



Ю.Ю. Рябоконт

## ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕПАТИТ С З ПОЗАПЕЧІНКОВИМИ ПРОЯВАМИ

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, позапечінкові прояви, варіабельність ритму серця.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, внепеченочные проявления, вариабельность ритма сердца.

**Key words:** chronic hepatitis C, extrahepatic signs, heart rate variability.

Показано, що у хворих на хронічний гепатит С за наявності позапечінкових проявів спостерігається зниження показників функціонального стану вегетативної нервової системи з розвитком вегетативного дисбалансу в бік симпатикотонії, порівняно з пацієнтами без позапечінкових уражень.

Показано, що у больових хроническим гепатитом С с наличием внепеченочных проявлений наблюдается снижение показателей функционального состояния вегетативной нервной системы с развитием вегетативного дисбаланса в сторону симпатикотонии, по сравнению с пациентами без внепеченочных проявлений заболевания.

In patients with chronic hepatitis C which is combined with extrahepatic manifestations we detect decrease of parameters of the functional state of vegetative nervous system, with the development of vegetative imbalance toward the sympathicotonia as compared with the patients without extrahepatic manifestations.

За останні роки стало відомо, що HCV-інфекції належить особлива роль у розвитку позапечінкових (ПП) уражень. Це стосується як високої частоти цих проявів, так і особливостей їх спектра [1,2]. У ряді випадків ПП-ознаки є першими проявами HCV-інфекції, в інших розвиваються через кілька років після виявлення збудника [3]. ПП-прояви хронічного гепатиту С (ХГС) досить різноманітні, проте серед них умовно виділяють доведені й імовірні [4,5]. Доведено роль HCV як провідного етіологічного чинника в розвитку змішаної криоглобулінемії (КГЕ) та зумовленого нею КГЕ-синдрому, в тому числі КГЕ-нефриту. Для таких ПП проявів, як гематологічні (В-клітинна неходжкінська лімфома, імунна тромбоцитопенія), ендокринологічні (гіпер- і гіпотиреоз, цукровий діабет 2 типу), шкірні (червоний плоский лишай, вузлова еритема, пізня шкірна порфірія), ураження слинних залоз і очей (синдром Шегрена, виразки рогової), є докази ролі HCV як одного з етіологічних чинників [6,7]. ПП-прояви хронічної HCV-інфекції можуть виявлятися як латентно, так і у вигляді яскравих клінічних симптомів або навіть самостійних захворювань, домінуючи в клінічній симптоматиці, а в ряді випадків визначати прогноз захворювання [4,5].

Вважається, що в розвитку ПП-проявів основне значення мають імунні реакції, що виникають у відповідь на реплікацію HCV не лише в печінці, але й поза нею [8–10]. Відповідно до сучасних даних, рівень і характер інфекційного процесу залежить як від особливостей антигенів вірусу, так і від кооперації всіх захисних механізмів макроорганізму. Інфекційні захворювання є стрес-факторами для організму й викликають зміни нейроендокринного гомеостазу, аналогічні загальному адаптаційному синдрому. При цьому, стан компенсаторно-приспосувальних механізмів, зокрема функціональний стан вегетативної нервової системи, відіграє важливе значення в перебігу захворювання [11].

Зміни нейровегетативної регуляції при захворюваннях визначають характер адаптивних реакцій, від яких залежить тяжкість перебігу й результат захворювання.

### МЕТА РОБОТИ

Визначити особливості зміни показників функціонального стану вегетативної нервової системи у хворих на хронічний гепатит С за наявності позапечінкових проявів.

### ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням в гепатологічному центрі Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні перебували 125 хворих на ХГС віком від 22 до 65 років, середній вік склав  $41,6 \pm 1,3$  років. У дослідження залучені 68 чоловіків і 57 жінок. Всі пацієнти включені в дослідження за інформованої згодою. Хворим проведено клініко-біохімічні, вірусологічні дослідження, визначення в сироватці крові вмісту криоглобулінів спектрофотометричним методом.

Залежно від наявності ПП-проявів, хворі на ХГС розподілені на групи: I група – 95 пацієнтів з ПП ознаками захворювання, II група – 30 хворих без цих проявів (група порівняння).

Для оцінки функціонального стану вегетативної нервової системи використовували метод комп'ютерної кардіоінтервалометрії із застосуванням електрокардіографічної діагностичної системи CardioLab 2000. Програма реєстрації, зберігання, аналізу та інтерпретації параметрів серцевого ритму CardioLab-2000 працює в середовищі операційної системи Windows 98 і дозволяє здійснювати детальний статистичний і спектральний аналіз характеристик ВРС відповідно до протоколу Робочої групи Європейського товариства кардіології й Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології [12]. Аналізували тимчасові та спектральні характеристики варіабельності ритму серця (ВРС). Тимчасові показники: sdRR, мс – серед-



ноквадратична девіація R-R інтервалів; rMSSD, мс – корінь квадратний із середнього значення суми квадратів різниць між сусідніми R-R інтервалами; pNN50, % – відсоток сусідніх R-R інтервалів, що відрізняються один від одного більш ніж на 50 мс; HRVTi – трикутний індекс ВРС – є відношення висоти розподілу R-R інтервалів у точці max до ширини підстави. Спектральні параметри: Total power, мс<sup>2</sup> – дисперсія R-R інтервалів на всьому сегменті 0,000–0,400 Гц; VLF, мс<sup>2</sup> – потужність у діапазоні дуже низьких частот 0,003–0,040 Гц; LF, мс<sup>2</sup> – потужність у діапазоні низьких частот 0,040–0,150 Гц; HF, мс<sup>2</sup> – потужність у діапазоні високих частот 0,150–0,400 Гц; LF norm, HF norm, % – відносні показники, що відображають внесок кожного спектрального компонента в спектр нейрогуморальної регуляції; LF/HF – індекс вегетативного балансу. Контрольну групу склали 40 здорових людей.

Отримані дані опрацьовано методом варіаційної статистики. При порівнянні середніх величин незалежних вибірок використовували критерій Манна-Уїтні.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведених досліджень серед хворих I групи виявлені такі ПП прояви ХГС: у всіх пацієнтів мали місце лабораторні ознаки КГЕ з рівнем кріокриту в середньому  $3,1 \pm 0,2$  опт.од., клінічні ознаки КГЕ-синдрому з формуванням повної тріади Мельцера виявляли у 22 (23,2%) хворих, наявність HCV-асоційованого геморагічного КГЕ-ваускуліту – у 13 (13,7%), ураження нирок – у 6 (6,3%) пацієнтів. Крім ПП проявів, що чітко асоціюються з КГЕ, у хворих I групи відзначено також наявність тиреопатії (29–30,5%), сухого синдрому (8–8,4%), цукрового діабету 2 типу (8–8,4%), червоного плоского лишая (5–5,3%), синдрому Рейно (2–2,1%), В-клітинної неходжкінської лімфоми (2–2,1%), вузлової еритеми (1–1,1%). У пацієнтів II групи (група порівняння) не було клініко-лабораторних ознак ПП-проявів.

Аналіз параметрів ВРС у хворих на ХГС обох груп показав зниження ( $p < 0,05–0,01$ ) усіх тимчасових показників, порівняно зі здоровими людьми контрольної групи. Проте порівняння цих параметрів у хворих на ХГС, залежно від наявності ПП проявів захворювання, показало зниження ( $p < 0,05$ ) у хворих I групи 2 тимчасових показників, що відображають сумарну потужність ВРС: sdRR та HRVTi, порівняно з пацієнтами II групи (табл. 1).

Таблиця 1

Тимчасові показники ВРС у хворих на ХГС з наявністю ПП-проявів (M±m)

Параметри	Здорові люди (n=40)	Хворі на ХГС	
		I група (n=95)	II група (n=30)
sdRR, мс	53,48±1,54	36,32±1,48 * ..	41,46±1,67 *
rMSSD, мс	46,31±1,89	28,72±1,29 *	29,11±1,36 *
pNN50, %	23,88±1,61	7,57±0,92 *	8,91±1,02 *
HRVTi	11,98±0,38	8,58±0,20 * ..	9,85±3,56 *

Примітки: \* – різниця достовірна порівняно зі здоровими людьми; \*\* – порівняно з хворими на ХГС II групи.

Порівняння спектральних параметрів ВРС у хворих на ХГС дало змогу зареєструвати у пацієнтів з наявністю ПП проявів (I група) порівняно з хворими II групи зниження ( $p < 0,01$ ) загальної потужності спектра ВРС, потужності спектра дуже низьких частот (VLF), що характеризує вплив гуморальних систем на функціональний стан ВНС, потужності коливань ритму серця в спектрі низькочастотних коливань (LF), що відображає зменшення симпатичних впливів на серце. Крім того, у пацієнтів з ПП-проявами хронічної HCV-інфекції відзначено наявність вегетативного дисбалансу в бік симпатикотонії, про що свідчить підвищений ( $p < 0,05$ ), порівняно зі здоровими людьми, індекс вегетативного балансу LF/HF (табл. 2).

Таблиця 2

Спектральні показники ВРС хворих на ХГС з наявністю ПП-проявів (M±m)

Показник	Здорові люди (n=40)	Хворі на ХГС	
		I група (n=95)	II група (n=30)
Total power, мс <sup>2</sup>	2984,77±167,14	1226,06±98,16 * ..	1885,29±164,4 *
VLF, мс <sup>2</sup>	851,58±65,71	596,75±51,02 * ..	780,23±62,64
LF, мс <sup>2</sup>	866,54±54,13	442,96±39,31 * ..	573,01±46,18 *
LF norm, %	47,2±2,2	58,7±1,8 *	57,5±4,1 *
HF, мс <sup>2</sup>	1055,68±78,81	345,76±31,12 *	430,73±48,54 *
HF norm, %	52,7±2,2	41,5±1,7 *	42,5±3,5 *
LF/HF	1,46±0,15	2,09±0,20 *	1,91±0,28

Примітки: \* – різниця вірогідна порівняно зі здоровими людьми ( $p < 0,01$ ); \*\* – порівняно з хворими II групи ( $p < 0,01$ ).

На відміну від пацієнтів I групи, у хворих на ХГС без ПП-проявів захворювання показник потужності спектра дуже низьких частот (VLF) статистично не відрізнявся ( $p > 0,05$ ) від аналогічного показника здорових людей, що свідчить про відсутність змін гуморальних впливів на функціональний стан ВНС у цих хворих. Крім того, незважаючи на тенденцію до симпатикотонії, у хворих на ХГС без ПП-проявів індекс вегетативного балансу також статистично не відрізнявся від показників здорових осіб (табл. 2).

Виявлені у пацієнтів з наявністю ПП-ознак хронічної HCV-інфекції зміни в показниках вегетативного гомеостазу, що характеризують пригнічення функціональної активності ВНС та наявність вегетативного дисбалансу, свідчать про негативний вплив цих ознак на перебіг ХГС. Дані спеціалізованої літератури [13,14] демонструють, що зрушення вегетативного балансу в бік симпатикотонії на фоні зниження показників ВРС свідчать про збільшення активності патологічного процесу. Відповідно до сучасних даних, ВРС розглядається як ступінь запасів енергії регуляторних систем організму, їхньої стійкості до екстремальних факторів, балансу в галузях регуляції, якості забезпечення цими системами захисних і компенсаторно-приспосувальних процесів, ресурсів для видужання при хворобах і ризику катастрофічних порушень здоров'я [11].

**ВИСНОВКИ**

1. За наявності у хворих на ХГС позапечінкових проявів функціональний стан вегетативної нервової системи характеризується найнижчими показниками загальної потужності вегетативної регуляції, потужності спектрів гуморальних і симпатичних впливів, порівняно з пацієнтами без ПП-уражень.

2. Зниження функціонального стану ВНС у хворих з позапечінковими проявами хронічної HCV-інфекції поєднується з розвитком вегетативного дисбалансу в бік симпатикотонії.

2. Зміни вегетативного гомеостазу у хворих на ХГС відіграють певну клініко-патогенетичну роль у розвитку ПП-проявів захворювання.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. *Stefanova-Petrova D.V.* Chronic hepatitis C virus infection: prevalence of extrahepatic manifestations and association with cryoglobulinemia in Bulgarian patients / *D.V. Stefanova-Petrova* // *J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 13. – P. 6518–6528.
2. *Игнатова Т.М.* Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / *Т.М. Игнатова, З.Г. Апросина, В.В. Серов* // *Рос. Мед. Журн.* – 2001. – №2. – С. 13–18.
3. *Крель П.Е.* Внепеченочная локализация вируса гепатита С: особенности клинических проявлений и прогностическая значимость / *П.Е. Крель, О.Д. Цинзерлинг* // *Терапевтический архив.* – 2009. – №11. – С. 63–68.
4. *Saadoun D.* Htpatitis C-associated mixed cryoglobulinaemia: a crossroad between autoimmunity and lymphoproliferation / *D. Saadoun, D.A. Laudau, L.H. Calabrese* // *Reumatology.* – 2007. – Vol. 46. – P. 1234–1242.
5. *Sterling R.K.* Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus / *R.K. Sterling, S. Bralow* // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2006. – Vol. 8. – P. 53–59.
6. *Ramos-Casals M.* Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection / *M. Ramos-Casals, J. Trejo, M. Garcia-Carrasco* // *Rheumatology.* – 2003. – Vol. 42. – P. 818–828.
7. *Sene D.* Hepatitis C virus-associated extrahepatic manifestations: a review / *D. Sene, N. Limal, P. Cacoub* // *Met. Brain Disease.* – 2004. – Vol. 19. – P. 357–381.
8. *Agnello V.* Extrahepatic disease manifestations og HCV infection: some current issues / *V. Agnello, F. De Rosa* // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 341–352.
9. *Crovatto M.* Peripheral blood neutrophils from HCV-infected patients are sites of replication of the virus / *M. Crovatto, F. Zorat, E. Pussini* // *Haematologica.* – 2000. – Vol. 85 (4). – P. 356–361.
10. *Guida M.* Hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders / *M. Guida, G. Delia, S. Benvestito* // *Leukemia.* – 2002. – Vol. 10. – P. 2–10.
11. Heart rate variability. Standard of measurement, physiological and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology // *Europ. Heart J.* – 1996. – Vol. 17. – P. 354–381.
12. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / Под ред. *А.М. Вейна.* – М., 2000. – 524 с.
13. *Мікулець Л.В.* Особливості порушень вегетативного гомеостазу у хворих на ревматоїдний артрит / *Л.В. Мікулець, Н.М. Малкович* // *Патологія.* – 2010. – №3. – С. 107–109.
14. *Inazumi T.* Changes in autonomic nervous activity prior to spontaneous coronary spasm in patients with variant angina / *T. Inazumi, H. Shimizu, T. Mine* // *Jpn. Circ. J.* – 2000. – Vol. 64. – P. 197–201.

**Відомості про автора:**

Рябокоть Ю.Ю., к. мед. н., асистент каф. госпітальної педіатрії та дитячих інфекційних хвороб ЗДМУ.

**Адреса для листування:**

Рябокоть Юрій Юрійович. 69035, м. Запоріжжя, пр-т Маяковського, 26, ЗДМУ, курс дитячих інфекційних хвороб.  
Тел.: (061) 224 34 21.