

Влияние противовирусной терапии на кардиогемодинамические показатели больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени

Марина Владимировна Чистякова*, Анатолий Васильевич Говорин,
Евгения Владимировна Радаева

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

Цель. Изучить влияние противовирусной терапии (ПВТ) на некоторые кардиогемодинамические показатели у больных хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) и циррозом печени (ВЦП).

Материал и методы. Допплер-эхокардиография, тканевая доплер-эхокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, оценка кровотока в воротной вене и селезеночной артерии проводились пациентам с ХВГ (n=16) и ВЦП (n=16) исходно и после курса ПВТ препаратами интерферона в комбинации с рибавирином с формированием стойкого вирусологического ответа.

Результаты. У пациентов с ХВГ после ПВТ отмечено улучшение систолической и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), уменьшилась масса миокарда ЛЖ (с 170 [225,5;213,5] до 159 [146;167] г; $p<0,001$) и размер левого предсердия (ЛП; с 37 [34;40] до 35,5 [33;38] мм; $p<0,001$). Отмечено снижение тонуса вегетативной нервной системы. Выявлено снижение скорости потока в селезеночной артерии (с 107 [95;126,2] до 77 [67,2;99] см/с; $p<0,001$) и воротной вене (с 29 [20;31] до 19 [18;23] см/с; $p<0,001$).

У больных ВЦП после ПВТ уменьшилась масса миокарда ЛЖ, размер ЛП, систолическое давление в легочной артерии (с 34 [29;38] до 30 [26;31] мм рт.ст; $p<0,001$) и тонус вегетативной нервной системы.

Выявлена корреляция между скоростью Em на фиброзном кольце митрального клапана и повышенной вирусной нагрузкой ($r=0,31$; $p<0,05$), а также между диаметром воротной вены и давлением в легочной артерии ($r=0,77$; $p<0,05$).

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

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, цирроз печени, противовирусная терапия.

Для цитирования: Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. Влияние противовирусной терапии на кардиогемодинамические показатели больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):681-684. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-681-684>

Effect of Antiviral Therapy on Cardiohemodynamic Indicators in Patients with Chronic Viral Hepatitis and Liver Cirrhosis

Marina V. Chistyakova*, Anatoly V. Govorin, Eugene V. Radaeva
Chita State Medical Academy. Gorkogo ul. 39a, Chita, 672090 Russia

Aim. To study the effect of antiviral therapy (AVT) on some cardiohemodynamics indicators in patients with chronic viral hepatitis (CVH) and viral liver cirrhosis (VLC).

Material and methods. Doppler echocardiography, tissue Doppler echocardiography, 24-hour ECG monitoring, assessment of the blood flow in the portal vein and in the splenic artery were performed in patients with CVH (n=16) and VLC (n=16) initially and after the course of AVT with interferon and ribavirin leading to sustained virological response.

Results. The improvement of systolic and diastolic function of the left ventricle (LV), decrease in LV myocardial mass (from 170 [225.5;213.5] to 159 [146;167] g; $p<0.001$), and size of the left atrium (LA; from 37 [34;40] to 35.5 [33;38] mm; $p<0.001$) were found in patients with CVH after AVT. Reduction in the autonomic nervous system tonus was also observed. Decrease in the blood flow rate in the splenic artery (from 107 [95;126.2] to 77 [67.2;99] cm/s; $p<0.001$) and in the portal vein (from 29 [20;31] to 19 [18;23] cm/s; $p<0.001$) were detected.

Reduction in LV myocardial mass, LA size, systolic blood pressure in pulmonary artery (from 34 [29;38] to 30 [26;31] mm Hg; $p<0.001$), and the autonomic nervous system tonus were also observed after AVT in patients with VLC.

The correlations between the maximum speed of the first negative peak (Em) in the mitral valve fibrous ring and increased viral load ($r=0.31$; $p<0.05$), as well as between the diameter of the portal vein and pulmonary artery pressure ($r=0.77$, $p<0.05$) were found.

Conclusion. Results of the study suggest that patients received AVT have better cardiohemodynamic indicators than patients without specific treatment.

Keywords: chronic viral hepatitis, liver cirrhosis, antiviral therapy.

For citation: Chistyakova M.V., Govorin A.V., Radaeva E. V. Effect of Antiviral Therapy on Cardiohemodynamic Indicators in Patients with Chronic Viral Hepatitis and Liver Cirrhosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):681-684. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-681-684

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

Received / Поступила: 20.06.2016

Accepted / Принята в печать: 04.07.2016

В последние десятилетия во всем мире отмечается значительный рост хронических вирусных гепатитов (ХВГ) с прогрессированием и развитием вирусного цирроза печени (ВЦП) [1–7]. Многочисленными исследованиями показано, что ХВГ и ВЦП вовлекают в патологический процесс сердечно-сосудистую систему [1,3,5–7]. При этом истинная частота миокардита и кардиомиопатии до настоящего времени не установлена, так как зачастую заболевание остается нераспознанным [1,3]. Известно, что проведение противовирусной терапии у больных ХВГ и ВЦП служит профилактикой развития печеночной недостаточности и печеночно-клеточного рака [3,5]. 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 (АЛТ), улучшение гистологической картины печени, профилактика реактивации инфекции после трансплантации печени, а также улучшение качества жизни больных [3,4]. Единственным препаратом с доказанной эффективностью при лечении ХВГ и компенсированного ВЦП является интерферон, применяемый в комбинации с аналогами нуклеозидов. Следует отметить, что многие исследователи указывают на увеличение процента осложнений после назначения больным лечения интерфероном, объясняя такой феномен наличием скрытого миокардита [3,5]. По данным других источников интерферонотерапия самостоятельно провоцирует обострение внепеченочных проявлений HBV- и HCV-инфекции, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы. Так, Tagawa H. и соавт. описали случаи развития полной атриовентрикулярной (АВ) блокады, снижения фракции выброса, появления выпота в полости перикарда у больных с ХВГ на фоне интерферонотерапии [3,5]. В литературе также описаны исследования, в результате которых противовирусная терапия нивелировала большинство структурно-функциональных отклонений сердечно-сосудистой системы, улучшала параметры функционального состояния эндотелия, а также способствовала нормализации количества и частоты встречаемости повышенного уровня антимиокардиальных антител, за исключением больных с микст-инфекцией [3,4]. Целью нашего исследования явилось изучение влияния противовирусной терапии (ПВТ) на кардиогемодинамические показатели больных ХВГ и ВЦП.

Материал и методы

В работе представлены результаты обследования 32 пациентов (16 – больных ХВГ и 16 – ВЦП), проходивших лечение в городской инфекционной больнице г. Читы. Вирусный генез поражения печени подтверждался наличием в сыворотке крови маркеров вирус-

ного гепатита В (HBsAg, антитела классов М и G к HbcorAg, ДНК HBV), гепатита С (антитела классов М и G к HCV, РНК HCV). Диагноз ВЦП был установлен морфологически (лапароскопия с прицельной биопсией) у 7 человек, у остальных выставлен на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных. Всем пациентам с ХВГ и ВЦП до лечения (ПВТ) провели обследование кардиогемодинамики, затем 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. Средняя продолжительность лечения у пациентов с ХВГ составила 11,5 мес, у больных ВЦП – 11,8 мес.

В исследование не включали: пациентов старше 52 лет с эссенциальной и симптоматической артериальной гипертензией, заболеваниями сердца, легких, с 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 Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом. До включения в исследование от всех участников было получено письменное информированное согласие.

Всем пациентам выполняли эхокардиографию 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) [8]. 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 I_{vs} , время релаксации I_{vr} [8]. Холтеровское мониторирование ЭКГ проводили при помощи комплекса «Astrocard». Изучали SDNN – стандартное отклонение от средней продолжительности синусовых интервалов RR, HF – мощность в диапазоне высоких частот 0,15–0,4 Гц, LF – мощность в диапазоне низких частот 0,04–0,15 Гц и их отношение [9]. Для визуализации селезеночной артерии (СА), воротной вены (ВВ) датчик располагали под мечевидным отростком, постепенно смещая его до правой задне-подмышечной линии, измеряли среднюю скорость кровотока (V , см/с).

Table 1. Cardiohemodynamic indicators in patients with chronic viral hepatitis before and after antiviral therapy (n=16)

Таблица 1. Кардиогемодинамические показатели у больных ХВГ до и после ПВТ (n=16)

Параметр	Исходно	После лечения
Sm, ФКМК, см/с	9 [7,5;10,5]	10,8 [9;11,2]*
Ivr, ФК МК, мс	99,5 [92;102]	88 [76;89]*
Sm, ФКТК, см/с	12 [11,2;13]	13 [12,7;13,5]*
Em (медиальный сегмент боковой стенки ПЖ), см/с	9,5 [8,7;10,3]	14 [13,5;14,5]*
V селезеночная артерия, см/с	107 [95;126,2]	77 [67,2;99]*
V воротная вена, см/с	29 [20;31]	19 [18;23]*
ЛП, мм	37 [34;40]	35,5 [33;38]*
МЖП, мм	9,6 [9;10]	8,5 [8,9;2]*
ММ ЛЖ, г	170 [225,5;213,5]	159 [146;167]*
LF/HF	5,05[2,2;5,5,7]	4,08[3,06;5,4]*
SDNN, мс	119 [96;205]	131[77;160]*

*p < 0,001 по сравнению с исходным значением

ФКМК – фиброзное кольцо митрального клапана, ФКТК – фиброзное кольцо трикуспидального клапана, Ivr – время релаксации, Em – максимальная скорость движения, V – скорость кровотока, ЛП – левое предсердие, МЖП – межжелудочковая перегородка, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 6.0 (Statsoft Inc., США). Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в анализе применялись методы непараметрической статистики. Для оценки различия между группами оценивали с помощью критерия Уилкоксона и Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Данные представлены в виде Me [25%;75%].

Результаты

Медиана возраста больных ХВГ составила 41,2 [35;44] года, ВЦП – 40,2 [34,5;44,6] лет, длительности заболевания у больных ХВГ – 3,6 [2,7;6,9] лет, у пациентов с ВЦП – 3,7 [2,6;6,7] года.

Во время лечения у больных ХВГ и ВЦП наблюдались следующие побочные эффекты: слабость – у 22%, головная боль – у 7%, подъем температуры тела – у 11%, психические нарушения (депрессия – у 78%, раздражительность – у 84%, бессонница – у 31%).

По данным импульсно-волновой тканевой доплер-эхокардиографии у пациентов с ХВГ после проведения ПВТ было установлено повышение систолической скорости движения фиброзных колец митрального (15%), трикуспидального (8%) клапанов и максимальной скорости движения медиального сег-

мента боковой стенки правого желудочка (ПЖ) в раннюю диастолу (Em) на 33% по сравнению с исходным значением до лечения ($p < 0,001$). Значимо уменьшились время изоволюметрического расслабления медиальной части фиброзного кольца митрального клапана (Ivr) – на 12%, скорость потока в селезеночной артерии (29%) и воротной вене (35%) (табл. 1).

По данным эхокардиографии у пациентов с ХВГ после ПВТ отмечалось значимое уменьшение размера левого предсердия (5%), толщины межжелудочковой перегородки (12%) и массы миокарда левого желудочка (7%). При изучении спектральных временных и геометрических показателей вариабельности ритма сердца у больных ХВГ до и после ПВТ было установлено значимое увеличение показателя, отражающего общий тонус вегетативной нервной системы SDNN на 10%, снижался показатель LF/HF на 19% (табл. 1).

Проведение ПВТ также сопровождалось снижением общего количества нарушений ритма сердца – на 7%. Так, по данным суточного мониторингирования ЭКГ у 67% больных были выявлены нарушения ритма сердца (суправентрикулярные и желудочковые), тогда как у 33% больных нарушений ритма зафиксировано не было. 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 с ХВГ.

Таким образом, у пациентов с ХВГ после проведения специфического лечения отмечалось улучшение систолической функции желудочков и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), уменьшение массы миокарда ЛЖ и размера левого предсердия (ЛП), снижение тонуса симпатической нервной системы и общего количества нарушений ритма сердца, а также уменьшалась скорость потока в селезеночной артерии и воротной вене.

У больных ВЦП после лечения установлено снижение массы миокарда ЛЖ на 7%, ЛП на 10% и систолического давления в легочной артерии до 30 мм рт. ст. [25;31], в отличие от исходных значений 34 [26;38] мм. рт. ст (табл. 2), ($p < 0,001$). По данным ХМ ЭКГ параметр SDNN, отражающий общий тонус вегетативной нервной системы, у пациентов 1-й группы был ниже на 17% в сравнении со 2-й группой (табл. 2).

Обсуждение

У больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени происходит нарушение некоторых параметров, характеризующих спланхическое кровообращение, и наблюдается дисфункция миокарда. Данные расстройства уменьшаются после проведения ПВТ. Одной из возможных причин установленных

Table 2. Cardiohemodynamic parameters in patients with viral liver cirrhosis before and after antiviral therapy (n=16)

Таблица 2. Кардиогемодинамические показатели у больных ВЦП до и после ПВТ (n=16)

Параметр	Исходно	После ПВТ
SDNN, мс	108 [68;132,2]	130 [121;157]*
ЛП, мм	40 [39;42]	36 [36;38]*
ММЛЖ, г	214 [177,5;240,5]	199,5 [168,5;220,5]*
СДЛА, мм рт.ст.	34 [29;38]	30 [26;31]*

*p<0,001 по сравнению с исходным значением
ЛП – левое предсердие, ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка,
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

изменений может быть гиперволемиа малого круга кровообращения, связанная с портопульмональным шунтированием [5,6]. Не вызывает сомнений тот факт, что повреждающее действие на кардиомиоциты оказывают циркулирующие в крови факторы воспаления и прокоагулянты [3]. Имеются данные о прямом воздействии на миокард core-белка вируса, а также есть вероятность оседания циркулирующих иммунных комплексов как в миокарде, так и в стенке сосудов, в том числе с вовлечением сосудов и формированием васкулита [3,6].

У всех больных ХВГ проведено определение зависимости между скоростными показателями тканевого доплеровского картирования и параметрами гепато-

портальной гемодинамики, выявлена средней силы корреляционная зависимость между скоростью Em на фиброзном кольце митрального клапана и повышенной вирусной нагрузкой ($r=0,31$; $p<0,05$). Можно предположить, что возможной причиной повреждения миокарда может быть прямое воздействие вирусов гепатита. Также установлена сильная корреляционная зависимость между диаметром воротной вены и давлением в легочной артерии ($r=0,77$; $p<0,05$), вероятно, свидетельствующая, что портальная гипертензия способствует повышению давления в легочной артерии.

Заключение

Таким образом, ПВТ у пациентов с ХВГ и ВЦП оказывает положительное влияние на кардиогемодинамические показатели, характеризующие функцию миокарда и параметры гепатопортальной гемодинамики. Возможно, фаза интеграции вируса сопровождается снижением портальной гипертензии в виде уменьшения скорости в воротной вене и селезеночной артерии, и в результате происходит уменьшение массы миокарда ЛЖ, размера ЛП, повышение тонуса вегетативной нервной системы, играющих немаловажную роль в формировании нарушений ритма сердца.

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

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

- Konashcheva A.A. Cirrhotic cardiomyopathy. Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya. 2012;21(4):59-63 (In Russ.) [Конашева А.А. Цирротическая кардиомиопатия. Клиническая Фармакология и Терапия. 2012;21(4):59-63].
- Teuber G. Pulmonary dysfunction in noncirrhotic patients with chronic viral hepatitis. Eur J Intern Med 2002;1315:311-6.
- Lopatkina T.N. Options heart lesions in chronic hepatitis C. Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya. 2014; 23(4):90-3 (In Russ.) [Лопаткина Т.Н. Варианты поражения сердца при хроническом гепатите С. Клиническая Фармакология и Терапия. 2014;23(4):90-3].
- Kröll P.E., Zinserling O.D. Extrahepatic localization of hepatitis C virus: clinical manifestations and prognostic significance. Ter Arkh. 2009;11:63-8. (In Russ.) [Крель П.Е., Цинзерлинг О.Д. Внепеченочная локализация вируса гепатита С: особенности клинических проявлений и прогностическая значимость. Терапевтический Архив. 2009;11:63-8].
- Krel P.E., Lopatkina T.N., Nikulina E.N. Modern therapy of chronic hepatitis C by assessment of the early virological response. Vrach. 2003;5:42-5. (In Russ.) [Крель П.Е., Лопаткина Т.Н., Никулина Е.Н. Современная терапия хронического гепатита С с оценкой раннего вирусологического ответа. Врач. 2003;5:42-5].
- Garbuzenko D.V. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome in patients with liver cirrhosis. Pulmonologiya. 2006;1:103-6 (In Russ.) [Гарбузенко Д.В. Портопульмональная гипертензия и гепатопульмональный синдром у больных циррозом печени. Пульмонология. 2006;1:103-6].
- Ivashkin V.T., Morozova M.A., Mayevskaya M.V. Hepatopulmonary syndrome: diagnosis, pathogenesis, clinical symptoms and methods of treatment. Rossiyskiy Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii. 2008;12(2):12-7 (In Russ.) [Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. Гепатопульмональный синдром: диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения. Российский Журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. 2008;12(2):12-7].
- Govorin A.V. Noncoronary myocardial injury. Novosibirsk.: The Science; 2014. (In Russ.) [Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда. Новосибирск: Наука; 2014].
- Sokolova N.A., Witkowski J.A., Govorin A.V. Role of some metabolic disorders in the development of cardiac arrhythmias in patients with acute poisoning with acetic acid. Sibirskiy Meditsinskiy Zhurnal. 2010;8:20-3 (In Russ.) [Соколова Н.А., Витковский Ю.А., Говорин А.В. Роль некоторых метаболических нарушений в развитии сердечных аритмий у больных с острым отравлением уксусной кислотой. Сибирский Медицинский Журнал. 2010;8:20-3].

About the Authors:

Marina V. Chistyakova – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Functional and Ultrasound Diagnostics, Chita State Medical Academy
Anatoly V. Govorin – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Faculty Therapy, Chita State Medical Academy
Eugene V. Radaeva – MD, PhD, Assistant, Chair of Faculty Therapy, Chita State Medical Academy

Сведения об авторах:

Чистякова Марина Владимировна – д.м.н., доцент кафедры функциональной и ультразвуковой диагностики, ЧГМА
Говорин Анатолий Васильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии, ЧГМА
Радаева Евгения Владимировна – к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии, ЧГМА