

На правах рукописи

Челнова Ирина Петровна

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ МИОКАРДА
У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ
В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ОПИСТОРХОЗОМ**

14.00.05 – внутренние болезни

14.00.06 – кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2008

Работа выполнена в ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава

Научные руководители: доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ
Белобородова Эльвира Ивановна

доктор медицинских наук, профессор
Тюкалова Людмила Ивановна

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Черногорюк Георгий Эдинович

доктор медицинских наук, профессор
Попов Сергей Валентинович

Ведущая организация: ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2009 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава

Автореферат разослан « _____ » _____ 2009 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Кравец Е.Б.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) занимают значительное место в структуре заболеваний органов пищеварения, оставаясь серьезной социально-экономической и клинко-эпидемиологической проблемой здравоохранения всех стран мира (Подымова С.Д., 1998; Соринсон С.Н., 1998; Чесноков Е.В., 2000; Абдурахманов Д.Т., 2002; Змызгова А.В., 2002; Ивашкин В.Т., 2004). При инфицировании вирусом гепатита С и В у многих больных на различных стадиях прогрессирования печеночного процесса развиваются поражения других органов и систем, которые могут протекать как латентно, так и в виде ярких клинических синдромов или самостоятельных заболеваний. Частота внепеченочных поражений, по результатам исследований больших групп больных хроническим гепатитом, составляет от 40 до 74 % (Сасоуб Р, 1999; Игнатова Т.М., 2001; Апросина З.Г., 2003; Ярков А.Н., 2004; Арямкина О.Л., 2005).

Среди внепеченочных проявлений ХВГ поражение сердца, во многом определяющее прогноз заболевания, составляет от 8 до 18,4% (Абдурахманов Д.Т., 2002; Чубенко С.С., 2002; Дерюгин М.В., 2004; Рубис И.Р., 2004; Арямкина О.Л., 2006). В то же время, лишь у 18 % больных сердечные признаки сразу расцениваются как проявление системного поражения вирусом гепатита. Можно согласиться с авторами, которые считают, что патология миокарда остается зачастую нераспознанной, маскируясь сочетающимися поражениями. До сих пор у исследователей нет однозначного мнения о патоморфологической основе кардиальных проявлений ХВГ (Крель П.Е., 1989; Апросина З.Г., 2001; Ягода А.В., 2001).

В связи с тем, что эндомиокардиальная биопсия подтверждает клинический диагноз миокардита в 17-37% случаев, проведение чреззондовой трансвенозной биопсии при поражении миокарда у больных ХВГ не отвечает современным деонтологическим требованиям к диагностике. Это означает, что риск самой инвазивной процедуры, связанной с зондированием сердца и взятием биопсии достаточно велик и превышает зачастую риск данного заболевания для жизни (Лещинский Л.А., 1989; Атрощенко Е.С., 2003; Бойцов С.А., 2003). Все это диктует необходимость поиска более совершенных, малоинвазивных, специфичных методов диагностики нарушений сердца у больных ХВГ.

Современная кардиология располагает малоинвазивными, высокоспецифичными методами оценки поражения миокарда при жизни. К ним относятся методы ядерной медицины, которые дают возможность оценить патофизиологические процессы, происходящие в пораженном органе, а также ультразвуковые и лабораторные тесты определения в крови маркеров повреждения миокарда.

В гиперэндемичных по описторхозу регионах часто встречается сочетание хронического вирусного гепатита и хронического описторхоза, что, несомненно, влияет на клинко-морфологическую характеристику

вирусного гепатита и усугубляет его течение и прогноз (Рачковский М.И., 2001). При хроническом описторхозе наряду с поражением органов пищеварения в патологический процесс вовлекается эндокринная, иммунная, нервная и сердечно-сосудистая системы (Абильпанова Б.Б., 1973; Бисярина В.П., 1991; Калюжин В.В., 1996; Алексеева А.С., 1998; Тюкалова Л.И., 1999; Каплюк А.А., 2003; Калюжина М.И., 2004). Можно предполагать более значимое вовлечение миокарда при сочетании ХВГ с хроническим описторхозом.

Таким образом, в терапии и кардиологии проблема нарушений состояния миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом остается недостаточно изученной. Вместе с тем, отсутствуют данные по комплексному изучению параметров структурно-функционального состояния сердечной мышцы у больных хроническим вирусным гепатитом с учетом частого сочетания последнего с хроническим описторхозом.

Цель исследования

Изучить состояние миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом в сочетании с хроническим описторхозом.

Задачи исследования

1. Изучить частоту клинических проявлений поражения миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом.
2. Изучить по параметрам эхокардиографического исследования основные показатели геометрии, систолической и диастолической функции левого желудочка у больных хроническим вирусным гепатитом.
3. Исследовать состояние миокарда при помощи однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -пирофосфатом и определения уровня тропонина Т у больных хроническим вирусным гепатитом.
4. Определить роль описторхозной инвазии в поражении миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом.
5. Изучить степень и характер сопряженности нарушений в системе клеточного и гуморального звеньев иммунитета с изменениями миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом в сочетании с хронической описторхозной инвазией.
6. Оценить взаимосвязь между изменением уровня гомоцистеина в сыворотке крови и поражением миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом в сочетании с хроническим описторхозом.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка состояния миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом в сочетании с хроническим описторхозом посредством эхокардиографического исследования, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии сердца с ^{99m}Tc -пирофосфатом (ОЭКТ с ^{99m}Tc -ПФ), определения в сыворотке крови тропонина Т в зависимости от типа вируса и наличия описторхозной инвазии. Получены новые данные, касающиеся роли гипергомоцистеинемии в патогенезе развития поражения миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом.

Практическая значимость работы

В результате исследования показано, что у больных хроническим вирусным гепатитом в патологический процесс вовлекается миокард. Наличие сопутствующей описторхозной инвазии усиливает поражение миокарда. Для раннего выявления поражения миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом необходимо осуществлять клинико-инструментальный мониторинг сердечных функций на всем протяжении заболевания с проведением электрокардиографии, эхокардиографии с анализом параметров трансмитрального кровотока. Для оценки поражения миокарда у пациентов с хроническим вирусным гепатитом целесообразно определение в сыворотке крови уровня тропонина Т и проведение сцинтиграфии миокарда.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Поражение миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом сопровождается накоплением в миокарде ^{99m}Tc -пирофосфата.

2. У большинства больных хроническим вирусным гепатитом имеет место изменение структурно-функционального состояния левого желудочка, характеризующееся развитием ремоделирования и нарушением диастолической функции.

3. Выраженность поражения миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом связана с типом вируса, морфологической степенью активности, стадией хронизации процесса, уровнем артериального давления, а также с наличием описторхозной инвазии.

4. Одним из патогенетических звеньев развития поражения миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом является гипергомоцистеинемия.

Внедрение результатов исследования

Предлагаемые методы обследования и тактика ведения больных ХВГ в сочетании с ХО внедрены в практику отделения гастроэнтерологии ОГУЗ Томская областная клиническая больница. Результаты, выводы и практические рекомендации используются в педагогическом процессе на кафедре терапии ФПК и ППС ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, кафедре госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, кафедре терапии усовершенствования врачей ФГОУ ВПО Томский Военно-медицинский институт МО РФ.

Апробация работы

Основные положения работы докладывались и обсуждались на 11-ой и 15-ой научно-практических конференциях «Достижения современной гастроэнтерологии» (сентябрь 2003, 2007гг., г. Томск), научно-практических конференциях «Диагностика и лечение хронических гепатитов, достижения и перспективы» (март 2003г., апрель 2004г., г. Томск), на областном научно-практическом обществе терапевтов (Томск, 2004), на областном научно-практическом обществе кардиологов (Томск, 2004), на пятом ежегодном семинаре «Актуальные вопросы фармакотерапии и хирургического лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы» (Томск, 2004), на заседании

проблемной комиссии «Внутренние болезни» (Томск, 2001г.), на заседании экспертной комиссии по внутренним болезням ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (Томск, 2007г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 работ, из них – 2 в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 143 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материал и методы, результаты и обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Данные проиллюстрированы таблицами и рисунками. Список литературы включает 251 источник, из них 63 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект исследования

За период с 2001 по 2004 гг. было обследовано 90 больных с хроническими вирусными гепатитами. Все пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия описторхозной инвазии. Основную группу (1-я группа) составили 52 больных хроническим вирусным гепатитом в сочетании с хроническим описторхозом. В группу сравнения (2-я группа) вошли 38 пациентов с хроническим вирусным гепатитом без описторхоза. В зависимости от этиологии вирусного гепатита, основная группа и группа сравнения были разделены на 2 подгруппы каждая. Подгруппы «А» представлены больными хроническим гепатитом С (ХГС) – 44 человека из 1 группы (подгруппа 1А) и 28 пациентов из 2 гр. (подгруппа 2А). Подгруппы «В» составили больные хроническим гепатитом В (ХГВ) – 8 человек из 1 гр. (подгруппа 1В) и 10 пациентов из 2 гр. (подгруппа 2В). Подавляющее большинство – 59 (65,5%) человек были пациентами молодого возраста: до 30 лет в 1-й группе – 32 (61,5%), во 2-й группе – 27 (71,0%). В обеих группах преобладали мужчины – в 1-й 36 (69,2%), во 2-й – 29 (76,3%). Диагноз хронического описторхоза основывался на выявлении в кале яиц *opisthorchis felineus*. Длительность описторхоза у большинства больных 25 (56,8%) из 1А подгруппы и 5 (62,5%) из 1В подгруппы была от 5 до 10 лет, преимущественно с низкой степенью инвазии (по методу Стола) у 39 (75,0%) пациентов. Для получения корректных результатов исследования о состоянии миокарда при ХВГ сравнения проводились между этиологическими вариантами вирусного гепатита. Для суждения о нормальных параметрах изучаемых показателей исследовано 20 здоровых лиц (контрольная группа), сопоставимых по возрастным и половым характеристикам с пациентами основных групп.

Статистически значимых различий по активности ХВГ и степени фиброза между подгруппами не выявлено. Методом ПЦР – диагностики РНК ВГС в сыворотке крови выявлена у 77,27% больных ХГС с описторхозной инвазией и 85,71% случаев в подгруппе ХГС. Фаза репликации ВГВ

установлена у 37,5% пациентов подгруппы ХГВ с описторхозом и у 60,0% больных без описторхозной инвазии.

Критериями исключения являлись: возраст старше 40 лет, беременность, прием лекарственных препаратов (нестероидных противовоспалительных препаратов, гормональных контрацептивов), сопутствующие заболевания, которые могли оказать влияние на результаты проводимых исследований (сердечно – сосудистая патология, эндокринная патология и прочие). До момента исследования больные не получали длительных, рекомендованных ведущими гепатологами стандартных схем этиотропной противовирусной терапии. Больные, получавшие на момент исследования лечение препаратами интерферона, в работу включены не были. Клинически и анамнестически у больных были исключены злоупотребление алкоголем и гепатотоксичных веществ (кроме хлорсила). У части больных в анамнезе были единичные эпизоды наркомании, на момент обследования абстиненция была более 6-ти месяцев. На учете у нарколога пациенты не состояли.

Методы исследования

Всем больным проводилось стандартное общеклиническое обследование, принятое в практике гепатолога для постановки диагноза вирусного гепатита. Лабораторные исследования включали общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением общего белка, белковых фракций, аланинаминотрансферазы, аспаргатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, тимоловой пробы, общего билирубина и его фракций, глюкозы, С-реактивного протеина, серомукоидов по стандартным методикам. Для исследования свертывающей системы крови определяли протромбиновый индекс методом Квика, общий фибриноген методом Рутберга, длительность кровотечения по Дюке, время свертывания крови по Сухаревой, АЧТВ. Всем больным проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости на аппарате фирмы «Аloка» (Япония). С целью выявления сопутствующей патологии проводились по показаниям эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование щитовидной железы, определение антител к тиреоглобулину. Состояние почек оценивалась по уровню мочевины и креатинина крови с учетом функциональных методов исследования почек – пробы Зимницкого (суточный диурез, показатели удельного веса мочи), анализа мочи по Нечипоренко, гистологического исследования биоптатов почек. По показаниям пациенты были проконсультированы узкими специалистами – нефрологом, эндокринологом, дерматологом.

Этиологическая верификация диагноза проводилась у всех больных методом ИФА тест-наборами Elisa с выявлением серологических маркеров вирусов гепатита. Верификация репликативной фазы развития вируса проводилась методом ПЦР-диагностики. Морфологическая верификация диагноза по биоптату печени с установлением степени активности и стадии хронизации процесса проведена 84 больным (в 93,3% случаев).

Электрокардиограмма регистрировалась в покое в 12 отведениях на электрокардиографе «МАС – 500» (Германия). Оценка проводилась по общепризнанной методике.

Ультразвуковое исследование сердца проводилось в М-, В- и импульсном доплеровском режимах проводили на аппарате SONOS-100CF (Hewlett-Packard) с помощью секторных датчиков с частотой 3,5 МГц и 5МГц по стандартной методике (Шиллер Н., 1993; Осипов М.А., 1993; Воробьев А.С., Бутаев Т.Д., 1999).

Сцинтиграфическое исследование сердца проводили всем обследуемым в одинаковых условиях, через 120 минут после введения 370 МБк ^{99m}Tc – пирофосфата (ВО «Изотоп», Россия). Запись ОЭКТ во всех исследованиях выполняли на гамма – камерах «Омега – 500» («Technicare» США – Германия) и ГКС – 301Т (Россия). Полученные сцинтиграммы обрабатывали с помощью пакета прикладных программ «SCINTI» (НИО «ГЕЛМОС», Россия). Пятерым пациентам с выявленным диффузным накоплением меченных ^{99m}Tc – фосфатных комплексов однократно выполнена ОЭКТ с лейкоцитами, меченными ^{99m}Tc –НМРАО. Лейкоциты метили ^{99m}Tc , используя препарат гексаметилпропиленаминоксим (НМРАО, коммерческое название «Seretec») корпорации «Nycomed Amersham» в соответствии с методическими рекомендациями фирмы-производителя. Сканирование в режиме «все тело» и ОЭКТ проводили через 3ч после внутривенной инъекции 250 – 420 МБк суспензии меченых клеток.

Показатели клеточного звена иммунной системы определяли иммунофлуоресцентным методом с использованием люминесцентного микроскопа (микроскоп ЛЮМАМ – Р36 ЛОМО) по свечению красителя. Изучение гуморального звена иммунитета – иммуноглобулинов (Ig) А, G, М (мг/мл) проводилось методом простой радиальной иммунодиффузии в геле по М.Mancini et al. (1965), определение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) изучали методом осаждения полиэтиленгликолем. Определение количества ФНО α в культивированных мононуклеарных клетках крови проводилось с помощью иммуноферментного анализа с использованием стандартных наборов согласно рекомендациям производителей тест-систем («Procon», Россия; «Цитокин», Санкт-Петербург; «Cytimmune», США).

Для скрининга нарушений в системе протеин С (сочетанный или изолированный дефицит), а также резистентности фактора Va к протеину С применяли Парус – тест – набор реагентов фирмы «Технология – стандарт» (г. Барнаул). С целью исключения резистент-р мед. наук, профессорности фактора Va к активированному протеину С применяли набор реагентов – «Фактор V – РС – тест» от фирмы «Технология – стандарт» (г. Барнаул).

Для количественного определения общего L – гомоцистеина в плазме крови использовали тест систему Axis[®] Homocystein EIA (Германия), основанную на иммуноферментативном анализе.

Изучение агрегации тромбоцитов выполнялось на лазерном анализаторе Biola 231 LA при помощи ФСП метода (Габбасов З.А., 1989), при которой оценивалось светопропускание взвеси тромбоцитов (в процентах).

Определение уровня тропонина Т в плазме крови проводилось на автономном анализаторе «Elecsys 1010» при помощи метода электрохимоллюминисценции с использованием тест – систем от фирмы Roche (Швейцария).

Диагноз описторхоза подтверждался овоскопическим методом исследования кала, а интенсивность описторхозной инвазии – химико-седиментационным методом (Ю.А. Березанцев и соавт., 1986; И.А. Павлюков и соавт., 1990).

Статистический анализ полученных цифровых данных проводился при помощи пакетов статистических программ (STATISTICA 6.0; БИОСТАТИСТИКА 4.03, 1998). Применялись методы описательной статистики, анализ соответствия вида распределения признака по закону нормального распределения с использованием критерия W теста Шапиро-Уилка, а также графического представления выборок на фоне кривой Гаусса. Большинство показателей имели тип распределения отличный от нормального. Это согласуется с мнением О.Ю.Ребровой 2002, указывавшей, что только 20% биомедицинских данных в действительности имеют нормальное распределение. Количественные данные представлены при ассиметричном распределении – в виде медианы, 25 и 75 перцентилей Me (25;75). Достоверность различий оценивали с помощью параметрических и непараметрических критериев. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления кардиального синдрома у больных хроническим вирусным гепатитом

Сравнительное изучение общей частоты встречаемости клинических симптомов и синдромов в 1 группе и 2 группе не выявило достоверных различий. У 12 (13,4%) пациентов на первый план выходили признаки поражения миокарда. При объективной оценке кардиального статуса не выявлено каких – либо значимых различий между группами больных, анализируемых по типу вируса гепатита и наличию описторхозной инвазии. Показатели САД и ДАД в обеих группах были сопоставимы. При этом САД выше 130 мм рт. ст. и ДАД выше 85 мм рт. ст. зафиксировано у 9 (20,45%) пациентов 1А, 1 (12,5%) 1В, 6 (21,43%) 2А и 3 (30,0%) лиц из 2В подгруппы.

Изменения в лабораторных показателях не имели отличий ни от типа вирусного гепатита, ни от наличия описторхозной инвазии, за исключением значимо высокой степени эозинофилии у больных с сочетанной патологией у 11 (21,5%) больных.

Наибольшее количество патологических ЭКГ, характеризующихся наличием синусовой брадикардии и нарушений процессов реполяризации,

зарегистрировано при ХГС ($p < 0,05$), что указывает на большую выраженность у данных пациентов метаболических изменений в миокарде. Изменения электрокардиограммы у пациентов с описторхозной инвазией по сравнению с больными без микст-патологии, носили характер тенденции.

Характеристика систолической функции левого желудочка у больных хроническим вирусным гепатитом в сочетании с хроническим описторхозом

При ЭхоКГ-исследовании макроморфологии сердца у 3 (4,16%) пациентов с ХГС и 1 (5,55%) с ХГВ обнаруживалось локальное нарушение сократимости межжелудочковой перегородки. Данные изменения можно объяснить развитием раннего миокардиосклероза как исхода воспалительного или дистрофического процессов в сердечной мышце.

Таблица 1

Основные показатели морфометрии сердца при ЭхоКГ исследовании у пациентов 1-й, 2-й групп и здоровых лиц

Показатель	Группа контроля (n=20)	1 группа		2 группа	
		подгруппа 1А	подгруппа 1В	подгруппа 2А	подгруппа 2В
		ХГС +ХО (N=44)	ХГВ +ХО (N=8)	ХГС (N=28)	ХГВ (N=10)
Ао, см	2,99 (2,83;3,07)	3,03 (2,83;3,07)	3,09 (2,98;3,25)	3,03 (2,83;3,18)	3,07 (2,74;3,23)
ЛП, см	3,0 (2,88;3,07)	3,10 (3,0;3,2)	3,30 (2,91;3,41)	3,19 (3,0;3,39)	3,14 (3,03;3,21)
ПЖ, см	2,14 (1,87;2,31)	2,04 (1,81;2,30)	2,10 (1,97;2,36)	2,07 (1,84;2,25)	2,15 (1,93;2,33)
ТМЖП, см	0,84 (0,82;0,89)	0,93 (0,88;1,0)**	0,90 (0,84;0,97)*	0,93 (0,88;1,0)**	0,96 (0,90;1,0)**
КДР, см	4,72 (4,71;4,74)	4,9 (4,6;5,07)	4,74 (4,52;4,9)	4,89 (4,61;5,12)	5,26 (4,67;5,3)
КСР, см	2,91 (2,89;2,93)	3,0 (2,84;3,18)	2,89 (2,74;3,14)	3,09 (2,83;3,24)	3,27 (2,74;3,33)
КДО, мл	113,07 (102,5;114,3)	108,0 (97,0;122,0)	107,0 (97,45;113,0)	108,5 (97,55;122,5)	133,0 (108,0;137,0)
КСО, мл	36,0 (35,35;36,80)	34,0 (32,0;43,2)	31,7 (28,5;39,1)	37,0 (31,1;43,1)	43,2 (31,0;45,1)
ТЗСЛЖ, см	0,84 (0,81;0,88)	0,90 (0,82;0,94)	0,88 (0,83;0,95)	0,88 (0,82;1,0)	0,91 (0,88;0,93)
ИММЛЖ г/м ²	86,30 (80,05;94,95)	98,36 (83,51;108,46)*	96,61 (88,76;107,85)*	102,79 (86,63;114,5)**	97,59 (88,96;118,28)*
ИОТ, отн. ед.	0,36 (0,35;0,37)	0,39 (0,36;0,40)**	0,39 (0,37;0,42)*	0,37 (0,35;0,40)*	0,38 (0,34;0,39)

Примечание: * - различия при сравнении с группой контроля статистически значимы ($p < 0,05$); ** - ($p < 0,01$).

Выявленная у 4 (5,52%) больных ХГС и 2 (5,26%) ХГВ гипертрофия левого желудочка является следствием наличия у них артериальной гипертензии. При изучении структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ с помощью ЭхоКГ нами установлено, что СФ у пациентов 1-й и 2-й групп была сохранена, что соответствует эукинетическому типу центральной гемодинамики. Нами также не выявлено достоверных различий размеров корня аорты (Ао), ЛП и ПЖ. У больных обеих групп выявлены статистически значимо отличающиеся изменения параметров, характеризующих геометрию ЛЖ от аналогичных показателей лиц контрольной группы. Так, отмечено статистически значимое увеличение ММЛЖ в обеих группах по сравнению с массой миокарда здоровых, что отразилось на увеличении ИММЛЖ ($p_{1A,2A,2B} < 0,05$; $p_{2A} < 0,01$). При исследовании геометрии ЛЖ у больных обеих групп было выявлено статистически высоко значимое увеличение ТМЖП ($p_{1A,2A,2B} < 0,01$; $p_{1B} < 0,05$) в диастолу по сравнению с показателями здоровых лиц, что сочеталось с увеличением ИОТ левого желудочка ($p_{1A} < 0,01$; $p_{1B} < 0,05$). Увеличение ТЗСЛЖ носило характер тенденции (табл. 1).

Таблица 2

Основные показатели геометрии ЛЖ при ЭхоКГ исследовании у пациентов 1-й, 2-й групп в зависимости от наличия повышенного АД и здоровых лиц

Показатель	Группа контроля (n=20)	подгруппа 1А	подгруппа 1В	подгруппа 2А	подгруппа 2В
		ХГС +ХО (N=44)	ХГВ +ХО (N=8)	ХГС (N=28)	ХГВ (N=10)
ТМЖП, см	0,84 (0,82;0,89)	0,95 (0,89;1,09) * # 0,89 (0,80;1,0)**	1,40 (1,0;1,40) *# 0,93 (0,87;1,20)	1,0 (0,93;1,0) *# 0,88 (0,79;0,93)**	0,99 (0,93;1,20) *# 0,90 (0,87;1,0)*
ТЗСЛЖ, см	0,81 (0,79;0,90)	0,88 (0,85;0,99)*# 0,93 (0,82;1,30)*	1,07 (0,81;1,47)**# 0,93 (0,82;0,99)	0,87 (0,82;1,0)*# 0,90 (0,85;1,0)*	0,93 (0,93;1,07) *# 0,80 (0,79;0,90)
ИОТ, отн. ед.	0,36 (0,30;0,37)	0,41 (0,37;0,45) * # 0,39 (0,35;0,40)*	0,41 (0,40;0,51) ***# 0,39 (0,37;0,45)*	0,37 (0,35;0,45)*# 0,33(0,32;0,40) *	0,39 (0,37;0,51)*# 0,34 (0,33;0,39)
ИММ ЛЖ, г/м ²	86,3 (80,05;94,95)	111,82 (85,29;122,60)**## 97,61 (83,51;107,45)*	120,42 ***## (115,21;121,40) 117,10 (112,10;118,0)	101,06 (86,63;108,90)**## 103,79 (94,67;114,50)*	118,28 ***## (88,96;119,51) 96,77 (62,92;105,74)

Примечание: в числителе показатели лиц с повышенным АД, в знаменателе – с нормальным уровнем АД; * - различия при сравнении с группой контроля статистически значимы ($p < 0,05$), ** - ($p < 0,01$); # - различия внутри подгруппы при сравнении больных с повышенным АД с пациентами, имеющими нормальный уровень АД, ## - ($p < 0,01$).

С учетом того, что у 19 из 90 пациентов зафиксировано повышение САД выше 130 мм рт. ст. было проведено сопоставление основных показателей

ЭхоКГ исследования у пациентов с повышенным АД (с учетом лиц с пограничной артериальной гипертензией) и нормальным уровнем АД. Анализ полученного материала показал, что самые высокие, статистически значимо отличающиеся от группы контроля и лиц с нормальным АД, значения показателей геометрии ЛЖ отмечены у больных хроническим вирусным гепатитом с повышенным АД, что подчеркивало вклад артериальной гипертензии в процессы ремоделирования миокарда. Однако и у пациентов с нормальными показателями АД в среднем по группе были выявлены более высокие ($p < 0,05$) значения ТМЖП, ТЗСЛЖ, ИММЛЖ, ИОТ по сравнению с показателями здоровых лиц, что свидетельствовало о раннем развитии процессов ремоделирования ЛЖ (табл. 2).

В зависимости от значений индексированной ММЛЖ и ИОТ было показано, что патологические типы ремоделирования ЛЖ статистически значимо ($p < 0,01$) чаще отмечаются у больных ХГС: у 23 (88,5%) из 72 пациентов по сравнению с пациентами, страдающими ХГВ: у 3 (11,5%) из 18 лиц 1В и 2В подгрупп. Установлено, что наиболее распространенным типом ремоделирования ЛЖ при артериальной гипертензии является концентрическое ремоделирование и концентрическая гипертрофия ЛЖ (Суркова Л.Г., 2005). Отсутствие преобладания концентрических ремоделирования и гипертрофии ЛЖ над эксцентрической гипертрофией, в наших исследованиях, можно объяснить наличием среди обследованных как лиц с нормальной и повышенной вариабельностью артериального давления, так и участием в процессах ремоделирования иных факторов патогенеза (нейрогуморальные факторы, непосредственная репликация вируса гепатита в миокарде, дисбаланс эндотелиальных факторов регуляции) (Matsumori A., 1997; Zignego. A.I., 1999; Беленков Ю.Н., 2002) (табл. 3).

Таблица 3

Типы геометрии ЛЖ у пациентов 1-й, 2-й групп и здоровых лиц

Показатель	Группа контроля (n=20)	1 группа		2 группа	
		подгруппа 1А	подгруппа 1В	подгруппа 2А	подгруппа 2В
		ХГС +ХО (N=44)	ХГВ +ХО (N=8)	ХГС (N=28)	ХГВ (N=10)
Нормальная геометрия ЛЖ	20 (100%)	28 (63,64%)	7 (87,5%)	21 (75,0%)	8 (80,0%)
Концентрическое ремоделирование ЛЖ	-	5 (11,36%)	1 (12,5%)	3 (10,71%)	1 (10,0%)
Концентрическая ГЛЖ	-	3 (6,82%)	-	-	-
Эксцентрическая ГЛЖ	-	8 (18,18%)	-	4 (14,29%)	1 (10,0%)

Примечание: межгрупповые различия не достоверны ($p > 0,05$).

При анализе данных систолической функции выявлено, что стаж ХВГ находился в прямой корреляционной зависимости с показателем ТМЖП ($r=0,184$; $p<0,05$). Активность же ХВГ имеет обратную корреляционную зависимость с ИММЛЖ ($r=-0,189$, $p<0,05$).

Сохранение нормальных величин сократительной функции миокарда в течение длительного периода у больных ХВГ, как и при другой патологии, не позволяет оперировать этими показателями в диагностике ранних нарушений сердечно-сосудистой системы.

Характеристика диастолической функции левого желудочка у больных хроническим вирусным гепатитом в сочетании с хроническим описторхозом

Анализ диастолических расстройств у больных ХВГ выявил преобладание характерного типа трансмитрального диастолического потока, который проявлялся уменьшением скорости потока в фазу позднего диастолического наполнения левого желудочка, увеличением отношения скоростей потоков в фазы раннего и позднего диастолического наполнения, укорочением времени изоволюметрического расслабления левого желудочка по сравнению с данными показателями в контрольной группе. Данные изменения статистически значимо ($p<0,05$) чаще отмечались в группе с хроническим описторхозом: в 47,37% в 1А и 71,43% 1В подгруппах по сравнению с ХВГ без хронического описторхоза: у 34,62% больных 2А и 50,0% пациентов 2В подгрупп (табл. 4).

Таблица 4

Распределение типов ДФ ЛЖ у больных 1-й, 2-й групп и здоровых лиц

	Истинно нормальный тип	Напряжение АПМ	Ригидная ДДФ	Псевдо-нормальный тип
Подгруппа 1А-ХГС+ХО (N=39)	8	18	9	3
	21,05%*	47,37%^	23,68%	7,89%**
Подгруппа 1В-ХГВ+ХО (N=7)	1	5	1	0
	14,29%*	71,43%^	14,29	0,00%
Подгруппа 2А-ХГС (N=26)	9	9	3	5
	34,62%*	34,62%	11,54%	19,23%**
Подгруппа 2В-ХГВ (N=7)	2	4	1	-
	25,0*	50,0%	12,50%	-
Группа контроля (n=20)	20	-	-	-

Примечание: * - различия при сравнении с группой контроля статистически значимы ($p<0,05$); ** - ($p<0,01$); ^ - различия при сравнении 1А с 2А подгруппой и 1В с 2В статистически значимы ($p<0,05$).

Это свидетельствует о высоком вкладе в развитие структурно-функциональных изменений миокарда описторхозной инвазии. Сочетание данных изменений трансмитрального диастолического потока с эукинетическим типом гемодинамики, по нашему мнению, является ранним признаком напряженности адаптационно-приспособительных механизмов сердечно-сосудистой системы.

Анализ выраженности диастолических нарушений левого желудочка отметил наличие более выраженной диастолической дисфункции у больных с ХГС. Это проявлялось наличием у них большей доли псевдонормального и ригидного (гипертрофического) типов диастолической функции (ДФ), а именно они выявлены 30,77% больных хроническим гепатитом С (2А подгруппа).

Первый патологический тип диастолической дисфункции (гипертрофический), характеризующийся замедлением активного расслабления – увеличением времени изоволюметрического расслабления, тенденцией к снижению E , снижением E_n и снижением эластичности миокарда ЛЖ – повышением A , A_i , ФПН, снижением отношения E/A , выявлялся с достоверно не отличающейся частотой как у лиц с ХГС, так и ХГВ и не зависел от наличия описторхозной инвазии. Изменения показателей трансмитрального кровотока, свойственные гипертрофическому типу диастолической дисфункции ЛЖ обнаружены у всех больных с артериальной гипертензией. Нарушения расслабления миокарда при этом связаны с замедлением скорости падения давления в левом желудочке, снижением раннего диастолического трансмитрального градиента давления.

Второй патологический тип диастолической дисфункции миокарда, отмеченный более тяжелыми нарушениями диастолического процесса, - псевдонормальный – выявлялся только у больных с хроническим гепатитом С в 19,23% случаев ($p < 0,01$), что 2,4 раза чаще у лиц без описторхозной инвазии. По мере прогрессирования поражения сердца податливость (растяжимость) левого желудочка снижается, приводя к увеличению давления в левом предсердии. Как результат, у больных увеличились трансмитральный градиент давления в раннюю диастолу и скорость пика E , возросло отношение E/A и уменьшилось ВИР.

При анализе корреляционных взаимосвязей выявлена обратная умеренная корреляционная зависимость между показателем ВИР и длительностью кровотока ($r = 0,33$, $p < 0,01$). Взаимосвязь изменений активного расслабления и длительностью кровотока диктует необходимость более детального изучения функциональной активности тромбоцитов и факторов, влияющих на нее.

Сцинтиграфия миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом в сочетании с хроническим описторхозом

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -пирофосфатом у 9 (32,2%) больных ХГС и у 3 (30,0%) в подгруппе ХГВ без описторхозной инвазии показала равномерное распространение

радиофармпрепарата по всей области сердца, что соответствовало контурам миокарда и расценено как диффузное патологическое накопление меченных ^{99m}Tc - фосфатных комплексов. Аккумуляция ^{99m}Tc -пирофосфата в миокард у 3 (10,7%) и 1 (10,0%) пациентов в тех же подгруппах была очаговой (табл. 5).

Таблица 5

Характер включения радиофармпрепарата в миокард у больных обследуемых групп

Характер накопления ^{99m}Tc -ПФ в миокард	1 группа				2 группа			
	подгруппа 1А		подгруппа 1В		подгруппа 2А		подгруппа 2В	
	ХГС +ХО (N=44)		ХГВ +ХО (N=8)		ХГС (N=28)		ХГВ (N=10)	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Отсутствует	27	61,4	3	37,5	16	57,1	6	60,0
Очаговый	7	15,9	2	25,0	3	10,7	1	10,0
Диффузный	10	22,7	3	37,5	9	32,2	3	30,0

Примечание: статистически значимые различия между подгруппами не выявлены.

Рассматривая роль описторхисов на характер включения РФП в миокард, нами выявлено статистически значимое ($p < 0,01$) их влияние на очаговый характер накопления ^{99m}Tc -ПФ. Очаговое включение радиофармпрепарата (РФП) в миокард у больных с описторхозной инвазией регистрировался у 9 (69,23%) больных по сравнению с 4 (30,77%) без последней, а именно в 7 (53,85%) случаях в 1А подгруппе по сравнению с 3 (23,08%) в 2А, у 2 (15,38%) пациентов 1В и 1 (7,69) из 2В подгруппы.

У пациентов ХВГ с описторхозной инвазией РФП преимущественно накапливался в передней, боковой стенке левого желудочка и статистически значимо чаще в межжелудочковой перегородке ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами без микст-патологии. Данный факт находит свое отражение в работах Каплюка А.А., Ковалева И.А. (2004) где показано, что у детей с хроническим описторхозом наблюдалось именно очаговое включение РФП в миокард с локализацией в выше указанных областях сердца.

Наиболее интенсивные диффузные включения меченных ^{99m}Tc фосфатных комплексов в сердце были зарегистрированы у пациентов 1 группы ($p < 0,05$) по сравнению с лицами без описторхозной инвазии. Индекс «сердце/фон» $> 1,6$, характерный для интенсивных включений выявлен у 2 (28,6%) больных подгруппы 1А с очаговым характером распределения ^{99m}Tc -ПФ и 1 (33,33%) пациента 1В подгруппы с диффузным включением.

При очаговом характере распределения ^{99m}Tc -ПФ достоверно чаще ($p < 0,01$) в подгруппах с хроническим описторхозом (1А и 1В) отмечалась слабая интенсивность включений (соответственно у 3 (50,0%) и 2 (33,3%) лиц) по сравнению с больными без микст-патологии у 1 (16,7% человека в 2А подгруппе).

Наиболее часто при диффузном характере распределения ^{99m}Tc -ПФ зарегистрированы нами включения средней интенсивности. При анализе распределения интенсивности накопления РФП по подгруппам отмечена роль вируса гепатита С, так в 1А и 2А подгруппах (при ХГС) средняя интенсивность выявлялась у 7 (43,7%) и 6 (37,5%) пациентов соответственно по сравнению с лицами с ХГВ (в 1В подгруппе у 2 (12,5%) больных и в 2В у 1 (6,25%) человека) ($p < 0,01$).

Следует отметить, что ^{99m}Tc -пирофосфат обладает высокой чувствительностью в отношении повреждения миокарда, но низкой специфичностью (30%) в отношении визуализации воспаления в кардиологии. Такая ситуация обусловлена механизмом включения этого РФП в миокард и способностью накапливаться в участках дистрофии и кардиосклероза (Сазонова С.И., 2003).

На сегодняшний день, для визуализации очагов острого воспаления в миокарде используют ОЭКТ с лейкоцитами, меченными ^{99m}Tc -НМРАО. Диагностическая точность метода при этом составляет 95%, специфичность – 90% и чувствительность 100%. С учетом отсутствия у всех пяти обследованных при помощи ОЭКТ с «мечеными лейкоцитами» пациентов с ХВГ патологического накопления, можно предполагать отсутствие острого и хронического воспалительных процессов в миокарде у данных больных.

Исследование тропонина Т у больных хроническим вирусным гепатитом в сочетании с хроническим описторхозом

В работе исследовали содержание тропонина Т. Установлено, что у всех больных уровень тропонина Т был в пределах допустимой нормы (до 0,030 нг/мл) и во всех пробах его уровень составил менее 0,010 нг/мл. Исходя из того, что тропонин Т является, в большей степени, показателем некроза кардиомиоцитов, поражение миокарда при ХВГ может быть расценено, в большей степени, как дистрофическое или явления кардиосклероза.

Состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета у пациентов хроническим вирусным гепатитом в сочетании с хроническим описторхозом

Несмотря на то, что роль репликации вируса гепатита С в миокарде является доказанным фактом (Matsumori A., 1997; Zignego. A.I., 1999), не вызывает сомнения, что внепеченочные поражения при ХВГ являются, в большей степени, иммуноопосредованными (Асфандиярова Н.Г., 1987; Подымова С.Д., 1993; Игнатова Т.М., 2001; Умбетова К.Т., 2004). В то же время, при хроническом описторхозе также отмечаются изменения со стороны клеточного и гуморального звеньев иммунитета (Лепехин А.В., 1987; Савин В.А., 1993). Поэтому следующим этапом нашего исследования явилось изучение нарушений клеточного и гуморального звеньев иммунитета и их роли в патогенезе поражения сердца у пациентов с микст-патологией.

Согласно полученным данным установлено, что у больных ХГВ и ХГС вне зависимости от наличия описторхозной инвазии имеют место иммунные

нарушения, выражающиеся в уменьшение доли зрелых Т-лимфоцитов (CD3), недостаточной функции Т-лимфоцитов хелперного фенотипа (CD4) со снижением продукции Th 1-типа (ФНО α), угнетении супрессорной активности Т – лимфоцитов, отклонениях в соотношении Тх/Тс (преобладает снижение Т – хелперов), повышении сывороточных иммуноглобулинов А и G, высоком уровне ЦИК. Отсутствие различий в показателях иммунитета между обследуемыми группами согласуется с данными Рачковского М.И. (2001). Выраженность этих изменений находится во взаимосвязи со степенью активности вирусного гепатита и выраженностью фиброза печени. Нами проведен анализ связей показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета и показателей геометрии и трансмитрального кровотока. Установлена обратная сильная зависимость между уровнем ЦИК и величиной пиковой скорости потока раннего диастолического наполнения (Е) при ХГВ ($r=-0,99$, $p<0,000$) и слабая корреляция при ХГС ($r=-0,28$, $p<0,05$). В группе ХГВ (1В и 2В подгруппы) выявлена обратная сильная связь между СД20 и СД8 с показателем Е ($r=-0,83$, $p<0,01$ и $r=-0,79$, $p<0,05$), прямая сильная корреляция значения СД4 и ВИР ($r=0,82$, $p<0,01$). В 1А подгруппе с ростом уровня СД8 растет значение величиной пиковой скорости потока позднего диастолического наполнения (А) ($r=0,39$, $p<0,05$). Наличие достоверной корреляционной взаимосвязи между отдельными показателями иммунитета и показателями трансмитрального кровотока (ВИР, Е, А) подчеркивает значительный вклад влияния данных изменений на параметры активного расслабления.

В настоящее время все большее внимание исследователей привлекает проблема роли цитокинов, являющихся конечными продуктами Т-клеток, в патогенезе ХВГ, а также механизмы взаимодействия их с другими регуляторными системами организма (Дунаева Л.Е., 2005; Астахин А.В., 2004; Гейванданова Н.И., 2001). Такой «провоспалительный» цитокин как ФНО α проявляет свои биологические эффекты, связываясь с определенными рецепторами на поверхности клеток с высокой аффинностью (Ягода А.В., 2000). При ХГВ показано увеличение числа поверхностных рецепторов для ФНО α на моноцитах и нормальное их количество на лимфоцитах (Lau I., 1994). Целый ряд литературных источников указывает на повышенные количества ФНО α , особенно в случаях с высоким уровнем цитолиза (Gonzales-Amor, 1995; Царегородцева Т.М., 2003). Интересным, на наш взгляд, является факт участия ФНО α в регуляции свертывания крови по средством нарушения активации протеина С, наряду с такими факторами как гипоксия, эндотоксин и высоким уровнем гомоцистеина. Кроме того, известно, что повышение уровня ФНО α играет важную роль в патогенезе сердечной недостаточности, предположительно как фактор, самостоятельно вызывающий апоптоз кардиомиоцитов, так и влияющий на сократительную способность миокарда через активацию индуцибельной NO-синтазы, стимулирующей увеличение образования оксида азота, который оказывает отрицательное инотропное действие на миокард (Басаргина Е.Н., 2002).

Зафиксированное нами уменьшение концентрации Th1-цитокина (ФНО α), вне связи с инвазией описторхисами, согласуется с данными Рузаевой Л.Е. (2005), Наследниковой И.О. (2005) и отражает направление смещения цитокинового баланса в сторону факторов с противовоспалительной активностью. Данный факт является типичным для больных ХВГ, обуславливая персистенцию гепатотропных вирусов и прогрессирование ХВГ. В то же время, с учетом низкой спонтанной и стимулированной продукции ФНО α у обследованных лиц по сравнению с группой контроля, исключается роль его в повреждении кардиомиоцитов, нарушении реологических свойств крови и как следствии в расстройстве в системе микроциркуляции (табл. 6).

Таблица 6

Уровень спонтанной и стимулированной продукции ФНО α в группе здоровых и у больных ХВГ

Показатель	Группа контроля (N=20)	1 группа		2 группа	
		подгруппа 1А	подгруппа 1В	подгруппа 2А	подгруппа 2В
		ХГС +ХО (N=44)	ХГВ +ХО (N=8)	ХГС (N=28)	ХГВ (N=10)
ФНО α спонтанный	73,5 (59,0;106,25)	34,25 (31,0;61,0)**	38,0 (35,0;39,0)	38,0 (33,0;45,0)**	38,0 (30,0;39,0)*
ФНО α стимулированный	242,5 (140,0;342,5)	72,5 (51,0;120,0)**	95,0 (91,0;99,5)	86,0 (66,0;97,5)**	48,0 (38,0;85,0)*

Примечание: * - сравнение с группой контроля статистически значимо ($p < 0,05$), ** - статистически высокозначимо ($p < 0,01$).

Исследование уровня гомоцистеина и изучение его роли в поражении миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом в сочетании с хроническим описторхозом

Сегодня не вызывает сомнений тот факт, что в патогенезе сосудистых поражений и атеросклероза важную роль играют циркулирующие в крови факторы воспаления и прокоагулянты. В своей работе мы отдали предпочтение изучению роли гомоцистеина в патогенезе поражения миокарда с учетом того, что он является универсальным фактором риска. Кроме того, у обследуемых обнаружено снижение длительности кровотечения, что расценено как явления гиперагрегации.

Анализ результатов исследования показал, что у больных с хроническим вирусным гепатитом в сравнении со здоровыми лицами имеет место существенное повышение уровня гомоцистеина вне зависимости от описторхозной инвазии ($p_{1A,1B,2B} < 0,01$, $p_{2A} < 0,05$) (табл. 7).

Интересным, в свете нашей работы, является влияние гомоцистеина на тромбоциты и нарушение равновесия между антикоагулянтными и тромбогенными свойствами эндотелия (табл. 8).

Таблица 7

Уровень гомоцистеина у больных хроническим вирусным гепатитом и лиц группы контроля

	Группа контроля (N=20)	1 группа		2 группа	
		подгруппа 1А	подгруппа 1В	подгруппа 2А	подгруппа 2В
		ХГС +ХО (N=44)	ХГВ +ХО (N=8)	ХГС (N=28)	ХГВ (N=10)
ГЦ	7,2 (6,0;8,3)	12,0 (7,8;14,1)**	12,0 (11,0;14,7)**	9,7 (6,8;14,7)*	12,95 (8,4;81,5)**

Примечание: * - сравнение с группой контроля статистически значимо ($p < 0,05$), ** - статистически высокозначимо ($p < 0,01$).

Выявленная в нашей работе тенденция к снижению протеина С, которая в группе ХГВ с описторхозной инвазией достигает статистически значимых различий ($p < 0,01$), по-видимому, является следствием гипергомоцистеинемии, которая значительно снижает синтез тромбомодулина, без которого тромбин не образует комплекса, активирующего белковый антикоагулянт протеина С (табл. 8). В свою очередь, последний не оказывают пресорного воздействия на активность факторов V и VIII. Кроме того, возможно нарушение синтеза витамин К-зависимого белка собственно в печени. Все это ведет к снижению функционирования эндотелия как антикоагулянтной поверхности (Шиффман Ф.Дж., Макацария А.Д.).

Таблица 8

Уровень протеина С и агрегации тромбоцитов у больных хроническим вирусным гепатитом и лиц группы контроля

Показатели	Группа контроля (N=20)	1 группа		2 группа	
		подгруппа 1А	подгруппа 1В	подгруппа 2А	подгруппа 2В
		ХГС +ХО (N=44)	ХГВ +ХО (N=8)	ХГС (N=28)	ХГВ (N=10)
Протеин С	1,1 (0,98;1,15)	0,86 (0,66;0,98)**	0,86 (0,8;0,97)**	0,98 (0,68;1,12)	0,97 (0,8;1,14)
АДФ	54,25 (50,55;57,75)	57,6 (54,8;60,6)*	54,0 (51,2;72,1)	54,9 (52,0;57,8)	52,7 (51,6;60,2)
Адреналин	54,8 (48,7;59,9)	49,8 (47,8;56,9)	55,0 (47,8;76,0)	55,15 (48,9;73,4)	58,5 (49,8;82,4)
Коллаген	50,55 (47,8;54,25)	60,0 (56,1;65,1)**	58,5 (52,8;86,5)**	55,5 (51,3;71,4)**	59,4 (52,8;87,4)**
СА	1,11 (0,99;1,23)	1,15 (1,0;1,34)	1,12 (0,71;1,41)	1,02 (0,98;1,23)	1,14 (0,98;1,32)

Примечание: * - сравнение с группой контроля статистически значимо ($p < 0,05$), ** - статистически высокозначимо ($p < 0,01$).

В подгруппах 1А и 2В отмечена обратная корреляционная связь между уровнем ПС и степенью фиброза печени ($r = -0,45$, $p < 0,05$) и прямая связь

значения АТ при стимуляции коллагеном и степени фиброза печени ($r=0,49$, $p<0,05$). Это факт демонстрирует наличие связи тромбофильного фактора (дефицит протеина С) с прогрессированием фиброза при ХГВ и указывает на нарушение синтеза витамин К–зависимого белка – протеина С гепатоцитами. Отсутствие различий в системе тромбоцитоспецифических регуляторных пептидов и агрегации тромбоцитов в зависимости от степени активности ХВГ соответствует данным, полученным G. Papatheodoridis G.V. (2003) и A. Chrobot A., Adamska I. (2003). Количественное исследование агрегации тромбоцитов позволило выявить возрастающую агрегационную способность тромбоцитов (табл. 9). В большей степени это касается статистически значимого ($p<0,01$) во всех подгруппах по сравнению с группой контроля повышения агрегации тромбоцитов на коллаген. Такая высокая чувствительность тромбоцитов именно к коллагену – основному компоненту субэндотелиальной ткани, по данным Макацария А.Д., связана с тем, что адгезия тромбоцитов к нему является начальным этапом тромбообразования.

Возрастающую агрегационную способность тромбоцитов на АДФ у пациентов 1А подгруппы ($p<0,05$) в сравнении со здоровыми лицами связываем с угнетением экто – АДФ – азы в ответ на гипергомоцистеинемию (Зубаиров Д.М., Welch G.).

Отмечено наличие корреляционной взаимосвязи между значениями показателей ГЦ и ПС ($r=-0,051$, $p<0,01$), ГЦ и АТ на АДФ ($r=0,44$, $p<0,01$), ГЦ и АТ на коллаген ($r=0,64$, $p<0,01$), ПС и АТ на АДФ ($r=-0,44$, $p<0,01$), ПС и АТ на коллаген ($r=-0,56$, $p<0,01$), ПС и длительность кровотечения ($r=0,29$, $p<0,01$), что свидетельствует о патогенетической взаимосвязи гипергомоцистеинемии с уровнем тромбоцитоспецифического регуляторного пептида и агрегацией тромбоцитов.

Полученные данные согласуются с данными литературы. Известно, что гомоцистеин в плазме крови достаточно быстро окисляется с формированием активных форм кислорода, к которым относятся супероксид радикал, гидроксильный радикал и перекись водорода. Формирование гидроксильного радикала запускает перекисное окисление липидов, как в мембране эндотелиальных клеток, так и в циркулирующих липопротеинах. Окисленные формы липопротеинов способствуют активации тромбоцитов (Макацария А.Д., Бицадзе А.Д., 2003).

Нами проведен анализ связей вышеизложенных показателей гемостаза и параметров ТМК у больных исследуемых групп, в результате которого установлена прямая умеренная зависимость между величиной гомоцистеина и показателем ВИР ($r=-0,32$, $p<0,05$), уровнем гомоцистеина и показателем А ($r=-0,40$, $p<0,01$), что свидетельствует о взаимосвязи нарушений в системе регуляторных пептидов, уровне гомоцистеина и параметров наполнения ЛЖ.

Таким образом, увеличение уровня гомоцистеина приводит к снижению антитромботических свойств протеина С, повышению агрегации тромбоцитов. Все это на фоне сниженной ЧСС может способствовать замедлению локального кровотока, расстройствам микроциркуляции и метаболизма кардиомиоцитов. При этом электрокардиографически

отмечаются нарушения конечной части желудочкового комплекса в виде нарушений процессов реполяризации, при сцинтиграфии – очаговое или диффузное включение ^{99m}Tc -пирофосфата в миокард, признаки диастолической дисфункции при анализе результатов доплерограммы.

С учетом того, что такие общие дополнительные признаки миокардита (критерии NYHA, 1973) как повышение температуры, слабость, быстрая утомляемость могут являться проявлением астено-вегетативного синдрома при хроническом вирусном гепатите, а лабораторные (увеличение в сыворотке крови содержания α_2 - и γ -глобулинов, повышение уровня сиаловой кислоты, появление СРБ, повышение СОЭ) могут быть расценены как признаки мезенхимально-воспалительной реакции при гепатите, при постановке диагноза поражения миокарда при ХВГ считаем целесообразным использовать термин кардиомиопатия (Takeda N., 1996; Novicov Iul, 1996; Matsumori A., 2000). Диагностика поражения миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом должна основываться на специфичных методах исследования. Снижение сократительной способности миокарда у больного с кардиальным синдромом, изменение параметров, характеризующих геометрию левого желудочка, а также признаки диастолической дисфункции даже без изменения систолических показателей при эходопплерокардиографии, свидетельствуют о вовлечении в патологический процесс миокарда. У пациентов с артериальной гипертензией целесообразно исключить патологию почек. Высокой чувствительностью в отношении поражения миокарда обладает метод ОЭКТ с ^{99m}Tc -пирофосфатом. При выявлении диффузного характера включения фосфатных комплексов технеция средней и высокой интенсивности, проводится исследование крови на тропонин Т и ОЭКТ с «мечеными лейкоцитами». Отчетливое накопление меченных аутолейкоцитов в проекции сердца и повышение уровня тропонина Т в сыворотке крови свидетельствует о воспалительном процессе в миокарде. Исходя, из результатов полученных обследований следует, что поражение миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом усугубляется при сочетании с описторхозной инвазией, приобретая более выраженный характер.

ВЫВОДЫ

1. При хроническом вирусном гепатите в сочетании с хроническим описторхозом в патологический процесс вовлекается сердечно-сосудистая система. При этом у 13,4 % пациентов на первый план выходят признаки поражения миокарда.
2. У 28 (28,9%) больных хроническим вирусным гепатитом вне зависимости от наличия описторхозной инвазии выявлены патологические типы геометрии левого желудочка. Они статистически значимо чаще встречаются у лиц, инфицированных вирусом гепатита С ($p < 0,05$) и пациентов с артериальной гипертензией ($p < 0,01$).
3. В 26,2% случаев при ХГС и 21,4% при ХГВ при доплерографии трансмитрального потока обнаруживается нарушение расслабления левого

желудочка, регистрируясь статистически значимо чаще у пациентов с сопутствующей описторхозной инвазией ($p < 0,05$). Степень выраженности диастолической дисфункции зависит от наличия вируса гепатита С ($p < 0,01$).

4. У 38,9% больных ХГС и 50,0% лиц с ХГВ отмечено накопление ^{99m}Tc -пирофосфата в миокарде. При сопутствующей описторхозной инвазии чаще выявляются очаговые ($p < 0,01$) слабой интенсивности включения РФП ($p < 0,01$) с преимущественной аккумуляцией в межжелудочковой перегородке ($p < 0,05$), что подчеркивает вклад данного паразитоза в поражение кардиомиоцитов.

5. Вторичный иммунодефицит у больных хроническим вирусным гепатитом, вне зависимости от наличия инвазии, характеризуется снижением числа CD3, CD4, уменьшением продукции ФНО α , угнетением супрессорной активности Т – лимфоцитов, увеличением ЦИК. Установлена обратная зависимость между уровнем ЦИК и величиной максимальной скорости трансмитрального кровотока в период быстрого наполнения (Е) при ХГВ ($r = -0,99$, $p < 0,000$) и слабая корреляция при ХГС ($r = -0,28$, $p < 0,05$). В группе ХГВ как с хроническим описторхозом, так и без него выявлена обратная связь между СД20 и СД8 с показателем пиковой скорости трансмитрального кровотока в период быстрого наполнения (Е) ($r = -0,83$, $p < 0,01$ и $r = -0,79$, $p < 0,05$), прямая корреляция значения СД4 и временем изоволюметрического наполнения (ВИР) ($r = 0,82$, $p < 0,01$). В 1А подгруппе с ростом уровня СД8 растет значение величины пиковой скорости потока позднего диастолического наполнения (А) ($r = 0,39$, $p < 0,05$). Данный факт подчеркивает значительный вклад влияния указанных изменений на параметры активного расслабления левого желудочка.

6. У пациентов с ХВГ в сравнении со здоровыми лицами имеет место существенное повышение уровня гомоцистеина, сопровождающееся достоверным снижением активности протеина С, значимым увеличением агрегации тромбоцитов. Наличие связи между уровнем протеина С и степенью фиброза печени ($r = -0,45$, $p < 0,05$), а также значения агрегации тромбоцитов при стимуляции коллагеном и степенью фиброза печени ($r = 0,49$, $p < 0,05$) демонстрирует наличие общности дефицита протеина С с прогрессированием фиброза при ХВГ. Зависимость между величиной гомоцистеина и показателем ВИР ($r = -0,32$, $p < 0,05$), уровнем гомоцистеина и показателем пиковой скорости потока позднего диастолического наполнения (А) ($r = -0,40$, $p < 0,01$) расценивается как общность нарушений в системе регуляторных пептидов, уровня гомоцистеина и параметров наполнения левого желудочка.

Практические рекомендации

1. Для раннего выявления поражения миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом необходимо осуществлять клинико-инструментальный мониторинг сердечных функций на всем протяжении заболевания с проведением электрокардиографии, эходоплерокардиографии.

2. Для оценки поражения миокарда у пациентов с хроническим вирусным гепатитом целесообразно определение в сыворотке крови уровня тропонина Т и проведение сцинтиграфии миокарда.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кищук, И.П. Состояние системы гемостаза у больных хроническими вирусными гепатитами с поражением миокарда [Текст] / Кищук И.П., Белобородова Э.И., Тюкалова Л.И. и др. // Материалы IX Российской конференции «Гепатология сегодня» (Москва, 22-24 марта 2004г.) / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.- 2004. - №1. – Приложение №22. – Том XIV. – С.15.
2. Белобородова, Э.И. Особенности течения хронических вирусных гепатитов при сочетании с хроническим описторхозом [Текст] / Белобородова Э.И., Рачковский М.И., Шаловой Е.В., Белобородова Е.В., Бурковская В.А., Внущинская М.А., Савченко И.В., Рузаева Л.Е., Кищук И.П. и др. // Клиническая медицина. – 2004. - №8. – С.48-51.
3. Белобородова, Э.И. Метаболические аспекты прогнозирования исходов хронических вирусных гепатитов [Текст] / Белобородова Э.И., Савченко И.В., Белобородова Е.В., Рачковский М.И., Бурковская В.А., Абдрашитов Р.Ф., Кищук И.П. и др. // Клиническая медицина. – 2005. - №2. – С.53-56.
4. Белобородова, Э.И. Прогнозирование исходов хронических вирусных гепатитов [Текст] / Белобородова Э.И., Савченко И.В., Белобородова Е.В., Дунаева Л.Е., Абдрашитов Р.Ф., Кищук И.П. и др. // Международная научная конференция «Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на Севере» (Сургут, 11 ноября 2004г.) – С.92-94.
5. Кищук, И.П. Роль гомоцистеина в поражении миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом [Текст] / Кищук И.П., Белобородова Э.И., Тюкалова Л.И. и др. // Материалы IX Российской конференции «Гепатология сегодня» (Москва, 25-28 октября 2004г.) / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.- 2004. - №5. – Приложение №23. – Том XIV. – С.81.
6. Кищук, И.П. Изменения в системе гемостаза и поражение миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом [Текст] / Кищук И.П., Абдрашитов Р.Ф., Челнов В.Г. и др. // «Актуальные вопросы фармакотерапии и хирургического лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы»: Сборник статей / Под ред. Ю.Б. Лишманова. – ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН. - 2004. – С.26-27.
7. Кищук, И.П. Гомоцистеин и поражение почек при хронических вирусных гепатитах [Текст] / Кищук И.П., Белобородова Э.И., Тюкалова Л.И. и др. // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2005.-№19. – С.167.
8. Кищук, И.П. Сцинтиграфическая диагностика поражения миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом [Текст] / Кищук И.П., Белобородова Э.И., Тюкалова Л.И. и др. // Материалы XIII Российской гастроэнтерологической конференции (Москва, 22-24 октября 2007г.) / Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.- 2007. - №5. – Приложение №23. – Том XIV. – С.81.
9. Кищук, И.П. Радионуклидные методы и тропонин Т в диагностике повреждений миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом в сочетании с хроническим описторхозом [Текст] / Кищук И.П., Белобородова Э.И., Тюкалова Л.И. и др. // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2007.-№21. – С.148.
10. Кищук, И.П. Состояние диастолической функции левого желудочка у больных хроническим вирусным гепатитом в сочетании с хроническим описторхозом

[Текст] / Кищук И.П., Белобородова Э.И., Тюкалова Л.И. и др. // Сибирский журнал гастроэнтерологии и гепатологии. – 2007.-№21. – С.51-53.

11. Белобородова, Е.В. Современные аспекты течения хронических вирусных гепатитов [Текст] / Белобородова Е.В., Белобородова Э.И., Гибадулина И.О., Рачковский М.И., Колачева Т.П., Останко В.Л., Сеничева Ю.И., Алексеева А.С., Кищук И.П. и др.// Тезисы II Российско-Германской конференции форума Коха – Мечникова: «Туберкулез, СПИД, вирусные гепатиты, проблема безопасности крови и менеджмент в здравоохранении» (Томск, 9-12 сентября 2007 г.) – С.136.
12. Белобородова, Е.В. Современные аспекты течения хронических вирусных гепатитов [Текст] / Белобородова Е.В., Белобородова Э.И., Гибадулина И.О., Рачковский М.И., Колачева Т.П., Останко В.Л., Сеничева Ю.И., Алексеева А.С., Кищук И.П. и др.// Журнал Коха-Мечникова. – 2008. - №1. – С.56-57.

Список сокращений

$A, A_i, E, E_i, E/A, E_i/A_i$ – максимальная скорость трансмитрального кровотока и интеграл линейной скорости потока в период предсердной систолы и быстрого наполнения, отношение этих показателей соответственно

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АДФ – аденозинфосфат

АПМ – адаптационно-приспособительные механизмы

ВИР – время изоволюмической релаксации

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ГЦ – гомоцистеин

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДД – диастолическая дисфункция

ДФ – диастолическая функция

Ен – нормализованная максимальная скорость раннего наполнения

КДД – конечное диастолическое давление

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КСО – конечный систолический объем

КСР – конечный систолический размер

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ММЛЖ и ИММЛЖ – масса и индекс массы миокарда левого желудочка

ОТС – относительная толщина стенки

ОЭКТ – однофотонная эмиссионная

компьютерная томография

ПЖ – правый желудочек

ПС – протеин С

ПТИ – протромбиновый индекс

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РФП – радиофармпрепарат

СА – спонтанная агрегация

САД – систолическое артериальное давление

CD3 – зрелые Т-лимфоциты

CD4 – Т-лимфоциты хелперного фенотипа

CD8 – Т- лимфоциты супрессорного типа

CD20 – В - лимфоциты

СФ – систолическая функция

ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки

ТМК – трансмитральный кровоток

^{99m}Tc -ПФ – ^{99m}Tc - пирофосфат

ФВ – фракция выброса

ФНО α – фактор некроза опухоли альфа

ФПН – фракция предсердного наполнения

ХВГ – хронический вирусный гепатит

ХГВ – хронический гепатит В

ХГС – хронический гепатит С

ХО – хронический описторхоз

ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ - эхокардиодопплерография