© А.В. Ягода, Т.В. Шнюкова, 2007
УДК 616.36-002:616.12:616.9(045)

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ АСПЕКТЫ ДЕЙСТВИЯ ГЕПАТОТРОПНЫХ ВИРУСОВ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ

А.В. Ягода, Т.В. Шнюкова
Ставропольская государственная медицинская академия

В настоящее время обозначен широкий спектр клинических проявлений хронических вирусных гепатитов (ХВГ), вызванных внепеченочной репликацией HBV, HCV и активацией аутоиммунных реакций [7]. В их числе поражение сердечно-сосудистой системы (ССС), которое является одним из серьезных системных признаков инфицирования гепатотропными вирусами [2]. Препараты интерферона (ИФН), применяемые для лечения как печеночных, так и внепеченочных проявлений вирусной инфекции, способны оказывать влияние на структуру и функцию ССС.

В последние годы были изучены эффекты препаратов интерферона на сердце при HBV и HCV-инфекции. Так, при обследовании 15 больных с HCV-миокардитом до лечения и после завершения противовирусной терапии интерфероном при помощи ЭКГ, ЭхоКГ и радионуклидного исследования сердца у всех 11 пациентов с исчезновением HCV РНК из сыворотки крови определялось улучшение или отсутствие динамики анализируемых кардиологических показателей, в то же время у двух больных с признаками ухудшения деятельности ССС в крови сохранялась вирусная РНК [17].

На фоне терапии препаратами ИФН возможно обострение внепеченочных проявлений HBV- и HCV-инфекции [1, 10, 18], в том числе со стороны ССС. Было описано развитие миокардита у больной хроническим вирусным гепатитом С на фоне терапии ИФН-β [15] и функциональные нарушения деятельности ССС, вызванные ИФН-α [13], причем после завершения интерферонотерапии все клинические симптомы, электро- и эхокардиографические изменения регрессировали. В исключительных случаях (например, у лиц с наследственной предрасположенностью, при обусловленном ИФН массивном цитолизе кардиомиоцитов или сочетанном влиянии на ССС других повреждающих факторов) возможно развитие более серьезных осложнений. Так, были представлены данные [21] о развитии кардиогенного шока у 57-летней женщины на 45 день терапии ИФН-α2b с развитием полной АВ блокады, снижением фракции выброса и появлением выпота в полости перикарда вследствие острого миоперикардита. Состояние больной улучшилось после отмены ИФН и лечения сердечной недостаточности в сочетании с иммуносуп-

рессией. Обусловленный интерфероном цитолиз пораженных вирусами клеток может оказаться фатальным при диффузном миокардите [1, 5, 8, 9].

M. Sartori и соавторы [19] предложили классификацию сердечно-сосудистых осложнений, возникающих при интерферонотерапии: это нарушения биологического ритма, ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатии.

Значительный интерес в этом контексте представляет изучение состояния ССС у больных ХВГ без клинически выраженного поражения сердца, в том числе на фоне интерферонотерапии. Группой итальянских исследователей были охарактеризованы электрокардиографические изменения у больных вирусным гепатитом без проявлений миокардита [11], свидетельствующие о том, что миокардиальные повреждения при ХВГ встречаются чаще, чем диагностируются.

Нарушения ритма сердца нередко декларировались среди побочных эффектов интерферонотерапии [12-16, 19]. Возможно, причиной данных осложнений является латентный вялотекущий очаговый миокардит. Так, при обследовании 23 больных ХВГ С [16] до начала лечения изменений при суточном мониторинге ЭКГ (СМЭКГ) не было выявлено, но в процессе интерферонотерапии каждый третий из пациентов продемонстрировал нарушения ритма сердца (желудочковые экстрасистолы, трепетание предсердий, синдром WPW), которые регрессировали после отмены терапии. Не было обнаружено корреляции между данными СМЭКГ, с одной стороны, и полом, возрастом больных, концентрацией вируса, активностью 2,-5-олигоаденилатсинтетазы, с другой.

После 1 месяца интерферонотерапии у некоторых больных определялось снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на 10 и более процентов [19]. Низкая ФВ ЛЖ оставалась практически неизменной на протяжении всего периода противовирусной терапии и приближалась к первоначальному уровню только через 3 месяца после завершения лечения.

На небольших группах больных (25-31 человек) ХВГ различной этиологии при использовании клинического обследования, данных ЭКГ, эхокардиографии (ЭхоКГ), СМЭКГ с анализом вариабельности сердечного ритма, телекардиографии, компьютерной томографии и

Параметры ЭхоКГ до и после лечения больных хроническим вирусным гепатитом (М±σ)

	ХВГ до		ХВГ 6 мес.		Контроль
	ХВГ С	ХВГ В	ХВГ С	ХВГ В	
КСР ЛЖ, см	3,34±0,29**	3,18±0,34	3,19±0,28	3,20±0,16	3,18±0,33
КДР ЛЖ, см	4,89±0,47	4,68±0,37	4,91±0,35	4,87±0,67	4,95±0,47
ЗС ЛЖ, см	0,87±0,14	0,85±0,04	0,86±0,14	0,81±0,14	0,85±0,14
МЖП, см	0,86±0,14	0,82±0,11	0,85±0,16	0,83±0,15	0,86±0,16
ПЖ, см	2,41±0,52	2,31±0,21	2,26±0,46	2,25±0,39	2,42±0,32
ЛП, см	3,46±0,49	3,24±0,18	3,23±0,35	3,50±0,71	3,43±0,27
Аорта, см	2,72±0,36	2,63±0,20	2,84±0,40	2,77±0,67	2,89±0,13
Откр. АК, см	1,92±0,22	1,94±0,12	2,01±0,10	1,93±0,10	1,11±0,07
LA/AO	1,23±0,13	1,22±0,06	1,13±0,09	1,12±0,16	2,89±0,43
ФВ, %	54,67±5,49***	61,92±6,29	60,25±5,50	64,67±3,06	60,09±5,30
ЛА, см	2,28±0,29	2,27±0,21	2,33±0,32	2,30±0,47	2,15±0,29
ППТ, м ²	1,87±0,16	1,69±0,11	1,82±0,28	1,85±0,50	1,60±0,31
КСО, мм ³	55,29±16,94	51,65±9,26	50,73±27,20	49,86±18,52	54,00±15,72
КДО, мм ³	119,25±10,18	119,2±14,86	125,83±23,61	122,20±12,18	112,67±27,21
Инд. КДО	68,58±12,29	71,14±6,12	71,43±3,85	70,45±6,51	69,57±4,12
ММЛЖ, г	205,92±45,87	162,00±47,8	187,57±54,98*	146,00±83,44	138,67±44,74
Инд. ММЛЖ, г/м ²	116,01±19,74***	94,00±25,14	101,86±20,50*	75,50±24,75	84,67±11,02
УОЛЖ, мл	62,14±15,21**	66,00±15,66	74,75±16,26*	68,14±13,57	58,67±12,22
Инд. УО	35,60±10,39**	38,86±9,61	43,09±9,76*	41,56±8,94	36,33±3,51
МО, л/мин	4,46±0,86	4,76±0,82	4,63±1,85	4,56±0,95	4,35±0,63
Инд. МО	2,53±0,61	2,68±0,69	2,67±1,00	2,61±0,87	2,72±0,24

* - $p < 0,0125$ по сравнению с контролем;

** - $p < 0,05$ по сравнению с соответствующей группой больных после 6 месяцев противовирусной терапии.

сцинтиграфии миокарда с ¹²³I-β-метил-йодофенил-пентадекановой кислотой было показано отсутствие выраженных кардиальных осложнений до начала лечения, при его завершении и спустя 6 месяцев после окончания противовирусной терапии [12, 13]. Вызванные интерферонотерапией нарушения обмена жирных кислот определялись при помощи сцинтиграфии миокарда задолго до появления изменений на ЭхоКГ, СМЭКГ и компьютерной томографии.

При использовании препаратов интерферона, особенно в первые дни, повышается лабильность артериального давления [6]. Ежедневное введение интрона А в дозе 100 000 МЕ/кг в течение 3-х суток бодрствующим крысам приводило к стойкому снижению АД и ЧСС, причем отклонения были вызваны отрицательным хронотропным действием препарата, возрастанием реактивности гладких мышц сосудов к вазоконстрикторным агентам и уменьшением количества циркулирующих в крови вазоконстрикторов [4].

Кардиальные осложнения интерферонотерапии могут быть результатом воздействия препарата на миокардиоциты или периферические сосуды (в последнем случае снижение ФВ ЛЖ может быть обусловлено снижением венозного возврата к сердцу).

Анализ состояния эндотелиальной функции у пациентов с ХВГ С до лечения и после 4 недель ежедневного введения 10 млн ЕД ИФН-α2b выявил значительное ослабление дилатации плечевой артерии, индуцированной подъязычным введением тринитрата глицерина при отсутствии изменений на СМЭКГ и ЭхоКГ, что свидетельствует об ослаблении эндотелиальной функции интерфероном, которое может хотя бы частично объяснить сердечно-сосудистые осложнения интерферонотерапии.

Диагностика кардиальных осложнений интерферонотерапии трудна, так как большинство пациентов жа-

лоб не предъявляет, а лабораторные изменения скудны или отсутствуют. Тщательное наблюдение за больными в ходе лечения требуется вне зависимости от исходного состояния сердечно-сосудистой системы.

Целью работы явилось изучение структурно-функциональных особенностей ССС при хроническом инфицировании HBV и HCV до начала лечения и в динамике 24-недельной противовирусной терапии.

Материал и методы. Обследовано 45 больных в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст 26,3±4,8 лет). Пациенты младше 18 лет не включались в исследование по причине структурно-функциональной незрелости ССС, старше 35 лет – по причине невозможности исключения сопутствующих факторов (атеросклероз, ИБС, артериальная гипертензия и др.), влияющих на ССС в зрелом возрасте. Среди пациентов было 6 женщин и 39 мужчин с ХВГ В (9), ХВГ С (31) и ХВГ В+С (5) в стадии репликации вируса (HBV-DNA«+», HCV-RNA«+»). Активность цитолитического процесса оценена как низкая (менее 3 норм АлАТ) в 68,9% случаев, умеренная (3-5 норм АлАТ) – 17,8%, высокая (более 5 норм АлАТ) – у 13,3% больных. У 22 больных ХВГ С (71%) определяли генотип HCV методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением тест-системы «Ампли-Сэмс-HCV-генотип» (НИИ эпидемиологии МЗ РФ). При этом преобладающим оказался генотип 3a (13 больных, 59,1%). У 8 пациентов определялся 1b генотип (36,4% больных) и у 1 – генотип 2 (4,6%). Части больных (44,4%) выполняли пункционную биопсию печени (Ягода А.В.). На основании индекса Knodell хронический гепатит был определен как минимальный у 50% больных (индекс Knodell 1-3 балла у 5 пациентов с ХВГ С и у 5 – с ХВГ В), слабо выраженный – у 35% (индекс Knodell 4-8 баллов у 5 пациентов с ХВГ С, 1 – с ХВГ В и 1 – с ХВГ В+С), умеренный – у 15% (индекс Knodell 9-12 баллов у 3 пациентов с ХВГ С). Не обнару-

Данные СМЭКГ до и после противовирусного лечения больных вирусным гепатитом (M±σ)

	ХВГ до			ХВГ 6 мес.			Контроль
	ХВГ	ХВГ С	ХВГ В	ХВГ	ХВГ С	ХВГ В	
ЧСС, день, мин.	51,5± 8,2	50,9± 8,3	50,9± 4,8	50,7± 9,3	54,5± 9,2	47,0± 8,2	53,0± 4,0
ЧСС, день, ср.	79,5± 8,3	80,5± 9,3	77,8± 8,3	74,8± 12,4	78,8± 8,6	75,0± 12,3	84,3± 12,4
ЧСС, день, макс.	132,5± 16,6	124,7± 35,9	131,0± 13,5	133,3± 8,1	134,4± 8,5	128,0± 8,0	134,0± 43,1
ЦИ ЧСС	1,34± 0,18	1,39± 0,14	1,37± 0,12	1,35± 0,06	1,38± 0,06	1,30± 0,08	1,31± 0,19
ЧСС, ночь, мин.	52,9± 10,8	52,5± 10,5	52,9± 10,8	48,2± 7,6	50,8± 4,5	43,3± 7,4	52,3± 2,1
ЧСС, ночь, ср.	61,4± 13,0**	61,4± 13,9	61,4± 13,0	51,7± 9,5*	56,5± 6,4	48,2± 9,5*	61,3± 5,7
ЧСС, ночь, макс.	94,3± 24,0**	99,5± 29,3***	84,3± 14,2	72,7± 7,2*	68,5±10,7****	81,1± 7,3	87,3± 25,4
Син. аритмия, %	74,2	82,4	75,0	58,0	60,0	50,0	33,3
Ред. ЖЭ, %	54,8 ^x	52,9	50,0	16,7	20,0	0,0	33,3
Час. ЖЭ, %	Нет	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Ред. СВЭ, %	83,9	76,5	100,0 ^x	66,7	80,0	0,0	33,3
Час. СВЭ, %	Нет	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Аллог-я, %	9,7	11,8	12,5	0,0	0,0	0,0	0,0
Пар. СВЭ, %	12,9	11,8	12,5	33,3	40,0	0,0	0,0
СА блок., %	58,1 ^x	58,8 ^x	50,0	16,7	0,0	25,0	33,3
АВ блок., %	12,9	17,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Мигр. ВР, %	35,5	29,4	50,0	16,7	20,0	0,0	0,0
Эл. альт., %	12,9	5,9	25,0	0,0	0,0	0,0	0,0
WPW, %	9,7	5,9	12,5	0,0	0,0	0,0	0,0

* - $p < 0,05$, ^x - $z > 1,96$, $p < 0,05$ по сравнению с данными после лечения;

** - $p < 0,017$ по сравнению с больными ХВГ В;

*** - $p < 0,017$ по сравнению с контролем.

жено корреляционной связи между индексом Knodell и активностью АлАТ в сыворотке крови. Индекс Desmet показал отсутствие фиброза печени у 25% пациентов (Desmet 0 баллов – 3 пациента с ХВГ С и 2 – с ХВГ В), слабый фиброз – 65% (Desmet 1 балл – 9 пациентов с ХВГ С, 3 – с ХВГ В и 1 – с ХВГ В+С), умеренный фиброз – 10% (1 пациент с ХВГ С и 1 – с ХВГ В). В среднем индекс фиброза составил 0,8±0,6 балла.

Инъекционная наркомания опиоидами отмечалась у 55,6% пациентов, с момента последней инъекции до включения в настоящее исследование прошло от 6 месяцев до 2-х лет. Сопутствующая патология в виде гастрита, дуоденита, язвенной болезни в стадии ремиссии обнаружена у 9 (20%) больных, хронического холецистита – у 2 (4,4%), дискинезии желчевыводящих путей по гипермоторному типу – у 2 больных. Всем больным проводились ЭхоКГ на аппарате «Sonos», СМЭКГ с использованием трехканального монитора «Кардиотехника-4000» (ИНКАРТ, Санкт-Петербург), суточное мониторирование АД (СМАД) при помощи монитора «Space Labs Medical Systems». Всем обследуемым выполняли кардиоинтервалографию (КИГ) в процессе активной ортостатической пробы. Анализ кардиоинтервалограмм проводили на персональном компьютере с использованием программы «Кардиомонитор-2001». 20 из 45 больных были обследованы в динамике 24-недельной терапии препаратами ИФН-α в виде монотерапии (3 больных ХВГ С и 3 – ХВГ В) и в сочетании с рибавирином (9 больных ХВГ С) или зеффиксом (5

больных ХВГ В). Элиминация ДНК НВV или РНК НCV (группа ответчиков) зарегистрирована у 13 из 20 больных ХВГ, у 7 сохранялась вирусная репликация (группа неответчиков).

Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев в возрасте от 21 до 32 лет (средний возраст 26,1±3,6 лет) с отсутствием в сыворотке крови маркеров вирусных гепатитов В и С.

Полученные данные подвергли статистической обработке с использованием t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони, парного t-критерия Стьюдента и критерия z.

Результаты и обсуждение. У больных ХВГ С до начала лечения определялось снижение ФВ ЛЖ и фракционного сокращения, повышение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). В динамике противовирусной терапии (табл. 1) определялось повышение (нормализация) показателей ФВ ЛЖ и фракционного сокращения и достоверное снижение ИММЛЖ, который, тем не менее, превышал данные контроля. Ударный объем ЛЖ (УОЛЖ) и индекс УОЛЖ, не отличающиеся от контроля до лечения, в динамике противовирусной терапии достоверно повышались, достигая различий с контрольной группой. В целом противовирусная терапия приводила к повышению сократимости миокарда и уменьшению его плотности у больных ХВГ С и не оказывала значимого воздействия на показатели ЭхоКГ у больных ХВГ В.

Минимальное САД, ДАД и СрАД за сутки, мини-

Данные кардиоинтервалографии до и после противовирусного лечения больных хроническим гепатитом (M±σ)

	ХВГ до			ХВГ 6 мес.			Контроль
	ХВГ	ХВГ С	ХВГ В	ХВГ	ХВГ С	ХВГ В	
SDNN, мс	59,24± 58,40	57,43± 64,89	69,65± 33,65	44,10± 27,25	48,28± 32,07	33,65± 5,87*	54,91± 17,87
RMSSD, мс	47,30± 27,55	43,46± 22,01	64,13± 41,09	45,71± 30,30	50,22± 35,29	34,45± 13,08*	48,62± 17,29
ИЦ, у.е.	3,51± 2,56**	3,57± 0,45	3,35± 2,18	2,15± 1,80	2,53± 2,05	1,22± 0,57	3,30± 5,00
Об. мощ., мс ²	3020,48± 3094,74	2401,60± 1868,20	5590,44± 5267,61	2353,04± 3111,03	2853,14± 36590,32	1102,80± 363,45*	3127,36± 1149,00
НЧ, мс ²	1091,52± 1211,59	874,11± 733,23	1997,76± 2122,55	1023,31± 1615,98	1248,02± 1921,67	461,55± 115,89	1527,91 ±450,39
ВЧ, мс ²	954,60± 1123,95	750,44± 757,84	1814,63± 1838,13	818,23± 776,48	930,96± 908,80	536,41± 302,50*	1002,05± 617,25
НЧ, н.е.	38,53± 14,90	38,84± 15,39	37,13± 11,97	36,69± 10,62*	34,38± 11,95	42,45± 3,47	46,67± 13,44
ВЧ, н.е.	28,40± 13,00**	28,79± 13,46	27,58± 12,81	39,39± 17,80	36,48± 20,04	46,65± 12,09	32,99± 11,44
НЧ/ВЧ	1,82± 1,47	1,9± 1,6	1,69± 0,97	1,16± 0,65	1,24± 0,76	0,95± 0,35	2,31± 3,54
Мода, с	0,81± 0,12	0,80± 0,12	0,84± 0,13	0,84± 0,17	0,88± 0,19	0,75± 0,07	0,74± 0,11
aMo, %	44,30± 15,71	45,75± 6,61**	37,99± 11,98	50,71± 9,61	51,2± 6,82*	49,5± 19,09	40,94± 6,19
ВР, с	0,25± 0,12	0,22± 0,009	0,35± 0,18	0,26± 0,16	0,29± 0,19	0,17± 0,04*	0,25± 0,06
ИН, у.е.	165,89± 169,82	185,37± 188,64	93,63± 63,82	179,43± 128,84	164,42± 135,86	216,96± 147,74	130,78± 97,02
ИВР, у.е.	245,32± 217,21	273,50± 239,40	145,21± 88,71	267,82± 150,82	248,94± 153,13	315,00± 190,92*	181,436± 96,04

* - $p < 0,017$ по сравнению с контролем;** - $p < 0,05$ по сравнению с соответствующей группой ХВГ после лечения.

мальное САД за ночь во всех группах больных превышали контрольные показатели. У больных ХВГ В+С отличия от контрольной группы встречались чаще, чем при другой этиологии ХВГ, включая также минимальное СРАД, минимальную и среднюю ЧСС за ночной период. Обнаружено достоверное превышение утреннего подъема АД по сравнению с контролем в различных этиологических группах ХВГ, причем различия касались преимущественно величины утреннего подъема ДАД и скорости утреннего подъема (СУП) САД.

При анализе данных СМАД в динамике противовирусного лечения определялась нормализация большинства показателей, отличающихся от данных контроля до начала лечения. Исключение составила доля больных ХВГ, у которых СУП САД превышала допустимый порог – она оставалась повышенной и после завершения лечения. В динамике противовирусной терапии у больных ХВГ и ХВГ С определялось достоверное снижение максимального САД за сутки и ночь, среднего САД за ночь и повышение максимальной ЧСС за сутки и за день. У больных ХВГ В в ходе лечения изменения ЧСС отсутствовали, а снижение АД было выражено в меньшей степени, чем у больных ХВГ С, и касалось только минимальной САД за ночь. В целом снижение АД и по-

вышение ЧСС у больных ХВГ С можно объяснить ослаблением центральной регуляции деятельности ССС и повышением тонуса симпатической нервной системы.

До начала лечения определялась тенденция к недостаточному ночному снижению САД у больных ХВГ С и даже ночному его повышению у некоторых больных ХВГ В+С в отличие от нормального или несколько избыточного снижения САД у больных ХВГ В. Установлено недостаточное ночное снижение ДАД у половины больных ХВГ В+С и избыточное снижение ДАД почти у каждого третьего больного ХВГ В в отличие от максимально сближенных результатов у больных ХВГ С и здоровых добровольцев. В целом циркадные нарушения регуляции АД при ХВГ встречались чаще, чем в контроле.

При анализе данных СМЭКГ в динамике противовирусной терапии в группах ХВГ и ХВГ С (табл.2) выявлено достоверное снижение средней и максимальной ЧСС за ночь, причем средняя ЧСС за ночь у больных ХВГ и ХВГ В и максимальная ЧСС за ночь у пациентов с ХВГ и ХВГ С достоверно снижались. Частота встречаемости различных нарушений ритма в динамике противовирусной терапии уменьшалась и становилась равной показателям контрольной группы. Встречаемость

Класс ритмограммы у больных ХВГ до и после лечения ($M \pm \sigma$)

Класс ритмограммы	ХВГ до				ХВГ 6 мес.			Контроль
	ХВГ	ХВГ С	ХВГ В	ХВГ В+С	ХВГ	ХВГ С	ХВГ В	
3-4 класс, %	64,5	56,3 [*]	62,5	50,0	50,0	75,0	0	66,7
5-7 класс, %	22,9	28,1 [*]	37,5	25,0	33,3	0	100 ^{**}	20,0
8-10 класс, %	12,6	15,6	0	25,0	16,7	25,0	0	13,3

^{*} - $z > 1,96$, $p < 0,05$ по сравнению с группой больных после лечения;

^{**} - $z > 1,96$, $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

редких желудочковых экстрасистол у больных ХВГ, редких суправентрикулярных экстрасистол у больных ХВГ В, случаев СА блокады у больных ХВГ и ХВГ С после лечения достоверно снижалась.

У больных с положительным вирусологическим ответом выявлено достоверное урежение средней и максимальной ЧСС за ночь, а у больных с отсутствием ответа – урежение минимальной, средней и максимальной ЧСС за ночь. У ответчиков по сравнению с неотвечниками минимальная и средняя ЧСС за ночь были достоверно меньшими до начала лечения, а средняя и максимальная ЧСС за ночь – и после 6 месяцев противовирусной терапии, причем средняя ЧСС за ночь у больных ХВГ с положительным вирусологическим ответом оказалась меньшей, чем в контроле. В группе ответчиков в динамике лечения выявлено достоверное уменьшение частоты встречаемости редких желудочковых и суправентрикулярных экстрасистол. У неотвечников после 6 месяцев противовирусной терапии частота встречаемости синусовой аритмии, редких желудочковых экстрасистол, случаев миграции водителя ритма по предсердиям достоверно превышала показатели в группе ответчиков, а частота парных предсердных экстрасистол и миграции водителя ритма по предсердиям – показатели контрольной группы.

В целом данные СМЭКГ характеризуют склонность больных ХВГ к тахикардии, высокую частоту различных аритмий до начала лечения и нормализацию данных показателей у пациентов, ответивших на терапию элиминацией вируса.

Согласно данным фоновой пробы КИГ, после 6 месяцев противовирусной терапии (табл.3) у больных ХВГ определялось достоверное повышение высокочастотной составляющей спектра, что свидетельствует об увеличении активности ПНС, причем активность СНС уменьшалась, подтверждением чему служит снижение низкочастотного компонента спектра, достигающее достоверных различий с контрольной группой только после завершения лечения. Снижение ИЦ у пациентов с ХВГ характеризует уменьшение активности центрального контура регуляции сердечного ритма по отношению к автономному. В динамике противовирусной терапии у больных ХВГ С выявлено достоверное повышение aM_0 , достигающее достоверных отличий от контроля как признак изменения баланса ВНС в сторону увеличения роли симпатических влияний и усиления централизации управления сердечным ритмом. У больных ХВГ С после 6 месяцев лечения установлено повышение общей мощности спектра и ее низкочастотной составляющей, в результате чего отличия этих показателей от контрольной группы переставали быть

достоверными как признак повышения адаптационных возможностей CCC. У больных ХВГ В, показатели которых до лечения были в целом нормальными, в динамике противовирусной терапии происходило снижение SDNN, RMSSD, общей мощности спектра, ее высоко- и низкочастотной составляющих, достигающее достоверных отличий от контрольной группы и характеризующее уменьшение адаптационных возможностей CCC. В той же этиологической группе ХВГ снижение ВР и повышение ИВР свидетельствовали об изменении баланса вегетативной нервной системы в сторону преобладания СНС. Разнонаправленная динамика КИГ в ходе противовирусной терапии у больных ХВГ различной вирусной этиологии связана, по-видимому, не только с различиями во влиянии HBV и HCV на организм, но и с применением препаратов из разных фармакологических групп.

Средняя ЧСС в покое у больных ХВГ до начала лечения составила $76,3 \pm 12,1$ в 1 минуту, при проведении ортостатической пробы – $86,4 \pm 9,2$ ($p < 0,05$ при использовании парного t-критерия Стьюдента). Аналогичные результаты получены у больных ХВГ после 6 месяцев специфической противовирусной терапии ($72,3 \pm 10,8$ против $84,7 \pm 8,6$, $p < 0,05$) и в контроле ($70,4 \pm 13,6$ против $87,4 \pm 12,3$, $p < 0,05$), что подтверждает данные о повышении ЧСС в ортостазе [3]. У всех больных ХВГ до и после лечения переходный период характеризовался быстрым учащением ритма без возвращения к исходному уровню. В контроле аналогичные результаты получены у 13 человек (86,7%), у 2 (13,3%) после переходного периода ЧСС возвращалось к уровню фоновой пробы. Известно, что при проведении ортостатической пробы происходит снижение общей мощности спектра и всех ее компонентов, однако снижение низкочастотной составляющей (характеризующей деятельность СНС) выражено в наименьшей степени. В нашем исследовании отчетливо прослеживается тенденция к относительному повышению влияния СНС в ортостазе равноценно во всех исследуемых группах. При анализе данных КИГ с ортостатической пробой у больных ХВГ до и после лечения при помощи коэффициента 30/15 и коэффициента реакции достоверных различий также получено не было.

Из 10 основных классов (типов) ритмограмм, предложенных Д.И.Жемайте для анализа переносимости ортостатической нагрузки, кардиоритмограммы 1 и 2 классов (характеризующие хорошую переносимость ортостатической нагрузки, широкий диапазон возможностей CCC) в нашем исследовании ни разу получены не были. Для удобства анализа ритмограммы были сгруппированы в 3 группы по принципу подобия

(табл.4). Ритмограммы 3-4 классов свидетельствуют об удовлетворительной переносимости ортостатической нагрузки, относительно увеличении влияния СНС, 5-7 классов определяют абсолютное и значительное уменьшение влияния ПНС и умеренное увеличение влияния симпатической регуляции, ритмограммы 8-10 классов характеризуют преобладание СНС уже при проведении фоновой пробы с его увеличением в ортостазе. Распределение больных ХВГ до лечения согласно классу ритмограмм не зависело от вида вирусной инфекции и не отличалось от контрольной группы. После лечения определялась тенденция к увеличению частоты встречаемости у больных ХВГ С ритмограмм 3-4 (более благоприятных) классов, а у больных ХВГ В – 5-7 классов, что характеризует изменение адаптационных возможностей ССС в процессе лечения (повышение – у больных ХВГ С и снижение – у пациентов с ХВГ В). При анализе данных КИГ с ортостатической пробой в зависимости от ответа на противовирусную терапию достоверных различий у ответчиков и неответчиков получено не было. Группа больных, не ответивших на 24-недельную противовирусную терапию, продемонстрировала относительное снижение (вместо увеличения) активности СНС в ортостазе, причем мощность волн низкой частоты в вертикальном положении оказалась у больных достоверно выше, чем в контроле.

Таким образом, у больных хроническим вирусным гепатитом, протекающим без очевидных признаков поражения сердечно-сосудистой системы, выявлен ряд структурных и функциональных поражений ССС как до начала лечения, так и в динамике интерферонотерапии. С учетом высокой частоты разнообразных кардиальных нарушений у больных ХВГ представляется целесообразным врачевать контроль над пациентами как минимум дважды – до лечения и после его завершения, а у больных ХВГ с высоким риском сердечно-сосудистой патологии – и в течение первых недель лечения [12].

Выводы

1. Хронический вирусный гепатит, протекающий без очевидных клинических признаков поражения сердечно-сосудистой системы, сопровождается ее структурными и функциональными изменениями в рамках системности поражения при хроническом инфицировании гепатотропными вирусами.

2. Состояние сердечно-сосудистой системы у больных ХВГ до лечения зависит от ряда факторов, в том числе от вида гепатотропного вируса и выраженности цитолиза, и не связано с полом, возрастом пациентов и генотипом HCV.

3. Противовирусная терапия в течение 24 недель приводит к нивелированию большинства структурно-функциональных отклонений, повышению адаптационных возможностей – преимущественно у больных ХВГ С с вирусологическим ответом на лечение. У больных ХВГ В, несмотря на определенную нормализацию в динамике лечения показателей АД и ЧСС, наблюдается снижение адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы.

Литература

1. Апросина, З.Г. Клиническая иммунопатология, обусловленная вирусом гепатита В / З.Г. Апросина, В.В. Серов // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1993. – №2. – С. 27-32.
2. Апросина, З.Г. Хронический активный гепатит как системное заболевание / З.Г. Апросина. – М., 1981.
3. Баевский, Р.М. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения / Р.М. Баевский, Г.Г. Иванов // Ультразвуковая функц. диагностика – 2001. – №3. – С. 108-127.

4. Гаврилова, С.А. Хроническое введение интерферона- α снижает артериальное давление и ЧСС у крыс / С.А. Гаврилова, Л.В. Демидов, Н.А. Медведева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – №5. – С. 491-495.
5. Гуревич, М.А. Особенности клиники, диагностики и лечения миоперикардитов / М.А. Гуревич, С.Р. Мравян, Н.М. Григорьева // Клин. мед. – 1999. – №7. – С. 33-36.
6. Ершов, Ф.И. Система интерферона в норме и при патологии / Ф.И. Ершов – М. – 1996.
7. Ивашкин, В.Т. Взаимодействие вирусов гепатита В и С с клетками иммунной системы макроорганизма (обзор литературы) / В.Т. Ивашкин, С.Н. Маммаев, А.О. Буеверов [и др.] // Клинич. лаб. диагностика. – 2001. – №7. – С. 45-48.
8. Игнатова, Т.М. Миокардит, полимиозит, синдром Рейно у больного хроническим гепатитом С / Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина, О.А. Белокриницкая [и др.] // Тер. арх. – 1999. – №12. – С. 56-58.
9. Стулова, М.А. Острые вирусные миоперикардиты и их последствия / М.А. Стулова, Али Шах Миан Саид, Ю.И. Новиков // Клин. мед. – 1999. – №9. – С. 8-13.
10. Эттингер, О.А. Аутоиммунные поражения щитовидной железы как осложнения терапии интерферонами хронических вирусных гепатитов / О.А. Эттингер, И.Г. Никитин, Г.И. Сторожаков // Тер. арх. – 1999. – №12. – С.69-72.
11. Arcuri, F. On various electrocardiographic findings during viral hepatitis / F. Arcuri, L. Robert, N. Piersantelli [et al.] // Arch. Maragliano Patol. Clin. – 1967. – Vol. 23(4). – P. 455-465.
12. Kadayifci, A. Interferon-alpha does not cause significant cardiac dysfunction in patients with chronic active hepatitis / A. Kadayifci, K. Aytemir, M. Arslan et al. // Liver. – 1997. – Vol. 17, №2. – P. 99-102.
13. Kawada, Y. A case of various cardiac disorders due to interferon-alpha / Y. Kawada, T. Hiro, S. Fukuda [et al.] // Nippon Naika Gakkai Zasshi. – 1996. – Feb 10. – Vol. 85(2). – P. 276-278.
14. Kondo, Y. Early diagnosis of interferon-induced myocardial disorder in patients with chronic hepatitis C: evaluation by myocardial imaging with 123I-BMIPP / Y. Kondo, M. Yukinaka, M. Nomura // J. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 35(2). – P. 127-135.
15. Maruyama, Sh. A case of chronic active hepatitis C presenting severe myocarditis during interferon- β therapy / Sh. Maruyama, C. Hirayama, K. Oyama [et al.] // International Hepatology Communications. – 1996. – Vol. 6, №1. – Abs. 196.
16. Masutani, M. Changes of 24-h Holter monitor recordings in association with interferon alpha therapy for chronic hepatitis C / M. Masutani, J. Suzuki, T. Matsuda [et al.] // Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi. – 1998. – Vol. 95, № 11. – P. 1222-1228.
17. Matsumori, A. Hepatitis C virus and cardiomyopathy / A. Matsumori // Herz. – 2000. – Vol. 25, № 3. – P. 249-254.
18. McMurray, R.W. Hepatitis C virus infection and autoimmunity / R.W. McMurray, K. Elbourne // Semin. Arthr. Rheum. – 1997. – Vol. 26, №4. – P. 689-701.
19. Sartori, M. Assessment of interferon cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiography / M. Sartori, S. Andorno, G. La Terra [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 25, № 1. – P. 68-70.
20. Takase, B. Endothelial dysfunction and decreased exercise tolerance in interferon-alpha therapy in chronic hepatitis C: relation between exercise hyperemia and endothelial function / B. Takase, A. Uehata, T. Fuyioka [et al.] // Clin. Cardiol. – 2001. – Vol. 24, № 4. – P. 286-290.
21. Teragawa, H. Cardiogenic shock following recombinant alpha-2b interferon therapy for chronic hepatitis C. A case report / H. Teragawa, T. Hondo, H. Amano [et al.] // Jpn. Heart J. – 1996. – Vol. 37, №1. – P. 137-142.

**СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ АСПЕКТЫ
ДЕЙСТВИЯ ГЕПАТОТРОПНЫХ ВИРУСОВ
В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО
ИНФИЦИРОВАНИЯ**

А.В. ЯГОДА, Т.В. ШНЮКОВА

Цель работы состояла в изучении структурно-функциональных особенностей сердечно-сосудистой системы при хроническом вирусном гепатите В и С в динамике 24-недельной противовирусной терапии.

Обследовано 45 больных в возрасте от 18 до 35 лет с определением ДНК HBV и РНК HCV, генотипа HCV, морфологическим изучением печеночных биоптатов. Выполняли ЭхоКГ, суточное мониторирование АД и ЭКГ, кардиоинтервалографию в процессе активной ортостатической пробы.

Установлено, что хронический вирусный гепатит, протекающий без очевидных признаков поражения сердечно-сосудистой системы, сопровождается структурными и функциональными нарушениями, частично определяемыми видом вируса и выраженностью цитолиза. Противовирусная терапия нивелировала большинство отклонений и повышала адаптационные возможности преимущественно у больных хроническим гепатитом С с положительным вирусологическим ответом на лечение.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, сердечно-сосудистая система, противовирусное лечение

**CARDIOVASCULAR ASPECTS
OF HEPATOTROPIC VIRUSES EFFECT
ON THE ASSUMPTION OF CHRONIC
INFECTION**

YAGODA A.V., SCHNJUKOVA T.V.

The purpose was to study structural and functional features of cardiovascular system in patients with chronic viral hepatitis B and C in the dynamics of 24-weeks antiviral therapy.

45 patients aged from 18 till 35 years with the results of DNA HBV, PHK HCV and HCV genotype detection, morphological analysis of liver tissue sampling were observed. Echocardiography, BP and ECG daily monitoring, cardiointervalography with active orthostatic tests were carried out.

It was established, that chronic viral hepatitis without evident attributes of cardiovascular damage is accompanied by structural and functional cardiovascular alterations partially conditioned by virus type and intensity of liver cytolysis. Antiviral therapy graded the majority of alterations and increased elasticity mainly in patients with chronic viral hepatitis C and positive virologic respond to treatment.

Key words: chronic viral hepatitis, cardiovascular system, antiviral treatment