



Ю.Ю. Рябоконт

## ДИНАМІКА ЗМІН СПЕКТРАЛЬНИХ ПАРАМЕТРІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ХВОРИХ З ПОЗАПЕЧІНКОВИМИ ПРОЯВАМИ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С НА ФОНІ ЛІКУВАННЯ L-АРГІНІНОМ

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** хронічний гепатит С, варіабельність серцевого ритму, L-аргінін.

**Ключевые слова:** хронический гепатит С, вариабельность ритма сердца, L-аргинин.

**Key words:** chronic hepatitis C, heart rate variability, L-arginine.

Показано, що додаткове включення L-аргінину в комплексне патогенетичне лікування хворих з позапечінковими проявами хронічного гепатиту С сприяє відновленню вегетативного балансу за рахунок зменшення симпатикотонії, що поєднується зі зниженням виразності цитолітичного синдрому.

Показано, что дополнительное включение L-аргинина в комплексное патогенетическое лечение больных с внепеченочными проявлениями хронического гепатита С способствует восстановлению вегетативного баланса за счет уменьшения симпатикотонии, что сочетается со снижением выраженности цитолитического синдрома.

It was shown that the additional inclusion of L-arginine in the complex pathogenetic treatment of patients with extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C infection contributes to the restoration of autonomic balance by reducing the sympathetic, combined with decreased expression of cytolytic syndrome.

Актуальність хронічної HCV-інфекції зумовлена значною розповсюдженістю, великим відсотком хронізації з подальшим ризиком формування цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, а також системністю уражень з розвитком позапечінкових (ПП) проявів [1]. Вважають, що в прогресуванні хронічної HCV-інфекції та розвитку ПП-проявів основне значення мають імунні реакції, що виникають у відповідь на реплікацію HCV не лише в печінці, але й поза нею [2,3]. 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 і викликають зміни нейроендокринного гомеостазу, аналогічні загальному адаптаційному синдрому. При цьому стан компенсаторно-приспосувальних механізмів, зокрема функціональний стан вегетативної нервової системи (ВНС), відіграє важливе значення в перебігу захворювання [4].

На сьогодні в патогенетичному лікуванні хворих з патологією печінки актуальним є застосування засобів на основі природних метаболічних сполук, зокрема L-аргінину, якому властивий широкий спектр впливів. Шлях L-аргінін-NO відіграє головну роль у підтримці нормальної функції ендотелію [5], міокарда [6], запальної відповіді [7], апоптозу [8], захисті від вільнорадикального ураження [9] тощо. Крім того, в сучасних дослідженнях існують докази важливої нейромодуючої дії шляху L-аргінін – NO – циклічний гуанозинмонофосфат. Цей шлях відіграє нейромодуючу роль у функціонуванні ВНС, зокрема призводить до збільшення вагусного впливу та пригнічення симпатичного компонента [10,11]. У попередніх дослідженнях [12] показано, що у хворих на хронічну HCV-інфекцію з наявністю ПП-проявів спостерігають зниження показників функціонального стану ВНС з розвитком вегетативного

дисбалансу в бік симпатикотонії, порівняно з пацієнтами без системних уражень. Зазначене дозволило обґрунтувати доцільність корекції порушень вегетативного гомеостазу у таких хворих шляхом додаткового призначення до базисного лікування L-аргінину.

### МЕТА РОБОТИ

Проаналізувати динаміку змін спектральних параметрів варіабельності ритму серця у хворих з позапечінковими проявами хронічної HCV-інфекції на фоні лікування L-аргініном.

### ПАЦІЄНТИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Під спостереженням у гепатологічному центрі Запорізької обласної інфекційної клінічної лікарні перебували 84 хворих на ХГС віком від 28 до 65 років, середній вік –  $41,4 \pm 1,3$  років. Чоловіків – 49, жінок – 35. Усі пацієнти залучені в дослідження за інформованою згодою. Хворим проведено клініко-біохімічні, вірусологічні дослідження, визначено вміст криоглобулінів у сироватці крові спектрофотометричним методом. Усі хворі мали ПП-прояви хронічної HCV-інфекції. Залежно від лікування хворі розділені на групи: I – 38 пацієнтів, які додатково до базисної патогенетичної терапії отримали курс лікування L-аргініном по 100 мл щоденно внутрішньовенно протягом 7–10 днів, потім пероральний прийом L-аргінину по 5 мл 4 рази на день протягом 2 тижнів; II – 46 пацієнтів, яких лікували лише базисними засобами.

Для оцінки функціонального стану ВНС використовували метод комп'ютерної кардіоінтервалометрії із застосуванням електрокардіографічної діагностичної системи CardioLab 2000 відповідно до протоколу Робочої групи Європейського товариства кардіології й Північноамериканського товариства кардіостимуляції та електрофізіології [4]. Аналізували спектральні характеристики варіабельності ритму серця (ВРС): Total power,  $\text{m}^2$  – 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 0,04–0,15 Гц; HF, мс<sup>2</sup> – потужність у діапазоні високих частот 0,15–0,40 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 осіб.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з використанням сформованої бази даних обстежених пацієнтів і здорових осіб у програмі «STATISTICA® for Windows 6.0».

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі хворі на хронічну HCV-інфекцію, залучені в дослідження, мали ознаки ПП-уражень. Ознаки змішаної криоглобулінемії (КГЕ) у всіх хворих визначали за наявністю змішаних криоглобулінів у сироватці крові, їх вміст у середньому склав 3,1±0,3 опт. од., що в більшості випадків поєднувалось з клінічними проявами КГЕ-синдрому: помірна та виражена слабкість – у 61 (72,6%), артралгії з переважним залученням у процес крупних суглобів – у 45 (53,6%), міальгії – у 11 (13,1%), формування повної триади Мельтцера – у 20 (23,8%), наявність HCV-асоційованого геморагічного КГЕ-васкуліту – у 12 (14,3%), ураження нирок у рамках КГЕ-синдрому – у 6 (7,1%) пацієнтів. Крім того, у окремих пацієнтів ПП-прояви, що чітко асоціюються зі змішаною КГЕ, поєднувались з іншими ознаками ПП-уражень: HCV-асоційованою тиреопатією (28 – 33,3%), сухим синдромом (7 – 8,3%), цукровим діабетом 2 типу (7 – 8,3%), червоним плоским лишаям (5 – 5,9%), синдромом Рейно (2 – 2,4%), периферичною поліневропатією (3 – 3,4%), В-клітинною неходжкінською лімфомою (2 – 2,4%), вузловою еритемою (2 – 2,4%).

У хворих з наявністю клініко-лабораторних ПП-проявів ХГС до початку лікування відзначено зниження 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 (LF) та високочастотних (HF) коливань, порівняно зі здоровими людьми. Крім того, у пацієнтів з ПП-проявами хронічної HCV-інфекції зафіксовано наявність вегетативного дисбалансу в бік симпатикотонії, про що свідчить підвищений, порівняно зі здоровими людьми, індекс вегетативного балансу LF/HF. Вегетативний дисбаланс підтверджує також збільшення показника частки симпатичних впливів (LF norm) та зниження показника частки парасимпатичних впливів (HF norm) у загальному спектрі вегетативної регуляції (табл. 1).

Порівняльний аналіз спектральних показників ВРС у хворих з ПП-проявами ХГС після проведеного комплексного патогенетичного лікування показав, що додаткове призначення L-аргініну сприяло зменшенню ознак вегетативного дисбалансу. Так, на момент завершення курсу патогенетичного лікування у пацієнтів I групи індекс вегетативного балансу був нижче (p<0,01), ніж у хворих II

Таблиця 1

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

Показник	Здорові люди (n=40)	Хворі на ХГС (n=84)
Total power, мс <sup>2</sup>	2984,77±167,14	1089,06±101,16 *
VLF, мс <sup>2</sup>	851,58±65,71	436,76±49,92 *
LF, мс <sup>2</sup>	866,54±54,13	422,46±37,87 *
LF norm, %	47,2±2,2	68,7±1,7 *
HF, мс <sup>2</sup>	1055,68±78,81	188,76±31,12 *
HF norm, %	52,7±2,2	31,5±1,9 *
LF/HF	1,46±0,15	2,79±0,22 *

Примітка: \* – різниця вірогідна порівняно зі здоровими людьми (p<0,01).

групи. Про зменшення симпатикотонії після комплексного лікування із застосуванням L-аргініну, порівняно з пацієнтами після базисного лікування, свідчить також більша потужність спектра високочастотних коливань (p<0,05), а також вищий (p<0,01) показник частки парасимпатичних впливів і нижчий (p<0,01) показник частки симпатичних впливів у загальному спектрі вегетативної регуляції (табл. 2).

Таблиця 2

#### Порівняння спектральних показників ВРС хворих на ХГС з наявністю ПП-проявів залежно від проведеного лікування (M±m)

Показник	Хворі після лікування L-аргініном (n=38)	Хворі після базисного лікування (n=46)
Total power, мс <sup>2</sup>	1208,66±111,11	1120,98±135,5
VLF, мс <sup>2</sup>	494,41±56,91	443,26±40,66
LF, мс <sup>2</sup>	398,19±36,67	467,94±34,14
LF norm, %	57,6±2,9 *	67,9±2,4
HF, мс <sup>2</sup>	318,45±49,84 *	187,01±40,92
HF norm, %	47,9±3,5 *	32,4±2,5
LF/HF	1,86±0,24 *	2,89±0,3

Примітка: \* – різниця вірогідна порівняно з хворими, які лікувались базисними засобами (p<0,05-0,01).

Крім покращення спектральних показників ВРС у хворих з ПП-проявами ХГС на фоні додаткового призначення L-аргініну до базисного лікування відбулось зменшення (p<0,01) виразності цитолітичного синдрому. На момент завершення лікування у пацієнтів I групи активність АлАТ у сироватці крові склала 1,31±0,17 проти 2,43±0,18 до початку лікування. На відміну від хворих на ХГС, які отримали додатково лікування L-аргініном, у пацієнтів II групи зафіксовано тільки тенденцію до зменшення активності цього ферменту (p>0,05), що на момент завершення базисного лікування склала 1,90±0,15 проти 2,30±0,17 до початку лікування. Порівняння цього показника на момент завершення терапії показало його меншу активність у пацієнтів I групи, ніж у хворих II групи (p<0,05).

Відповідно до даних сучасної медичної літератури, L-аргінін здатний впливати на нейроендокринну регуляцію, зокрема на функцію ВНС, за рахунок NO-незалежного ефекту. Він може достовірно зменшувати периферичну кардіальну гіперактивність, здатний підвищувати рівень передсердного циклічного гуанозинмонофосфату [11]. За-



стосування L-аргініну в комплексному лікуванні хворих сприяє зменшенню астено-вегетативних проявів. L-аргінін підвищує вивільнення соматотропного гормону, а отже має позитивний психотропний ефект: покращення настрою, підвищення бадьорості, зменшення симптомів депресії [13]. Відомо, що L-аргінін здатний впливати й на імунну регуляцію. Підвищення його концентрації в сироватці крові призводить до зниження концентрації маркерів запалення та вільнорадикального окислення, підвищення активності нормальних і лімфокинактивованих кілерів, збільшення продукції інтерлейкіну-2 [14]. Виявлена протягом дослідження динаміка спектральних показників ВРС у хворих на хронічну HCV-інфекцію з ПП-проявами на фоні комплексного патогенетичного лікування з включенням L-аргініну свідчить про більш виражений вплив такого лікування на відновлення вегетативного балансу й зменшення виразності цитолітичного синдрому, порівняно з хворими, які отримували лише базисне патогенетичне лікування. Відомо, що L-аргінін здатний пригнічувати процеси вільнорадикального окислення за рахунок того, що він є природним попередником NO, що збільшує печінкову оксигенацію та печінковий порталний кровотік. Завдяки здатності до стимуляції печінкового кровотоку й впливу на цитохром P450, L-аргінін сприяє збереженню та відновленню функції печінки [15,16].

#### ВИСНОВКИ

1. У хворих з наявністю позапечінкових проявів хронічного гепатиту С зміни варіабельності серцевого ритму характеризуються низькими показниками потужності всіх досліджуваних спектрів і підвищенням індексу вегетативного балансу.

2. Застосування L-аргініну в комплексному патогенетичному лікуванні хворих з позапечінковими проявами хронічної HCV-інфекції сприяє відновленню вегетативного балансу за рахунок зменшення симпатикотонії, що поєднується зі зниженням виразності цитолітичного синдрому.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Игнатова Т.М.* Внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / *Т.М. Игнатова, З.Г. Анросина, В.В. Серов* // Рос. Мед. Журн. – 2001. – №2. – С. 13–18.
2. *Agnello V.* Extrahepatic disease manifestations of HCV infection: some current issues / *V. Agnello, F. De Rosa* // *J. Hepatol.* – 2004. – Vol. 40. – P. 341–352.
3. *Guida M.* Hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders / *M. Guida, G. Delia, S. Benvenuto* // *Leukemia.* – 2002. – Vol. 10. – P. 2–10.
4. 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.
5. *Umans J.G.* Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure / *Umans J.G., Levi R.* // *Ann. Rev. Physiol.* – 1995. – Vol. 57. – P. 771–790.
6. *Morikawa E.* L-arginine infusion promotes nitric oxide-dependent vasodilatation increases regional cerebral blood flow, and reduces infarction volume in the rat / *Morikawa E., Moskowitz M.A., Huang Z.* // *Stroke.* – 1994. – Vol. 25. – P. 429–435.
7. *Lyons C.R.* The role of nitric oxide in inflammation / *Lyons C.R.* // *Adv.* – 1995. – Vol. 60. – P. 323–371.
8. *Brune B.* The role of nitric oxide in cell injury / *Brune B., Messmer U.K., Sandau K.* // *Toxicol. Lett.* – 1995. – Vol. 82-83. – P. 233-237.
9. *Wink D.A.* Nitric oxide protects against cellular damage by reactive oxygen species / *Wink D.A., Cook J. A., Pacelli R.* // *Toxicol. Lett.* – 1995. – Vol. 82–83. – P. 221–226.
10. *Трецинская М.А.* Теоретические и практические аспекты применения L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии / *М.А. Трецинская* // *Укр. мед. часопис.* – 2011. – №5. – С. 97–109.
11. *Lee C.* L-arginine supplementation reduces cardiac noradrenergic neurotransmission in spontaneously hypertensive rats / *Lee C., Li D., Channon K., Paterson D.J.* // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2009. – Vol. 47. – P. 149–155.
12. *Рябокоть Ю.Ю.* Показники функціонального стану вегетативної нервової системи у хворих на хронічний гепатит С з позапечінковими проявами / *Ю.Ю. Рябокоть* // *Запорожский медицинский журнал.* – 2011. – №6. – С. 48–50.
13. *Brown-Borg H.M.* Growth hormone administration to long-living dwarf mice alters multiple components of the anti-oxidative defense system / *H.M. Brown-Borg, S.G. Rakoczy* // *Mech. Ageing. Dev.* – 2003. – Vol. 124. – P. 1013–1024.
14. *West S.G.* Oral L-arginine improves hemodynamic responses to stress and reduces plasma homocysteine in hypercholesterolemic men / *S.G. West, A. Likos-Krick, P. Brown* // *J. Nutr.* – 2005. – Vol. 135. – P. 212–217.
15. *Ijaz S.* The effect of consecutively larger doses of L-arginine on hepatic microcirculation and tissue oxygenation in hepatic steatosis / *S. Ijaz, M.C. Winslet, A.M. Seifalian* // *Microvascular Research.* – 2009. – Vol. 78. – P. 206–211.
16. *Leung T.M.* Endothelial nitric oxide synthase is a critical factor in experimental liver fibrosis / *T.M. Leung* // *Int. J. Exp. Pathol.* – 2008. – Vol. 89. – P. 241–250.

#### 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) 214 95 20.

Поступила в редакцію 20.02.2012 г.