

Кардиогемодинамические нарушения у больных хроническим активным вирусным гепатитом и эффективность противовирусной терапииЧистякова М. В.¹, Радаева Е. В.², Зайцев Д. Н.¹, Говорин А. В.¹**Цель.** Изучить кардиогемодинамические нарушения у больных хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) и оценить эффективность противовирусной терапии (ПВТ).**Материал и методы.** Обследовано 79 больных ХВГ, средний возраст 38,6 лет, длительность заболевания 4,7 года. Больных разделили на две группы: в 1 группе (n=42) уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ) в норме, 2 группа — АЛТ 3-10 норм (n=37). 14 больным ХВГ провели ПВТ. Контрольная группа 23 человека. Выполняли доплер-эхокардиографию. Статистическая обработка проводилась с использованием Statistica 10,0.**Результаты.** У пациентов с активным гепатитом увеличивался объем предсердий, конечный диастолический объем, индекс массы миокарда, ударный объем левого желудочка (ЛЖ), снижалась систолическая скорость фиброзного кольца (ФК) трикуспидального клапана (ТК) в сравнении с контрольной и 1-ой группами. У больных с нормальным уровнем АЛТ увеличивался индекс объема левого предсердия на 8% в сравнении с контролем. Преобладающим вариантом ремоделирования ЛЖ у больных с активным гепатитом было концентрическое ремоделирование. У пациентов с активным гепатитом снижалось отношение Em/Am на ФК боковой стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки (МЖП) и ТК. Нарушение диастолической функции ЛЖ было зарегистрировано у 12 больных с активным и у 3 пациентов с неактивным ХВГ. После ПВТ уменьшался объем левого предсердия, толщина МЖП, масса миокарда ЛЖ, повышение систолической скорости на ФК митрального и ТК. Вирусная нагрузка имеет взаимосвязь с систолической скоростью на ФК митрального клапана ($r=0,91$, $p=0,001$) и массой миокарда ЛЖ ($r=0,64$, $p=0,05$).**Заключение.** У пациентов с активным гепатитом, наряду с дилатацией и гипертрофией ЛЖ и предсердия, развивается относительное увеличение правого предсердия, снижение продольной систолической скорости правого желудочка, формирование диастолической дисфункции обоих желудочков сердца. У больных с неактивным гепатитом увеличивался лишь объем левого предсердия. Установленные корреляционные взаимосвязи указывают на возможное повреждение миокарда ЛЖ. Проведение противовирусной терапии оказывает благоприятное влияние на основные структурно-функциональные показатели сердца.**Ключевые слова:** печень, вирусный гепатит, сердце.**Отношения и деятельность:** нет.¹ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, Чита; ²ГБУЗ Городская клиническая больница 40 ДЗМ, Москва, Россия.

Чистякова М. В.* — д.м.н., профессор кафедры функциональной и УЗ диагностики, ORCID: 0000-0001-6280-0757, Радаева Е. В. — д.м.н., врач-терапевт терапевтического отделения, ORCID: 0000-0002-8856-8017, Зайцев Д. Н. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, ORCID: 0000-0002-2741-3783, Говорин А. В. — д.м.н., профессор, Заслуженный врач РФ, зав. кафедрой факультетской терапии, ORCID: 0000-0003-1340-9190.

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

АЛТ — аланинаминотрансфераза, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПВТ — противовирусная терапия, ТК — трикуспидальный клапан, ФК — фиброзное кольцо, ХВГ — хронический вирусный гепатит.

Рукопись получена 26.04.2020**Рецензия получена** 20.05.2020**Принята к публикации** 21.05.2020**Для цитирования:** Чистякова М. В., Радаева Е. В., Зайцев Д. Н., Говорин А. В. Кардиогемодинамические нарушения у больных хроническим активным вирусным гепатитом и эффективность противовирусной терапии. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):3859. doi:10.15829/1560-4071-2020-3859**Cardiac hemodynamic disorders in patients with active chronic viral hepatitis and the effectiveness of antiviral therapy**Chistyakova M. V.¹, Radaeva E. V.², Zaitsev D. N.¹, Govorin A. V.¹**Aim.** To study cardiac hemodynamic disorders in patients with chronic viral hepatitis (CVH) and evaluate the effectiveness of antiviral therapy (AVT).**Material and methods.** Seventy-nine patients with CVH (mean age, 38,6 years, disease duration, 4,7 years) were examined. The patients were divided into two groups: group 1 (n=42) — normal level of alanine aminotransferase (ALT), group 2 — ALT 3-10 times higher than normal (n=37). Fourteen patients with CVH underwent AVT. Control group consisted of 23 people. Doppler echocardiography was performed. Statistical processing was carried out using Statistica 10.0.**Results.** In patients with active hepatitis, atrial volume, end diastolic volume, left ventricular (LV) mass index, LV stroke volume increased, and the tricuspid (TC) annular systolic velocity decreased in comparison with the control and 1st groups. In patients with normal ALT levels, the left atrial volume index increased by 8% in comparison with control group. Concentric remodeling was the predominant variant of LV remodeling in patients with active hepatitis. In patients with active hepatitis, LV lateral wall, interventricular septal (IVS), and TC Em/Am ratio decreased. LV diastolic dysfunction was reported in 12 patients with active andpatients with inactive CVH. After AVT, left atrium (LA) volume, IVS thickness, LV mass decreased, while TC and mitral annular systolic velocity increased. The viral load has a relationship with mitral annular systolic velocity ($r=0,91$, $p=0,001$) and LV mass ($r=0,64$, $p=0,05$).**Conclusion.** In patients with active hepatitis, along with LV and LA dilatation and hypertrophy, a relative right atrial increase, a decrease in the right ventricular longitudinal systolic velocity, and the formation of biventricular diastolic dysfunction develop. In patients with inactive hepatitis, only the left atrial volume increased. The established correlations indicate possible LV damage. Antiviral therapy has a beneficial effect on the main structural and functional cardiac parameters.**Key words:** liver, viral hepatitis, heart.**Relationships and Activities:** none.¹Chita State Medical Academy, Chita; ²City Clinical Hospital № 40, Moscow, Russia.

Chistyakova M.V.* ORCID: 0000-0001-6280-0757, Radaeva E.V. ORCID: 0000-0002-8856-8017, Zaitsev D.N. ORCID: 0000-0002-2741-3783, Govorin A.V. ORCID: 0000-0003-1340-9190.

*Corresponding author:
m.44444@yandex.ru

Вирусные гепатиты имеют широкую распространенность среди населения во всём мире и являются причиной инвалидизации молодого населения [1-3]. Многочисленными исследованиями показано цитопатическое действие вирусов гепатита на организм человека с развитием внепеченочных проявлений и поражением миокарда [1-5]. Известны случаи хронического течения миокардита, гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии, коронарита, раннее развитие атеросклероза вследствие васкулита мелких сосудов сердца у больных хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) [3]. Заболевание быстро прогрессирует с формированием цирротической кардиомиопатии [4]. В литературе подробно описана клиническая картина, диагностика и лечение данной патологии [2, 6, 7]. Между тем частота поражения миокарда, а также ранние клинические и гемодинамические нарушения на фоне ХВГ изучены недостаточно. Поражение сердца у больных ХВГ во многом определяет прогноз при этом заболевании [2-4].

Противовирусная терапия (ПВТ) является профилактикой развития цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы, а также способствует снижению числа пациентов, включенных в лист ожидания на трансплантацию печени, увеличивая среднюю продолжительность жизни больных [2, 8, 9]. Для оценки эффективности проводимого лечения используют такие показатели, как подавление репликации, исчезновение антигена вируса, нормализация активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и улучшение гистологической картины печени [2-4]. В литературе практически нет данных о влиянии ПВТ на показатели кардиогемодинамики у больных ХВГ. В связи с этим целью исследования является изучение кардиогемодинамических нарушений у больных ХВГ и оценка эффективности ПВТ.

Материал и методы

В работе показаны результаты обследования 79 больных (55% мужчин, 45% женщин) с ХВГ, проходивших лечение в инфекционной больнице. Средний возраст пациентов 38,6 (31;44,7) лет, длительность заболевания 4,7 (2,8;6,2) года. Вирусный генез поражения печени подтверждался наличием в сыворотке крови серологических маркеров HCV, HBV инфекции методом ПЦР и иммуноферментного анализа. Всех больных разделили на две группы в зависимости от степени биохимической активности процесса (согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени). Первая группа (n=42) — уровень АЛТ в сыворотке крови в пределах нормы, 2 группа — больные с умерен-

Received: 26.04.2020 Revision Received: 20.05.2020 Accepted: 21.05.2020

For citation: Chistyakova M.V., Radaeva E.V., Zaitsev D.N., Govorin A.V. Cardiac hemodynamic disorders in patients with active chronic viral hepatitis and the effectiveness of antiviral therapy. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3859. (In Russ.) doi: 10.15829/1560-4071-2020-3859

ной активностью процесса, уровень ферментемии от 3 до 10 норм (n=37). Группа контроля состояла из 23 практически здоровых человек соответствующего возраста. В исследование не включали пациентов старше 50 лет с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, печени, легких, хроническим алкоголизмом.

Выполняли стандартную и тканевую миокардиальную доплер-эхокардиографию на аппарате “VIVID E95” (General Electric). Тканевую доплер-эхокардиографию проводили из апикального доступа на уровне двух, четырех камер, доплеровский спектр регистрировали от фиброзных колец (ФК) митрального, трикуспидального клапанов (ТК) и сегментов желудочков, рассчитывали индексы: Sm — систолическое сокращение миокарда, максимальную скорость первого негативного пика Em, максимальную скорость второго негативного пика Am, отношение Em/Am, время перед сокращением миокарда Ivs, время релаксации IvT [10].

14 больным ХВГ провели лечение пегилированными интерферонами в комбинации с препаратами рибавирина, дозы препаратов, длительность лечения подбирались каждому индивидуально, средняя продолжительность ПВТ составила 36 нед., эффективность оценивали по достижению раннего вирусологического ответа, а также ответа в конце ПВТ. Пациентам ХВГ до лечения (ПВТ) провели обследование кардиогемодинамики, этим же больным провели повторное обследование после проведения ПВТ.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическими комитетом Читинской государственной медицинской академии. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 10,0. Распределение практически всех вариационных рядов не подчинялось критериям нормальности, поэтому в анализе применялись методы непараметрической статистики. Различия между группами оценивали с помощью критерия Уилкоксона, Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Результаты

При изучении эхокардиографии параметров у пациентов с активным гепатитом установлено увеличение индекса объема левого (ЛП) и правого пред-

Таблица 1

Эхокардиографические параметры у больных ХВГ (Ме (25-й; 75-й перцентили))

Показатели	Контроль (К) (n=23)	Пациенты с неактивным ХВГ 1 группа (n=42)	Пациенты с активным ХВГ 2 группа (n=37)	P
Индекс объема ЛП, мл	33 [35,5;40]	35,8 [33,5;38,7]	40,5 [37;42]	$P_{к-2}=0,002$ $P_{1-2}=0,003$
Индекс объема ПП, мл	32,5 [35,5;40]	35 [32,5;40,7]	40 [38;40,5]	$P_{к-2}=0,05$ $P_{1-2}=0,001$
КДО ЛЖ, мл	94 [97;124]	94,5 [80,7;114,2]	132 [124;138,5]	$P_{к-2}=0,0003$ $P_{1-2}=0,001$
УО, мл	65,3 [67;83]	67,5 [52;75,5]	83,2 [78,5;95]	$P_{к-2}=0,004$ $P_{1-2}=0,001$
иММЛЖ, г/м ²	71,6 [72,2;89,7]	82,5 [70;91,7]	99,3 [89,5;111]	$P_{к-2}=0,0001$ $P_{1-2}=0,05$
Em/Am, (боковой стенки ЛЖ)	1,95 [1,7;2,62]	1,36 [1,2;2,17]	1,39 [1,2;2,08]	$P_{к-2}=0,004$ $P_{1-2}=0,001$
lvs, мс (ФК боковой стенки ЛЖ)	72 [65,5;78]	75 [58,5;78]	89 [83;95]	$P_{к-2}=0,001$ $P_{1-2}=0,0001$
Em/Am, (ФК МЖП)	1,3 [1,2;1,7]	1,2 [1,12;1,5]	0,9 [0,8;1,33]	$P_{к-2}=0,005$ $P_{1-2}=0,05$
lvs, мс (ФК МЖП)	74 [70,5;83]	82 [63;90]	89 [83;93]	$P_{к-2}=0,002$ $P_{1-2}=0,001$
Sm, м/с (ФК ТК)	15 [14,7;16]	13,5 [10,7;14]	12 [12;116]	$P_{к-2}=0,002$ $P_{1-2}=0,0001$
Em/Am, (ФК ТК)	1,3 [1,22;1,7]	1,2 [1,13;1,54]	0,94 [0,81;1,32]	$P_{к-2}=0,004$ $P_{1-2}=0,006$

Примечание: $P_{к-2}$ — статистическая значимость различий между показателями 2-й и контрольной групп, P_{1-2} — статистическая значимость различий между показателями пациентов 1 и 2 группы.

Сокращения: иММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, КДО — конечный диастолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ПП — правое предсердие, ТК — трикуспидальный клапан, УО — ударный объем, ФК — фиброзное кольцо.

сердий, конечного диастолического объема, индекса массы миокарда и ударного объема левого желудочка (ЛЖ), а также снижение систолической скорости смещения ФК ТК в сравнении с контрольной и 1-ой группами. У больных с неактивным гепатитом увеличивается лишь индекс объема ЛП на 8% по сравнению с контролем (табл. 1).

Изучая типы ремоделирования ЛЖ у больных ХВГ, было установлено, что у них происходит формирование различных геометрических моделей, нормальную геометрию имели большинство пациентов ХВГ (51%), реже встречалось концентрическое ремоделирование (22%), эксцентрическая гипертрофия (14%) и концентрическая гипертрофия (13%). Концентрическое ремоделирование было преобладающим вариантом у больных с активным гепатитом (31%) ($p=0,04$), среди пациентов с неактивным нормальной геометрия ЛЖ выявлена у 81%.

При изучении диастолического наполнения ЛЖ у пациентов с активным ХВГ было установлено снижение отношения Em/Am на ФК боковой стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки (МЖП) и ТК в сравнении с контрольной и 1-ой группами (табл. 1). И напротив — увеличивалось время изоволюметрического сокращения ЛЖ на ФК митрального клапана в области боковой стенки и МЖП по сравнению

с показателями группы контроля и больными с неактивным гепатитом (табл. 1). Установленные изменения позволяют предположить нарушения диастолического расслабления ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) сердца при увеличении активности вирусного процесса. Всего нарушение диастолической функции ЛЖ было зарегистрировано у 12 больных с активным и у 3 — с неактивным ХВГ, $p=0,04$.

При исследовании структурно-функциональных параметров сердца после проведенного полного курса ПВТ отмечалась положительная динамика: уменьшались — объем ЛП на 9%, толщина МЖП на 11%, масса миокарда ЛЖ на 7%. По данным тканевого доплеровского исследования установлено повышение глобальной систолической скорости на ФК митрального и ТК, увеличение ранней диастолической скорости на боковой стенке ПЖ и уменьшение времени расслабления на ФК митрального клапана (табл. 2).

При анализе корреляционных взаимосвязей установлено, что вирусная нагрузка имеет взаимосвязь с систолической скоростью на ФК митрального клапана ($r=0,91$, $p=0,001$) и массой миокарда ЛЖ ($r=0,64$, $p=0,05$).

Заключение

Таким образом, ХВГ вызывает существенные кардиогемодинамические нарушения. Если у больных

Эхокардиографические параметры у больных ХВГ до и после ПВТ (Ме (25-й; 75-й перцентили))

Показатели	Больные ХВГ до лечения (n=14)	Больные ХВГ после лечения (n=14)	P
Sm ФКМК, см/с	9,3 [7,6;10,5]	10,8 [9;11,2]	P=0,001
Ivr ФК МК, мс	99,2 [92,4;102]	88 [76;89]	P=0,03
Sm ФКТК, см/с	12 [11,2;13]	13 [12,8;13,5]	P=0,00002
Em, мед. сегм. боковой стенки ПЖ, см/с	9,5 [8,8;10,5]	14 [13,6;14,5]	P=0,0001
Индекс объема ЛП, мл	40,8 [33,7;42,6]	37,5 [34;38]	P=0,0002
МЖП, мм	9,6 [9,3;10,5]	8,5 [8;9,3]	P=0,04
ММЛЖ, г	170 [225,6;213]	159 [145;168]	P=0,001

Сокращения: ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, Em, мед. сегм. боковой стенки ПЖ — медиальный сегмент боковой стенки правого желудочка, ХВГ — хронический вирусный гепатит, Ivr ФК МК — время релаксации на ФК МК, Sm ФКМК — глобальная систолическая скорость на фиброзном кольце митрального клапана, Sm ФКТК — глобальная систолическая скорость на фиброзном кольце трикуспидального клапана.

с неактивным гепатитом отмечается лишь увеличение индекса объема ЛП, то более выраженные нарушения регистрируются у пациентов с умеренной степенью активности гепатита: происходит дилатация предсердий, ремоделирование ЛЖ с формированием различных геометрических моделей, увеличивается ударный объем ЛЖ, снижается продольная систолическая скорость ПЖ, нарушается диастолическое расслабление желудочков сердца.

Возможно, данные нарушения происходят в результате повреждения кардиомиоцитов соге-белками вирусов, циркулирующих в крови, факторами воспаления, цитокинами и иммунными комплексами [1-6]. Это, вероятно, способствует развитию фиброза и ремоделированию кардиомиоцитов [3]. Изученные корреляционные взаимосвязи, установленные между вирусной нагрузкой и систолической скоростью на ФК митрального клапана, вирусной нагрузкой и массой миокарда ЛЖ, вероятно, указывают на влияние вирусов гепатита на ремоделирование кардиомиоцитов и нарушение их функции.

ПВТ оказывает положительное влияние на основные параметры кардиогемодинамики. После лечения отмечалось уменьшение объема ЛП, массы миокарда ЛЖ, повышалась глобальная систолическая скорость на митральном и трикуспидальном ФК, улучшалась диастолическая функция желудочков сердца.

Таким образом, у пациентов с активным гепатитом, наряду с дилатацией и гипертрофией ЛЖ и ЛП, развивается относительное увеличение правого предсердия, снижение продольной систолической скорости ПЖ, формирование диастолической дисфункции обоих желудочков сердца. У больных с неактивным гепатитом увеличивался лишь объем ЛП. Установленные корреляционные взаимосвязи указывают на возможное повреждение миокарда ЛЖ. Проведение ПВТ оказывает благоприятное влияние на основные структурно-функциональные показатели сердца.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Vajkova TA, Lopatkina TN. Variety of extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis B and C, General principles of treatment. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2013;(4):106-10. (In Russ.) Байкова Т.А., Лопаткина Т.Н. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения. *Терапевтический архив*. 2013;(4):106-10.
- Strizhakov LA, Karpov SY, Fomin VF, et al. Myocardial damage associated with chronic hepatitis C: clinical variants and pathogenetic links. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;88(4):105-111. (In Russ.) Стрижаков Л.А., Карпов С.Ю., Фомин В.Ф. и др. Поражение миокарда ассоциированное с хроническим гепатитом С: клинические варианты и патогенетические звенья. *Терапевтический архив*. 2016;88(4):105-111. doi:10.17116/terarkh2016884105-111.
- Matsumori A. Hepatitis C Virus Infection and Cardiomyopathies. *Circ Rec*. 2005;96:144-7. doi:10.1161/01.RES.0000156077.54903.67.
- Chistyakova MV, Govorin AV, Radaeva EV. Effect of antiviral therapy on cardiohemodynamic parameters of patients with chronic viral hepatitis and cirrhosis. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2016;12(6):681-4. (In Russ.) Чистякова М.В., Говорин А.В., Радаева Е.В. Влияние противовирусной терапии на кардиогемодинамические показатели больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом. *Рациональная фармако-терапия в кардиологии*. 2016;12(6):681-4. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-681-684.
- Lopatkina TN, Strizhakov LA, Konyshva AA, et al. Options heart lesions in chronic hepatitis C. *Clinical pharmacology and therapy*. 2014;23(4):90-3. (In Russ.) Лопаткина Т.Н., Стрижаков Л.А., Конышева А.А. Варианты поражения сердца при хроническом гепатите С. *Клиническая фармакология и терапия*. 2014;23(4):90-3.
- Kashaeva MD, Proshin AV, Shvecov DA. Portal hemodynamics in patients with chronic diffuse liver diseases. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo*. 2019;3:75-8. (In Russ.) Кашаева М.Д., Прошин А.В., Швецов Д.А. Портальная гемодинамика у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени. *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого*. 2019;3:75-8. doi:10.34680/2076-8052.2019.3(115).75-78.
- Morozova TS. Structural and functional changes of the heart in chronic diffuse liver diseases (literature review). *Ural'skiy medicinskiy zhurnal*. 2017;1:78-86. (In Russ.) Морозова Т.С. Структурно-функциональные изменения сердца при хронических диффузных заболеваниях печени (обзор литературы). *Уральский медицинский журнал*. 2017;1:78-86.
- Grigorenko EA, Kibira S, Rummo OO. Myocardial remodeling and liver transplantation: results of a prospective single-center study. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiiovaskulyarnye riski*. 2018;2:335-46. (In Russ.) Григоренко Е.А., Кибира С., Руммо О.О. Ремоделирование миокарда и трансплантация печени: результаты проспективного одноцентрового исследования. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2018;2:335-46.
- Buggs J, Shramek M, Rogers E, et al. The Effects of Systolic and Diastolic Dysfunction of Cirrhotic Cardiomyopathy in Liver Transplantation. *Am Surg*. 2018;84(11):e464-e466.
- Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(4):351-69; quiz 453-5. doi:10.1016/j.echo.2010.02.015.