter and Sm speed at fibrous ring of tricuspid valve.

Conclusion. Patients with CVH that do not receive AVT have worse prognosis and indicators of cardiac hemodynamics in comparison with patients who receive specific AVT.

Key words: chronic viral hepatitis, cardiac hemodynamics, therapy.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(3):283-286

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

В последние десятилетия во всем мире и в России отмечается значительный рост вирусных гепатитов с прогрессированием данного заболевания в сторону развития цирроза печени [1-6]. Многочисленными исследованиями показано, что хронический вирусный гепатит (ХВГ) вовлекает в патологический процесс сердечно-сосудистую систему [1, 2, 4, 6]. Поражение сердца у больных ХВГ, вероятно, можно отнести к группе малоизученных заболеваний, условно относящихся к некоронарогенным [3]. Истинная частота поражения миокарда при ХВГ до

настоящего времени не установлена [1, 6]. Между тем поражение сердца у больных ХВГ во многом определяет прогноз и эффективность противовирусной терапии (ПВТ) [6]. Проведение ПВТ у больных с вирусным гепатитом служит профилактикой развития печеночной недостаточности и печеночно-клеточного рака [1]. В настоящее время для оценки эффективности проводимой терапии используются более удобные для измерения конечные точки, в число которых входят подавление репликации вируса, исчезновение антигена вируса, нормализация активности аланинаминотрансферазы и улучшение гистологической картины печени [1]. Это в свою очередь привело к снижению числа пациентов, включенных в лист ожидания на трансплантацию печени, а также увеличило среднюю продолжительность жизни таких больных [5]. В литературе практически нет данных о влиянии противовирусной терапии на показатели кардиогемодинамики у больных хроническим вирусным гепатитом. В связи с

Сведения об авторах:

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

Говорин Анатолий Васильевич – д.м.н., заведующий кафедрой факультетской терапии, ЧГМА

Гончарова Елена Валерьевна – д.м.н., заведующая кафедрой функциональной и ультразвуковой диагностики, ЧГМА

Радаева Евгения Владимировна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, ЧГМА

этим целью нашего исследования явилось изучение влияния противовирусной терапии на некоторые показатели кардиогемодинамики у больных ХВГ.

Материал и методы

В работе проанализированы результаты обследования 25 пациентов с ХВГ, проходивших лечение в городской инфекционной больнице г. Читы. Диагноз ХВГ 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). Всем 25 пациентам с ХВГ до лечения (ПВТ) провели обследование кардиогемодинамики, этим же больным провели повторное обследование после проведения противовирусной терапии препаратами интерферона в комбинации с рибавирином с формированием стойкого вирусологического ответа. Дозы препаратов, длительность лечения подбирались каждому индивидуально.

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 исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Выполняли стандартную и тканевую миокардиальную доплер-эхокардиографию (ЭХОКГ) по стандартной методике с определением комплекса общепринятых морфофункциональных параметров в положении больного на левом боку на аппарате «VIVID S5» (США) [6, 7]. Тканевую доплер-эхокардиографию проводили из апикального доступа на уровне двух, четырех камер, доплеровский спектр регистрировали от фиброзных колец митрального, трикуспидального клапанов и сегментов ЛЖ, 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 Ivs , время релаксации Ivr [7]. Для визуализации чревного ствола (ЧС), печеночной (ПА) и селезеночных артерий (СА), воротной вены (ВВ) датчик располагали под мечевидным отростком, по-

степенно смещая его до правой задне-подмышечной линии. Измеряли диаметр сосудов (D , мм) и среднюю скорость кровотока (V , см/с) [2].

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. Данные представлены в виде $Me [25\%; 75\%]$.

Результаты

Средний возраст больных ХВГ составил 41,2 [35;44] года, длительность заболевания 3,6 [2,7;6,9] лет. При сравнении средних значений показателей тканевого доплеровского спектра у больных ХВГ в 1-й и 2-й группах установлено снижение пиковой систолической скорости на фиброзных кольцах митрального и трикуспидального клапанов и в медиальных сегментах боковых стенок левого и правого желудочков, отмечалось увеличение времени изоволюметрического расслабления медиальной и латеральной части фиброзного кольца митрального клапана по сравнению с параметрами контрольной группы ($p < 0,001$) (табл. 1). После проведения полного курса противовирусной терапии данные показатели у пациентов были менее выражены, чем до лечения ($p < 0,001$). Можно сделать вывод, что у больных ХВГ происходит снижение глобальной и сегментарной сократимости желудочков, нарушается диастолическая функция ЛЖ, данные нарушения более выражены у больных, не получавших противовирусную терапию.

При изучении параметров гепато-лиенального кровотока установлено повышение средней скорости в селезеночной артерии в 1-й и 2-й группе по сравнению с контролем на 41% и 17%, соответственно, в воротной вене – на 42% и 11%, соответственно, увеличивался диаметр чревного ствола на 29% и 17%, соответственно ($p < 0,001$) (табл. 2). У пациентов после ПВТ скоростные показатели сосудов, диаметр чревного ствола были меньше, чем у больных, не получавших лечения ($p < 0,001$).

Проведенный анализ данных ЭХОКГ показал, что у пациентов ХВГ в обеих группах, в отличие от показателей контрольной группы, увеличивался размер левого и правого предсердий, правого желудочка, конечный систолический размер, объем, а также индексы конечного систолического и диастолического объемов ЛЖ ($p < 0,001$). Больше становилась толщина межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка, соответственно, повышалась ММЛЖ, иММЛЖ, происходила дилатация ствола легочной артерии ($p < 0,001$). При-

Таблица 1. Показатели тканевого доплера у больных хроническим вирусным гепатитом до и после противовирусной терапии

Показатели	Контрольная группа (n=19)	Больные ХВГ исходно (n=25) 1-я группа	Больные ХВГ после лечения (n=25) 2-я группа
Sm, ФКМК, см/с	10,8[7,5;10,5]	9[7,5;10,5]***	10,2[9;11,2]***, †††
Ivr, ФК МК, мс (медиальная часть)	72[67,5;78]	99,5[92;102]***	88[76;89]***, †††
Sm, медиальный сегмент боковой стенки ЛЖ, см/с	8,9 [7;9]	7[6,5;8]***	8,2[7;10,2]***, †††
Ivr, ФК МК, мс (латеральная часть)	72 [67;78]	92[91;112]***	80,5[75;87]***, †††
Sm, ФКТК, см/с	15[14,7;16]	12[11,2;13]***	13[12,7;13,5]***, †††
Sm, медиальный сегмент боковой стенки ПЖ, см/с	14,5[14,7;16]	11,5[10;12,3]***	12[11;12,2]***, †††

ФКМК, ФКТК – фиброзное кольцо митрального и трикуспидального клапанов
 ***p<0,001 по сравнению с контрольной группой, †††p<0,001 по сравнению с 1-й группой
 Данные представлены в виде Me [25%;75%]

Таблица 2. Показатели спланхического кровообращения у больных хроническим вирусным гепатитом до и после противовирусной терапии

Показатели	Контрольная группа (n=19)	Больные ХВГ исходно (n=25) 1-я группа	Больные ХВГ после лечения (n=25) 2-я группа
V CA, (см/с)	64[54,5;108]	107[95;126,2]***	77[67,2;99]***, †††
D ЧС, (мм)	5[5;6]	7[6,2;8,2]***	6[5,52;6,5]***, †††
V BB, (см/с)	17[17;20]	29[20;31]***	19[18;23]***, †††

V CA, BB (см/с) – скорость в селезеночной артерии, воротной вене; D ЧС, (мм) – диаметр чревного ствола
 ***p<0,001 по сравнению с контрольной группой, †††p<0,001 по сравнению с 1-й группой
 Данные представлены в виде Me [25%;75%].

Таблица 3. Показатели кардиогемодинамики у больных хроническим вирусным гепатитом до и после противовирусной терапии

Показатели	Контрольная группа (n=19)	Больные ХВГ исходно (n=25) 1-я группа	Больные ХВГ после лечения (n=25) 2-я группа
ЛП, (мм)	33[35;40]	37[34;40]***	35,5[33;38]***, †††
ПП, (мм)	32[35,5;40]	44[38;47]***	43[38;46]***, †††
ПЖ, (мм)	21[24,7;28,5]	29[28;30]***	27[25;27]***, †††
КСР ЛЖ, (мм)	29[28;31,2]	33[27;36]***	32,5[29;34]***, †††
КСО, ЛЖ, (мл)	32[30;38,2]	44[27;52]***	42[33;28,2]***, †††
ИКСО, (мл/м ²)	21[16,5;21]	25[24;25]***	22,5[19,7;24]***, †††
ИКДО, (мл/м ²)	55[55;67]	69[66;71]***	61[58,5;73]***, †††
МЖП, мм	8[8;10]	9,6[9;10]***	8,5[8,9;2]***, †††
ЗСЛЖ, мм	8[8,9;2]	9,8[8,6;10]***	9[8,7;9,2]***, †††
ММ ЛЖ, (г)	108[133;164]	170[225,5;213,5]***	163[146;167]***, †††
иММ ЛЖ, (г/м ²)	71[73,2;89,7]	101[95;103,5]***	84[78;87]***, †††
ЛА ствол, (мм)	26[26;29,2]	28[27;28]***	26,5[26;29]***, †††

ЛП, (мм) – левое предсердие; ПЖ, (мм) правый желудочек; КСР, ЛЖ, (мм) – конечный систолический размер; КСО, ЛЖ, (мл) – конечный систолический объем; ИКСО и ИКДО, (мл/м²) – индекс конечного систолического и диастолического объемов левого желудочка; ММ ЛЖ – масса миокарда ЛЖ; иММ ЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ЛА, ствол (мм) – ширина ствола легочной артерии
 ***p<0,001 по сравнению с контрольной группой, †††p<0,001 по сравнению с 1-й группой
 Данные представлены в виде Me [25%;75%]

чем, у пациентов после проведенного курса противовирусной терапии данные нарушения были менее выражены, чем у больных до лечения (p<0,001) (табл. 3).

Также после проведенного лечения у больных 2-й группы в отличие от больных 1-й группы (не получавших ПВТ) снижалось общее количество нарушений ритма сердца на 7% (p=0,002). Из них по данным ХМ ЭКГ зарегистрированы суправентрикулярные и желудочковые нарушения ритма.

Суправентрикулярные и желудочковые нарушения ритма. Суправентрикулярные аритмии были представлены наджелудочковыми экстрасистолами (71%), пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (1,9%). Желудочковые экстрасистолы различных градаций – от I до IVB по классификации Лауна-Вольфа встречались у 16% больных ХВГ.

Обсуждение

Таким образом, у больных хроническим вирусным гепатитом происходит нарушение некоторых параметров, характеризующих спланхническое кровообращение, и наблюдается дисфункция миокарда. Проведение полного курса противовирусной терапии оказывает положительное влияние на кардиогемодинамику. Возможно, фаза интеграции вируса сопровождается снижением портальной гипертензии в виде уменьшения скорости в воротной вене, селезеночной артерии с уменьшением массы ЛЖ, размеров желудочков с улучшением их функции, а также уменьшением предсердий, играющих немаловажную роль в формировании и этиологии нарушений ритма сердца.

У всех больных ХВГ проведено исследование зависимости между скоростными показателями тканевого доплеровского картирования и параметрами гепатоportalной гемодинамики. Выявлена средней силы зависимость между скоростью Em на фиброзном кольце митрального клапана и повышенной вирусной нагрузкой

($r=0,31$; $p<0,05$). Из этого можно сделать вывод, что возможной причиной повреждения миокарда может быть прямое воздействие вирусов гепатита. Также установлена сильная корреляция между диаметром воротной вены и скоростью Sm фиброзного кольца трикуспидального клапана ($r=0,81$; $p<0,05$), вероятно, свидетельствующая, что ремоделирование гепатолиенального кровотока способствует снижению продольной систолической функции правого желудочка.

Заключение

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

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Baykova T.A., Lopatkina T.H. Variety of extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis B and C, general principles of treatment. *Ter Arkhiv* 2013;(4): 106-10. Russian (Байкова Т.А., Лопаткина Т.Н. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения. *Тер архив* 2013;(4): 106-10).
2. Beresten N.F., Nelga O.N. Cordiosovmestimaya Doppler portal circulation of the liver. *SonoAce-Ultrasound* 2001; (9): 1-14. Russian (Берестень Н.Ф., Нелга О.Н. Кардиосовместимая доплерография портального кровообращения печени. *SonoAce-Ultrasound* 2001;(9):1-14).
3. Govorin A.V. Non-coronary myocardial damage. Novosibirsk: Nauka; 2014. Russian (Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда. Новосибирск: Наука; 2014).
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. *Vestnik Novykh Meditsinskikh Tekhnologiy* 2007; (2): 38-45. Russian (А.А. Денисов. 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. Il'chenko L.Y., Fedorov I.G., Karabinenko A. et al. Hepatopulmonary syndrome: the state of the problem. *STM Nizhny Novgorod* 2009; (1): 84-8. Russian (Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Карабиненко А.А. и др. Гепатопульмональный синдром: состояние проблемы. *СТМ Нижний Новгород* 2009; (1): 84-8).
6. Lopatkina T. N., Strizhakov L.A., Konisheva A.A. et al. Options heart disease in chronic hepatitis C. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya* 2014; 23 (4): 90-4. Russian (Лопаткина Т.Н., Стрижаков Л.А., Коннышева А.А. и др. Варианты поражения сердца при хроническом гепатите С. *Клиническая Фармакология и Терапия* 2014; 23 (4): 90-4).
7. Lindqvist P., Waldenstrom A., Wikstrom 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.

Поступила: 03.11.2014
Принята в печать: 18.06.2015