

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ЧИТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

На правах рукописи



ПЕШКОВА СВЕТЛАНА ВАЛЕРЬЕВНА

**КАРДИОГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С
ВИРУСНЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ
ЦИРРОТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ**

14.01.04 – внутренние болезни

**ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:
д.м.н., доцент М.В. Чистякова**

ЧИТА – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	3
ГЛАВА 1. Обзор литературы	
1.1. Роль вирусов гепатита и формирование сердечно-сосудистых расстройств.....	11
1.2. Цирротическая кардиомиопатия.....	16
1.3. Кардиогемодинамические расстройства у больных вирусным циррозом печени.....	23
1.4. Структурные изменения системы воротной вены и диагностика портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени.....	26
1.5. Влияние портальной гипертензии на кардиогемодинамику.....	40
ГЛАВА 2. Материалы и методы исследования	
2.1. Критерии включения и дизайн исследования.....	46
2.2. Методы исследования.....	47
2.3. Статистическая обработка.....	61
ГЛАВА 3. Результаты собственных исследований	
3.1. Клиническая характеристика больных вирусным циррозом печени.....	62
3.2. Некоторые особенности портального кровотока у больных вирусным циррозом печени.....	69
3.3. Кардиогемодинамические расстройства у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока.....	74
3.4. Особенности деформации миокарда левого желудочка у пациентов с вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока.....	88
3.5. Особенности нарушения ритма и вариабельности ритма сердца у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока.....	94
3.6. Прогнозирование развития цирротической кардиомиопатии у больных вирусным циррозом печени.....	109
ГЛАВА 4. Полученные результаты и их обсуждение	119
Выводы	134
Практические рекомендации	136
Перспективы дальнейшей разработки темы	137
Список сокращений	138
Список литературы	141

Введение

Хронические диффузные заболевания печени, в том числе вирусные гепатиты и циррозы имеют широкую распространенность среди населения всего земного шара. По данным ВОЗ вирусным гепатитом В и С инфицированы 325 млн. человек во всем мире, и ежегодно от него умирает 1,4 млн. человек. По уровню смертности данная инфекционная болезнь стоит на втором месте после туберкулеза, а число людей, инфицированных гепатитом, в 9 раз превышает число ВИЧ-инфицированных [88, 124]. По данным Роспотребнадзора за 2019 год в Забайкальском крае на учете с хроническим вирусным гепатитом В состоит 540 человек на каждые 100 тысяч населения и 1170 – с гепатитом С [88, 124]. Исследования последнего десятилетия показали, что при инфекции ХВГ наблюдаются аутоиммунные синдромы широкого спектра (в том числе поражение сердца) которые могут приобретать ведущее значение в клинической картине, определять прогноз и лечение [113]. Эти данные позволили ученым обсуждать возможность развития кардиомиопатии в исходе миокардита, а также этиологическую роль вирусов гепатита в развитии цирротической кардиомиопатии (ЦКМ) [113].

Впервые описание нарушений функции сердца у больных циррозом было сделано в 1953 году, авторы установили у некоторых больных алкогольным циррозом печени увеличение сердечного выброса в покое и низкое периферическое сосудистое сопротивление [90, 113]. В 2005 году было принято определение цирротической кардиомиопатии, основными проявлениями которой являются гипертрофия миокарда левого желудочка, расширение полости левого предсердия, нарушение диастолической, а затем и систолической функций и электролитные нарушения [6, 88, 90, 113]. А также известно, что ухудшению течения цирротической кардиомиопатии способствует трансплантация печени, что в итоге нередко приводит к развитию левожелудочковой сердечной

недостаточности и летальному исходу [113]. Исследований по изучению кардиогемодинамики у больных циррозом печени вирусной этиологии немного [6, 33, 41, 44]. Между тем известно, что еще на стадии вирусного гепатита происходит повреждение кардиомиоцитов, капилляров вирусами, причем важную роль в развитии васкулита ученые отводят именно активации вирусами иммунного ответа [62]. Патогенез цирротической кардиомиопатии очень сложен и порою невозможно отследить какие-то определенные звенья, влияющие на её развитие, так как они тесно взаимодействуют между собой [6, 33, 41, 44].

На сегодняшний день одним из направлений в ультразвуковой диагностике является совершенствование методов исследования портального кровотока при заболеваниях печени [45]. Единичные работы посвящены изучению и клинической оценке гепатолиенального кровотока при портальной гипертензии, в том числе у пациентов вирусным циррозом печени [45, 82]. В некоторых работах установлены особенности ремоделирования сердца у больных ЦП в зависимости от типов портального кровотока, но эти исследования немногочисленны и противоречивы [42, 43, 44, 45, 44, 57]. Поэтому изучить показатели портального кровотока у больных ВЦП, а также влияние данных параметров на гемодинамику сердца является важной задачей для того чтобы своевременно начать лечение и предупредить осложнения в том числе развитие ЦКМ.

В 2005 году были названы основные и дополнительные критерии цирротической кардиомиопатии [6, 49, 62, 112, 114, 168, 185]. Наличие одного основного и одного или более дополнительных признаков позволяет судить о том, что у пациента ЦКМ [6, 49, 114]. В практике, при работе с больными ВЦП данных критериев недостаточно, поэтому одной из важных задач является разработка алгоритмов ранней диагностики цирротической кардиомиопатии.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время немногочисленные исследования ремоделирования портального кровотока и влияние его на сердце с формированием цирротической кардиомиопатии не позволяют составить однозначные представления о поражении сердца у больных циррозом печени вирусной этиологии. В связи с этим становится актуальным проведение

исследования, которое позволило бы в комплексе рассмотреть клинические особенности цирротической кардиомиопатии и механизмы формирования её у пациентов с ВЦП в зависимости от типов портального кровотока, а также прогнозировать развитие ЦКМ.

Степень разработанности темы

Существенный вклад в изучение изменений сердечно-сосудистой системы при циррозе печени внесли ряд отечественных и зарубежных учёных. Изучению портальной гипертензии и патофизиологическим механизмам её возникновения, мультиорганным гемодинамическим нарушениям посвящены работы Гарбузенко Д.В. (2014); Касьянова Т.Р. и Левитан Б.Н. они изучали типы портального кровотока, состояние левых и правых камер сердца, эндотелиальную дисфункцию у больных циррозами печени алкогольной и смешанной этиологии (2016). Тухбатуллин М.Г. и соавт. внесли существенный вклад в изучение гемодинамических расстройств в системе воротной вены при циррозах печени (2014). Бабак О.Я., Мамаев С.Н., Конышева А.А. (2016), Odilson S. (2018), Belay T. (2013), Wiese S. (2014), Ouechtati W. (2018) посвятили свои работы изучению патогенеза развития цирротической кардиомиопатии. Диагностику портальной гипертензии с помощью различных методик описывают труды Berzigotti A. (2017), Trenker C. (2018), Gao L. (2010). Гепатопульмональный синдром у больных циррозами печени изучали Karen M. (2019), Raevens S. (2015). В работах Чистяковой М.В. и соавт. (2015), Радаевой Е.В. (2014), Морозовой Е.И., Плотниковой Е.Ю. и соавт. (2013), Калачевой Т.П. (2016), Møller S., (2010), Ruiz-del-Arbol L. (2013) описаны основные кардиогемодинамические изменения при цирротической кардиомиопатии, а также особенности вегетативного статуса, формирование легочной гипертензии и гепатопульмонального синдрома у больных циррозами печени в т.ч. вирусной этиологии. Между тем имеющиеся исследования не позволяют установить чёткие критерии гемодинамических расстройств, а также механизмы поражения сердца у больных вирусным циррозом печени.

Цель исследования

Определить особенности кардиогемодинамических нарушений у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока, тяжести течения заболевания и разработать критерии прогнозирования развития цирротической кардиомиопатии.

Задачи исследования

1. Изучить гемодинамику гепатолиенального кровообращения у пациентов вирусным циррозом печени в зависимости от тяжести заболевания и выраженности портальной гипертензии.
2. Установить закономерности изменений кардиогемодинамических параметров у больных вирусным циррозом печени с учетом типов портального кровотока и тяжести течения заболевания.
3. Изучить частоту и характер сердечных аритмий, состояние вегетативной регуляции сердечной деятельности у пациентов вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока и тяжести заболевания.
4. Определить прогностические критерии развития цирротической кардиомиопатии у данной категории больных.

Научная новизна

Впервые у больных циррозом печени вирусной этиологии изучены закономерности кардиогемодинамических нарушений в зависимости от типов портального кровотока.

У пациентов ВЦП происходит ремоделирование гепатолиенального кровотока: при гиперкинетическом типе увеличиваются показатели линейной скорости потока в селезеночной и печеночной венах; при промежуточном типе также повышается скорость в селезеночной и печеночной артериях; при псевдонормокинетическом типе снижается скорость потока в венах гепатолиенального кровотока и увеличивается в печеночной артерии; степень

изменения данных показателей находится в зависимости от тяжести клинического течения заболевания и выраженности портальной гипертензии.

Впервые автором установлено, что у пациентов с вирусным циррозом печени отмечаются нарушения морфофункциональных показателей миокарда, при этом наиболее выраженные изменения выявлены у больных с промежуточным и псевдонормокинетическим типами портального кровотока ВЦП класса В и С по классификации Чайлд-Пью.

При вирусном циррозе печени класса В и С Чайлд-Пью выявлена скрытая миокардиальная дисфункция левого желудочка в группах с промежуточным и псевдонормокинетическим типами портального кровотока.

У больных вирусным циррозом печени выявлены желудочковые и наджелудочковые сердечные аритмии и снижение вариабельности ритма сердца, чаще всего нарушения диагностированы при с псевдонормокинетическом типе портального кровотока, а также у пациентов ВЦП класса С по Чайлд-Пью.

Между показателями гепатолиенального кровотока, вегетативными нарушениями и морфо-функциональными параметрами сердца выявлены корреляционные взаимосвязи, которые указывают на вероятную патогенетическую роль выявленных расстройств в формировании сердечно-сосудистых изменений. Разработаны диагностические критерии прогнозирования развития цирротической кардиомиопатии у больных вирусным циррозом печени.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные позволяют расширить представление о формировании сердечно-сосудистых нарушений у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока и тяжести течения заболевания.

В результате проведенного исследования показана необходимость комплексного обследования пациентов с ВЦП, включающего изучение параметров гепатолиенального кровотока, показателей холтеровского мониторирования ЭКГ, а также эхокардиографическое исследование с изучением деформации миокарда для ранней диагностики цирротической кардиомиопатии.

В многофакторной регрессионной модели определены прогностические критерии раннего развития цирротической кардиомиопатии у больных ВЦП.

Методология и методы исследования.

Использовались клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ВЦП происходит перестройка гемодинамики воротной системы печени, характеризующаяся формированием трех типов портального кровотока: гиперкинетического 37,6%, промежуточного 27,2 % и псевдонормокинетического 35,2%. Выраженность нарушений гепатолиенального кровотока находится в прямолинейной зависимости от тяжести клинического течения заболевания и выраженности портальной гипертензии.
2. У больных ВЦП выявлены нарушения кардиогемодинамических параметров, характеризующиеся увеличением массы миокарда левого желудочка, объема предсердий и желудочков, повышением давления в легочной артерии, наличием скрытой миокардиальной дисфункции, а также диагностированы сердечные аритмии (37%), снижение variability ритма сердца (92%), удлинение интервала QT (22%); наибольшие изменения зарегистрированы у больных с псевдонормокинетическим типом портального кровотока, в терминальной стадии печеночного процесса.
3. У пациентов с ВЦП ранними предикторами развития цирротической кардиомиопатии являются: увеличение временного показателя LH/HF и продолжительности интервала QTd, снижение pNN50 и скорости потока в воротной вене, дилатация селезеночной вены.

Личный вклад соискателя

Соискатель лично проводил отбор пациентов с исследуемой патологией, осмотр больных по органам и системам органов, собирал жалобы и анамнез, самостоятельно выполнял и интерпретировал следующие исследования: ЭКГ, ЭхоКГ с оценкой деформации миокарда, ХМЭКГ, КВТ по Эвингу, ВРС до и после пробы с активным ортостазом, ЭКГ с измерением длительности интервала QT. Статистическая обработка данных исследования проведена лично соискателем.

Внедрение результатов в практику

Основные положения, вытекающие из проведенных исследований, внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» на кафедре функциональной и ультразвуковой диагностики, кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии и лечебно-диагностическую практику гепатологического отделения ГУЗ «Краевая инфекционная больница» г. Читы, кардиологического отделения ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Читы».

Достоверность результатов работы.

Достоверность диссертационного исследования подтверждают достаточная выборка больных, широкий спектр проведенных лабораторных, инструментальных, клинических исследований. Анализ, обработка полученных данных проведены автором.

Апробация результатов

Результаты исследования представлены на V съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2017), I съезде терапевтов Дальневосточного федерального округа (Владивосток, 2017), VI съезде терапевтов Забайкальского края (Чита, 2018), Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы функциональной и ультразвуковой диагностики» (Екатеринбург, 2018), Научной студенческой конференции «Клинический

случай» (Нижний Новгород, 2018), XII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2018» (Москва, 2018), XVII межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Медицина завтрашнего дня» (Чита, 2018).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 3 статьи в журналах рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 163 страницах машинописного текста. Состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 6 подглав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, списка условных сокращений, списка литературы, включающего 194 источника (124 отечественных, 70 иностранных). Работа иллюстрирована 31 таблицами, 17 рисунками.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

1.1. Роль вирусов гепатита в формировании сердечно-сосудистых расстройств

Исследования последнего десятилетия показали, что при хронических вирусных гепатитах наблюдаются внепеченочные поражения (аутоиммунные синдромы широкого спектра) [8].

Рассмотрим особенности внепеченочных поражений при ХВГВ.

У 10-20% больных ХВГ встречаются внепеченочные поражения (ВПП), которые включают в себя широкий спектр поражений различных органов и систем [8]. В России ведущая роль в изучении системности поражения при вирусных заболеваниях печени принадлежит исследователям клиники им. Е.М. Тареева [8]. По данным автора Т.А. Байковой «иммунные реакции, возникающие при репликации вирусов гепатита В (HBV) или С (HCV) в печени, играют важнейшую роль развитии внепеченочных поражений, а также в тканях лимфоидного и нелимфоидного происхождения». «О наличии внепеченочной локализации репликации HBV или HCV стало возможным судить после наблюдения случаев быстро развивающегося острого гепатита у пациентов с ВЦП после пересадки здоровой донорского органа» [8, стр. 106]. «Также в возникновении системных поражений особое значение имеет прямое цитопатическое действие вирусов гепатита. Зачастую внепеченочное поражение является единственным проявлением вирусной инфекции и может определять прогноз и тактику лечения заболевания» [8, стр. 106].

«Смешанная криоглобулинемия (СКГ) встречается у 3-17% больных ХГВ, может проявляться кожной пурпурой, артритами и/или артралгиями, поражением почек, синдромом Рейно» [8, стр. 107].

«Поражение почек при ХВГ протекает в 3 формах - хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, а при HBV-

ассоциированном узелковом полиартериите (УП)» [8, стр. 107]. «При ХВГ почки поражаются у 14% больных» [8]. «В клубочках выявляются депозиты различных антигенов HBV, а у части больных в ткани почки обнаруживается ДНК HBV [8]. Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) могут активировать систему комплемента и вызвать поражение клубочков путем формирования мембраноатакующих комплексов и запуска дальнейшего каскада реакций, таких как индукция протеаз, оксидативное повреждение и разрушение цитоскелета нефрона» [8, стр. 107]. Узелковый периартериит (УП) является системным заболеванием, сопровождающийся повреждением артерий среднего и мелкого калибра. Циркулирующие в крови иммунные комплексы в составе которых имеются вирусные белки, играют важную роль в патогенезе HBV-ассоциированной формы УП [8].

«Инфицирование HBV выявляется в 56,9% случаев УП [8]. Почти все случаи УП, ассоциированного с HBV, связаны с инфекцией HBV дикого типа, характеризующейся HBe-антигемией и выраженной репликацией HBV. Предполагается, что повреждение почек происходит в результате отложения вирусных ИК HBeAg-HBeAb» [8, стр. 107]. «Хроническая инфекция HBV вызывает широкий спектр внепеченочных поражений, в основе генеза которых имеют значение как иммунокомплексные реакции, так и реакции гиперчувствительности замедленного типа» [8, стр. 107].

Особенности внепеченочных поражений при ХВГС. По данным различных исследований «у 40-74% пациентов, инфицированных HCV, может быть хотя бы одно ВПП за время течения болезни» [8, стр. 107]. Чаще всего при инфекции HCV внепеченочные симптомы являются первыми проявлениями болезни, тогда как у ряда пациентов нет явных признаков поражения печени. Иммунокомплексный характер внепеченочных поражений при хроническом вирусном гепатите С, является характерной чертой. «Смешанная криоглобулинемия (СКГ) наблюдается у 19-56% больных» [8, стр. 107]. «Распространенность СКГ увеличивается при более продолжительной персистенции HCV в организме и чаще наблюдается у женщин на 2-3-м

десятилетия болезни. По результатам некоторых исследований показано, что длительность инфекции HCV у больных ХВГС со СКГ почти в 2 раза больше, чем у пациентов без СКГ» [8, стр. 107], «у 40% больных со СКГ выявляют признаки ЦП» [8, стр. 107]. Автор Т.А. Байкова описывает ряд особенностей патогенеза при гепатите С - «HCV имеет высокий тропизм к мононуклеарам периферической крови, которые могут служить его резервуаром и местом репликации. HCV связывается с лигандом CD81 на поверхности В-лимфоцитов через белок E2, что приводит к их активации. На первом этапе продуцируются только поликлональные криоглобулины (КГ), затем доминирующий клон В-клеток начинает продуцировать моноклональные иммуноглобулины» [8, стр. 107]. «СКГ является причиной системного васкулита с поражением сосудов мелкого и среднего калибра с возможным вовлечением в патологический процесс различных органов и систем» [8, стр. 107]. «При ХВГС васкулиты могут быть обусловлены не только СКГ, но и (со значительно меньшей частотой) - иммунными комплексами, не обладающими свойствами преципитировать на холоде, т.е. не содержащими ревматоидный фактор (РФ) класса IgM» [8, стр. 107].

«Поражение кожи в 95% случаев представлено васкулитом от пурпуры (лейкоцитокластический васкулит) и петехий на нижних конечностях до выраженных некротических язв. При биопсии кожи выявляется иммунокомплексный васкулит мелких сосудов с мононуклеарной инфильтрацией» [8, стр. 107]. «У больных ХВГС без СКГ по сравнению с больными с СКГ пурпура характеризуется меньшей распространенностью и отсутствием язвенно-некротических изменений кожи. При ХВГС часто наблюдаются миалгии в сочетании с артралгиями, кожным васкулитом. Имеются сообщения о сочетающихся с ХВГС полимиозите, дерматомиозите [8, стр. 107].

«Поражение почек, связанное с инфекцией HCV, наблюдается в 35-60% случаев. Наиболее часто встречающийся тип гломерулонефрита - мезангиокапиллярный гломерулонефрит. В почечной паренхиме экспрессируются рецепторы CD81 и SR-B1, с помощью которых HCV связывается с мембраной клетки и проникает внутрь путем эндоцитоза. Поражение почек встречается в

дебюте заболевания у 20% больных ХВГС [8, стр. 107]. При биопсии почки обнаруживаются иммунокомплексные депозиты IgG, IgM с активностью РФ и компонент С3-комплемента. Менее часто HCV вызывает фокальный сегментарный гломерулярный склероз или мембранозный, или пролиферативный гломерулонефрит [8].

«Невропатия встречается у 7-90% больных ХВГС, является в основном сенсорной и характеризуется онемением, жжением, покалыванием, ползанием «мурашек», зудом, чаще всего на руках и ногах, но возможно на других участках тела. В основном это мононевропатия, а также поражение периферической нервной системы, ассоциированное с УП, которое обычно представлено асимметричной полиневропатией с ведущими моторными нарушениями» [8, стр. 108].

«При поражении легких в патологический процесс вовлекаются сосуды легких (легочный васкулит), образуются легочные инфильтраты, могут развиваться альвеолярные кровотечения» [8, стр. 108]. Иногда наблюдается «фиброзирующий альвеолит (ФА) у больных ХВГС, в том числе с морфологическим подтверждением и обнаружением РНК HCV в ткани легкого» [8, стр. 108]. По результатам «исследований бронхоальвеолярной жидкости у больных ХВГС, выявляется повышенное содержание лимфоцитов и эозинофилов, что позволяет обсуждать пусковую роль HCV в развитии альвеолита» [8, стр. 108]. Однако по исследованиям, проведенным «в Англии частота инфекции HCV у больных ФА оказалась невысокой (1,6%) и роль HCV в его патогенезе ставится под сомнение» [8, стр. 108].

Некоторые исследователи доказали, что репликация вируса гепатита С возможна и в сердечной мышце (миокарде). Имеется ряд исследований, в которых описаны случаи хронического миокардита, развившегося на фоне инфекции HCV. Поражение миокарда, при инфекции HCV, чаще всего обусловлено рядом причин: на первом месте стоит прямое воздействие на миокард вирусами гепатита; на втором месте стоит иммуноопосредованное (непрямое) повреждение сердечной мышцы; на третьем месте - апоптоз клеток [8]. Рядом авторов

высказывается «предположение о прямом повреждающем действии на миокард core-белка HCV. Непрямой иммуноопосредованный путь повреждения миокарда осуществляется при участии В-, Т-клеток и макрофагов. Обнаруженные цепи (+) и (-) РНК HCV в ткани миокарда у больных миокардитом, дилатационной миокардиопатией и цепи (+) РНК HCV в миокарде больных гипертрофической кардиомиопатией в сочетании с инфекцией HCV, позволяют судить о возможности репликации HCV в ткани миокарда, а также оказывать влияние на реакции клеточного иммунитета, на тканевые антигены вируса и индуцированные им аутоантигены. Описана роль цитокинов (продуцируемых активированными вирусом иммунными клетками), которые путем повышения продукции оксида азота вызывают отрицательный инотропный эффект и повреждение сердечной мышцы» [8, стр. 108].

«При вирусных гепатитах имеет место поражение суставов. Артралгии и/или артриты по литературным данным встречаются у 21-74% больных ХВГС» [8, стр. 108]. Встречается несколько форм поражения суставов: «полиартрит мелких суставов, подобный ревматоидному артриту, бывает редко и имеет мягкое течение, и неэрозивный олигоартрит с вовлечением средних и крупных суставов, часто интермиттирующего течения, как правило, связанный с криоглобулинемией. Антитела к циклическому цитруллиновому пептиду обнаруживаются менее чем у 6% больных с артритом, ассоциированным с HCV, что можно использовать для дифференциальной диагностики ревматоидного артрита и поражения суставов в рамках инфекции HCV» [8, стр. 108].

«Синдром Шегрена (СШ) может встречаться в 14-77% случаев ХВГС, выявляются морфологические признаки лимфоцитарного сиалоаденита, а также поражение слезных желез (у 26- 50%)» [8, стр. 108]. «Клинически ксерофтальмия и ксеростомия протекают мягко или отсутствуют у 73,8% больных, наибольшая клиническая выраженность СШ отмечалась у больных ХГС с КГ [8]. Наличие СШ у больных с инфекцией HCV является фактором риска развития злокачественной В-клеточной лимфомы, особенно при сочетании со СКГ» [8, стр. 108].

Считается, что прямой связи между вирусным гепатитом С и заболеванием щитовидной железы (ЩЖ) нет, но однако имеются данные, что поражение ЩЖ у пациентов инфицированных вирусом гепатита С обнаруживается гораздо чаще, чем в общей популяции людей. Особенно это касается развития гипотиреоза. «Примерно у 13% больных, инфицированных HCV, выявляется гипотиреоз и у 25% обнаруживаются антитиреоидные антитела. В 30% случаев поражение ЩЖ выявляется в ходе противовирусной терапии (ПВТ). В связи с этим остается спорным вопрос, о том, является ли нарушение функции ЩЖ индуцированным HCV или нежелательным эффектом ПВТ. Возможно, ПВТ вызывает развитие нарушения функции ЩЖ de novo или обостряет существующее субклиническое поражение ЩЖ» [8, стр. 108].

Таким образом, хронический вирусный гепатит - это системное заболевание с вовлечением и поражением органов и систем человека. Способность вирусов гепатита поддерживать постоянные некрозы, а также регенерация гепатоцитов лежат в основе фиброгенеза и формирования вирусного цирроза печени, его осложнений, а также внепеченочных поражений в т.ч. сердечно-сосудистой системы с развитием цирротической кардиомиопатии.

1.2. Цирротическая кардиомиопатия

В литературе первое упоминание о кардиальной дисфункции у больных с циррозом печени (ЦП) алкогольного генеза было сделано ещё в 1953 г. Н. J. Kowalski и W. H. Abelman [6, 49, 90, 112, 169]. Ранее считалось, что дисфункция миокарда у больных с ЦП обусловлена непосредственным токсическим влиянием алкоголя на сердечную мышцу и является скрытой алкогольной кардиомиопатией [6, 49, 62, 110, 112, 114]. Длительное время ЦП не рассматривался как причина сердечной дисфункции. Толчком для исследований послужили случаи с развитием смертельных исходов в связи с острой сердечной недостаточностью у пациентов с циррозом печени, перенесших топическую трансплантацию органа, а также после наложения сосудистых шунтов [49, 112]. Позже, в проведенных

исследованиях на экспериментальных моделях и на пациентах с неалкогольным ЦП было выявлено нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) [6, 49, 62, 110, 112, 114].

По одному из определений «цирротическая кардиомиопатия (ЦКМ) - это нарушение сердечной функции, которое характеризуется угнетением контрактивной реактивности на стресс или изменениями диастолической релаксации с типичными электрофизиологическими проявлениями без какой-либо другой сердечной патологии, у больных с ЦП» [49, стр. 64]. Впервые термин «цирротическая кардиомиопатия» ввёл S.S. Lee в 1989 г. для обозначения дисфункции миокарда у больных с ЦП независимо от этиологии, а также при отсутствии ранее диагностированного заболевания сердца [49, 110, 112]. В 2005 году на Всемирном съезде гастроэнтерологов в Монреале (Канада) были впервые названы основные и дополнительные критерии диагностики ЦКМ [6, 49]. К *основным диагностическим критериям ЦКМ* относятся нарушение систолической и диастолической функции ЛЖ. *«Дополнительными критериями ЦКМ* являются: удлинение QT интервала, электромеханическая диссинхрония, гипертрофия миокарда, увеличение концентрации тропонина I, мозгового натрийуретического пептида и N-терминального фрагмента его предшественника в крови, увеличение размеров левого предсердия» [49, стр. 66]. Наличие одного основного и одного или более дополнительных позволяет судить о наличии у пациента ЦКМ [6, 49, 62, 114, 112, 168, 184].

В основе морфологии ЦКМ лежит гипертрофия кардиомиоцитов [22]. Как известно, что при гипертрофии миокарда ЛЖ (ГМЛЖ) отмечается ряд последовательных изменений, которые нарастают при прогрессировании гипертрофии. В начале, происходит утолщение стенок ЛЖ, что способствует мощному сокращению миокарда ЛЖ, однако, при дальнейшем увеличении толщины стенок ЛЖ эти приспособительные особенности уже носят не компенсаторный, а патологический характер. При ГМЛЖ коронарные сосуды не способны адекватно обеспечить увеличенную мышечную массу ЛЖ кислородом и кардиомиоциты испытывают постоянное кислородное голодание, что приводит к

склерозированию сердечной мышцы [85]. В дальнейшем в гипертрофированном миокарде отмечается снижение силы сжатий ЛЖ, увеличение продолжительности сокращения, дилатация полостей сердца, уменьшение растяжимости, это ухудшает наполнение ЛЖ и снижает коронарный резерв. ГМЛЖ опасна развитием таких осложнений как сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, развитие сердечных аритмий, нарушений мозгового кровообращения [85].

В основе патогенеза ЦКМ лежит гипердинамический тип циркуляции, а также спланхическая и периферическая артериальная вазодилатация [6, 27, 33, 44, 45, 57, 62, 90, 91, 110, 112, 114, 126, 134, 136, 137, 138, 141, 140, 148, 171, 194]. Расширение сосудов органов брюшной полости ведет к снижению сердечной преднагрузки, а перераспределение ОЦК является причиной децентрализации кровотока и гиповолемии [62, 148]. Основными компонентами являются:

- повышенный сердечный выброс (СВ);
- увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС);
- увеличенный объем циркулирующей крови (ОЦК);
- сниженное общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС);
- увеличение податливости артериальной стенки (ПАС);
- низкое артериальное давление (АД) [6, 49, 62, 166].

Изучено, что причиной гипердинамического состояния внутриорганного кровотока у больных с портальной гипертензией (ПГ) являются сосудорасширяющие вещества, поступающие через сеть портокавальных шунтов (глюкагон, простагландины, желчные кислоты, адренomedуллин), а также повышенный синтез местных вазодилататоров (NO, монооксид углерода, простациклин, эндоканнабиоиды, сульфид углерода) [62].

При ЦП активизируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), вследствие этого происходит избыточная реабсорбция воды, а также электролитов в почках, как результат этого значительно повышается внутрисосудистый объем [6, 49]. Задержка воды и электролитов, вызванная гиперфункцией системы РААС, способствует увеличению объема портального кровотока и развитию ПГ по типу «порочного круга» [6, 49]. При развитии

портальной гипертензии начинает функционировать система портокавальных анастомозов, через них наибольшая часть вазоактивных и токсических веществ минует печень и оказывается в системном кровотоке, это способствует развитию кардиодепрессивных эффектов, а также развивается дисфункция вегетативной нервной системы [62].

Значительно увеличенный ОЦК способствует повышению СВ, это ведет к развитию перегрузки миокарда [49, 62]. Маскировке кардиальной дисфункции способствует сниженная постнагрузка. К формированию заболевания сердца, в также его прогрессу и развитию различных осложнений приводят: увеличение ЧСС, ударного объема, сердечного индекса, что сопровождается клиническими проявлениями сердечной дисфункции [6, 39, 49, 90, 113, 114, 139].

Вазодилатация и внутриорганный венозный застой приводят к спланхническому полнокровию, что значительно снижает эффективный объем крови. Как известно, у пациентов с ЦП имеется артериальная гипотония, которая приводит к активации системы РААС, а также и симпатической нервной системы, избыточному высвобождению натрийуретического пептида и увеличению продукции норадреналина, эндотелина-1 [25, 62]. Резко сниженная чувствительность рецепторов сосудов на циркулирующие вазоактивные вещества выявлена у больных с портальной гипертензией [62].

Снижение эффективного ОЦК и артериальная гипотония приводят к активации волюмо- и барорецепторов вазоконстрикторных систем (симпатической и РААС), что способствует гипердинамической циркуляции, увеличивая пред- и постнагрузку на сердце [62]. В результате патологической гиперактивации волюмо- и барорецепторов снижается их ответ на вазоконстрикторы и нарушается регуляция симпатической и парасимпатической нервной системы [62]. При изучении механизмов развития вазодилатации и нарушения сократимости миокарда при ЦП выявлено, что вазодилатации способствует избыточная продукция оксида азота (NO), монооксида углерода (CO) и эндоканнабиноидов [6]. Ученые P. Vallance и S. Moncada предположили, что при ЦП эндотоксемия через цитокиновый каскад приводит к стимуляции

iNOS эндотелия сосудов, что приводит к избыточной продукции оксида азота [62]. Также доказано, влияние на спланхническую вазодилатацию простациклина через активацию системы циклического аденозинмонофосфата [6].

В основе систолической дисфункции при ЦКМ лежат нарушения в системе β -адренергических рецепторов (нарушение передачи импульса из-за дефекта и снижения их плотности) [6, 49, 90, 112, 114]. Основная роль в стимуляции кардиомиоцитов принадлежит β -адренергическим рецепторам. Связывание адреналина и норадреналина ведет к взаимодействию рецептора и стимулирующего белка Gs, что в свою очередь приводит к активации аденилатциклазы [90, 113]. Происходит синтез циклической АМФ из аденозинтрифосфата. Белок Gs участвует в активации кальциевых каналов сарколеммы кардиомиоцита, что приводит к притоку кальция в цитоплазму клетки, в результате происходит сокращение [90].

В работе Algahtani S.A. и его коллег было обнаружено, что при ЦП происходят некоторые отклонения в функционировании β -адренергических рецепторов - это снижение их плотности, уменьшение концентрации Gs-белка, снижение активности фермента аденилатциклазы, способствует снижению сократимости кардиомиоцитов [90].

Liu H. и его коллеги обнаружили, что уровень ядерного фактора каппа В при ЦП повышен и взаимосвязан с систолической и диастолической дисфункцией сердца. Доказано, что химическое ингибирование активности ядерного фактора приводит к улучшению функционирования сердца [90, 166].

Ингибирующее действие на сократимость кардиомиоцитов оказывает эндоканнабиноидная сигнальная система. Каннабиноидные рецепторы связываются с эндо- и экзогенными лигандами. На кардиомиоцитах присутствуют каннабиноидные рецепторы класса 1, с их помощью происходит блокада активности аденилатциклазы и снижается приток кальция. В здоровой печени экспрессия этих рецепторов незначительна, однако, при прогрессирующих заболеваниях печени роль системы эндоканнабиноидов значительно увеличивается [90].

Диастолической дисфункции способствует увеличение ригидности миокарда вследствие гипертрофии миокарда, фиброза и субэндотелиального отека, нарушения структуры коллагена миокарда [6, 62, 182, 190]. Доказано, что тяжесть диастолической дисфункции зависит от класса ЦП по шкале Чайлда-Пью и показателем шкалы MELD (Model for end-stage liver disease) [62]. По некоторым литературным данным описана зависимость нарушения диастолической функции от степени выраженности эндотелиальной дисфункции [41, 117, 119, 121].

Изучено, что при ЦКМ наблюдаются три вида электрофизиологических изменений: удлинение QTc интервала, электромеханическая диссинхронизация, хронотропная недостаточность [6]. Удлинение QTc интервала всегда рассматривается как предиктор развития фатальных желудочковых нарушений ритма и внезапной сердечной смерти и является одним из важных диагностических критериев ЦКМ [6]. По литературным данным удлинение интервала QT возникает у 30-60% больных ЦП и коррелирует с тяжестью ЦП, ПГ и снижает выживаемость больных [6].

Электромеханическая диссоциация характеризуется неодновременным началом механической (по интервалу QT) и электрической систолы [6].

Хронотропная недостаточность при ЦКМ, характеризуется неспособностью миокарда адекватно отвечать на стимулы повышением ЧСС [6].

У больных ЦП происходит повышение уровня биохимических показателей, таких как тропонин I, предсердного натрийуретического пептида, что в современной практике рассматривается как сывороточный маркер ЦКМ [6].

Одним из проявлений цирротической кардиомиопатии является развитие легочной гипертензии (портопульмональная гипертензия). В настоящее время, патогенез данного нарушения не конца изучен. Как утверждает ряд авторов, что портальная гипертензия у больных ВЦП способствует формированию легочной гипертензии. Для легочной гипертензии свойственно повышенное давление в легочной артерии. Чаще всего за легочную гипертензию принимаются значения давления более 25 мм рт.ст. в покое и выше 30 мм рт.ст. при физической нагрузке,

а также увеличение легочного сосудистого сопротивления >120 дин / с / см⁵ [22, 35, 36, 58, 94, 170]. Примерно у 1/5 больных ВЦП встречается портопультмональная гипертензия. Принято считать, что венозный отдел микроциркуляторного русла легких, а также внутрилегочные вены подвергаются первичным изменениям в первую очередь. Позднее изменения начинают затрагивать и артериальный отдел микроциркуляторного русла легких, присоединение структурных изменений стенки сосудов происходит значительно позднее выше перечисленных [22, 35, 36, 58, 94]. Легочная гипертензия возникает вследствие истощения компенсаторных возможностей организма, которые направлены на разгрузку воротной системы печени у больных с ЦП. На нагрузку системы легочной циркуляции в значительной степени влияет увеличенный сердечный выброс. Происходит запуск компенсаторных механизмов. Эти механизмы напрямую связаны с активацией эндотелиновых рецепторов эндотелиальных, а также гладкомышечных клеток легочных артерий, происходит увеличение секреции эндотелина-1, это позволяет поддерживать постоянное сосудистое сопротивление. При прогрессировании ЦП из-за пролиферации гладкомышечных и эндотелиальных клеток развивается перестройка сосудистого русла по типу плексогенной, тромботической, фиброзной артериопатии. Со временем просвет легочных сосудов значительно уменьшается, а давление в полости правого желудочка возрастает и кровь, поступающая из правых камер сердца, вынуждена преодолевать все большее сопротивление [62, 165].

Гепатопультмональный синдром (ГПС) определяется триадой признаков: наличие заболевания печени (острое или хроническое), артериальная гипоксемия, внутрилегочная вазодилатация [62]. Нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения является основным механизмом развития артериальной гипоксемии при ГПС [62, 151, 160, 164, 174]. При развитии ГПС происходит снижение альвеолярного кислорода менее 70 мм рт. ст. и увеличение альвеолярно-артериального градиента кислорода более 20 мм рт. ст., насыщение капиллярной крови кислородом становится $< 92\%$, происходит снижение альвеолярно-

артериального градиента по кислороду – $p(A-a)O_2 \text{ gradient} > 20$ мм рт. ст. В основе патогенеза этого синдрома лежит легочная гиперпродукция NO и монооксида углерода, дисбаланс между вазоконстрикторами и вазодилататорами. При ГПС чаще всего диагностируются следующие изменения со стороны сердца: расширение полостей правых камер сердца, а также гипертрофия стенки правого желудочка, увеличение давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления [62].

Развитию гепаторенального синдрома при ЦП способствует уменьшение почечного кровотока, снижение клубочковой фильтрации, как следствие стойкой вазоконстрикции. Основопологающими факторами развития данного синдрома является левожелудочковая дисфункция и выраженная системная вазодилатация. Повышение продукции вазопрессина происходит из-за гиперактивации системы РААС и симпатической нервной системы. Повышению реабсорбции натрия в дистальных отделах нефрона способствует вторичный гиперальдостеронизм и тубулярная гиперчувствительность. Тогда как в проксимальных канальцах и петле Генле его реабсорбция увеличивается за счет гиперактивации симпатической вегетативной нервной системы. Спазму эфферентных артериол и значительному уменьшению клубочковой фильтрации способствует повышенная выработка ангиотензина-II. В результате этого происходит снижение выделения натрия [162, 163, 168, 177, 187, 193].

Таким образом, синдром цирротической кардиомиопатии окончательно не классифицирован, нет ее четких критериев, многие механизмы поражения сердца не известны, что требует уточнения и продолжения исследований в этом направлении.

1.3. Кардиогемодинамические расстройства у больных вирусным циррозом печени

Исследований, посвященных изучению поражения сердца у больных вирусным циррозом печени немного [6, 22, 33, 44, 57, 83, 134]. Одним из факторов, влияющих на продолжительность жизни больных ВЦП, является

степень компенсаторных возможностей регуляторных систем, в основном вегетативной нервной системы (ВНС) [103]. Вегетативная дисфункция является осложнением ЦП и является одной из причин развития и прогрессирования синдромов ЦП [33, 103, 117]. Вегетативные нарушения у больных ВЦП вторичны по отношению к заболеванию печени. Происходит снижение парасимпатической и повышение симпатической активности [34, 49, 103, 117, 170]. Симптомы вегетативных нарушений в виде нарушения моторики органов пищеварительного тракта проявляются чувством раннего насыщения, тошноты, рвоты, болей в области эпигастрия [103]. Медленная перистальтика кишечника у больных ЦП способствует патологическому бактериальному росту в тонкой кишке, при этом значительно возрастает риск развития ряда осложнений, таких как: печеночная энцефалопатия и спонтанный бактериальный перитонит [103].

По данным исследования Svalay F. и соавторов при HBsAg-положительных заболеваниях печени обнаруживается дисфункция парасимпатического отдела ВНС в 85 % случаев, а симпатической в 43% [102].

Hendrickse M.T. и соавторы доказали, что у пациентов с ЦП с наличием вегетативной дисфункции 4-летняя смертность увеличивается на 30% по сравнению с 6% больных без вегетативной дисфункции [16, 17, 49, 61, 102].

В работе Морозовой Е.И. показано, что у пациентов с ВЦП в зависимости от наличия портальной гипертензии наблюдается синдром нарушения утилизации жирных кислот. При нем происходит накопление в крови неэтерифицированных жирных кислот и снижение содержания глицерола, что влияет на развитие кардиогемодинамических расстройств [69].

В другом исследовании у пациентов с ВЦП выявлены изменения, связанные с нарушением функционирования левых камер сердца. Так у больных с ВЦП при проведении ЭхоКГ отмечалось расширение продольного и поперечного размеров левого предсердия. Увеличивалась толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ, с формированием разных типов ремоделирования миокарда ЛЖ [32, 49, 113, 121, 118]. Происходит формирование гипертрофической кардиомиопатии с увеличением ММЛЖ и ИММЛЖ [33, 49, 99, 113, 118, 121,

149]. Выявлено, что изменения данных параметров коррелируют со степенью функциональной недостаточности печени по Чайлд-Пью [43].

Также актуальной проблемой является наличие нарушений диастолической функции левого и правого желудочков (ПЖ) [43]. Отмечается, что гипертрофический тип ДД ЛЖ встречается чаще, чем псевдонормокинетический и рестриктивный [43]. Наличие двух последних свидетельствует о более грубом нарушении релаксации миокарда. При проведении эхокардиографического исследования с применением тканевой доплерографии для изучения диастолической функции фиброзного кольца на уровне митрального клапана наблюдается снижение отношения скорости E'/A' на ниже-перегородочной и ниже-боковой частях фиброзного кольца, тогда как систолическая продольная функция левых и правых камер сердца была не изменена [115]. У больных ВЦП увеличивается ударный и минутный объем, скорость в выносящем отделе аорты, что свидетельствует о формировании гипердинамического типа кровообращения [32, 49, 105, 115, 118, 121]. Четкая тенденция к снижению ФВ ЛЖ прослеживается у больных в терминальной стадии печеночного процесса, т.е. с классом С по Чайлд-Пью [42]. Как отмечает ряд авторов, неспособность сердца адекватно справляться с повышенной нагрузкой объемом приводит довольно часто к субклинической систолической и диастолической левожелудочковой дисфункции [43].

По литературным данным легочная гипертензия у пациентов с ВЦП формируется в 8-12,5% случаев. Причем чаще у больных с асцитом [115, 120]. Со стороны правых камер сердца отмечается увеличение конечно-диастолического размера правого желудочка и поперечного размера правого предсердия, нарушения данных параметров имеют связь со степенью тяжести ЦП по критериям Чайлд-Пью [115]. Умеренная гипертрофия свободной стенки ПЖ, расширение нижней полой вены, выносящего тракта ПЖ и ствола легочной артерии, повышение давления в легочной артерии [115]. Более выраженные изменения со стороны правых камер сердца выявлены у больных с легочной и

портальной гипертензией [115, 116, 118]. Почти у трети больных ВЦП имеет место ДД ПЖ по гипертрофическому типу [69, 115].

В диагностике поражения сердца важную роль играют следующие методы обследования: лабораторные данные (повышение концентрации натрийуретического пептида и его предшественника, тропонина I), ЭКГ (увеличение длительности интервала QT, наличие нарушений ритма сердца), ЭхоКГ (наличие признаков гипертрофии миокарда, наличие диастолической и систолической дисфункций, диагностика легочной гипертензии), проведение холтеровского мониторирования ЭКГ (наличие нарушений ритма сердца) и исследование вегетативного статуса больного (симпатикотония) [6, 44, 49, 57, 75, 62, 90, 102, 114, 123, 136, 137, 138, 140, 156, 158, 168, 192].

Современным методом изучения систолической функции ЛЖ является спекл-трекинг эхокардиография, которая проводится при различных заболеваниях сердца. В настоящее время изменения систолической функции миокарда ЛЖ широко изучаются при ишемической болезни сердца, инфаркте миокарда ЛЖ, гипертонической болезни, сахарном диабете и т.д. [28, 113, 115, 157, 172, 178, 182, 183, 186]. Практически нет исследований по изучению данных показателей при вирусном циррозе печени у лиц молодого возраста.

Таким образом, исследований, посвященных изучению поражений сердца у больных ЦП вирусной этиологии молодого возраста, небольшое количество, следовательно, есть необходимость в более подробном изучении данной патологии.

1.4. Структурные изменения системы воротной вены и диагностика портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени

Большое количество работ, как отечественных [19, 24, 30, 48, 53, 56, 59, 70, 76, 84, 92, 104, 106, 107, 117, 122], так и зарубежных авторов [125, 126, 127, 129, 130, 131, 133, 142, 143, 144, 145, 147, 152, 154, 155, 159, 173, 170, 175, 179, 180, 181, 184, 187], посвящены изучению проявлений и диагностике портальной

гипертензии. Эхография является ценным неинвазивным диагностическим методом заболеваний печени [19, 24, 30, 128].

Для диагностики цирроза печени широкое использование получили ультразвуковые признаки двухмерного сканирования (В-режим), которые основываются на оценке ровности и четкости контуров печени, размеров долей печени, изменениях эхогенности, звукопроводимости органа, а также размеров и эхоструктуры селезенки, диаметра вен портальной системы и наличия портокавальных анастомозов [71].

На основании классификации цирроза печени по Чайлд - Пью по степени тяжести сотрудниками кафедры ультразвуковой диагностики Казанской медицинской академии были разработаны эхографические признаки цирроза печени (см. табл. 1).

Таблица 1

Эхографические признаки цирроза печени в зависимости от класса цирроза печени по Чайлд-Пью (авторы Михайлов М.К., Тухбатуллин М.Ф., 2003, [107, стр. 56])

Признаки	Группы больных		
	А	В	С
Гепатомегалия	+	++	±
Спленомегалия	+	++	+++
Структура печени неоднородна	+	++	+++
Неровные контуры печени	+	++	+++
Обрубленность сосудов печени	+	++	-
<размеров, утолщение стенок желчного пузыря	+	++	+++
Асцит	-	±	++
Гемодинамические нарушения в сосудах гепатобилиарной системы	+	++	+++

По данным М.Г. Тухбатуллина, увеличиваются размеры печени при циррозе в 55% случаев, а уменьшаются - в 15%, в 30% случаях размеры печени могут остаться в пределах нормы [107, 108]. Увеличение размеров печени наблюдается

при ультразвуковом исследовании на ранних стадиях цирроза печени, тогда как уменьшение её размеров происходит уже на поздних стадиях заболевания [107]. Увеличение размеров селезенки наблюдается у 75-85% больных ЦП. Объем селезенки при ЦП может варьировать от 75 до 220 см³ (в норме 60-90 см³). [107]. При ЦП происходит изменение структуры паренхимы печени. Начинают появляться выраженные морфологические изменения, печень становится диффузно неоднородной с большим количеством участков повышенной эхогенности. Как правило, за счет, множественных паренхиматозных очажков фиброза, также наблюдается значительное утолщение и уплотнение стенок внутрипеченочных ветвей воротной вены, появляются участки фиброза и в перипортальных зонах. Могут встречаться и участки пониженной эхогенности - это очаги регенерации печеночной ткани, а также небольшие участки еще неизменной печеночной ткани. Размеры участков неоднородности варьируют от 0,5 до 2,0 см и более. Общая эхогенность ткани печени, как правило, значительно увеличивается за счет появления множественных соединительнотканых включений, затухание ультразвукового сигнала в глубоких отделах говорит об выраженном ухудшении звукопроводимости печеночной тканью [107, 108]. Со временем печеночные контуры становятся неровными, и даже бугристыми. Это происходит за счет появления рубцовых изменений и участков активной регенерации в субкапсулярных зонах печени. Сосудистый рисунок печеночной паренхимы претерпевает значительные изменения, на периферии печени вены мелкого и среднего калибра не лоцируются, лишь могут быть видны «обрубленные» магистральные стволы печеночных вен, отмечается значительное затруднение визуализации воротной вены и её ветвей [107]. Уменьшение размеров и утолщение стенок желчного пузыря является характерным признаком ЦП. Более чем у половины пациентов с 10-летним стажем заболевания печени в брюшной полости может лоцироваться свободная жидкость [107].

Изучение гемодинамических нарушений в гепатобилиарной системе у больных циррозом печени является сложной диагностической задачей. При

проведении ультразвукового исследования печени на ранних стадиях цирроза в структуре органа практически не наблюдаются или совсем отсутствуют специфические признаки цирротических изменений печени, для этого необходимо исследовать состояние гемодинамики воротной системы печени. Это позволит более четко определиться в нарушениях, происходящих в гепатобилиарной системе [107].

Как известно, **воротная вена** является важнейшим сосудом воротной системы печени человека. Её основной ствол образуется при слиянии позади головки поджелудочной железы трех крупных венозных сосудов: селезеночной вены, а также верхней и нижней брыжеечной вен. Воротная вена, проходя в толще гепатодуоденальной связки, направляется в сторону ворот печени, занимает в ней самое глубокое расположение. В норме длина ВВ колеблется от 4 до 6 см [29, 102, 107]. Воротная вена визуализируется при сканировании в проекции эпигастрия при получении косых кранио-каудальных срезов. Ультразвуковой датчик должен быть расположен перпендикулярно правой реберной дуге и постепенно перемещен от мечевидного отростка латерально до появления изображения ворот печени и воротной вены [102, 107]. Как правило, ВВ визуализируется в виде трубчатой структуры со стенками повышенной эхогенности и анэхогенным просветом и располагается в проекции ворот печени. Устье ВВ и её проксимальный отдел визуализируются в области головки поджелудочной железы в виде так называемой «сосудистой запятой». В воротах печени ВВ делится на две долевые ветви: правую и левую. Для получения достоверных результатов измерения диаметра ВВ, а также скорости в ней необходимо проводить измерения в стандартизированных точках, так по мнению ряда авторов, это нужно делать на 20 мм от края бифуркации на долевые ветви в сторону поджелудочной железы [102, 107]. При доплерографическом исследовании в ВВ лоцируется монофазный низкоскоростной, гепатопетальный - по направлению к печени кровоток [107].

Собственная печеночная артерия вторая по значимости в гепатобилиарной системы после воротной вены. Она берет своё начало от общей

печеночной артерии, являющейся одной из ветвей чревного ствола. Собственная печеночная артерия проходит между листками печеночно-двенадцатиперстной связки спереди от ВВ и слева от желчного протока. Не доходя до ворот печени, она делится на две ветви: правую и левую. Правая ветвь является более широкой и короткой и располагается впереди ВВ, от неё отходят пузырьная артерия, которая кровоснабжает правую долю печени. Левая ветвь более узкая и длинная, она несёт кровь в левую, а также хвостатую доли печени [29, 102, 107]. При проведении ультразвукового исследования собственная печеночная артерия визуализируется в проекции ворот печени выше места деления артерии на правую и левую печеночные артерии. Эхографически артерия визуализируется как эхонегативная трубка, которая лежит спереди от ВВ. При доплерографическом исследовании её спектр характеризуется низким периферическим сопротивлением [102, 107].

Три печеночные вены: правая, средняя, левая несут кровь из системы капилляров печеночной артерии и ВВ [102]. Печеночные вены доступны для визуализации при косом поперечном сканировании (датчик должен располагаться параллельно правой реберной дуге). Ход печеночных вен прямой, диаметр их увеличивается по мере приближения к нижней полой вене. Стенка печеночных вен плохо доступна для визуализации, четко определить её получается лишь примерно в 15% случаев. Толщина и эхогенность стенок печеночных вен ниже, чем у воротной вены. Диаметр и скорость в печеночных венах обычно измеряется в месте, расположенном не более двух сантиметров от места впадения их в нижнюю полую вену [29, 102, 107]. При проведении доплерографического исследования в печеночных венах имеется гепатофугальный кровоток. Форма спектра чаще всего трех- или четырех фазная, отмечается синхронизация его с деятельностью сердца и дыхательными фазами. На доплерограмме кровотока выделяются следующие пики:

«Пик А - ретроградный, является результатом сокращения предсердий (скорость потока колеблется в диапазоне 0-38 см/сек).

Пик S - антероградный, характеризует желудочковую систолу (скорость потока колеблется в диапазоне 22-39 см/сек).

Пик D - антероградный, характеризует открытие трикуспидального клапана (скорость потока колеблется в диапазоне 13-35 см/сек).

Пик V - ретроградный, располагается между S и T пиками, непостоянный, появляется при повышении давления в правом предсердии (скорость потока колеблется в диапазоне 0-8 см/сек)» [107, стр. 58].

Основные параметры сосудов гепатобилиарной системы в норме даны в таб.2.

Таблица 2

Основные параметры сосудов гепатобилиарной системы в норме по данным Тухбатуллина М.Г. [107, стр. 56]

Сосуды	Диаметр, мм	Скорость кровотока, см/сек	Объемная скорость кровотока, мл/мин	Ri*
Воротная вена	9-13	15-30	600-1200	-
Печеночная артерия	4-6	45-80	80-352	0,7-0,75
Селезеночная вена	4-6	< или ~ 15-26	442±72	-
Печеночные вены	6-10	0-30	-	-

Примечание: *Ri — индекс резистентности (периферического сопротивления)

М.А. Васильева и соавт. обнаружили, что у больных с портальной гипертензией в 65% случаев встречаются диффузные изменения печени в виде однородного равномерного, а также повышения эхогенности паренхимы печени [107]. Ультразвуковая картина структуры печени не отличается у больных на ранних стадиях цирроза и больных хроническим вирусным гепатитом, более значимые изменения паренхимы органа происходят на поздних терминальных стадиях цирроза печени. Погибшие печеночные клетки со временем подвергается фиброзированию, происходит их замена на соединительную ткань. Доли печени уменьшаются в размерах, первоначально это происходит в правой доле и медиальном сегменте левой доли. Компенсаторное увеличение затрагивает хвостатую долю и латеральный сегмент левой доли. Постепенно контур печени

теряет четкость, он становится неровным и бугристым, капсула печени дифференцируется с трудом. Паренхима печени становится повышенной эхогенности, неоднородной по структуре за счет наличия очажков неоднородности, их размеры могут быть различными от 0,2 см до 2 см и более. Сосудистый рисунок печеночной паренхимы значительно изменяется: на периферии органа печеночные вены мелкого и среднего калибра не визуализируются, доступны для визуализации лишь «обрубленные» магистральные стволы печеночных вен. Значительно снижается визуализация ветвей воротной вены в области субсегментарных отделов [107].

Таблица 3

Эхографические признаки портальной гипертензии в зависимости от стадии тяжести цирроза печени по классификации Чайлд-Пью, разработанные автором Тухбатуллиным М.Г и соавторами [107, стр. 57]

Группы больных	А	В	С
Признаки			
> диаметра воротной вены	13-15 мм	15-18 мм	>18 мм !?
> диаметра селезеночной вены	6-8 мм	8-10 мм	>10 мм
< скорости кровотока по воротной вене	~ 15 см/сек	<15 см/сек	<10 см/сек
> скорости кровотока по селезеночной вене	~ или > 5 см/сек	15-20 см/сек	>20 см/сек
> диаметра печеночной артерии	5-6 мм	6-8 мм	8-12 мм
артериализация печени	+	++	+++
Спленомегалия	+	++	+++
Порто-кавальные анастомозы	+	++	+++
Асцит	-	±	++

По мнению М.Г. Тухбатуллина и соавт. (таб. 3) для цирроза печени, характеризующего присоединением портальной гипертензией, свойственно постепенное увеличение диаметра воротной вены, также наблюдается снижение скоростных параметров в ней. Обычно выраженное увеличение диаметра ВВ наблюдается в то время, когда развитие портосистемных коллатералей отсутствует, после их раскрытия происходит сброс крови в систему нижней поллой

вены и постепенно размер ВВ становится нормальным, а скорость кровотока в ней увеличивается. В связи с этим диагностическая значимость этого признака считается низкой. По данным ряда авторов одного диаметра ВВ считается недостаточным для диагностики синдрома портальной гипертензии, так как его размеры крайне переменчивы, и не имеется определено точное место измерения, что значительно увеличивает разброс нормальных значений [41, 67, 68, 109]. По мере того, как нарастает степень печеночного блока может снова произойти расширение просвета ВВ, а также могут расшириться ее долевые ветви [107, 108]. Существует прямая зависимость между количеством и выраженностью действующих портокавальных анастомозов с диаметром и линейной скоростью кровотока по воротной вене. При проведении ультразвукового исследования в режимах импульсной и цветовой доплерографии можно наблюдать замедление линейной скорости кровотока, а иногда и остановку кровотока, в более тяжелых случаях происходит смена направления хода кровотока на гепатофугальный (от печени) [107]. Одним из ранних признаков развития портальной гипертензии является увеличение диаметра селезеночной вены. Отсутствие изменений диаметров вен при проведении пробы с натуживанием (пробы Вальсальвы) на 80% повышает диагностическую значимость увеличения их размеров [107]. По мере нарастания степени тяжести цирроза печени увеличивается скорость кровотока в селезеночной вене, а увеличение диаметра печеночной артерии влечет за собой нарастание ПГ. Отмечается, что у пациентов с ЦП происходит увеличение скорости кровотока по печеночной артерии. При цирротической перестройке сосудистого русла доля артериальной крови в общем печеночном кровотоке увеличивается на 60-80%. Причиной этого служит снижение внутрипеченочного сопротивления из-за открытия на этом уровне артериовенозных коллатералей [107]. Спленомегалия развивается при нарастании степени тяжести ЦП и служит одним из первых признаков развития ПГ [107].

Сообщения, которые развиваются между притоками ВВ и притоками полых вен (нижней и верхней), называются портокавальными анастомозами. При нормальном давлении в воротной системе печени анастомозы закрыты и

начинают раскрываться лишь при повышении давления в ней, т.е. тогда, когда развивается ПГ. При отсутствии явных структурных изменений строения ткани печени при циррозе одним из первых признаков скрыто текущей ПГ служит визуализация при ультразвуковом исследовании портокавальных анастомозов. Количество интраабдоминальных шунтов (спленоренальных) увеличивается при утяжелении течения ЦП, затем развивается реканализация пупочной вены. Таким образом, развитию асцита способствует формирование патологического сброса крови [107]. Увеличение количества свободной жидкости в брюшной полости происходит при усугублении нарушений портального кровотока. Небольшое количество свободной жидкости может определяться в малом тазу, в латеральных карманах брюшной полости, а также слева от печени и под ее висцеральной поверхностью. При ультразвуковом исследовании лоцируется тонкая анэхогенная полоска, которая повторяет контур органа [107]. Портокавальные анастомозы могут начинать функционировать при синдроме Бадда - Киари, при венозной компрессии различными внутripеченочными опухолями, а также еще по ряду причин, поэтому выявление раскрытых портокавальных анастомозов не является патогномичным признаком ЦП [107].

По данным автора Т.С. Морозовой и соавтор. основными «серозкальными критериями ПГ являются: увеличение диаметра внепеченочного отдела ВВ более 13 мм и СВ более 9-10 мм; округление поперечного среза ВВ; отсутствие увеличения диаметра ВВ на вдохе, при пробе Вальсальвы, при физической нагрузке и после приема пищи; наличие портокавальных коллатералей; спленомегалия; асцит» [108, стр. 121]. Обнаружение и оценка кровотока по гастроэзофагеальным анастомозам, реканализованной пупочной вене, а также спонтанным спленоренальным шунтам является важнейшей задачей дуплексного сканирования при синдроме ПГ [89, 107]. При увеличении давления в системе ВВ более 10 мм рт. ст., то развиваются порто-системные коллатерали [107]. При циррозе печени ультразвуковое сканирование является очень информативным неинвазивным методом, с помощью которого можно четко лоцировать портокавальные шунты в дне желудка [107]. По определению А.К. Kurz варикозно

расширенные вены, образующие пучки сосудистых сплетений, которые находятся между селезенкой и куполом диафрагмы, имеют вид «гроздей винограда» [107].

Автор В.В. Митьков описал коллатерали как [67, 68] извитые гипоэхогенные структуры, напоминающие трубки, они малого диаметра и при ультразвуковом исследовании их стенки плохо визуализируются, что создает трудности в их обнаружении. Для расположения коллатералей характерны типичные места. Чаще всего они располагаются под нижним краем левой доли печени, а также в области ворот печени и селезенки, ложа желчного пузыря, ворот почек. У пациентов с ЦП в более тяжелых случаях течения заболевания при дуплексном сканировании можно найти реканализованную параумбиликальную вену, а зафиксированный в ней кровоток может служить очень специфичным признаком синдрома портальной гипертензии [67]. Параумбиликальную вену очень легко можно визуализировать при исследовании передней брюшной стенки линейным датчиком, а также при помощи цветного доплеровского картирования (ЦДК) [67, 107].

D. Gupta и соавт. описали в своей работе интересное наблюдение, они утверждают, что у больных с ЦП функционирование крупной параумбиликальной вены предотвращает формирование варикозного расширения вен пищевода (ВРВП), а также происходит значительное снижение риска кровотечений из расширенных вен пищевода [107]. Однако ряд других авторов считает, что это убеждение является ошибочным. Они утверждают, что абсолютно нет никакой зависимости между степенью ВРВП и функционированием параумбиликальной вены, кроме того, у больных с ее реканализацией отмечается более тяжелое течение заболевания печени и больший функциональный класс по Чайлд-Пью [107].

По мнению автора О.Ю. Шипова, эти противоречия связаны с изолированной оценкой шунтирования воротного кровотока только по одному порто-кавальному анастомозу и недооценкой гемодинамической значимости других коллатералей, визуализация которых при УЗИ бывает часто затруднена [107]. Спленомегалия и асцит являются дополнительными неспецифическими

признаками ПГ [107]. Минимальное количество жидкости в брюшной полости лучше выявляется в малом тазу, подпеченочном пространстве и в латеральных каналах в виде узкого анэхогенного пространства [57, 107].

По мнению авторов С.И. Жестовской и соавт. считается, что основные изменения портального кровотока у пациентов с ХВГ проявлялись в увеличении диаметра ВВ, СеВ [107], однако, ученый Б.И. Левитан и соавт, считают, что при ХВГ отмечается тенденция к увеличению линейной скорости кровотока по СеВ. Объемный кровоток в ВВ может оставаться в пределах нормальных значений [56]. Изменения артериального кровотока у больных ХВГ выражаются в увеличении диаметра общей печеночной артерии, селезеночной артерии, увеличении объемного кровотока по ПА, тенденции к снижению объемного кровотока по СеА [56, 107].

По данным многих исследований при ЦП происходит значительная перестройка гемодинамики в венах портальной системы. Основными доплерографическими критериями, по которым оценивается кровоток в ВВ, являются максимальная систолическая скорость, средняя линейная скорость и объемная скорость кровотока. Скорость кровотока по ВВ при ПГ может варьировать в широком диапазоне, так как зависит от приема пищи, физической нагрузки и положения тела [67, 107]. В.В. Митьков считает, что «пороговым» значением средней скорости кровотока в ВВ, свидетельствующим о наличии ПГ, является 16 см/с [67]. Напротив, F. Piscaglia не отмечает разницы значений линейного кровотока по ВВ у больных ЦП и здоровых лиц [107].

Изменения кровотока в ВВ необходимо рассматривать в соответствии с клиническим разделением пациентов с ЦП на группы по Чайлд-Пью. Однако подобное раздельное изучение параметров портального кровотока проведено в небольшом числе работ [107]. Считается, что снижение линейной скорости кровотока в ВВ зависит от степени развития портосистемных коллатералей и степени тяжести заболевания печени [107]. Некоторыми авторами выделены два типа УЗ-признаков, позволяющих обнаружить ЦП с синдромом портальной гипертензии: безусловные и условные. К безусловным признакам были отнесены:

неровность контура печени, извитой ход внутripеченочных сосудов, кровотоков в параумбиликальной вене и обратное направление воротного кровотока. Эти признаки показали высокую специфичность (100%), кроме того, они отражали прямые признаки ЦП и ПГ – процессы фиброзирования и регенерации паренхимы печени, шунтирование воротного кровотока. К условным признакам были отнесены: спленомегалия, асцит, расширение вен воротной системы, снижение скорости воротного кровотока ($V_{pv} < 15 \text{ см/с}$), повышение индекса резистентности печеночной артерии ($R_{Iha} > 0,74$), измененный кровоток в печеночных венах. Критериями формирования ЦП считается совокупность не менее трех условных УЗ-признаков [107].

О.М. Курзанцева подтверждает снижение ЛСК в ВВ в режиме ЦДК при синдроме ПГ до 15 см/с и ниже. Показатели объемной скорости кровотока (ОСК) в ВВ были различны: при реканализации пупочной вены они могли быть нормальными или увеличенными. Значительно увеличивалась ОСК в селезеночной вене, особенно при наличии ВРВП, и в верхней брыжеечной вене. При портосистемном шунтировании через коллатерали гепатофугальный кровоток наблюдался в селезеночной и воротной венах [107].

Во многих исследованиях выявлена взаимосвязь между степенью снижения скорости кровотока в ВВ и выраженностью ВРВП и желудка [107]. Было показано, что имеется положительная корреляционная взаимосвязь между величиной снижения портального кровотока и частотой желудочных кровотечений из варикозных вен [107].

Существуют разные мнения, касающиеся прогнозирования развития кровотечений из ВРВП и желудочка с помощью ультразвуковой доплерографии. Доказано, что существует высокий риск возникновения желудочного кровотечения при средней скорости кровотока в ВВ менее 7 см/с. Однако, кровотечения развивались реже у больных при портальном кровотоке свыше 10-11 см/с. Также выявлено, что гепатофугальный кровоток в *v. gastrica sinistra* более 15 см/с тесно связан с высоким риском кровотечения, и наоборот, наличие высокого гепатофугального кровотока в реканализованной пупочной вене свыше

9 см/с коррелирует с низкой вероятностью кровотечения из ВРВП и желудка [107]. Противоположное мнение имеет автор W. Vogt, и говорит о том, что при дуплексном сканировании ВВ невозможно оценить риск развития кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка [107].

Объемному кровотоку по ВВ придается большое диагностическое значение и рекомендуется измерять объемную скорость кровотока (ОСК) как важный критерий, наиболее полно отображающий изменения кровотока в воротной вене [56, 107].

Однако, другие авторы считают, что определение ОСК не дает дополнительной информации, поскольку она имеет большой разброс нормальных значений и погрешность измерения, а также малую воспроизводимость результатов [56, 107].

Допплерографическим признаком ПГ при ЦП является аномальное направление кровотока в ВВ, которое регистрируется при цветном доплеровском картировании или импульсном доплере [56, 107]. Под аномальным направлением воротного кровотока следует понимать его обратное или гепатофугальное направление (синий цвет сигнала при ЦДК и расположение спектра кровотока под изолинией при импульсном доплере).

Автор Г.И. Кунцевич считает, что значения диаметра, линейной и объемной скоростей кровотока по ВВ следует рассматривать в связи с формирующимися при ПГ портокавальными анастомозами. Диаметр селезеночной вены при ЦП увеличивается. Диагностическая ценность УЗИ в выявлении синдрома ПГ на основе измерения диаметра СеВ составляет около 88%, а воротной вены – лишь 55% [107].

Линейная скорость кровотока по СеВ при ЦП снижается, однако объемный кровоток достоверно увеличивается, что свидетельствует о перераспределении венозного кровотока в сторону селезенки [107].

В исследованиях М.Г. Тухбатулина и соавт. проводится сравнительный анализ изменений эхографической картины портальной системы в зависимости от активности процесса при ХВГ. Наиболее ранние изменения происходят в

бассейне СсВ. Уже при минимальной степени активности гепатита наблюдается увеличение диаметра селезеночной вены, а при повышении степени активности происходит дилатация вены со снижением в ней ЛСК [107].

Автор Т.Г. Раевна считает, что показатель объемного кровотока является неинформативным при оценке стадии хронизации процесса при ХВГ, а так же невысока информативность индекса резистентности, как маркера фиброза. При развитии заболевания происходит снижение максимальной скорости потока крови в ВВ до 0,09 – 0,12 м/с. Этот показатель значительно ниже при выраженном фиброзе [90, 107]. Максимальная скорость потока крови в ВВ при выраженном фиброзе печеночной ткани может и увеличиваться, что обусловлено наличием внутрипеченочного портосистемного шунтирования крови на уровне микроциркуляторного русла [107]. При циррозе печени отмечено изменение кровотока в печеночных венах. Нормальный трехфазный кровоток у таких больных регистрируется как бифазный (без ретроградного положительного пика), или монофазный (с отсутствием отдельных осцилляций, связанных с фазами сердечного цикла) [107].

До настоящего времени не существует единого мнения о характере изменения артериального кровотока при циррозе печени. По мнению ряда авторов ЦП сопровождается достоверным увеличением линейной, объемной скорости кровотока по селезеночной артерии и чревному стволу. Другие авторы выявили увеличение диаметра, извитой ход печеночной артерии и увеличение скорости кровотока в ней [107]. Также, рядом авторов отмечается тенденция к снижению линейной скорости кровотока по печеночной артерии [107]. Однако, при ЦП любой этиологии большинство авторов считают, что происходит повышение сопротивления кровотоку в сосудах печени, проявляющееся повышением индекса резистентности в печеночной артерии [107, 108, 127, 190].

Таким образом, комплексное ультразвуковое исследование печени и гепато-портального кровотока при циррозе является информативным и позволяет устанавливать различные нарушения, даже на ранних стадиях заболевания [107, 108]. Допплерографическое исследование сосудов печени позволяет отследить

динамику развития портокавальных анастомозов и прогнозировать течение цирроза печени и ПГ. Однако вопрос о диагностической значимости применения доплеровских методик при диффузных заболеваниях печени, в том числе вирусной этиологии, остается открытым и требует дальнейшего изучения.

1.5. Влияние портальной гипертензии на кардиогемодинамику

На сегодняшний день одним из важных направлений в ультразвуковой диагностике является совершенствование ультразвуковых методов исследования нарушений портального кровотока при хронических диффузных заболеваниях печени [42, 44].

В последнее время большое количество работ посвящено изучению и клинической оценке гепатолиенального кровотока при портальной гипертензии.

Так, учеными Астраханской медицинской академии при комплексном многокомпонентном исследовании венозного и артериального кровотока были выявлены разнонаправленные тенденции в портальной гемодинамике у больных ЦП. При анализе характера воротно-печеночного кровообращения на основании сопоставления показателей объемной и линейной скоростей кровотока, диаметра воротной вены, а также конгестивного, воротно-селезеночного венозного индексов и индекса артериальной перфузии печени, ими условно были выделены пять типов портальной гемодинамики [56].

Первый тип портального кровотока - нормокинетический тип – отмечался у 13% больных ЦП. У них не выявлено существенных изменений портальной гемодинамики; диаметр воротной вены, линейная и объемная скорости кровотока оставались в пределах нормальных значений. Кровоток в селезеночной вене и в общей печеночной артерии не изменялся. При клинической оценке этой группы больных установлено, что к ней относились преимущественно больные циррозом печени класса А по Чайлд-Пью в стадии компенсации; явные клинические признаки портальной гипертензии у этой категории больных отсутствовали [56].

Второй тип портального кровотока - гиперкинетический тип портальной гемодинамики с преимущественным увеличением параметров линейной скорости кровотока в ВВ. Он наблюдался у 12% больных ЦП. У данной категории пациентов было зарегистрировано увеличение параметров линейной скорости кровотока в ВВ при отсутствии или незначительном увеличении ее диаметра. К этой группе относились преимущественно больные ЦП класса А по Чайлд-Пью в стадии компенсации, однако с наличием клинико-инструментальных признаков ПГ [56].

Третий тип портального кровотока - гиперкинетический тип портальной гемодинамики с преимущественным увеличением диаметра ВВ - был зарегистрирован у 20% больных ЦП. Объемный кровоток в воротной вене возрастал, главным образом, за счет ее расширения. Линейная скорость кровотока по ВВ при этом была незначительно снижена или оставалась неизменной. К этой группе относились больные ЦП классов В и С по Чайлд-Пью, чаще в стадии декомпенсации: у большего количества пациентов имелись признаки ПГ [56].

Четвертый тип портального кровотока - гипокинетический - тип портальной гемодинамики был наиболее распространенным. Он был зарегистрирован у 40% больных ЦП. У них была значительно снижена линейная скорость кровотока в ВВ, что недостаточно компенсировалось увеличением ее диаметра, что приводило к уменьшению объемного кровотока в ВВ. В подавляющем большинстве случаев воротно-селезеночный венозный индекс при этом типе был снижен, что указывало на перераспределение кровотока в системе ВВ по направлению селезенки. К этой группе относились преимущественно больные циррозом печени классов В и С по Чайлд-Пью, чаще в стадии декомпенсации, с явными признаками ПГ [56].

Пятый тип портальной гемодинамики - псевдонормокинетический - был зарегистрирован у 15% больных ЦП. Объемный кровоток в ВВ у них был в нормальных пределах, а конгестивный индекс существенно повышен. В этой группе зарегистрировано значительное уменьшение линейной скорости кровотока в ВВ при выраженном увеличении ее диаметра. К этой группе относились

наиболее тяжелые больные, главным образом, класса С по Чайлд-Пью в стадии декомпенсации, с явными признаками ПГ [56].

Ученые Б.Н. Левитан и Т.Р. Касьянова также проводили исследование изменений левых камер сердца у больных ЦП в зависимости от типов портального кровотока. Ими были выявлены следующие закономерности: при нормокинетическом ТПК параметры сердечной гемодинамики у этой категории больных практически не отличались от параметров группы контроля, за исключением КСО ЛЖ [42, 44, 56].

При гиперкинетическом ТПК с преимущественным увеличением параметров линейной скорости кровотока (ЛСК) в ВВ у большинства пациентов со 2 ТПК, как и с 1 ТПК показатели функции левых отделов сердца незначительно отличались от нормы, а также не отмечено статистических различий между 1 и 2 ТПК [42, 44, 56].

При гиперкинетическом ТПК с преимущественным увеличением диаметра ВВ изменялись такие эхокардиографические показатели, как размеры ЛП, КДР ЛЖ, пики трансмитрального потока (А и Е/А) [42, 44, 56].

При гипокинетическом и псевдонормокинетическом средние показатели сердечной гемодинамики в группе больных с 5 ТПК имели наибольшие различия по сравнению как с 1 так и со 2 ТПК, причем достаточно значительное повышение у них средних значений были КДР ЛЖ до $57,7 \pm 3,1$ мм свидетельствовало о преобладании диастолической дисфункции ЛЖ. Средние параметры ФВ ЛЖ и КСР ЛЖ в анализируемых группах больных ЦП с различными типами ПК существенно не отличались [42, 44, 56]

Было отмечено, что во всех пяти группах больных ЦП явных признаков сердечной недостаточности выявлено не было. Однако, одышку, усиливающуюся при физической нагрузке, отмечали около 30 % пациентов, из которых у 46 % был диагностирован асцит различной степени выраженности [42].

Выше указанное деление параметров портального кровотока на различные типы демонстрирует разнонаправленность его изменений при ЦП, зависящую от стадии и степени тяжести заболевания, а также наличия признаков ПГ. Более

значительные изменения сердечной гемодинамики чаще связаны со снижением ЛСК в ВВ при увеличении ее диаметра, что наблюдается при выраженной декомпенсации печеночного процесса, что обусловлено сбросом значимого объема крови через анастомозы. Шунтирование крови в большой круг кровообращения может приводить к увеличению ОЦК, СВ, генерализованной системной вазодилатации, уменьшению системного сопротивления сосудов. Из-за неспособности сердца полностью справиться с увеличенной нагрузкой объемом у пациентов развивается левожелудочковая систоло-диастолическая дисфункция. В патогенезе гемодинамических нарушений при ЦП играют немаловажную роль эндокринные факторы, которые регулируют сосудистый тонус, а также водноэлектролитный обмен в организме, гиперальдостеронизм, участвующий в стабилизации гиперволемии [42, 44, 56].

Выявленные нарушения сердечной гемодинамики при ЦП свидетельствуют о тесной взаимосвязи их с нарушениями портального кровотока, а также в целом с патогенетическими механизмами, участвующими в развитии ЦП. Изменения со стороны левых отделов сердца проявляются в виде систоло-диастолической дисфункции ЛЖ и носят умеренный характер. Наиболее значимые изменения в работе сердца, которые можно расценивать как проявления «цирротической кардиомиопатии», наблюдались у больных ЦП с 4 и 5 ТПК [42, 44, 56, 80].

Рыхтик П.И. считает, что среди существующих критериев портальной гипертензии достоверными и информативными являются диаметр воротной и селезеночной вен, средняя скорость кровотока в ВВ и ряд индексов: селезеночный, портально-гипертензионный, спленопортальный, индекс застоя. Ученым разработан индекс ВВ и время акселерации потока в селезеночной артерии, которые являются информативными доплерографическими критериями, позволяющими достоверно диагностировать у больных ЦП портальную гипертензию. Индекс воротной вены - это показатель, который основан на взаимосвязи портальной и центральной гемодинамики. Им доказано, что при определении степени тяжести ЦП необходимо учитывать не только клиничко-лабораторные показатели по Чайлд-Пью, но и доплерографические

критерии, наиболее достоверными среди которых являются индекс воротной вены, а также время акселерации потока в селезёночной артерии и индекс застоя [100].

Кашаева М.Д. и соавторы [46] считают, что портальная гипертензия при диффузных заболеваниях печени развивается уже на стадии хронического гепатита, а степень ее выраженности зависит от активности воспалительного процесса в печени. Расширение диаметра воротной и селезеночной вен, а также увеличение площади их поперечного сечения не всегда коррелируют с уровнем портального давления. Ученые считают, что возникновение гиперкинетического типа кровотока у больных хроническим вирусным гепатитом умеренной активности с величиной давления в воротной вене от 148 до 181 мм водн. ст. расценивается как один из компенсаторных механизмов портального кровообращения. Формирование гипокинетического типа кровотока в воротной вене у больных хроническим вирусным гепатитом умеренной и высокой активности связано морфологическими изменениями печеночной паренхимы и стабильно повышенным интрасинуоидальным давлением. Таким образом, у больных хроническим вирусным гепатитом различной активности при повышении уровня портального давления снижалась скорость кровотока в воротной вене [46].

И.Н. Никушкина [76] при изучении портальной гемодинамики у больных вирусными и алкогольными гепатитами и циррозом печени показала, что у больных хроническим гепатитом в большинстве случаев выявляется нормокинетический ТПК. Гиперкинетический ТПК с преимущественным ускорением ЛСК в ВВ наблюдался в 22-33% случаев у больных с хроническим алкогольным гепатитом и гепатитом на фоне HBV-инфекции ассоциированной с алкогольной составляющей. При ЦП данный тип гемодинамики встречался в 22-28% случаев у больных с ЦП на фоне HBV-инфекции и при алкогольном ЦП. Промежуточный ТПК регистрировался у 38-63% больных с ЦП вирусной и алкогольной этиологии. Гипокинетический ТПК встречался у 45% больных с алкогольным ЦП на фоне HBV-инфекции и у 28,6% больных с алкогольным ЦП

на фоне HCV-инфекции. Псевдонормокинетический ТПК был зафиксирован у 8,6% больных алкогольным ЦП на фоне HCV-инфекции. Было выявлено, что практически при одинаковой частоте выявления хронического поражения печени вирусной и алкогольной природы на стадии хронического гепатита, в ЦП трансформируются в 2,1 раза чаще случаи хронического гепатита ассоциированного с алкогольной болезнью печени [76].

М. Bolognesi и соавторы [155] изучали кровоток печени и селезенки с помощью ультразвуковой доплерографии у больных с вирусным и алкогольным ЦП перед трансплантацией печени. Было выявлено, что масса печени больше у больных с алкогольным ЦП по сравнению с больными вирусным ЦП. Перфузия печени на грамм ткани была ниже у пациентов с алкогольным ЦП по сравнению с ВЦП. Показатели пульсации сосудов печени были выше у больных с алкогольным ЦП, чем у больных ВЦП. Степень фиброза печеночной ткани не отличалась в зависимости от этиологии ЦП [155].

Н. Did и соавторы [173] предложили использовать в качестве неинвазивной диагностики портальной гипертензии у больных ЦП косвенные эхографические признаки: асцит, диаметр ВВ $>$ или $=$ 13 мм, длина селезенки, максимальная и средняя скорости кровотока по ВВ соответственно \times 20см/сек. Количество тромбоцитов является прогностическим маркером варикозного расширения вен пищевода. Другими прогностическими факторами варикозного расширения вен пищевода могут быть: протромбиновое время, спленомегалия, класс Чайлд-Пью, билирубинемия, соотношение количества тромбоцитов/диаметра селезенки [173].

Исследований посвященных углубленной диагностике состояния печеночной гемодинамики и влияние ее на кардиогемодинамические нарушения немного, это диктует необходимость продолжения изучения данных расстройств, т.к. открывает перспективы для дифференцированного лечебного подхода.

Глава 2. Характеристика материалов и методов исследования

2.1. Критерии включения и дизайн исследования

В работе представлены результаты исследований 77 больных вирусным циррозом печени, проведенных в течение 2016-2019 гг. в НУЗ «ДКБ на ст. Чита-2 ОАО «РЖД», ГУЗ «Краевая инфекционная больница» г. Читы.

Критерии включения пациентов в исследование:

-Больные вирусным циррозом печени в исходе ХВГ В, ХВГ С, ХВГ В+С

Критерии исключения пациентов из исследования:

-Возраст старше 45 лет;

-Наличие ВИЧ-инфекции;

-Заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, гипертоническая болезнь и симптоматические гипертензии);

-Заболевания эндокринной системы (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет);

-Заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма);

-Заболевания мочевыделительной системы (гломерулонефрит, хроническая почечная недостаточность);

-Хронический алкоголизм и наркомания;

-Онкологические заболевания любой локализации;

-Беременность;

-Острые и хронические воспалительные заболевания (в стадии обострения);

-Отказ больного от проведения обследования.

2.2. Методы исследования

Общеклиническое обследование включало в себя подробный сбор анамнеза и физикальное обследование по органам и системам. Всем пациентам проводилось биохимическое исследование крови (общий и прямой билирубин, АЛТ, АСТ, альбумин, глюкоза крови, общий холестерин, креатинин, мочевины, общий белок), коагулограммы (фибриноген, тромбиновое время, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс, протромбиновое отношение).

Инструментальное исследование включало эхокардиографию (ЭхоКГ) с проведением постобработки данных в программе 2D Wall Motion Tracking, ультразвуковое исследование воротной вены и сосудов спланхического кровообращения, запись ЭКГ с проведением кардиоваскулярных тестов по Эвингу, определением variability ритма сердца до и после пробы с активным ортостазом, ЭКГ, ФГДС, тест с последовательностью чисел.

Эхокардиографическое исследование проводилось по методике Американской ассоциации эхокардиографии на аппарате Artida pro Toshiba (Япония) [14, 82, 97]. Все измерения выполнены с помощью секторного мультисекторного датчика 3S (частотный диапазон - 2,0-3,6 МГц) из стандартных позиции в определенной последовательности.

У всех пациентов произведено измерение:

- размера левого предсердия в диастолу по длинной оси и в 4-х камерной позиции (ширина и длина);
- размера правого предсердия в диастолу из 4-х камерной позиции (ширина и длина);
- размера правого и левого желудочков в диастолу;
- фракции выброса левого желудочка определялась по методике Simpson из 2-х и 4-х камерной позиций;

-толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗС) в диастолу;

-размера легочной артерии на уровне ствола (ст. ЛА), правой и левой ветвей легочной артерии;

Рассчитывались следующие параметры:

-минутный объем (МО=УО×ЧСС);

- площадь поверхности тела (ППТ= $\sqrt{\text{вес(кг)} \times \text{рост(см)}} \div 3600$);

- масса миокарда левого желудочка (0,8 x (1,04 x (МЖП + КДР + ЗСЛЖ) x 3 — КДР x 3) + 0,6);

-индекс массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ/ППТ);

За норму ИММЛЖ считались 95 г/м² для женщин и 115 г/м² для мужчин [94, 95, 96];

-конечный диастолический объем левого предсердия (КДО ЛП = $(0,85 \times A1 \times A2) / L$), где A1 и A2 площадь ЛП из четырехкамерной и двухкамерной позиции соответственно, L-длина ЛП;

-индекс левого предсердия (КДО ЛП /ППТ);

Рассчитывалась фракция выброса ЛЖ (по методу Simpson):

$V=(A1+A2) \times b+A3 \times b/2+\pi b^3/6$, где $b=L/3$, где L – длина ЛЖ: A1 – площадь ЛЖ, измеренная по короткой оси на уровне концов створок митрального клапана, A2 – площадь ЛЖ, измеренная на уровне папиллярных мышц, A3 – площадь ЛЖ, измеренная в верхушечной четырехкамерной позиции.

Согласно рекомендациям по применению ЭхоКГ у взрослых пациентов с ГЛЖ определялся морфофункциональный тип ремоделирования ЛЖ на основании параметров ОТС ЛЖ и ИММЛЖ [95, 96].

Выделены следующие типы ремоделирования миокарда ЛЖ:

- нормальная геометрия ≤ 115 г/м² (мужчины) и ≤ 95 г/м² (женщины), ОТСЛЖ $< 0,42$;

- концентрическая гипертрофия > 115 г/м² (мужчины) и > 95 г/м² (женщины), ОТСЛЖ $> 0,42$;

- эксцентрическая гипертрофия >115 г/м² (мужчины) и >95 г/м² (женщины), ОТСЛЖ $<0,42$;
- концентрическое ремоделирование ≤ 115 г/м² (мужчины) и ≤ 95 г/м² (женщины), $<0,42$ [20, 94, 96].

Исследование диастолической дисфункции в настоящее время производится согласно обновленным данным рекомендаций Американского и Европейского обществ по ЭхоКГ, принятых в 2016 году. Для оценки ДД ЛЖ используется комплексный подход, включающий анализ двумерного режима (2D) и доплерографических методов. Оценку следует начинать с анализа двумерных изображений с выявлением признаков, предрасполагающих к развитию ДД ЛЖ. Важными факторами являются такие параметры, как сердечный ритм и ФВ ЛЖ, наличие кальциноза митрального кольца, различная патология митрального клапана [154].

При стандартном доплеровском исследовании оценивается несколько показателей ДД ЛЖ по кривой трансмитрального потока:

- пик E - максимальная скорость раннего быстрого наполнения ЛЖ;
- пик A - максимальная скорость позднего предсердного наполнения ЛЖ;
- DTE - время замедления раннего диастолического наполнения, время от пика скорости E до конца E-волны (норма 160-220);
- IVRT - время изоволюметрического расслабления (норма 70-90);
- соотношение пиков E/A (норма >1).

При изучении параметров трансмитрального потока выделяют несколько типов спектра:

- нормальный тип: E/A = 1,0 – 2,0; IVRT ЛЖ = 50-60 мс; ФМН ЛЖ >170 мс;
- гипертрофический тип: E/A $< 1,0$; IVRT ЛЖ >60 мс; ФМН ЛЖ <170 мс;
- псевдонормальный тип: E/A = 1,0 – 2,0; IVRT ЛЖ <50 мс; ФМН ЛЖ $\rightarrow 0$;
- декомпенсированный тип: E/A $> 2,0$; IVRT ЛЖ < 50 мс; ФМН ЛЖ $\rightarrow 0$.

Следующим этапом оценки ДД ЛЖ являлась тканевая доплерография митрального кольца (tissue Doppler imaging – TDI), которая позволяет измерить низкие скорости движения стенок миокарда левого желудочка. TDI отражает суммарную скорость движения миокарда в каждый момент времени [4]. Эта скорость состоит из разнонаправленных составляющих, это сокращение и расслабление миокарда ЛЖ. В систолу базальные и медиальные сегменты ЛЖ двигаются внутрь полости по направлению к верхушке ЛЖ. Верхушечные сегменты тоже движутся внутрь к угловой точке, которой является геометрический центр, располагающийся между второй и третьей частями длинной оси (69% расстояния от основания до верхушки ЛЖ). Во время систолы сердце совершает ротационное движение и двигается к датчику, в диастолу же – наоборот, от датчика, причем верхушка остается относительно малоподвижной, тогда как основание активно смещается к верхушке во время систолы и опускается во время диастолы [1, 4]. Метод тканевой доплерографии является наиболее информативным при исследовании движения из апикальной 4-х камерной позиции. При исследовании скорости движения митрального кольца в режиме TDI контрольный объем устанавливается септально и латерально от фиброзного кольца митрального клапана. В норме исследуются систолическая волна s' (находится над базовой линией) и диастолические волны e' и a' (находятся ниже базовой линии).

e' - максимальная отрицательная скорость движения в раннюю диастолу;

a' - максимальная скорость движения в позднюю диастолу в момент предсердной систолы.

Для оценки диастолической функции ЛЖ анализируются следующие признаки:

- среднее $E/e'_{ср} > 14$
- септальная $e' < 7$ см/сек или латеральная $e' < 10$ см/сек;
- максимальная систолическая скорость струи трикуспидальной регургитации (TR) $> 2,8$ м/сек;
- индексированный объем левого предсердия (ИОЛП) > 34 мл/м².

Интерпретация результатов проводилась следующим образом: если имелся один признак, то диастолическая функция нормальная, при обнаружении 2 признаков – неопределенная, наличие 3-4 признаков - считается нарушением диастолической функции [96, 98].

Расчет давления в легочной артерии проводился:

-по систолической скорости трикуспидальной регургитации, мм. рт. ст

-среднее давление в легочной артерии (по АТ/ЕТ ЛА, где АТ – время ускорения потока крови в легочной артерии, а ЕТ – время выброса крови из правого желудочка).

Исследование деформации миокарда левого желудочка проведено на аппарате Artida pro Toshiba (Япония) методом двумерного серошкального В-модального изображения с помощью автоматической постобработки данных в программе 2D Wall Motion Tracking. Обеспечивалось наличие адекватного и устойчивого сигнала ЭКГ с отчетливо различимыми комплексами QRS и зубцом Р. Проводилась хорошая визуализация всех исследуемых зон интереса ЛЖ и регистрация 3 последовательных сердечных циклов во время задержки дыхания при наличии регулярного сердечного ритма. Устанавливался контур эндокард на «4, 8, 12 часах», контур эпикард устанавливался автоматически. После оптимальной визуализации зон интереса программа автоматически генерировала данные в виде кривых стрейна и таблицы с подробными региональными и глобальными значениями каждого стрейна по сегментам [2, 3, 28, 64, 111, 113, 146, 189]. Программа 2D Wall Motion Tracking (WMT) отслеживает движения стенки миокарда в 2D- режиме или отслеживание движения структур миокарда (*Speckle Tracking*). Образец изображения - это шаблон, который создается на основе изображения локализованного сегмента миокарда, содержащегося в первых кадрах. В следующих кадрах WMT находит точку миокарда (шаблон), максимально идентичную первоначальной. Далее используются данные о местоположении найденной идентичной точки в последующих кадрах, создается вектор движения. Таким образом, алгоритм, основанный на анализе движения большого количества

шаблонов, даёт возможность получить целостное представление о движении стенки миокарда. Затем, механизм повторяется вновь и начинается созданием новых шаблонов и анализ их движения в последующих кадрах до того момента, пока сердечный цикл не будет оценен полностью. WMT не использует данные доплеровского исследования, поэтому он является углонезависимым [2, 3, 150].

Проводилась оценка следующих параметров:

EDV - конечно-диастолический объем левого желудока;

ESV - конечно-систолический объем левого желудочка;

EF - фракция выброса.

Radial strain- радиальное смещение. Напряжение (%) в направлении нормальном к контуру эндокарда.

Деформация исследовалась в базальном и медиальном отделах ЛЖ в 2D режиме, в каждом отделе по шести сегментам (нижнем, заднем, латеральном, переднем, переднесептальном, септальном). В каждом отделе определяли радиальную деформацию. Верхушечные сегменты оценке не подлежали в связи с их особенностью анатомического строения (имеют треугольную форму, мышечные слои миокарда располагаются в виде петли, таким образом, отслеживание вектора деформации затруднено) [28, 113].

Как известно, существует несколько вариантов трактовки миокардиального сегментарного стрейна [28]: первый тип - это удовлетворительный стрейн, к нему также относится высокий стрейн. Второй тип - сниженный стрейн, нулевой и парадоксальный. Таким образом, в случае наличия в каком-либо сегменте сниженного, нулевого или даже парадоксального стрейна, а в других сегментах удовлетворительного или повышенного стрейна, происходит компенсирование глобальной фракции выброса за счет повышенного функционирования отдельных сегментов, в результате чего фракция выброса имеет нормальное значение, хотя в этот момент в миокарде уже идет процесс механической дисфункции [28]. В норме значения сегментарного радиального стрейна не должны быть ниже 20% [28].

В исследовании мы не акцентировали внимание на скручивании миокарда, так как скручивание имеет сильную зависимость от параметров жесткости сердечной мышцы и распространенности фиброзных изменений в ней, а также от состояния перикарда и еще многих анатомических особенностей [28, 32]. Ротация же зависит от индивидуальной ориентации мышечных волокон и является индивидуальной анатомической характеристикой каждого человека [28, 32]. Циркулярный и радиальный стрейны взаимосвязаны между собой прямой зависимостью. Радиальный стрейн является наиболее однородным во всех сегментах по сравнению с другими видами, поэтому для изучения скрытой миокардиальной дисфункции мы предпочли изучить параметры радиального стрейна.

Доказано, что стрейн высокочувствителен к потреблению кислорода миокардом, чем больше потребляется кислорода, тем выше показатели стрейна. Для практикующих врачей наибольшее значение имеет снижение показателей стрейна, так как при его снижении происходит недостаточное поступление кислорода в миокард. Систолическая миокардиальная дисфункция развивается еще задолго до того, как происходит снижение глобальной фракции выброса левого желудочка, поэтому большое прогностическое значение имеет раннее её выявление. Это позволяет как можно раньше начать лечение и имеется больше вероятности получить положительный эффект от него [28, 32].

Вариабельность ритма сердца изучали в покое и в активном ортостазе с помощью программы «Нейро-Софт» г. Иваново. Пробу проводили в тихом помещении, при комфортной температуре воздуха. Положение пациента лежа на спине в течение 10-15 минут, затем проводилась запись фоновой пробы в течение 5 минут. После проведения фоновой пробы пациент из горизонтального положения по команде быстро переходил в вертикальное положение и стоял по стойке «смирно», но без напряжения в течение 6 минут. В течение всей пробы производилась непрерывная запись ЭКГ [7, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 77, 109].

При автоматизированном анализе ВРС рассчитывались следующие параметры:

Показатели временного анализа:

RRmin, мс – значение самого короткого интервала R-R. Отражает активацию симпатической нервной системы.

R-Rmax, мс - значение самого продолжительного интервала R-R. Отражает активацию парасимпатической нервной системы.

RRNN, мс – среднее значение всех интервалов R-R в выборке. Отражает активность симпатической нервной системы и гуморальных механизмов регуляции сердечного ритма.

SDNN, мс – стандартное отклонение величин нормальных интервала R-R – интегральный показатель баланса двух частей вегетативной нервной системы.

RMSSD, мс – квадратный корень из среднего квадратов разностей величин последовательных пар интервалов N-N. Значения двух последних показателей определяются преимущественно влиянием парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

pNN50, % - доля последовательных интервалов N-N, различия между которыми превышает 50 мс.

CV, % - коэффициент вариации, рассчитывается по формуле $SDNN/RRNN \times 100\%$. Позволяет учитывать влияние ЧСС [7].

Показатели спектрального анализа:

TP, мс² - общая мощность колебаний длительности интервалов R-R-интегральный показатель, характеризующий ВРС в целом, отражает воздействие как симпатического, так и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы

VLF, мс² - мощность в диапазоне очень низких частот (0,003-0,04 Гц) – маркер церебральной симпатико-адреналовой активности.

LF, мс² - мощность в диапазоне низких частот (0,04-0,15 Гц) – маркер симпатических механизмов регуляции.

HF, mc^2 - мощность в диапазоне высоких частот (0,15-0,4 Гц) – маркер парасимпатических механизмов регуляции.

LFnorm, п.у. – относительное значение мощности волн низкой частоты, выраженное в нормализованных единицах. Отражает активность симпатических центров продолговатого мозга (кардиостимулирующего и вазоконстрикторного).

HFnorm, п.у.- относительное значение мощности волн высокой частоты, выраженное в нормализованных единицах. Отражает активность парасимпатического кардиоингибирующего центра продолговатого мозга.

LF/HF - показатель баланса симпатической и парасимпатической активности.

VLF, % - относительное значение мощности волн очень низкой частоты. Отражает активность центральных эрготропных и гуморальных метаболических механизмов регуляции сердечного ритма.

LF, % - относительное значение мощности волн низкой частоты. Отражает активность симпатических центров продолговатого мозга (кардистимулирующего и вазоконстрикторного).

HF, % - относительное значение мощности волн высокой частоты. Отражает активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга.

Проведение кардиваскулярных тестов по Эвингу с применением стандартизированных функциональных проб:

-проведение пробы с глубоким управляемым дыханием - после проведения фоновой пробы обследуемый в горизонтальном положении по команде начинает дышать глубоко и регулярно с частотой 6 раз в минуту (5 секунд вдох, 5 секунд выдох) в течение одной минуты. В течение всей пробы производится непрерывная запись ЭКГ. Используется для оценки реактивности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. В норме происходит стимуляция блуждающего нерва актами дыхания и в ответ увеличение мощности спектра в диапазоне 0,05-0,15 Гц (LF). Рассчитывается как наибольшее значение частного от отношения максимальной ЧСС к минимальной ЧСС во время каждого дыхательного цикла. В

норме дыхательный коэффициент (K_{r-r}) более 1,4. Значения в диапазоне 1,4-1,2 считаются пограничными, ниже 1,2 – патологическими [7, 12, 13, 15, 16].

-Проба Вальсальвы - обследуемый в горизонтальном положении по команде делает вдох и в течение 15-20 секунд выдыхал воздух через узкое отверстие в мундштуке, поддерживая внутрилёгочное давление на уровне 40 мм. рт. ст. по данным манометра. В течение всей пробы производится непрерывная запись ЭКГ. Используется для оценки реактивности обоих отделов ВНС. В норме после начала напряжения происходит увеличение внутригрудного давления, что вызывает снижение ЧСС и незначительный подъём АД. Затем напряжение продолжается, венозный возврат уменьшается, вызывая снижение СВ и АД при ускорении ЧСС. После расслабления происходит снижение внутригрудного давления, которое сопровождается увеличением венозного наполнения малого круга кровообращения, это приводит к дальнейшему снижению СВ, уменьшению АД и рефлекторному увеличению ЧСС. После окончания расслабления происходит повышение СВ и увеличение АД, в это время ОПСС остаётся увеличенным. Это вызывает рефлекторное урежение ЧСС и периферическую вазодилатацию, необходимую для нормализации гемодинамики.

Коэффициент Вальсальвы ($K_{\text{Вальс}}$), рассчитывается как отношение продолжительности максимального интервала R-R интервала после периода расслабления к продолжительности минимального интервала R-R во время напряжения. В норме $K_{\text{Вальс}}$ более 1,7. Значения в диапазоне 1,7-1,3 считаются пограничными, ниже 1,3 – патологическими [7, 12, 13, 15, 16, 80].

-проба с активным ортостазом (активный тилт-тест или ортостатическая проба) - пациент из горизонтального положения по команде быстро переходит в вертикальное положение и стоит по стойке «смирно», но без напряжения 6 минут. В течение всей пробы производится непрерывная запись ЭКГ. Затем по команде пациент ложится на кушетку и лежит в течение 5 минут. В конце пробы измеряется АД. Применяется для оценки реактивности обоих отделов ВНС. В норме в ответ на ортостаз происходит перераспределение значительной части ОЦК с временным застоем её в ёмкостных сосудах, что приводит к снижению

притока крови в правые отделы сердца и уменьшению СВ. Как результат - снижается АД, запускаются компенсаторные механизмы регуляции. Выделяют 4 фазы.

1 фаза - происходит учащение ЧСС в ответ на раздражение барорецепторов дуги аорты и снижение тонуса блуждающего нерва. В этот момент на ритмограмме появляется характерная «яма».

2 фаза - происходит урежение ЧСС в ответ на восстановление тонуса блуждающего нерва. На ритмограмме появляется характерный «пик».

3 фаза - происходит учащение ЧСС за счёт активизации системы РААС и выброса в кровь катехоламинов. На ритмограмме наблюдается появление низкочастотных волн LF.

4 фаза - происходит активизация РААС, что приводит к относительному повышению мощности волн очень низкой частоты (VLF%). В норме происходит снижение систолического АД < 11 , пограничным значением считается от 11 до 25, патологическим > 25 . [7, 12, 13, 15, 16, 80].

-проба с изометрическим сокращением - после измерения исходного АД пациенту предлагают сжать динамометр с усилием 30% от максимальной величины шкалы динамометра в течение 3 минут рабочей рукой. После этого повторно измеряется АД. Производится оценка прироста уровня ДАД сразу после пробы по отношению к исходному. Используется для оценки реактивности симпатического отдела вегетативной нервной системы. В норме в ответ на физическое сопротивление происходит сужение периферических сосудов и повышение АД. В норме прирост ДАД составляет более 15 мм. рт. ст., значения в диапазоне 10-15 мм. рт. ст. считаются пограничными, ниже 10 мм. рт. ст. – патологическими [7, 12, 13, 15, 16, 80].

По результатам проведенных кардиоваскулярных тестов суммировались баллы:

0-1 балл - нарушений не выявлено;

2-3 балла - умеренные нарушения;

4 и более - выраженные нарушения.

Суточное мониторирование электрокардиограммы проведено на аппарате «Нейро-Софт» (г. Иваново, Россия) в течение 20 ± 4 ч. По результатам исследования анализировался основной ритм, наличие нарушений ритма и проводимости, а также эпизодов ишемического смещения сегмента ST согласно критериям ВОЗ.

Частая суправентрикулярная экстрасистолия – общее количество суправентрикулярных экстрасистол более 1500 в сутки.

Желудочковая экстрасистолия - общее количество экстрасистол в сутки в процентном соотношении к общему числу зарегистрированных комплексов QRS: до 0,1% - единичные; от 0,1 до 1% редкие; от 1 до 10% умеренно частые; от 10 до 20% частые, более 20% очень частые [60].

Короткие эпизоды ритма фибрилляции предсердий – продолжительностью от 5 комплексов до 30 сек; длительностью от 30 сек и более – пароксизмы ритма фибрилляции предсердий.

Замедление АВ-проводимости – длительность интервала PQ от 200 до 220 мс. АВ-блокада 1 степени – длительность интервала PQ более 220 мс [60].

Исследование длительности интервала QT, QTc, дисперсии интервала QT проводилось с помощью программы «Нейро-Софт» г. Иваново. В течение 5 минут велась 12-канальная запись ЭКГ покоя. Длительность интервала QT измерялась вручную по методу E. Lepeshkin и B. Surawicz (проводилась касательная вдоль линии максимального наклона нисходящей части зубца T до пересечения с изолинией, полученная точка считается окончанием интервала QT).

Длительность QTc рассчитывалась по формуле Базетта, $QTc = QT / \sqrt{RR}$, где RR-среднее значение продолжительности межцикловых интервалов внутри кванта (8 идущих подряд комплексов QRST).

За нормальные значения интервала QTc считались 439 мс, за пограничные >440-460 мс, синдром удлиненного интервала QT >480 мс [37, 74, 79].

Дисперсией интервала QT считали разницу между максимальной и минимальной длительностью интервала QT по 12-канальной записи ЭКГ покоя [101].

Ультразвуковое исследование сосудов спланхического кровообращения проводилось на аппарате Artida pro Toshiba (Япония) конвексным датчиком с частотой 2-7,5 МГц. Основным условием являлось измерение показателей в покое и натощак на выдохе. Так как при физической нагрузке происходит расширение сосудов мышечного типа, что ведет к уменьшению диаметра воротной вены и снижению объемной скорости кровотока в 2 раза. После приема пищи возникает расширение сосудов внутренних органов и увеличивается объемная и линейная скорость кровотока в воротной вене. При анализе спектрограмм кровотока по воротной вене наблюдается ламинарный поток с небольшими колебаниями, которые связаны с актом дыхания. Во время вдоха происходит компрессия печени, что ведет к увеличению давления в воротной вене и к снижению линейной скорости кровотока, а при выходе наблюдается обратная ситуация [107].

В В-режиме проводилась визуализация сосудов: воротной вены и её ветвей (ВВ, мм), печеночной артерии (ПА, мм) и печеных вен (ПВ, мм), селезеночной артерии (СеА, мм) и селезеночной вены (СеВ, мм). С помощью импульсной доплерографии измерялась средняя линейная скорость кровотока в этих сосудах на выходе и с условиями соблюдения положения steer под углом 40-45°, также исследование кровотока в режиме цветного доплера.

В норме диаметр ВВ колеблется в пределах от 9 до 13 мм, средняя линейная скорость кровотока по ВВ от 14 до 30 см/сек. Объемная скорость кровотока в норме находится в диапазоне от 450 до 1200 мл/мин [107].

В норме доплерографическая кривая кровотока в печеночной вене имеет трехфазную структуру: два антеградных пика - систолический (S) и диастолический (D), и ретроградный - предсердная (A) волна. При патологии печени происходит уменьшение и сглаживание скоростей пиков, поэтому в нашем

исследовании проводилось измерение только систолического (S) пика (в норме скорость 29 м/сек).

Для распределения больных в исследовании использована классификация деления по типам портального кровотока (по Б.Н. Левитан и соавт.) [48, 56], основанная на измерении диаметра ВВ, средней линейной скорости кровотока в ВВ, определения объемной скорости кровотока по формуле :

$$Q = V \frac{\pi * d^2}{4} 60 ;$$

где Q - объемный кровоток (мл/мин);

V- средняя линейная скорость кровотока (см/сек);

D - диаметр сосуда (см);

П - коэффициент равный 3,14.

В данной классификации выделяют 5 ТПК:

- первый тип - «нормокинетический»: диаметр ВВ, средняя линейная скорость кровотока, объемная скорость кровотока в пределах нормы;
- второй тип - «гиперкинетический»: диаметр ВВ в пределах нормы или незначительно увеличен, средняя линейная скорость кровотока ускорена, объемная скорость кровотока увеличена;
- третий тип - «гиперкинетический» с преимущественным увеличением диаметра ВВ или промежуточный тип: диаметр ВВ увеличен, средняя линейная скорость кровотока в пределах нормы или незначительно ускорена, объемная скорость кровотока увеличена;
- четвертый тип - «гипокинетический»: диаметр ВВ несколько увеличен, средняя линейная скорость кровотока значительно снижена, снижена объемная скорость кровотока;
- пятый тип - «псевдонормокинетический»: диаметр ВВ значительно увеличен, средняя линейная скорость кровотока значительно снижена, объемная скорость кровотока в пределах нормы.

2.3. Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью статистических программ «STATISTICA 10,0» (Stat Soft, США), IBM SPSS, Statistics Version 25,0. Полученные данные представлены в виде медианы, средней величины и доверительного интервала. Все группы проверялись на нормальность распределения признака по критерию Шапиро-Уилка. Оценка статистической значимости различий показателей определена за счет сравнения рассчитанного и критического значений критерия Краскела-Уоллиса с последующим определением уровня значимости p . Учитывая выявление различий при сравнении всех исследуемых групп с помощью критерия Краскела-Уоллиса для более точного описания наблюдаемых тенденций использован критерий Манна-Уитни, позволяющий оценить различия показателей при сравнении групп попарно, с применением поправки Бонферрони при оценке значения p . Учитывая отсутствие нормального распределения, для оценки связи между двумя показателями использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Зависимость качественных признаков оценена на основании расчета относительного риска.

Многофакторный регрессионный анализ проводился с использованием программы «Statistica 10.0». В ходе анализа были включены показатели, которые продемонстрировали статистически значимую корреляционную взаимосвязь с результирующим параметром. Использовался пошаговый подход: сначала выделяли признак, наиболее тесно связанный с исходом, а последующие параметры включали, только если их добавление к отобранным показателям демонстрировало значимость вклада на уровне $\alpha < 0,05$ [87].

Глава 3. Результаты собственных исследований

3.1. Клиническая характеристика больных вирусным циррозом печени

Каждый больной перед проведением исследований подписал информированное добровольное согласие, одобренное Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол № 81 от 01.11.2016). Соблюдались принципы Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Диагноз ВЦП выставлен на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных. Вирусный генез поражения печени подтверждался наличием в сыворотке крови маркеров вирусного гепатита В (HBsAg, антитела (АТ) классов М и G к HbcorAg, ДНК HBV), С (АТ классов М и G к HCV, РНК HCV).

Всего в исследование включено 77 больных, из них 65 больных с HCV-инфекцией, 7 – с HBV-инфекцией, 5 – с микстинфекцией (HCV + HBV, HBV + HDV). Всех больных поделили на 3 группы: 1 группу составили больные с гиперкинетическим ТПК с преимущественным ускорением линейной скорости кровотока в ВВ - 29 человек, 2 группу - больные с гиперкинетическим ТПК с преимущественным увеличением диаметра ВВ или промежуточный тип - 21 человек, 3 группа - больные с псевдонормокинетическим ТПК - 27 человек, группа контроля - 17 человек.

Средний возраст больных составил $35,2 \pm 7,4$ лет, длительность заболевания в 1-ой группе - $2,3 \pm 2,1$ года, во второй - $3,6 \pm 2,6$ лет, а в 3-ой группе - $5,7 \pm 2,2$ лет.

В исследование вошло 67 (87%) больных с циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита С, 6 (7,8%) в исходе гепатита В и 4 (5,2%) в исходе микст инфекции (В+С).

Всего в исследование включено 53 (69%) мужчины и 24 (31%) женщины. Таким образом, мужчин оказалось в 2,2 раза больше, чем женщин. У мужчин

преобладал гиперкинетический тип портального кровотока (39%), а у женщин псевдонормокинетический тип (39,3%).

Диагноз вирусный цирроз печени устанавливали по данным анамнеза, физикального осмотра по органам и системам, результатам лабораторных показателей, а также ультразвукового исследования органов брюшной полости и биопсии печени. При отсутствии явных клинических признаков портальной гипертензии больным проводилась фиброгастродуоденоскопия (ФГДС), а также эластометрия и скенирование печени.

Степень тяжести цирроза печени оценивали по критериям Чайлд-Пью (таб. 4).

Таблица 4

Классификация цирроза печени по Чайлд-Пью

Параметр	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Мягкий, легко поддается лечению	Напряженный, резистентный к лечению
Энцефалопатия	Нет	1-2	3-4
Билирубин, мкмоль/л	<34	35-50	>51
Альбумин, г	>35	28-35	<28
ПТИ, %	>60	40-60	<40

Класс А (компенсированный) – 5-6 баллов;

Класс В (субкомпенсированный) – 7-9 баллов;

Класс С (декомпенсированный) – 10-15 баллов.

При распределении больных по шкале Чайлд-Пью в исследование включено 29 (37,6%) больных с классом А, 29 (37,6%) пациентов с классов В и 19 (24,8%) с классом С. В 1-ой группе все больные имели класс А по Чайлд-Пью, 2-ая группа представлена пациентами с классом В, а в 3-ей 8 (29,6%) больных имели класс В, 19 (70,4%) - класс С. Распределение больных по шкале Чайлд-Пью в зависимости от типов портального кровотока представлено на рисунке 1.

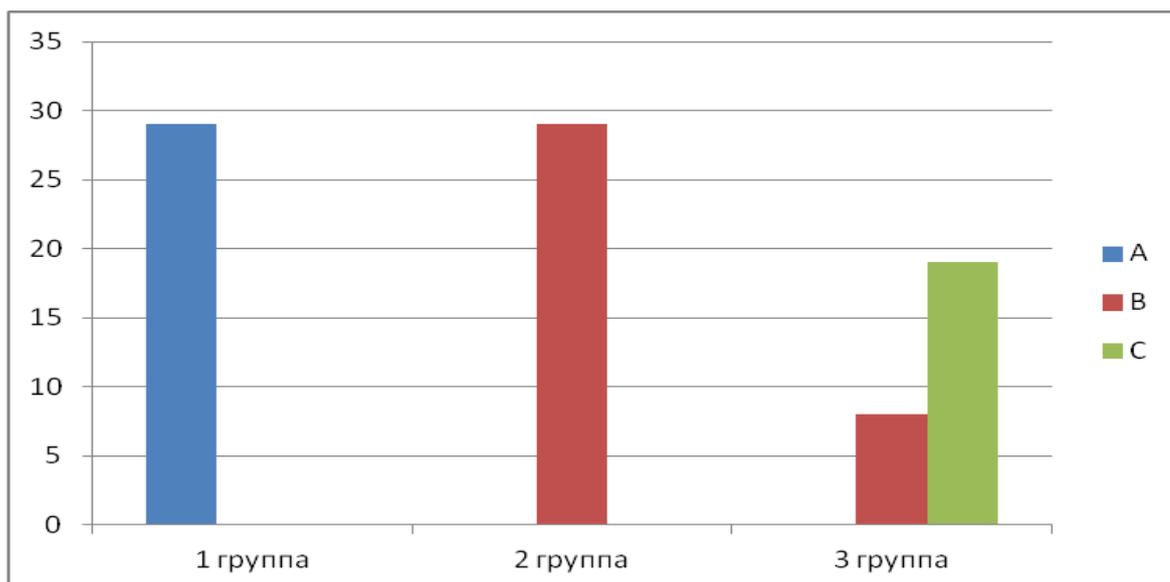


Рисунок 1

Распределение больных вирусным циррозом печени по шкале Чайлд-Пью в зависимости от типов портального кровотока

При сборе анамнеза было выявлено, что у 28 (36,3%) больных диагноз вирусный цирроз печени выставлен впервые, однако ранее у пациентов были выявлены маркеры вирусного гепатита, но за медицинской помощью они не обращались. У 32 (41,5%) пациентов ранее были диагностированы маркеры вирусного гепатита и они неоднократно проходили стационарное лечение по этому поводу. 28 (37,5%) пациентов амбулаторно не наблюдались и рекомендованное лечение регулярно не принимали.

Таблица 5

Клиническая симптоматика у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока

Жалоба	1-ая группа ВЦП со 2 ТПК (n=29)	2 группа ВЦП с 3 ТПК (n=21)	3 группа ВЦП с 5 ТПК (n=27)
Общая слабость, n (%)	20 (68,9%)	18 (85,7%)	25 (92,5%)*
Физическая утомляемость, n (%)	20 (68,9%)	15 (71,4%)	24 (88,8%)
Сонливость, n (%)	5 (17,2%)	10 (47,6%)*	19 (70,3%)*

Снижение аппетита, n (%)	2 (6,8%)	3 (14,2%)	10 (37%)*
Тошнота, n (%)	1 (3,4%)	3 (14,2%)	12 (44,4%)*,**
Рвота, n (%)	0	2 (9,5%)	5 (18,5%)*
Чувство тяжести в правом подреберье, n (%)	20 (68,9%)	15 (71,4%)	21 (77,7%)
Боли в правом подреберье, n (%)	10 (34,4%)	12 (57,1%)	25 (92,5%)*,**
Увеличение объема живота (асцит), n (%)	0	2 (9,5%)	12 (44,4%)*,**
Иктеричность склер, n (%)	1 (3,4%)	4 (19%)	9 (33,3%)*
Желтушность кожи, n (%)	1 (3,4%)	3 (14,2%)	7 (25,9%)*
Повышение температуры тела, n (%)	1 (3,4%)	1 (4,7%)	2 (7,5%)
Снижение массы тела, n (%)	0	1 (4,7%)	5 (18,5%)*
Неустойчивость стула, n (%)	10 (34,4%)	12 (57,1%)	13 (48,1%)
Потемнение цвета мочи, n (%)	2 (6,8%)	5 (23,8%)	8 (29,6%)*
Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, n (%)	0	0	4 (14,8%)*,**
Жалоба	1 группа ВЦП со 2 ТПК (n=29)	2 группа ВЦП с 3 ТПК (n=21)	3 группа ВЦП с 5 ТПК (n=27)

Примечание: *- $p < 0,05$ –статистическая значимость различий по сравнению 1-ой группой; **- статистическая значимость различий по сравнению со 2-ой группой;

При расчете баллов по шкале Чайлд-Пью в 1-ой группе средний бал составил 4 ± 1 , во 2-ой 7 ± 1 , а в 3-ей 11 ± 2 .

При анализе клинической картины заболевания у больных ВЦП в зависимости от типов портального кровотока были выявлены следующие жалобы (таб. 5) и симптомы (таб.6).

Данные осмотра у больных вирусным циррозом печени в зависимости от
типов портального кровотока

Клинические признаки	1 группа ВЦП со 2 ТПК (n=29)	2 группа ВЦП с 3 ТПК (n=21)	3 группа ВЦП с 5 ТПК (n=27)
Телеангиоэктазии (сосудистые звездочки), n (%)	16 (55,1%)	15 (71,4%)	21 (77,7%)
Увеличение размеров печени, n (%)	20 (68,9%)	17 (80,9%)	19 (70,3%)
Увеличение размеров селезенки, n (%)	16 (55,1%)	18 (85,7%)*	25 (92,5%)*
Асцит, n (%)	0	2 (9,5%)	12 (44,4%)*,**
Периферические отеки, n (%)	0	2 (9,5%)	19 (70,3%)*,**
Желтуха, n (%)	1 (3,4 %)	3 (14,2%)	7 (25,9%)*
Геморрагии, n (%)	0	0	4 (14,8%)*,**
Гинекомастия, n (%)	0	1 (4,7%)	1 (3,7%)
Пальмарная эритема, n (%)	0	1 (4,7%)	3 (11,1)
Расширение вен передней брюшной стенки (голова медузы), n (%)	0	1 (4,7%)	4 (14,8%)*
Симптом	1 группа ВЦП со 2 ТПК (n=29)	2 группа ВЦП с 3 ТПК (n=21)	3 группа ВЦП с 5 ТПК (n=27)

Примечание: *- $p < 0,05$ –статистическая значимость различий по сравнению 1-ой группой; **- статистическая значимость различий по сравнению со 2-ой группой;

При изучении лабораторных показателей в зависимости от типов портального кровотока обнаружены следующие изменения (таб. 7).

Таблица 7

Лабораторные параметры у пациентов с вирусным циррозом печени в
зависимости от типов портального кровотока

Лабораторный параметр	1 группа ВЦП со 2 ТПК (n=29)	2 группа ВЦП с 3 ТПК (n=21)	3 группа ВЦП с 5 ТПК (n=27)
Анемия, n (%)	2 (6,8%)	4 (13,7%)	9 (33,3%)*
Тромбоцитопения, n (%)	0	2 (9,5%)	8 (29,6%)*
Гипоальбуминемия, n (%), г/л	0 56,3 [48,2; 59,7]	8 (38%)* 37,6 [36,5; 38,9]*	11 (40,7%)* 27,9 [26,3; 32,5]*,**

Гипербилирубинемия, n (%), мкмоль/л	20 (68,9%) 31,9 [30,7; 35,2]	14 (66,6%) 46,4 [46; 48,6]*	20 (74%) 48,7 [46,5; 49,6]*
Повышение АЛТ, n (%), Е/л	16 (55,1%) 72 [62; 101,3]	18 (85,7%) 78 [65,2; 125,7]	21 (77,7%) 81 [77,1; 182,4]*
Повышение АСТ, n (%), Е/л	10 (34,4%) 69,0 [42,0; 78,2]	18 (85,7%) 70,0 [52,1; 88,7]	25 (92,5%)* 72,0 [58,2; 89,3]

Примечание: *- $p < 0,05$ –статистическая значимость различий по сравнению 1-ой группой; **- статистическая значимость различий по сравнению со 2-ой группой;

При анализе показателей коагулограммы выявлены следующие изменения (таб. 8).

Таблица 8

Показатели коагулограммы у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока
(M±SD)

Показатель	1 группа ВЦП со 2 ТПК (n=29)	2 группа ВЦП с 3 ТПК (n=21)	3 группа ВЦП с 5 ТПК (n=27)
Среднее значение протромбинового времени, сек	14,0±1,1	14,8±1,2	16,5±1,1*
Среднее значение протромбинового индекса	76,8±2	59,2±3*	48,6±2,2*
Среднее значение протромбинового отношения	1,2±0,2	1,1±0,3	0,85±0,2*
Среднее значение тромбинового времени, сек	14,0±2	16,0±3,6	20,5±4,1*
Среднее значение АЧТВ, сек	33,5±1,2	36,2±0,8	39,0±1,5*
Фибриноген	3,28±2,1	2,88±1,3	2,41±1,1*

Примечание: *- $p < 0,05$ –статистическая значимость различий по сравнению 1-ой группой; **- статистическая значимость различий по сравнению со 2-ой группой;

Оценивая данные таблиц 5, 6, 7, 8 видно, что клинически тяжелее заболевание печени протекало у больных с псевдонормокинетическим типом портального кровотока.

При изучении структуры осложнений, возникающих у больных вирусным циррозом, печеночная энцефалопатия была выявлена у 45 (58%) больных, у 14 (18,2%) имелся асцит, варикозное расширение вен пищевода у 5 (6,5%) и

рецидивирующие кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода у 4 (5,2%).

У 32 (41,5%) пациентов были выявлены сопутствующие заболевания в стадии ремиссии (таб. 9).

Таблица 9

Структура сопутствующей патологии у пациентов с вирусным циррозом
печени

Сопутствующая патология	Больные ВЦП n=77
Хронический гастрит, n (%)	32 (41,5%)
Хронический холецистит, n (%)	18 (23,3%)
Хронический калькулезный холецистит, n (%)	5 (6,5%)
Дорсопатия, n (%)	24 (31,1%)
Хронический пиелонефрит с сохраненной функцией почек, n (%)	13 (16,8%)
Кисты почек, n (%)	2 (2,5%)

Все пациенты получали препараты для лечения энцефалопатии, отечно-асцитического синдрома, синдрома портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности.

Таким образом, в группе больных ВЦП с гиперкинетическим ТПК больные были с ЦП класса А по классификации Чайлд-Пью. Вторую группу с промежуточным типом составили пациенты ВЦП классом В по Чайлд-Пью, а в третьей группе с псевдонормокинетическим ТПК были преимущественно пациенты ЦП классом С. При изучении клинических симптомов, лабораторных параметров, показателей коагулограммы более выраженные изменения установлены у больных с псевдонормокинетическим ТПК (ВЦП классом С по Чайлд-Пью), менее выраженные у больных с промежуточным и минимальные у пациентов с гиперкинетическим ТПК.

Характеристика группы контроля

Контрольную группу составили 17 человек без признаков хронических заболеваний. Средний возраст составил $29,8 \pm 5,2$ года. При проведении клинического, лабораторного и инструментального исследований не обнаружено патологических отклонений от нормы. В группе контроля проводилось общеклиническое обследование, сбор анамнеза, физикальное обследование по органам и системам, регистрация ЭКГ с проведением пробы с активным ортостазом и определением вариабельности ритма сердца, ЭхоКГ с исследованием деформации миокарда, ультразвуковая доплерография с исследованием сосудов гепатолиенального кровообращения.

3.2. Некоторые особенности портального кровотока у больных вирусным циррозом печени

Нарушение печеночного кровотока является одним из существенных факторов, способствующим трансформации печени [6, 65, 66]. Формирование портальной гипертензии при ЦП сопровождается такими осложнениями, как печеночная энцефалопатия, гепаторенальный синдром, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, асцит, спленомегалия и др. Прогрессирующая печеночная недостаточность, особенно на последних стадиях заболевания, сопровождается клинически выраженной портальной гипертензией, что во многих случаях является причиной смерти больного. В связи с этим возникает необходимость в комплексном изучении портального кровотока у больных ЦП на ранних этапах развития основного заболевания и выявления скрытых нарушений гемодинамики.

Портальный кровоток у больных циррозами алкогольной и смешанной этиологии привлекал внимание многих зарубежных и российских ученых. Имеется достаточно информации по изменениям гепатолиенального кровотока у больных в зависимости от шкалы Чайлд-Пью. Однако типы портального кровотока остаются мало изучены, практически не встречается изучение данных показателей у больных циррозами печени вирусной этиологии.

Все включенные в исследование пациенты проходили ультразвуковую доплерографию гепатолиенального кровотока (таб.10).

При анализе диаметра и скорости кровотока в ВВ нами были выделены 4 типа портального кровотока. Нормокинетический тип портального кровотока был выявлен в группе контроля. В этой группе отмечались нормальные параметры диаметра ВВ и скоростных показателей в системе спланхнического кровообращения.

В 1-ой группе больных ВЦП выявлен гиперкинетический тип портального кровотока, так как отмечалось ускорение ЛСК (средняя ЛСК 33 см/сек) в ВВ при её нормальном диаметре (средний $d=11,5$ мм) (рис. 2).

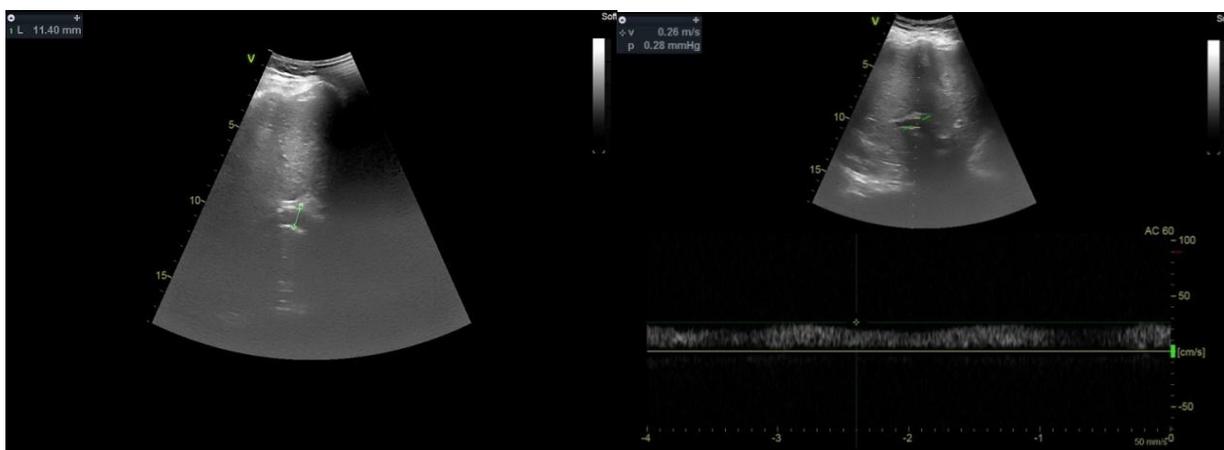


Рисунок 2

Гиперкинетический тип портального кровотока у больного вирусным циррозом печени

Во 2-ой группе больных ВЦП выявлен гиперкинетический тип портального кровотока с преимущественным расширением диаметра ВВ (промежуточный тип), (средний $d=14,7$ мм), линейная (средняя ЛСК 39,6 см/сек) и объемная скорость кровотока увеличены (средняя объемная скорость кровотока 5683,5 мл/мин) (рис. 3).

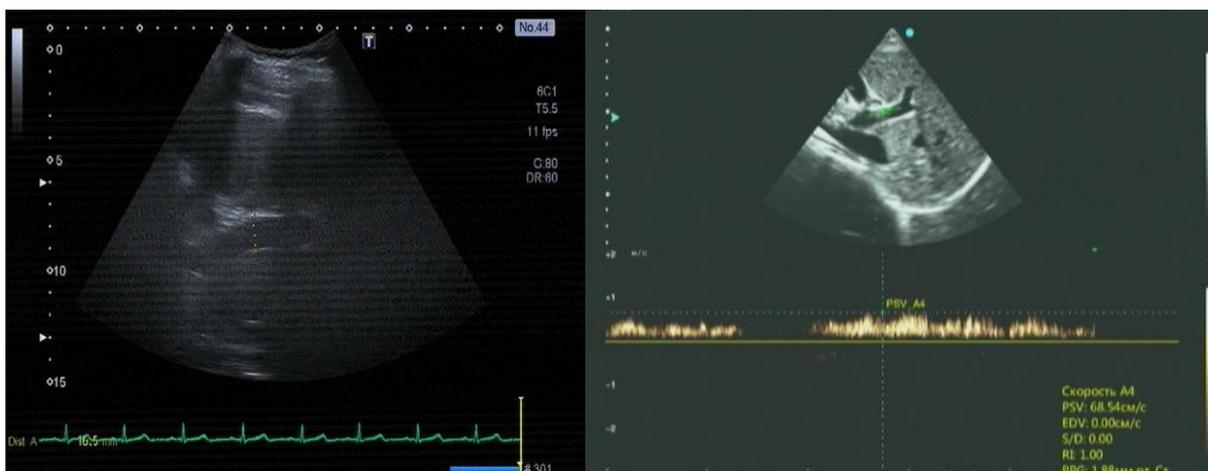


Рисунок 3

Промежуточный тип портального кровотока у больного вирусным циррозом печени

В 3-ей группе пациентов с ВЦП выявлен псевдонормокинетический тип портального кровотока в ВВ, диаметр ВВ увеличен ($d=16,2$ мм), а линейная (средняя ЛСК 16,7 см/сек) и объемная скорости кровотока (средняя объемная скорость кровотока 3753 мл/мин) становятся меньше, чем у больных с гиперкинетическим типом портального с преимущественным расширением ВВ (рис. 4).

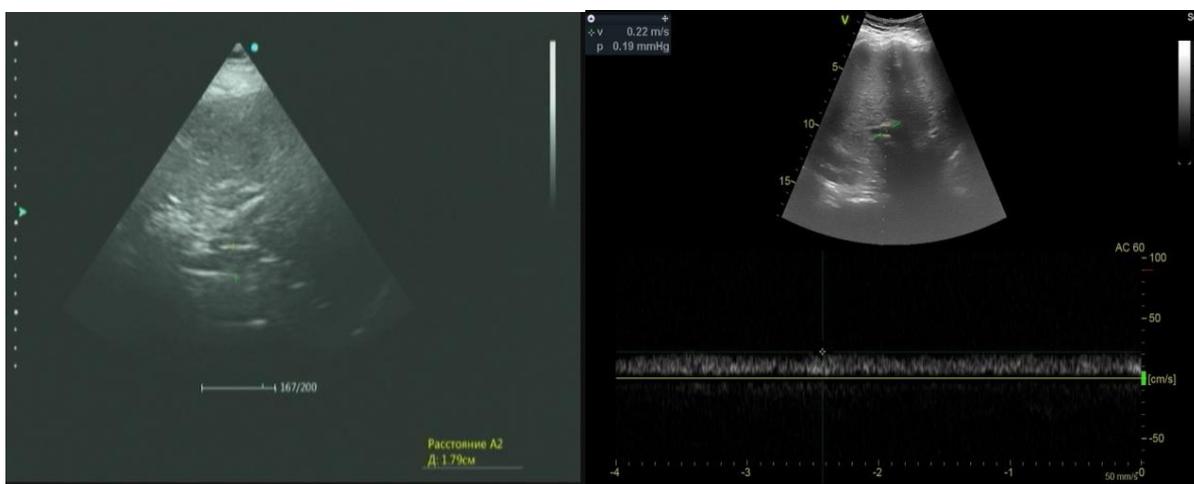


Рисунок 4

Псевдонормокинетический тип портального кровотока у больного вирусным циррозом печени

Таблица 10

Показатели кровотока в системе воротной вены у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типа портального кровотока

Me [P25; P75]

Параметр	Группа контроля (n=17)	1-ая группа ВЦП со 2 ТПК (n=29)	2-ая группа ВЦП с 3 ТПК (n=21)	3-ая группа ВЦП с 5 ТПК (n=27)
Диаметр ВВ, мм	8,5 [7,2; 9,6]	11,5 [10,2; 12,7]*	14,7 [14,2; 14,8]*,**	16,2 [14; 17]*,**,***
Скорость в ВВ, см/сек	14,9 [13,9; 15,2]	33 [29,3; 34,8]*	39,6 [34,6; 44,3]*	16,7 [15,6; 20,5]*,**,***
Объемная скорость кровотока, мл/мин	845 [630,5; 1401,5]	3041 [1784; 4406]*	5683,5 [4911,5; 5929,5]*,**	3753 [3333; 3923]*,**,***
Скорость в СеВ, см/сек	22 [19,9; 23,8]	39,2 [35,6; 39,6]*	42,3 [39,1; 49,4]*,**	28,7 [23,2; 38,3]*,**
Скорость в СеА, см/сек	70 [52; 72]	72 [72; 79,7]	96,1 [85,9; 101,9]*,**	68,3 [61,4; 77,6]*,**,***
Скорость в ПВ, см/сек	24,8 [22,5; 25]	41,8 [41,2; 59,4]*	41,2 [39,4; 53,9]*	31,3 [25; 42,2]*,**
Скорость в ПА, см/сек	63,5 [41,9; 69]	59 [55,1; 60,7]	73,5 [57,5; 79,5]*,**	52,7 [48,8; 59]*

Примечание: *- $p < 0,05$ – статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля; ** – статистическая значимость различий по сравнению с группой со 2 ТПК; *** – статистическая значимость различий по сравнению с группой с 3 ТПК;

При изучении скорости кровотока в гепатолиенальной системе было установлено, что у больных с гиперкинетическим и промежуточным ТПК увеличивалась скорость в селезеночной и печеночной венах, а у больных с псевдонормокинетическим ТПК данные параметры наоборот снижались. Скорость кровотока в селезеночной артерии увеличивалась только у пациентов с промежуточным ТПК, а скорость потока в печеночной артерии повышалась у больных с промежуточным и псевдонормокинетическим ТПК (таб. 10).

При анализе литературных источников мы обнаружили, что в работах, посвященных особенностям кровотока в системе воротной вены, имеются противоречивые результаты [107]. В нашем исследовании выявлено, что у больных с гиперкинетическим типом портального кровотока отмечаются относительно короткие сроки заболевания ($2,3 \pm 2,1$ года), в группу больных

входят пациенты с вирусным циррозом печени класса А по Чайлд-Пью, цирротическая перестройка печеночной ткани которых только начинается. Диаметр воротной вены еще находится в пределах нормальных значений, тогда как линейная скорость кровотока в венах значительно увеличена. Такое изменение, вероятно, происходит по причине формирования портосистемных анастомозов дистальнее участка воротной вены, в котором производилось исследование, либо они еще не сформировались вовсе. Наличие вируса гепатита в системном кровотоке вызывает развитие васкулита [8], а влияние эндотоксемии также способствует ускорению кровотока по сосудам печени. Активное включение в патогенез заболевания симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем оказывает прямое влияние на увеличение скоростных показателей.

У больных с промежуточным типом портального кровотока средняя продолжительность заболевания составила $3,6 \pm 2,6$ лет, в группу больных входят пациенты с классом В по Чайлд-Пью. Цирротическая перестройка печеночной ткани, вероятно, становится более выраженной, возникновение узлов регенерации и деформация сосудистого русла приводят к ускорению скоростных показателей не только в венах портальной системы, но и в печеночной артерии, за счет выраженных изменений в системе воротной вены происходит «буферный сброс» крови в печеночную артерию. Формируются проксимальные ветви портальных коллатералей, что приводит к частичному сбросу крови в малый круг кровообращения. Диаметр воротной вены становится больше, возможно, и за счет воспалительных изменений стенки вены, что в сочетании с давлением объемом постепенно приводит к расширению и склерозированию мышечных волокон венозной стенки. Податливость венозной стенки медленно теряется, она становится более жесткой и неспособной к восстановлению исходного диаметра.

У больных с псевдонормокинетическим типом портального кровотока средняя длительность заболевания печени была максимальной и составила $5,7 \pm 2,2$ лет, в группу больных преимущественно входят пациенты с классом С по Чайлд-Пью. В этой группе больных отмечается максимальный диаметр воротной вены,

это связано, вероятно, с еще большим прогрессированием портальной гипертензии, процессов склероза венозной стенки. Снижение скоростных показателей в венах спланхического кровообращения, вероятно, обусловлено уже полноценно сформированными артерио-венозными коллатералями, таким образом, большой объем крови сбрасывается в малый круг кровообращения.

Полученные нами результаты показывают ремоделирование гепатолиенального кровотока у больных ВЦП, степень изменения данных показателей находится в зависимости от тяжести клинического течения заболевания и выраженности портальной гипертензии.

3.3. Кардиогемодинамические расстройства у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока

Патогенез развития ЦКМ носит мультифакторный характер. По данным многочисленных исследований [6, 52, 113], у больных ВЦП происходят изменения кардиогемодинамических параметров. Следует отметить, что вопрос, посвященный изучению кардиогемодинамики в зависимости от типов портального кровотока у больных вирусным циррозом печени, в современной литературе практически не освещён.

В результате проведенного нами исследования при изучении размеров ЛП по длинной оси ЛЖ у больных ВЦП было установлено, что этот размер в различных группах не зависит от типа портального кровотока. При сопоставлении по данному параметру больных ВЦП с контрольной группой (здоровые люди), он оказался больше почти на четверть (таб. 11).

При анализе длины ЛП выявлены аналогичные изменения ($p < 0,0006$). Ширина ЛП в 3 группе пациентов с ВЦП была больше, чем во 2-ой и 1-ой и контрольной. У пациентов 2-ой и 3-ей групп в отличие от 1-ой данный показатель оказался увеличен. КДО ЛП увеличивался у пациентов с псевдонормокинетическим и промежуточным ТПК и был максимальным в 3-ей группе по сравнению с контрольной группой, составив 66 мл. При этом у

пациентов 2-ой и 3-ей групп данный параметр был больше, чем у больных 1-ой группы.

Индекс КДО ЛП изменялся практически также. Он оказался значительно увеличенным в группе с 5 ТПК ($p < 0,0001$). Мы отмечаем расширение ПП у пациентов с промежуточным и псевдонормокинетическим ТПК по сравнению со здоровыми людьми. Наибольшие величины ширины и длины ПП были зарегистрированы в 3-ей группе ($p < 0,003$).

При изучении толщины МЖП у больных с псевдонормокинетическим ТПК был диагностирован её наибольший размер. Кроме того выявлена разница этого показателя у пациентов с промежуточным и гиперкинетическим ТПК и контрольной группой. При анализе толщины МЖП в зависимости от стадии цирроза печени оказалось, что она была больше во 2-ой и 3-ей группах по сравнению с 1-ой ($p < 0,001$), однако толщина МЖП у больных с 3 и 5 ТПК существенно не отличалась. Толщина задней стенки ЛЖ была увеличена независимо от тяжести цирроза печени по сравнению с контролем ($p < 0,0001$). Во всех исследуемых группах больных ВЦП отличий не обнаружено. Конечный диастолический и систолический размеры ЛЖ, а также конечный диастолический объем ЛЖ оказались наибольшими в 3-ей группе по сравнению с лицами контроля (таб. 11).

Конечный систолический объем ЛЖ был максимально увеличен в 3-ей группе больных. Его увеличение наблюдалось во 2-ой и 1-ой группе ($p < 0,03$). У больных с гиперкинетическим ТПК и группе контроля этот параметр не отличался. Индекс КСО ЛЖ в 1-ой, 2-ой и 3-ей группах был больше, чем у здоровых людей. В 3-ей группе диагностировано его максимальное значение, которое составило 26 мл/м^2 , по сравнению с 1-ой и 2-ой группами. Относительная толщина задней стенки левого желудочка увеличивалась у пациентов с промежуточным и псевдонормокинетическим ТПК по сравнению с лицами группы контроля ($p < 0,0001$). В группе здоровых людей и у больных с гиперкинетическим ТПК ОТЗЛЖ не отличались.

Масса миокарда левого желудочка в группах ВЦП была больше, чем у контрольной группы. Самая большая ММЛЖ зарегистрирована у больных с псевдонормокинетическим ТПК, она составила 198,8 грамм. При сравнении массы миокарда в 1-ой и 3-ей группах выявлено, что она была больше у последней. ИММЛЖ изменялся аналогично массе и был максимальным у больных 3-ей группы. Обнаружено, что данный параметр в группах ВЦП оказался больше, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,003$). ИММЛЖ увеличивался во 2-ой и 3-ей группах при сравнении с 1-ой. У больных с гиперкинетическим и промежуточным ТПК он практически не отличался.

ФВ ЛЖ оказалась увеличена в 1-ой и 2-ой группах в сравнении с контрольной, тогда как в 3-ей она не отличалась от значения группы контроля. При сравнении ФВ ЛЖ у пациентов 2-ой и 3-ей групп между собой, она оказалась меньше в 3-ей.

ФВ ЛЖ, определенная по методу Симпсона из 2-камерной позиции, статистически значимо не отличалась у группы контроля и больных ВЦП, однако была больше у больных с промежуточным ТПК, чем у пациентов с гиперкинетическим ТПК ($p < 0,02$). ФВ ЛЖ, определенная по методу Симпсон из 4-камерной позиции, была больше во 2-ой группе по сравнению с лицами контрольной группы и больных 1-ой группы, а в 3-ей она оказалась меньше. У пациентов с промежуточным ТПК оказалась больше, чем у больных с псевдонормокинетическим ТПК ($p < 0,002$).

Максимальное значение УО было зарегистрировано у больных 1-ой группы и составило 99 мл. Отличий со 2-ой группой не выявлено. УО у лиц контроля и пациентов с псевдонормокинетическим ТПК не различался. МО был также увеличен в 1-ой группе и составил 7,2 литра. У больных 3-ей и 2-ой групп он был меньше на 14% и 22 % соответственно, чем у 1-ой ($p < 0,01$). Значимой разницы минутного объема в группе контроля и у пациентов с промежуточным и псевдонормокинетическим ТПК не выявлено (таб. 11).

Сравнение структурно-функциональных параметров сердца у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока

Ме [P25; P75]

Параметр	Группа контроля (n=17)	1-ая группа ВЦП со 2 ТПК (n=29)	2-ая группа ВЦП с 3 ТПК (n=21)	3 -ая группа ВЦП с 5 ТПК (n=27)
ЛП (по длинной оси), мм	27 [25,5; 28,5]	35 [27,5; 37]*	34,5 [31; 39,5]*	35 [33; 36]*
Ширина ЛП, мм	31 [29; 33]	34 [34; 35]*	36,5 [34,5; 38,7]*, **	38 [35; 38]*, **, ***
Длина ЛП, мм	39 [36,5; 41,5]	53 [50; 56]*	51 [50; 55]*	53,5 [50,2; 51,7]*
КДО ЛП, мл	24,5 [21,3; 27,3]	50,6 [37; 54]*	65,2 [51,5; 91,7]*, **	66 [52,3; 74,5]*, **
Индекс КДО ЛП, мл/м ²	15,9 [13,1; 17,9]	26,9 [23,9; 29,2]*	28 [23,7; 29,6]*	38,4 [28,1; 51,2]*, **, ***
Ширина ПП, мм	30 [27; 33]	30,5 [30; 33,5]	34 [33; 35]*, **	35 [34; 37]*, **, ***
Длина ПП, мм	39,5 [37; 44,3]	44 [44; 46]*	48,5 [47; 51]*, **	49 [48; 51]*, **
МЖП, мм	8,5 [8; 9]	10,5 [8; 12,5]*	12,5 [11,5; 13,3]*, **	12,7 [11,4; 14,2]*, **
ЗСЛЖ, мм	7,7 [7,3; 8]	9,5 [8; 10,5]*	11 [10,5; 11,5]*	11,3 [10,4; 12,5]*
ЛЖ КДР, мм	40 [38; 42,5]	44 [41; 48]*	43 [42; 46]*	45 [41,7; 46,7]*
ЛЖ КСР, мм	25,9 [24,2; 27,6]	26 [24,8; 28]	31 [30; 32]*	32 [31; 34]*
КДО ЛЖ, мл	70 [62; 80,8]	88 [68,4; 111,6]*	83 [78,6; 97,3]*	90,9 [77,5; 101,2]*
КСО ЛЖ, мл	24 [20; 28,9]	24,9 [20,3; 28,9]	37,9 [37,1; 38,7]*, **	41 [35; 44]*, **
Индекс КСО ЛЖ, мл/м ²	16,9 [13,9; 17,5]	20 [18,9; 22,3]*	22,4 [20,7; 23,3]*	26 [22,9; 30]*, **, ***
ММЛЖ, гр	93,5 [84,9; 105,2]	170,2 [97,3; 192]*	184,5 [167,9; 191,5]*	198,8 [173,4; 228,6]*, **
ИММЛЖ, гр/ м ²	58,9 [55,7; 63,2]	90,6 [66,4; 96,9]*	92,16 [84,2; 99,5]*	115,4 [104,2; 119,6]*, **, ***
ОТСЛЖ	0,16 [0,15; 0,17]	0,18 [0,16; 0,22]*	0,33 [0,26; 0,40]*, **	0,35 [0,29; 0,37]*, **
Фракция выброса, %	73 [67,5; 75]	79 [79; 80]*	81,5 [79,5; 83,2]*	74 [69; 85] **, ***
ФВ по Симпсону, 2-х камерная, %	61,2 [58,8; 65,9]	58 [58; 59]	66,4 [64,9; 66,8]**	59,5 [58,4; 67,5]
ФВ по Симпсону, 4-х камерная, %	68 [60,7; 69,8]	70 [67; 72,5]	76,6 [71,2; 76,6]*, **	64 [62; 71]**, ***

УО, мл	68 [62,5; 74]	99 [99; 126]*	96,5 [74,6; 108,2]*	76 [59; 90]
МО, л/мин	6 [4,2; 6,1]	7,2 [5,7; 9,5]*	6,2 [4,2; 7]**	5,6 [4,6; 6,5]**
Параметр	Группа контроля (n=17)	1-ая группа ВЦП со 2 ТПК (n=29)	2-ая группа ВЦП с 3 ТПК (n=21)	3 -ая группа ВЦП с 5 ТПК (n=27)

Примечание: *- $p < 0,05$ – статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля; ** - статистическая значимость различий по сравнению с 1-ой группой; *** - статистическая значимость различий по сравнению со 2-ой группой;

Под гипертрофией миокарда левого желудочка традиционно понимается процесс, при развитии которого происходит увеличение размеров миокарда и изменение его формы [72].

По данным нашего исследования гипертрофия миокарда ЛЖ по показателю ММЛЖ была выявлена у 45 (59%), а по ИММЛЖ у 27 (35%) из 77 пациентов с ВЦП. Изолированная гипертрофия миокарда МЖП обнаружена у 39 больных (51%), гипертрофия задней стенки и межжелудочковой перегородки у 6 пациентов (8%) (рис. 5).

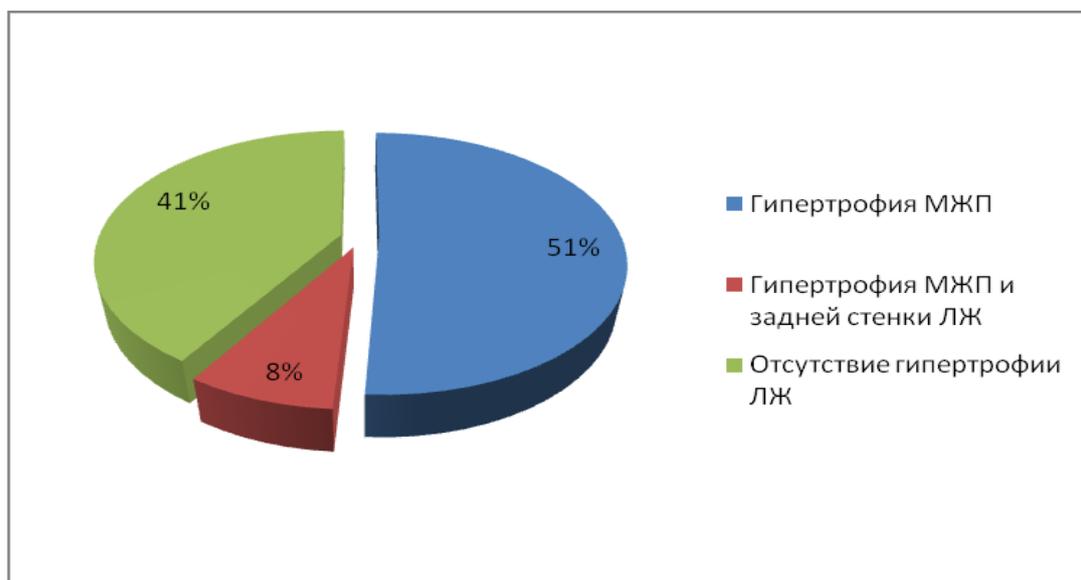


Рисунок 5

Локализация гипертрофии миокарда левого желудочка.

При разделении на группы по ТПК выявлено, что в группе со 2 ТПК гипертрофия миокарда ЛЖ по ММЛЖ была у 12 больных (40%), а по ИММЛЖ у 6 больных (20%). В группе с 3 ТПК гипертрофия по ММЛЖ у 13 пациентов (65%) и по ИММЛЖ у 6 (30%). В группе с 5 ТПК гипертрофия по ММЛЖ обнаружена у

20 больных (74%), тогда как по ИММЛЖ выявлена только у 15 больных (55%). Нами установлено, что частота гипертрофии миокарда левого желудочка встречается чаще в 3-ей группе больных по сравнению с 1-ой и 2-ой группами ($p < 0,01$ и $p < 0,007$ соответственно).

В нашем исследовании у пациентов с ВЦП были выделены два типа геометрии ЛЖ: нормальная у 50 (65%) больных и эксцентрическая геометрия ЛЖ у 27 (35%) пациентов (рис. 6).

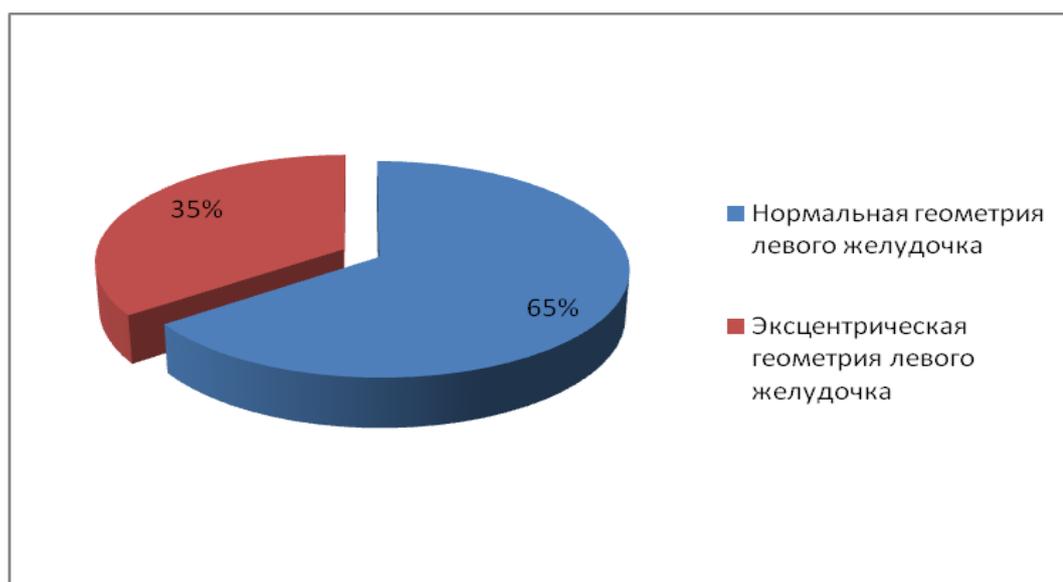


Рисунок 6

Типы геометрии левого желудочка (по индексу массы миокарда левого желудочка)

При развитии ЦКМ у больных ВЦП происходит нарушение диастолической функции левого желудочка. В результате плохой наполняемости полости левого желудочка во время диастолы наблюдается замедление выброса крови в большой круг кровообращения [121].

В данном исследовании проведена оценка ДД ЛЖ двумя методами: по старым рекомендациям Американского общества эхокардиографии (АОЭ) /Европейского общества эхокардиографии (ЕОЭ) 2009 г., а также по новым рекомендациям Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) и Американского эхокардиографического общества (ASE) 2016 г.

Показатели диастолической функции левого желудочка и тканевой доплерографии фиброзных колец у больных с вирусными циррозами печени в зависимости от типов портального кровотока

Me [P25; P75]

Параметр	Группа контроля (n=17)	1-ая группа ЦП со 2 ТПК (n=29)	2-ая группа ЦП с 3 ТПК (n=21)	3-ая группа ЦП с 5 ТПК (n=27)
E, см/сек	79 [73,5; 85,5]	70 [56; 74]*	62 [52; 63]*,**	58 [43; 61]*,**
A, см/сек	42 [37; 45,5]	49,5 [39,2; 58]*	60 [50; 69]*,**	68 [63,5; 72]*,**
E/A, ед	1,9 [1,58; 2,18]	1,18 [1,17; 1,23]*	0,9 [0,7; 1,2]*	0,8 [0,8; 0,9]*,**
Dte, мс	208 [185,5; 254,5]	238 [217; 266]*	251 [236,5; 264]*,**	275 [227; 355]*,**,***
IVRT, мс	71 [63; 83]	81 [56; 81]	83 [79; 88]*,**	96 [89,7; 100]*,**,***
e', см/сек	16 [14,5; 16,5]	11 [12; 16]*	9 [7,5; 11]*	8 [6,5; 9]*,**
a', см/сек	11 [10; 11,1]	11,5 [11,7; 13,9]	9,5 [9; 12]*,**	9 [7,5; 9]*,**
e'/a'	1,25 [1,2; 1,3]	1 [0,8; 1,1]*	0,89 [0,8; 0,9]*,**	0,8 [0,6; 1,1]*,**
E/e'	4,5 [4,1; 4,8]	6,1 [4,6; 6,3]*	6,3 [5,3; 6,9]*	7,2 [6,7; 8,3]*,**,***
Скорость потока трикуспидальной регургитации, см/сек	224 [213,5; 226,5]	229 [211; 246]	227 [225; 238]	264 [256,2; 281]*,**,***
P sist в ЛА, мм. рт. ст.	25 [23; 25,5]	26 [23; 30]	29 [25; 30]*	33 [31,5; 36,5]*,**,***
НПВ, мм	14 [13; 16,5]	16 [12; 20]	17,5 [16,7; 20,5]*	18 [16,5; 18]*,**
Параметр	Группа контроля (n=17)	1-ая группа ВЦП (n=29)	2-ая группа ВЦП (n=21)	3-ая группа ВЦП (n=27)

Примечание: * - $p < 0,05$ – статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля; ** - статистическая значимость различий по сравнению с 1-ой группой; *** - статистическая значимость различий по сравнению со 2-ой группой;

При анализе нарушений диастолической функции ЛЖ у пациентов с ВЦП было выявлено снижение скорости потока быстрого наполнения предсердий (E) у больных с 5 ТПК на 26%, у пациентов с 3 ТПК на 21%. В группе со 2 ТПК отмечено снижение данного показателя на 11% по сравнению с контрольной группой. В группах 3 и 5 ТПК разницы в скорость пика E не обнаружено. При сравнение этих групп с больными со 2 ТПК ($p < 0,001$) следует отметить, что в группе с 5 ТПК скорость пика E была меньше на 17%, а в группе с 3 ТПК на 11%.

При сравнении с контрольной группой скорость потока предсердного наполнения (А) у больных с 5 ТПК была больше на 38%, с 3 ТПК на 30%, со 2 ТПК на 15%. У больных со 2 ТПК скорость потока предсердного наполнения (А) оказалась больше чем в группе с 5 ТПК на 27%, а в группе с 3 ТПК на 17 % больше.

Отношение E/A было меньше в группе пациентов с 5 ТПК, 3 ТПК, 2 ТПК на 57%, 28%, 11%, соответственно, по сравнению с лицами группы контроля. При сопоставлении больных со 2 ТПК и 5 ТПК отношение E/A оказалось меньше на 32 % ($p < 0,01$) в группе с 5 ТПК. Различий с группой с 3 ТПК не обнаружено.

Параметр Dte - время замедления раннего диастолического наполнения ЛЖ у больных со 2, 3 и 5 ТПК было больше на 12%, 17% и 24% соответственно, чем в группе контроля, и на 5% и 13% по сравнению с больными со 2 ТПК ($p < 0,04$).

Время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT) было увеличено в группах пациентов с 3 и 5 ТПК на 14%, 26%, соответственно, по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Отличий между параметрами группы контроля и группы со 2 ТПК не зарегистрировано. При сопоставлении IVRT ЛЖ пациентов 1-ой группы с другими группами было обнаружено, что данный параметр был увеличен во 2-ой и 3-ей группах на 3% и 15% соответственно.

Оценивая 2 и 3 группы по данному критерию, мы обнаружили, что в 3 группе он больше на 13% ($p < 0,01$).

При изучении движения фиброзного кольца митрального клапана с помощью TDI было установлено снижение параметра e' в группе пациентов с 5 ТПК на 50%, с 3 ТПК на 43%, со 2 ТПК на 31% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,004$). Отмечается снижение данного параметра в группе больных с 5 ТПК на 27% в сравнении с группой со 2 ТПК. Значимой разницы e' в группах с 3 и 5 ТПК не выявлено.

Снижение параметра a' обнаружено у 3-ей группы больных ВЦП на 18%, во 2-ой – на 14% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,004$), тогда как разницы a' в группе контроля и 1-ой группах не отмечается. При сравнении 1-ой группы

($p < 0,01$) с 3-ей и 2-ой происходит снижение a' в 3-ей группе на 21% и во 2-ой группе на 17%.

По сравнению с контролем ($p < 0,01$) отношение e'/a' было меньше в 3-ей группе на 36%, во 2-ой группе на 28%, в 1-ой группе на 20%. Также e'/a' было уменьшено на 20% в 3-ей группе и на 11% по сравнению с 1-ой группой. 2-ая и 3-я группы по данному параметру не отличаются.

Отношение E/e' было больше в 3-ей группе на 37%, во 2-ой группе на 28%, в 1-ой группе на 26% в сравнении с лицами группы контроля. Также отмечалось увеличение отношения E/e' в 3-ей группе на 15% и 12% по сравнению со 2-ой и 3-ей группами соответственно ($p < 0,001$).

Систолическая скорость трикуспидальной регургитации была увеличена в группе больных с 5 ТПК на 15% в сравнении с контролем, тогда как у больных со 2 и 3 ТПК не отличалась от параметров группы контроля. В группе с 5 ТПК скорость трикуспидальной регургитации была больше на 13% и 14% в сравнении с группами со 2 и 3 ТПК, соответственно ($p < 0,03$).

Увеличение систолического давления в легочной артерии по трикуспидальной регургитации на 24% обнаружено в 3-ей группе больных, во 2-ой группе на 14%, по сравнению с контрольной группой. В 1-ой группе по сравнению с контролем и со 2-ой группой статистически значимых различий не выявлено. Систолическое давление по трикуспидальной регургитации было больше в 3-ей группе на 21% и 12% по сравнению с 1-ой и 2-ой группами соответственно ($p < 0,0003$).

Размеры нижней полой вены были больше в группе с 5 ТПК на 22%, с 3 ТПК на 20% по сравнению с лицами контрольной группы ($p < 0,03$). У больных с 5 ТПК размер нижней полой вены оказался больше на 11% в сравнении с пациентами со 2 ТПК. Различий этого параметра между группами контроля и группы со 2 ТПК, а также группы больных с 3 и 5 ТПК не выявлено (таб. 12).

При анализе трансмитрального потока с помощью импульсно-волнового доплера по рекомендациям 2009 года нарушение диастолической функции левого желудочка было выявлено у 6 (20,6%) больных с гиперкинетическим ТПК, у 10

(47,6%) пациентов с промежуточным, а в группе больных с псевдонормокинетическим ТПК у 16 (59%) больных.

При оценке диастолической функции ЛЖ согласно обновленным рекомендациям 2016 года было обнаружено, что 3-4 признака наличия ДД ЛЖ в группе с псевдонормокинетическим ТПК имеются у 10 (37%) больных. Неопределенный результат был у 6 (22%) пациентов, нормальная диастолическая функция у 11 человек (40%). В группе с 3 ТПК диастолическая дисфункция выявлена у 4 (19%) больных, а неопределенный результат был в 5 случаях (23,8%), нормальная диастолическая функция выявлена в 11 (52,3%) случаях. В группе со 2 ТПК ДД ЛЖ обнаружена у 1 (3,4%) больного, неопределенный результат выявлен в 4 (13,7%) случаях, нормальная диастолическая функция имелась у 25 (86,2%) пациентов (таб. 13).

Таблица 13

Диастолическая дисфункция левого желудочка у больных вирусным циррозом
печени в зависимости от типов портального кровотока
Me [P25; P75]

Результат	1-ая группа ВЦП со 2 ТПК (n=29)		2-ая группа ВЦП с 3 ТПК (n=21)		3-ая группа ВЦП с 5 ТПК (n=27)	
	Рекомендации (АОЭ / ЕОЭ) 2009 г	Рекомендации (ЕАССВ) 2016 г	Рекомендации (АОЭ / ЕОЭ) 2009 г	Рекомендации (ЕАССВ) 2016 г	Рекомендации (АОЭ / ЕОЭ) 2009 г	Рекомендации (ЕАССВ) 2016 г
Нормальная диастолическая функция ЛЖ	23 (79,3%)	28 (96,5%)*	11 (52,3%)	17 (81%)*	11 (41%)	17 (63%)**
ДД ЛЖ	6 (20,6%)	1 (3,5%)*	10 (47,7%)	4 (19%)*	16 (59%)	10 (37%)**

Примечание: Рекомендации Американского общества эхокардиографии (АОЭ) и Европейского общества эхокардиографии (ЕОЭ) от 2009 года, рекомендации Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (ЕАССВ) от 2016 года.

*- P<0,05 –статистическая значимость различий в группах по рекомендациям 2009 г и 2016 года;

** - P<0,05 –статистическая значимость различий по сравнению с 1 группой по рекомендациям 2016 года;

Итоги сопоставления диагностических рекомендаций 2009 и 2016 года отражены в таблице 13. Согласно рекомендациям 2016 года в 1-ой группе больных нормальная диастолическая функция встречалась на 17 % чаще, ДД ЛЖ реже на 83%, а во 2-ой группе пациентов ВЦП на 37% и 60% соответственно

($p < 0,04$). Кроме того выявлено, что в 3-ей группе больных нормальная диастолическая функция встречалась чаще на 41%, а ДД ЛЖ на 90% реже по сравнению с 1-ой группой пациентов согласно рекомендациям 2016 года. Нормальная диастолическая функция и ДД ЛЖ диагностировались чаще у больных 3-ей по сравнению с 1-ой ($p < 0,001$). У больных ВЦП с промежуточным ТПК ДД ЛЖ встречалась в 19% случаев, а в группе с псевдонормокинетическим ТПК в 37%. Оценивая частоту встречаемости нормальной диастолической функции и ДД ЛЖ, следует сделать вывод, что существенных отличий у больных с промежуточным ТПК и псевдонормокинетическим ТПК по данному критерию не имеется. ДД ЛЖ в 3-ей группе одинаково часто встречалась как при оценке согласно рекомендациям 2009 года и 2016 года.

Исходя из полученных данных при сопоставлении диагностических рекомендаций необходимо отметить, что для определения наличия ДД ЛЖ у больных ВЦП наиболее целесообразно пользоваться рекомендациями Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации от 2016 года, так как оценка ДД на основании применения нескольких параметров, в том числе и тканевой доплерографии является наиболее достоверной.

Как известно, гипертрофия миокарда левого желудочка начинает формироваться еще на ранних стадиях ЦП. Изменение нормальной формы ЛЖ у больных с ВЦП является ранним признаком развития ЦКМ. В нашем исследовании гипертрофия ЛЖ чаще всего выявлялась у пациентов с псевдонормокинетическим типом портального кровотока, диагностирована у 35% больных с ВЦП.

Наличие гипертрофии миокарда ЛЖ значительно увеличивает риск развития хронической сердечной недостаточности у данной категории больных [117]. Абсолютно точно определить механизм развития нарушения геометрии ЛЖ у пациентов с ВЦП не представляется возможным, так как звенья патогенеза ЦКМ тесно взаимодействуют между собой. С одной стороны происходит влияние механических факторов, таких как увеличенный объем циркулирующей крови и сердечный выброс, нарушение её вязкости, общее периферическое

сопротивление, систолическое напряжение стенок левого желудочка и прочие. С другой стороны влияние оказывают нейрогуморальные факторы – действие ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем.

По мере развития поражения сердца растяжимость миокарда ЛЖ снижается, что приводит к повышению конечного диастолического давления и снижению адаптационных резервов к нарастающей нагрузке. Увеличенный объем циркулирующей крови и тахикардия постепенно приводят к уменьшению наполнения левых камер. Со временем стенки теряют эластичность происходит увеличение конечных систолического и диастолического объемов. Миокард становится утолщенным и плохо растяжимым, развиваются нарушение сначала диастолической (расслабление), затем систолической функции (сокращение). Гипертрофия ЛЖ какое-то время играет компенсаторную роль и нивелирует развитие систолической дисфункции. По мере прогрессирования стадий заболевания печени и при отсутствии адекватного лечения происходит ухудшение течения ЦКМ.

Изначально все морфофункциональные изменения касаются левых камер сердца. В дальнейшем, так как сердце является одним целым, происходит изменение и правых камер. Вследствие повышения преднагрузки на левые камеры происходит увеличение остаточного объема, которое ведет к повышению давления в правых камерах, а также венах малого круга кровообращения. В результате развивается легочная гипертензия.

При корреляционном анализе обнаружено, что между параметрами гепатолиенального кровотока и кардиогемодинамическими показателями существует связь. Диаметр воротной вены имеет прямую связь с шириной левого и правого предсердий ($r=0,49$). Скорость в воротной вене также имеет прямую взаимосвязь с фракцией выброса левого желудочка ($r=0,44$), систолическим укорочением ($r=0,41$), толщиной ЗСЛЖ и ОТЗЛЖ ($r=0,32$ и $r=0,35$, соответственно), с ударным и минутным объемами ($r=0,37$ и $r=0,54$, соответственно).

Линейная скорость кровотока в селезеночной вене имеет обратную связь с ФВ ЛЖ ($r=-0,51$), скорость в селезеночной артерии и имеет прямую взаимосвязь с индексом массы миокарда левого желудочка ($r=0,49$). Между скоростью кровотока в печеночной вене и КДО ЛП обнаружена отрицательная связь ($r=-0,49$), между скоростью кровотока в печеночной артерии имеется прямая взаимосвязь с КСО ЛЖ и ИММЛЖ ($r=0,74$ и $r=0,48$, соответственно).

Таблица 14

Взаимосвязи между параметрами спланхического кровотока и кардиогемодинамическими показателями

	ЛП шири на	КДО ЛП	ПП шири на	ФВ	КСО ЛЖ	ИМ МЛ Ж	СУ	ЗСЛ Ж	ОТЗ СЛЖ	УО	МО
ВВd, мм	0,49		0,67								
ВВv, см/се к				0,44			0,41	0,32	0,35	0,37	0,54
СеВ				-0,51							
СеА						0,49					
ПВ		-0,49									
ПА					0,74	0,48					

В таблице приведены только статистически значимые коэффициенты корреляции $p < 0,05$.

При проведении корреляционного анализа между показателями гепатолиенального кровотока и диастолической дисфункции левого желудочка обнаружено, что имеется прямая связь времени замедления раннего диастолического наполнения левого желудочка и скорости в печеночной вене ($r=0,29$). Кроме того имеется прямая связь этого показателя со скоростью в печеночной артерии ($r=0,36$). Время изоволюметрического расслабления ЛЖ коррелирует со скоростью в селезеночной вене ($r=-0,29$). Имеется отрицательная связь данного параметра со скоростью в печеночной артерии ($r=-0,28$). Соотношение e/e' имеет отрицательную взаимосвязь со скоростью в селезеночной вене ($r=-0,29$) (таб. 15).

Корреляционные взаимосвязи между параметрами диастолической дисфункции левого желудочка у больных вирусным циррозом печени

Параметр	Dte	IVRT	E/E'
ПВ	0,29		
ПА	0,36	-0,28	
СеВ		-0,29	-0,29

В таблице приведены статистически значимые коэффициенты корреляции $p < 0,05$.

Таким образом, у больных ВЦП отмечается нарушение кардиогемодинамических параметров: увеличение толщины межжелудочковой перегородки, объема предсердий и желудочков, ММЛЖ, ИММЛЖ, ОТЗСЛЖ, повышение давления в легочной артерии и нарушение диастолической функции левого желудочка. Более выраженные изменения параметров кардиогемодинамики были зарегистрированы у больных с псевдонормокинетическим типом портального кровотока, преимущественно ВЦП класса С по Чайлд-Пью.

При проведении корреляционного анализа обнаружена прямая связь между диаметром воротной вены и шириной правого и левого предсердий, возможно, за счет перегрузки объемом. Выявлена взаимосвязь между скоростью в воротной вене и такими кардиогемодинамическими параметрами, как фракция выброса левого желудочка, систолическое укорочение, толщина и масса миокарда левого желудочка, ударный и минутный объемы. Данные изменения, скорее всего, возникают при усугублении течения заболевания печени. Они отрицательно сказываются на параметрах гемодинамики и развитии более выраженных проявлений цирротической кардиомиопатии.

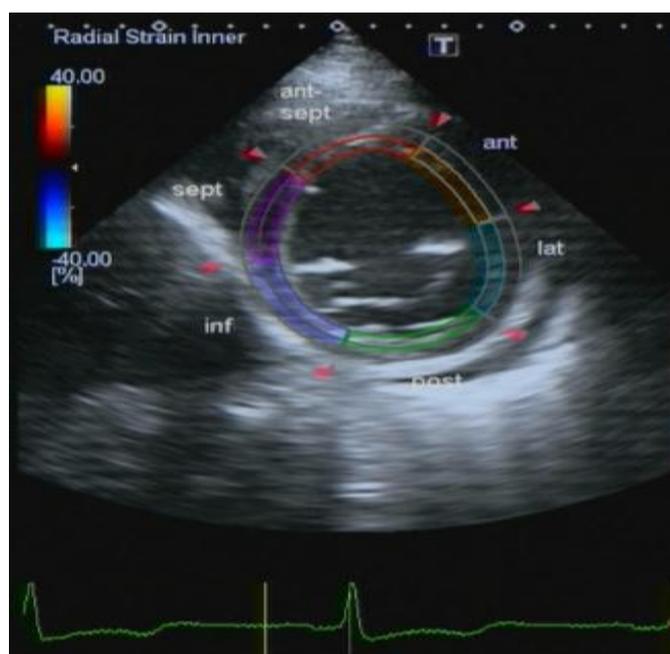
Наличие прямых корреляционных взаимосвязей между скоростями в печеночных сосудах и временем замедления наполнения левого желудочка, а также отрицательных связей между линейной скоростью кровотока в печеночной артерии, селезеночной вене и временем изоволюметрического расслабления левого желудочка говорит о прогрессировании диастолической функции у больных ВЦП. Это, возможно, является возможным следствием формирования

отека, склероза и фиброза стенок левого желудочка, а также результатом высокого давления в малом круге кровообращения, что препятствует наступлению адекватного расслабления миокарда во время диастолы желудочков.

3.4. Особенности деформации миокарда левого желудочка у пациентов с вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока

Изучение деформации миокарда является одним из новых, перспективных и развивающихся направлений в диагностике сердечной патологии [51]. Проблема параметров деформации миокарда у больных вирусными циррозами печени в современной литературе практически не исследована. Работ, посвященных деформации миокарда левого желудочка у пациентов с вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока, нет.

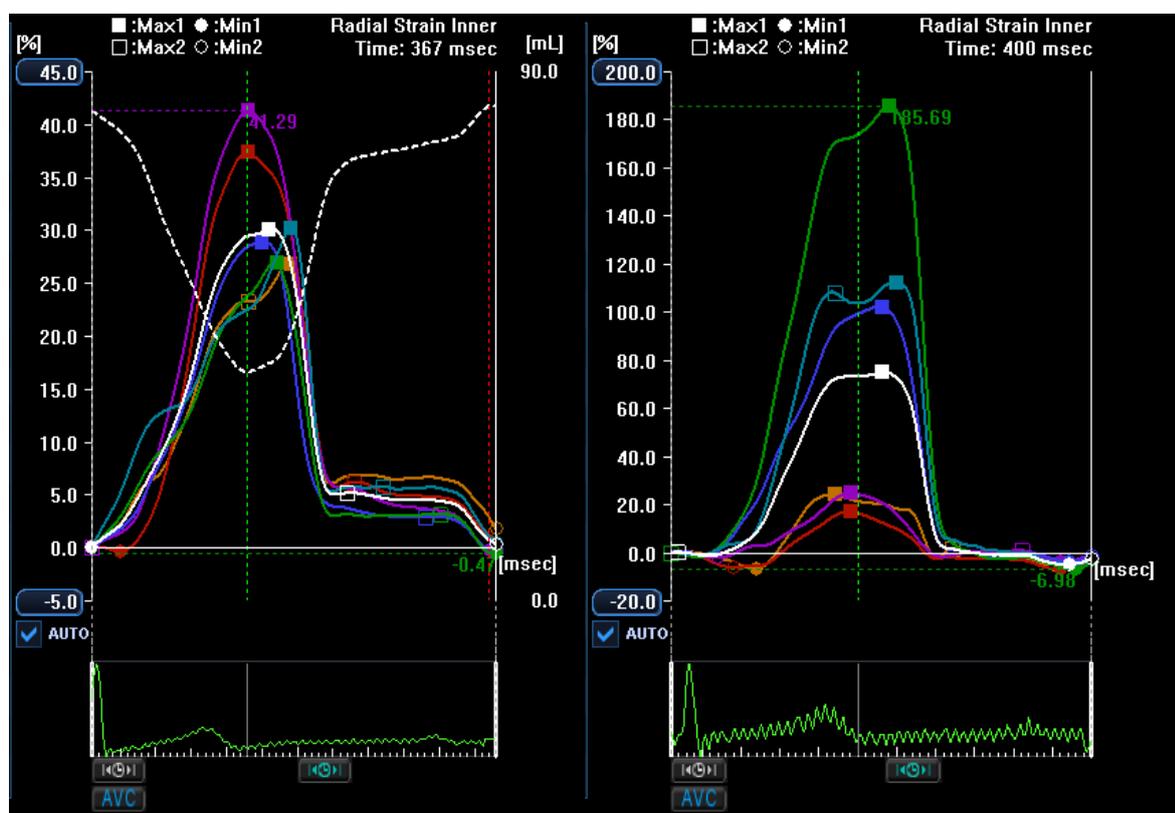
В этой связи нами были исследованы параметры деформации миокарда левого желудочка у больных ВЦП, данные приведены в таблице 16, рисунках 7,8.



Ant-sept- передне- септальная стенка;
 Ant –передняя стенка;
 Lat- латеральная стенка;
 Post-задняя стенка;
 Inf- нижняя стенка;
 Sept- септальная стенка;
 На диаграмме скорость движения каждой стенки изображается кривой соответствующего цвета

Рисунок 7

Локализация стенок левого желудочка при оценке деформации миокарда



А

Б

Рисунок 8

Радиальный стрейн в норме (А) и при цирротической кардиомиопатии (Б)

Таблица 16

Параметры деформации миокарда у пациентов с вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока
Me [P25; P75]

Параметр	Группа контроля (n=17)	1-ая группа ВЦП со 2 ТПК (n=29)	2-ая группа ВЦП с 3ТПК (n=21)	3 группа ВЦП с 5 ТПК (n=27)
Среднее значение глобального сегментарного стрейна (в базальном сегменте), %	27,8 [21; 31]	28,5 [24; 54,2]	23,8 [12; 56,4]	22 [16,9; 36,4]
EDV (в базальном сегменте), мл	95,1 [84,9; 107,4]	97,3 [84,1; 112,7]	79,3 [70,7; 101,3] *, **	69,6 [39,7; 102,9]*, **, ***
ESV (в базальном сегменте), мл	46 [40,9; 55]	48,4 [42,5; 57,3]	42 [32,4; 42,8]*, **	35,9 [11,7; 41,6]*, **, ***
EF (в базальном сегменте), %	51,6 [48; 53,2]	59,5 [70,5; 48,4]*	52,5 [46,2; 54,2] **	48 [44,3; 59,5]**, ***
Среднее значение глобального	40 [21,5; 45]	35,2 [22,1; 38,5]	21 [15,5; 37,8]*, **	19,6 [12,2; 58,7]*, **

сегментарного стрейна (в медиальном сегменте), %				
EDV (в медиальном сегменте), мл	84,3 [71,3; 87,7]	75,7[58,1; 89]	68 [47,7; 79,2]*	68,1 [51,6; 87,7]*
ESV (в медиальном сегменте), мл	37,3 [40,7; 31,6]	35,1 [19,4; 48,8]	26,6 [23,6; 33]*	26,4 [24; 36,7]*
EF (в медиальном сегменте), %	54,8 [49; 55,5]	60,1 [59,4; 64,8]*	53,5 [49,6; 61,1]**	52 [46,5; 61,9]**
Параметр	Группа контроля (n=17)	1-ая группа ВЦП со 2 ТПК (n=29)	2-ая группа ВЦП с 3 ТПК (n=21)	3 группа ВЦП с 5 ТПК (n=27)

Примечание: *- $P<0,05$ –статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля; ** - статистическая значимость различий по сравнению с 1-ой группой; ***- статистическая значимость различий по сравнению со 2-ой группой;

При сравнении показателей среднего значения глобального радиального сегментарного стрейна в базальном сегменте различий между группами с циррозом печени и контрольной группой не выявлено.

По сравнению с группой контроля снижение конечного диастолического объема в базальном сегменте отмечалось во 2-ой группе на 17%, а в 3-ей группе на 27% ($p<0,03$ и $p<0,005$). Во 2-ой группе данный параметр был меньше на 18,5%, а в 3-ей группе на 28,5% по сравнению с 1-ой группой ($p<0,03$ и $p<0,002$). В 3-ей группе данный показатель был меньше, чем во 2-ой на 12% ($p<0,03$).

Конечный систолический объем в базальном сегменте был меньше во 2-ой группе на 9%, а в 3-ей группе на 22% по сравнению с лицами группы контроля ($p<0,04$ и $p<0,0006$). Во 2-ой группе данный параметр был снижен на 13%, в 3-ей группе на 26% по сравнению с 1-ой группой ($p<0,01$ и $p<0,002$). В 3-ей группе этот показатель был ниже на 14,5% по сравнению со 2-ой группой ($p<0,002$).

Фракция выброса в базальном сегменте была больше на 13% в 1-ой группе по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$). При исследовании показателей 1-ой, 2-ой и 3-ей групп, было отмечено, что во 2-ой группе ФВ была ниже на 12%, а в 3-ей группе на 19% ($p<0,02$ и $p<0,002$) по сравнению с первой. В 3-ей группе ФВ оказалась меньше на 8,5% по сравнению со 2-ой группой ($p<0,02$).

При исследовании среднего значения глобального радиального сегментарного стрейна в медиальном сегменте показало, что он оказался ниже на 47% во 2-ой группе, а в 3-ей группе на 51% по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$ и $p<0,0002$). Во 2-ой группе данный параметр был ниже на 40%, а в 3-ей группе на 44% по сравнению с 1-ой группой ($p<0,03$ и $p<0,002$).

Конечный диастолический объем в медиальном сегменте был снижен на 19% и 19% во 2-ой и 3-ей группах, соответственно по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$ и $p<0,02$).

Конечный систолический объем в медиальном сегменте был меньше во 2-ой группе на 28,7% и в 3-ей группе на 29% по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$ и $p<0,01$).

Фракция выброса в медиальном сегменте оказалась больше на 9% в 1-ой группе по сравнению с группой контроля ($p<0,002$). Во 2-ой группе ФВ была меньше на 11%, а в 3-ей группе 13,5% по сравнению с 1-ой группой ($p<0,005$ и $p<0,01$).

Таблица 17

Параметры деформации миокарда у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока в базальном и медиальном сегментах Me [P25; P75]

Параметр	1-ая группа ВЦП (n=29)		2-ая группа ВЦП (n=21)		3 группа ВЦП (n=27)	
	В базальном сегменте	В медиальном сегменте	В базальном сегменте	В медиально м сегменте	В базальном сегменте	В медиально м сегменте
Среднее значение глобального сегментарного стрейна, %	28,5 [24; 54,2]	35,2 [22,1; 38,5]	23,8 [12; 56,4]	21 [15,5; 37,8]	22 [16,9; 36,4]	19,6 [12,2; 58,7]
EDV, мл	97,3 [84,1;12,7]	75,7 [58,1; 89]*	79,3 [70,7; 101,3]	68 [47,7; 79,2]*	69,6 [39,7; 102,9]	68,1 [51,6; 87,7]
ESV, мл	48,4 [42,5; 57,3]	35,1 [19,4; 48,8]*	42 [32,4; 42,8]	26,6 [23,6; 33]*	35,9 [11,7; 41,6]	26,4 [24; 36,7]*
EF, %	59,5 [70,5; 48,4]	60,1 [59,4; 64,8]	52,5 [46,2; 54,2]	53,5 [49,6; 61,1]	48 [44,3; 59,5]	52 [46,5; 61,9]

Примечание: * - $P < 0,05$ –статистическая значимость различий параметров по сравнению в базальном и медиальном сегментах левого желудочка.

При сравнении среднего значения глобального радиального стрейна и фракции выброса было обнаружено, что данные параметры в базальном сегменте не отличались от аналогичных параметров в медиальном.

Следует отметить, что КДО в группе со 2 ТПК в медиальном сегменте был меньше на 22%, а в группе с 3 ТПК на 14%, чем в базальном сегменте ($p < 0,001$).

КСО в группе с 3 ТПК в медиальном сегменте оказался меньше на 36%, а в группе с 5 ТПК на 26,5% по сравнению с КСО в базальном сегменте ($p < 0,0006$ и $p < 0,01$).

Таблица 18

Снижение значений радиального сегментарного стрейна ниже 20% у больных вирусным циррозом в зависимости от типов портального кровотока

Параметр	1-ая группа ВЦП со 2 ТПК (n=29)	2-ая группа ВЦП с 3 ТПК (n=21)	3 группа ВЦП с 5 ТПК (n=27)
Снижение радиального стрейна менее 20%, n (%)	6 (20,6%)	6 (28,5%)	15 (55%)*

Примечание: * - $P < 0,05$ –статистическая значимость различий параметров по сравнению с 1-ой группой.

Кроме того в исследовании выявлено, что снижение значений радиального сегментарного стрейна ниже 20% отмечалось у 6 (20,6%) больных 1-ой группы, у 6 (28,5%) пациентов 2-ой группы и у 15 (55%) в 3-ей группе. Причем в 3-ей группе снижение стрейна наблюдалось чаще, чем в 1-ой группе ($p < 0,005$) (таб. 18). Между 2-ой и 3-ей группой в этом параметре значительной разницы не выявлено.

В зависимости от локализации стенок левого желудочка у больных вирусным циррозом печени снижение радиального стрейна ниже 20% чаще наблюдалось в септальной, передне-септальной, передней стенках.

Развитие гипертрофии миокарда левого желудочка вызывает снижение коронарного резерва вследствие сжатия интрамуральных коронарных артерий. Помимо гипертрофии у пациентов с ВЦП развивается и отек кардиомиоцитов [118]. Это приводит к гипоксии и ишемии, а в дальнейшем к фиброзу

гипертрофированных участков миокарда и постепенному нарушению диастолической и систолической функций. Нарушается питание сердца [118].

В нашем исследовании сделан вывод, что у пациентов с ВЦП утолщение миокарда чаще происходит в области межжелудочковой перегородки и передней стенки. Снижение скорости стрейнов, выявленных в данных зонах, характеризуют наличие в них гипоксии и ишемии. Диагностированные низкие и высокие значения скорости стрейнов свидетельствуют о наличии скрытой миокардиальной дисфункции. Одни участки миокарда усиленно работают за те, которые уже не могут адекватно сокращаться из-за возникших в них изменений. Развивается скрытая сердечная недостаточность.

При проведении корреляционного анализа была обнаружена отрицательная взаимосвязь между параметрами деформации и скоростными параметрами спланхического кровотока. Так средние значения глобального сегментарного стрейна имели связь со скоростью в печеночной артерии ($r=-0,50$), а конечный систолический и диастолический объемы были взаимосвязаны со скоростью в воротной вене ($r=-0,51$ и $r=-0,65$, соответственно) (таб.19).

Таблица 19

Взаимосвязи параметров деформации миокарда левого желудочка и параметров спланхического кровотока

Параметры	Среднее значение глобального сегментарного стрейна, %	EDV, мл	ESV, мл
ВВv, см/сек		-0,51	-0,65
ПА, см/сек	-0,50		

В таблице приведены статистически значимые коэффициенты корреляции $p<0,05$.

Таким образом, установлено, что у больных вирусным циррозом печени наблюдается скрытая миокардиальная дисфункция, более выраженная у пациентов с псевдонормокинетическим типом портального кровотока (ВЦП класса С по Чайлд-Пью).

Выявлено, что у больных с гиперкинетическим типом портального кровотока параметры деформации левого желудочка практически не отличались

от контрольной группы. В группе пациентов с промежуточным типом портального кровотока показатели деформации снижались. Наибольшее снижение происходит в медиальном сегменте левого желудочка.

В группе больных с псевдонормокинетическим типом портального кровотока обнаружены более значимые нарушения параметров деформации миокарда левого желудочка, такие как снижение среднего значения глобального сегментарного стрейна в медиальном сегменте менее 20%, что говорит о присутствии скрытой миокардиальной дисфункции.

При проведении корреляционного анализа выявлены отрицательные взаимосвязи между такими параметрами деформации миокарда как конечный систолический и диастолический объемы левого желудочка и скорость кровотока в воротной вене. Вероятно, это происходит в результате увеличения жесткости миокарда левого желудочка и приводит к нарушению адекватного опорожнения и сокращения левого желудочка во время систолы и диастолы. Наличие отрицательной связи между скоростным показателем в печеночной артерии и средней скоростью глобального радиального сегментарного стрейна свидетельствует о прогрессировании скрытой миокардиальной дисфункции у больных с промежуточным и псевдонормокинетическим типами портального кровотока.

3.5. Особенности нарушения ритма и вариабельности ритма сердца у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока

В настоящее время активно изучается зависимость нарушений ритма и вариабельности сердца у пациентов с вирусным циррозом печени от степени активности воспалительного процесса, от стадии тяжести по классификации Чайлд-Пью.

Одним из факторов, влияющих на продолжительность жизни больных ВЦП, является степень компенсаторных возможностей регуляторных систем, в частности вегетативной нервной системы (ВНС) [103]. Вегетативная дисфункция

является осложнением ЦП, а также одной из причин развития и прогрессирования синдромов ЦП [34, 103, 117].

Вегетативные нарушения у больных ВЦП вторичны по отношению к заболеванию печени. У таких пациентов происходит снижение парасимпатической и повышение симпатической активности [34, 49, 103, 117, 170]. Симптомы вегетативных нарушений в виде нарушения моторики органов пищеварительного тракта проявляются чувством раннего насыщения, тошноты, рвоты, болей в области эпигастрия [103]. Выявлено, что замедление перистальтики кишечника приводит к избыточному бактериальному росту в тонкой кишке. Возрастает риск развития печеночной энцефалопатии и спонтанного бактериального перитонита [103].

По данным исследования F. Svalay и его соавторов при HBsAg-положительных заболеваниях печени обнаруживается дисфункция парасимпатического отдела ВНС в 85 %, а симпатической в 43% случаев [103].

M.T. Hendrickse и соавторы доказали, что у пациентов с ЦП при наличии вегетативной дисфункции 4-летняя смертность увеличивается на 30% по сравнению с 6% больных без вегетативной дисфункции [16, 17, 49, 61, 103].

Всем пациентам была проведена электрокардиография (ЭКГ). По данным нашего исследования у всех больных на ЭКГ определялся синусовый ритм. Замедление атриовентрикулярной проводимости выявлено у 2 (6,8%) больных 1-ой группы, у 3 (14,2%) пациентов 2-ой группы, а в 3-ей группе у 5 (18,5%). Нарушение процессов реполяризации в миокарде левого желудочка обнаружены у 3 (10,3%) человек во 1-ой группе, у 7 (33,3%) больных во 2-ой группе и у 11 (40%) пациентов в 3-ей группе. Нарушение процессов реполяризации во 2-ой и 3-ей группах больных ВЦП встречались чаще, чем у пациентов 1-ой группы ($p < 0,03$ и $p < 0,007$ соответственно). ЭКГ признаки гипертрофии левого желудочка обнаружены у 4 (13,7%) больных 1-ой группы, у 6 (28,5%) пациентов 2 группы и у 10 (37%) человек 3 группы. У пациентов 3-ей группы признаки гипертрофии миокарда левого желудочка встречались чаще, чем в 1-ой группе ($p < 0,03$). Длительность интервала QT была увеличена на 9% в 1-ой группе, на 11% во 2-ой

группе и на 15,5% в 3-ей группе больных ВЦП по сравнению с контрольной группой ($p < 0,004$, $p < 0,0003$, $p < 0,0009$ соответственно). Также увеличение длительности интервала QT на 7% и на 5% было выявлено в 3-ей группе по сравнению с 1-ой и 2-ой группами соответственно ($p < 0,02$ и $p < 0,01$).

По сравнению с группой контроля длительность интервала QTc была увеличена в 1-ой группе на 7,5%, во 2-ой группе на 8%, а в 3-ей на 9% ($p < 0,02$, $p < 0,01$, $p < 0,004$ соответственно).

Дисперсия интервала QT была увеличена в 1-ой группе на 47%, а во 2-ой и 3-ей группах на 60% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,0001$) (таб. 20).

По данным холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ) выявлена умеренная синусовая брадикардия со средней ЧСС до 55 ударов в минуту. Она зарегистрирована в 1-ой группе у 2 (6,8%), во 2-ой у 3 (14,2%), а в 3-ей группе у 6 (22%) пациентов.

Синусовая тахикардия со средней ЧСС в сутки до 95 ударов в минуту зарегистрирована у 3 (10,3%) пациентов в 1-ой группе, во 2-ой группе у 3 (14,2%) пациентов, а в 3-ей группе у 12 (44,5%) пациентов больных ВЦП. При этом тахикардия встречалась чаще в 3-ей группе по сравнению с 1-ой и 2-ой ($p < 0,004$ и $p < 0,02$ соответственно).

Наличие частой наджелудочковой экстрасистолии (от 1500 эпизодов за сутки) было выявлено у 2 (9,5%) больных во 2-ой группе и у 4 (15%) в 3-ей группе. Одиночные желудочковые экстрасистолы были выявлены у 2 (8%) пациентов 3-ей группы.

Умеренно частые и редкие монотопные желудочковые экстрасистолы были выявлены у 2 (8%) больных 3-ей группы, при анализе интервала QT у них было зарегистрировано его удлинение до 461 мс, а увеличение QTd до 55 мс (рис. 9).



Рисунок 9

Монотонные желудочковые экстрасистолы, временами аллоритмированные по типу бигеминии у больного вирусным циррозом печени

Атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) 1 степени обнаружена в 1-ой группе у 1 (3,4%) больного, во 2-ой группе у 5 (23,8%) пациентов, в 3-ей группе у 7 (26%) больных. По сравнению с 1-ой группой больных АВ-блокада 1 степени встречалась чаще во 2-ой и 3-ей группах пациентов ($p < 0,02$ и $p < 0,01$ соответственно).

Пароксизмы наджелудочковой тахикардии продолжительностью по 6-10 комплексов с ЧСС от 120 до 142 ударов в минуту были выявлены у 1 (4,7%) больного 2-ой группы и у 2 (7,4%) больных 3-ей группы.

Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий была зарегистрирована у 3 (11%) больных 3-ей группы (таб. 21).

Таблица 20

Структура изменений электрокардиограммы у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока

Me [P25; P75]

Параметры	Группа контроля (n=17)	1-ая группа ВЦП со 2 ТПК (n=29)	2-ая группа ВЦП с 3 ТПК (n=21)	3-ая группа ВЦП с 5 ТПК (n=27)
Замедление АВ-проводимости, n, %	0	2 (6,8%)	3 (14,2%)	5 (18,5%)
Нарушение процессов реполяризации n, %	0	3 (10,3%)	7 (35%)*	11 (40%)*
ГЛЖ n, %	0	4 (13,7%)	6 (28,5%)	10 (37%)*
QT, мс	381 [365; 407]	418 [370;438]*	428 [423;443]*	451 [417;469]*,**,***
QTc, мс	409 [399;415]	442 [430;456]*	444 [419;469]*	449 [439; 473]*
QTd, мс	17 [15,5;20,5]	32 [34;57]*	43 [29;39,5]*	43 [25;67]*

Примечание: *-P<0,05 –статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля; **- статистическая значимость различий по сравнению с 1-ой группой; ***- статистическая значимость различий по сравнению со 2-ой группой;

Таблица 21

Структура нарушений ритма сердца по данным холтеровского мониторирования электрокардиограммы у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока

Параметр	1-ая группа ВЦП со 2 ТПК (n=29)	2-ая группа ВЦП с 3 ТПК (n=21)	3-ая группа ВЦП с 5 ТПК (n=27)
Наджелудочковая экстрасистолия	0	2 (9,5%)	4 (15%)
Желудочковая экстрасистолия	0	0	2 (7,4%)
АВ-блокада 1 степени	1 (3,4%)	5 (23,8%)*	7 (26%)*
Пароксизмы наджелудочковой тахикардии	0	1 (4,7%)	2 (7,4%)
Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий	0	0	3 (11%)

Примечание: *-P<0,05 –статистическая значимость различий по сравнению с 1-ой группой;

Спектральные и временные показатели variability сердечного ритма у пациентов с вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока по коротким записям (фоновая запись)

Me [P25; P75]

Параметр	Группа контроля (n=17)	1-ая группа ВЦП со 2 ТПК (n=29)	2-ая группа ВЦП с 3 ТПК (n=21)	3-ая группа ВЦП с 5 ТПК (n=27)
Rrmin, мс	673 [371,5; 737]	372 [249; 718]*	328 [270,5; 388]*	567 [421,5; 727]**,***
Rrmax, мс	1106 [975; 1140,5]	1066 [1059; 1080]	978 [868,5; 1050]*	1077,5 [1032; 1143]**
RRNN, мс	882 [818; 946]	901 [864; 922]	905,5 [808,74; 925,5]	964,5 [883; 1017,2]*,**,***
SDNN, мс	66 [48; 75,9]	52 [42,2; 61,2]	49 [39,5; 56]*	45 [44; 93]*
RMSSD, мс	66 [45; 79,5]	38 [38; 92]*	42,5 [27; 53,2]*	39 [24; 52,5]*
pNN50,%	38 [21,4; 56]	11,5 [4,7; 15,1]*	6,7 [0,7; 12,6]*	5,5 [3,9; 6,8]*,**,***
CV,%	7,4 [6; 8,3]	5,2 [4,9; 9,3]*	5,4 [4,6; 6,6]*	5,8 [4,8; 6,4]*
TP, мс ²	4524 [2924,5; 6482]	2301 [2116; 4027]*	2539 [3399,5; 1710,2]*	2955 [2318,7; 3718,2]*
VLF, мс ²	1159 [851,5; 1812]	628 [354; 2312]*	917 [725,7; 1323]*	1123 [822,5; 1723,2]**
LF, мс ²	1394 [571,5; 2092]	1048 [869; 1451]	751 [550,5; 1316,7]**	1213 [880; 1411]**
HF, мс ²	1642 [839; 2877,5]	899 [656; 1619]	699 [318,1; 1064,5]*,**,***	619 [242; 957]*,**,***
Lf norm, n.u	43,3 [35,7; 52,5]	47,3 [45; 53,8]	50,1 [48,2; 62,9]*,**,***	71,1 [58; 82,4]*,**,***
Hf norm, n.u	56,7 [47,5; 64,3]	52,7 [46,2; 55]	49,8 [37,1; 51,7]*,**,***	28,9 [17,6; 41,9]*,**,***
LF/HF	0,7 [0,5; 1,1]	0,89 [0,82; 1,17]	1 [0,9; 1,7]*, **,***	3,07 [1,4; 4,6]*, **,***
%VLF	27,1 [22,1; 30,7]	23,8 [19,6; 27,8]	34,3 [23,3; 57,4]*, **,***	38,1 [32,4; 45,5]*, **,***
%LF	29,5 [23,8; 33,3]	34,3 [38,2; 24,6]	36 [32,5; 41]*	41,2 [32,2; 51,1]*, **,***
%HF	43,7 [37,5; 49,1]	39,7 [39,1; 40,2]	28,9 [18,8; 38,8]*, **,***	15 [12; 20,8]**, **,***
Параметр	Группа контроля (n=17)	1-ая группа ВЦП со 2 ТПК (n=29)	2-ая группа ВЦП с 3 ТПК (n=21)	3-ая группа ВЦП с 5 ТПК (n=27)

Примечание: *-P<0,05 –статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля; ** - статистическая значимость различий по сравнению с 1-ой группой; ***- статистическая значимость различий по сравнению со 2-ой группой;

По результатам временного анализа ВРС (таб. 22) видно, что показатель R_{min} был меньше в группах со 2 и 3 ТПК на 45%, 51% соответственно по сравнению с контрольной группой, а с группой с 5 ТПК на 34%, 42% соответственно ($p < 0,04$). Сравнивая показатель R_{max} , нами было обнаружено, что в группе с 3 ТПК он оказался меньше, чем в контрольной группе на 11%, со 2 ТПК на 9%, а в группе с 5 ТПК на 10% ($p < 0,04$).

Параметр RRNN в группах со 2 и 3 ТПК не отличался от такового в группе контроля. Следует отметить, что в группе с 5 ТПК он был увеличен на 9% по сравнению с контрольной группой, а также на 8% и 7% соответственно по сравнению группами со 2 и 3 ТПК ($p < 0,009$).

Разницы между показателем SDNN в группе контроля и группе больных со 2 ТПК не обнаружено. В группах с 3 и 5 ТПК этот показатель был снижен на 25% и 31% по сравнению с контролем ($p < 0,004$). Показатель RMSSD был снижен в группах больных со 2, 3, 5 ТПК на 42%, 35%, 40% соответственно по сравнению с контрольной группой ($p < 0,003$).

Показатель p_{NN50} уменьшался в зависимости от смены типа портального кровотока. По сравнению с контрольной группой в группе со 2 ТПК он был меньше в 3 раза, в группе с 3 ТПК в 5 раз, а в группе с 5 ТПК почти в 7 раз. В группе с 5 ТПК он был меньше, чем в группе с 3 ТПК на 18% ($p < 0,003$).

Параметр CV, характеризующий адаптационные резервы организма, был снижен во всех трех группах больных ВЦП по сравнению с контролем в среднем на 30%.

Показатель TP статистически значимо не отличался в группах ВЦП по типам портального кровотока между собой, однако был снижен по сравнению с контрольной группой у больных со 2 ТПК на 49%, у пациентов с 3 ТПК на 44%, а у больных с 5 ТПК на 34%.

У пациентов со 2 ТПК показатель LF оказался снижен на 25%, а HF - на 45%. Отношение LF/HF было увеличено на 21% по сравнению с контрольной группой. Показатели LF norm, LF%, VLF%, HF% статистически значимо не отличались у больных со 2 ТПК в сравнении с контролем.

Анализируя показатели LF, LF norm, LF% в группе больных с 3 ТПК и сравнивая их с аналогичными показателями контрольной группы и группы со 2 ТПК, мы пришли к выводу, что у больных с 3 ТПК LF снижался на 46% и 28%, а LF norm увеличивался на 13% и 6%. Параметр LF% был больше у пациентов с 3 ТПК на 18% и 5% по сравнению с контрольной группой и группой со 2 ТПК ($p < 0,02$). Показатели HF в группе с 3 ТПК были снижены на 57% и 22%, HF norm на 12% и 6%, HF% на 34% и 27% по сравнению с контролем и группой со 2 ТПК ($P < 0,01$). Отношение LF/HF – увеличено на 30% и 11% по сравнению с контрольной группой и группой со 2 ТПК, соответственно ($p < 0,001$). Показатель VLF был ниже, чем в контрольной группе на 21% и больше на 31%, чем у больных со 2 ТПК ($p < 0,01$).

Было произведено сравнение группы пациентов с 5 ТПК и пациентов со 2 ТПК, 3 ТПК, а также контрольной группой. В группе пациентов с 5 ТПК показатель LF оказался увеличен на 38% по сравнению с больными с 3 ТПК ($P < 0,02$) и не имел статистически значимой разницы между группой контроля и группой больных со 2 ТПК. В группе больных с 5 ТПК значения показателей LF norm, LF% были увеличены на 40%, 33%, 30% по сравнению с контролем и пациентами со 2 и 3 ТПК соответственно ($p < 0,02$). Значения показателей HF были снижены на 62%, 31%, 11%, HF norm на 49%, 45%, 42%, HF% на 65%, 62%, 48% в сравнении с контролем и группами со 2 и 3 ТПК ($p < 0,001$). Отношение LF/HF увеличено в 4,5 раза, 3,5 и 3 раза по сравнению с лицами контрольной группы и больными со 2 и 3 ТПК соответственно ($p < 0,00001$). Значения показателя VLF не отличались от аналогичного показателя группы контроля, но были больше на 44% по сравнению с показателями у больных со 2 ТПК ($p < 0,00001$). Показатель VLF% был увеличен на 28% и 37% по сравнению с контролем и группой со 2 ТПК ($p < 0,002$), тогда как разницы между этим показателем с группой больных с 3 ТПК выявлено не было.

По данным спектрального анализа ВРС выявлено, что исходно в контрольной группе преобладали волны диапазона высокой частоты (HF, HF norm, HF%). Это говорит о том, что структура спектра на фоновой записи ЭКГ

покоя соответствовала HF>LF>VLF, отношение LF/HF - 0,7. Данные показатели свидетельствуют о вегетативном балансе у лиц контрольной группы. При этом в группе ВЦП наоборот отмечается преобладание волн диапазона низкой частоты (LF, LF norm, LF%), что свидетельствует об исходной симпатикотонии. Увеличение значения показателей VLF, VLF% маркеров церебральной симпатико-адреналовой активности свидетельствует о нарушении вегетативной регуляции и срыве адаптационных возможностей организма.

Таблица 23

Спектральные и временные показатели variability сердечного ритма у пациентов с вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока по коротким записям (после пробы с активным ортостазом)

Me [P25; P75]

Параметр	Группа контроля (n=17)	1-ая группа ВЦП со 2 ТПК (n=29)	2-ая группа ВЦП с 3 ТПК (n=21)	3-ая группа ВЦП с 5 ТПК (n=27)
Rrmin, мс	515 [309,5; 542]	263 [256; 304]*	259,5 [243; 291]*	242,5 [217,5; 255]*, **, ***
Rrmax, мс	914 [869; 983]	946 [866; 1161]	1131 [1083,7; 1180,5]*	958,5 [1133,2; 778,5]***
RRNN, мс	719 [658; 758]	749 [668; 864]	802 [733,5; 884,5]*	733 [683; 799]***
SDNN, мс	65 [55; 76,5]	48 [38; 98]*	77 [73; 80]*	70 [52; 88]
RMSSD, мс	29 [21; 48,5]	29 [28; 95]	45 [35,2; 55]*	62 [34; 94]*
TP, мс ²	5786 [3838; 6450]	1971 [1875; 2180]*	5795 [5404; 6635]**	4240 [2811; 7499].**
VLF, мс ²	3085 [2318; 3325]	1116 [773; 1592]*	2593 [2536; 3052]	1387 [1134; 2322]*, ***
LF, мс ²	1496 [994; 2476]	781 [574; 3087]*	1526,5 [1269,7; 2154]	1339 [654; 2539]
HF, мс ²	320 [240; 1056]	489 [321; 4646]	1251,5 [793,7; 1685,2]*, **	1121 [692; 3251]*, **
Lf norm, n.u	68 [64,9; 78,3]	54 [39,9; 66,2]*	55,6 [50,1; 61,4]*	44,1 [41,1; 60,8]*, **, ***
Hf norm, n.u	32 [21,7; 35]	46 [33,8; 60,1]*	44,3 [38,5; 49,8]*	55,9 [39,2; 58,8]*, ***
LF/HF	2,12 [1,8; 3,6]	1,17 [0,6; 1,96]*	1,28 [1; 1,59] *, **	0,7 [0,78; 1,5]*, ***
%VLF	57 [41,9; 62,7]	42 [21,5; 41,6]*	47,4 [39,7; 57,3]*	30 [23,3; 44,4]*, ***
%LF	27 [24,6; 39,7]	34,5 [28,9; 38,7]	29 [24,8; 33]	29 [29,5; 33,3]
%HF	16 [7,7; 21,7]	23,5 [19,7; 40,6]*	21,7 [17,7; 25,4]*	41 [21,7;

				43,9]*, **, ***
К 30/15	1,47 [1,25; 1,56]	1,23 [1,18; 1,27]*	1,1 [1; 1,5]*, **	1,1 [1,1; 1,5]*, **
Параметр	Группа контроля (n=17)	1-ая группа ВЦП со 2 ТПК (n=29)	2-ая группа ВЦП с 3 ТПК (n=21)	3-ая группа ВЦП с 5 ТПК (n=27)

Примечание: *- $P < 0,05$ – статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля; ** - статистическая значимость различий по сравнению с 1-ой группой; *** - статистическая значимость различий по сравнению со 2-ой группой;

При оценке реактивности на пробу с активным ортостазом в контрольной группе обнаружено, что параметр общей мощности спектра (SDNN) практически не изменялся по сравнению с исходными параметрами. Наблюдалось относительное увеличение мощности LF компонента на 7% и относительное снижение мощности HF компонента на 80%, увеличилось соотношение LF/HF в 3 раза (таб. 23). Показатели К30/15 после АОП в группе лиц контроля находились в пределах нормальных значений (норма $> 1,35$).

После проведения пробы с активным ортостазом при анализе временных и спектральных параметров ВРС у пациентов с ВЦП выявлено, что Rrmin был меньше на 54% в 1-ой группе, на 50% во 2-ой группе, на 47 % в 3-ей группе по сравнению с контролем ($p < 0,006$). Rrmin оказался меньше на 7% и 6,5% в 3-ей группе по сравнению с 1-ой и 2-ой группами соответственно ($p < 0,009$ и $p < 0,04$). Rrmax был больше во 2-ой группе на 19% по сравнению с контролем ($p < 0,00007$), а в 3-ей группе меньше на 15% по сравнению со 2-ой группой больных ВЦП ($p < 0,04$). RRNN во 2-ой группе оказался больше на 10%, чем в группе контроля ($p < 0,009$), а в 3-ей группе меньше на 8,5% по сравнению со 2-ой группой ($p < 0,04$).

По сравнению с контрольной группой параметр SDNN в 1-ой группе оказался меньше на 26%, а во 2-ой группе больше на 15,5% ($p < 0,004$ и $p < 0,02$). Параметр RMSSD оказался больше во 2-ой группе на 35%, а в 3-ей группе на 53% в сравнении с контролем ($p < 0,003$ и $p < 0,004$). Показатель TP в 1-ой группе был меньше на 65% чем в группе контроля ($p < 0,03$). Следует отметить, что данный параметр был больше на 66% во 2-ой группе и на 53,5% в 3-ей группе чем в 1-ой группе пациентов с ВЦП ($p < 0,004$ и $p < 0,01$).

Изменения параметров, характеризующих мощность волн низкой частоты и отражающих активность симпатических центров продолговатого мозга

(кардиостимулирующего и вазоконстрикторного) были таковы, что показатель LF оказался наименьшим в 1-ой группе по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Параметр Lf norm был меньше на 20,5% в 1-ой группе, на 18% во второй группе и на 35% в 3-ей группе по сравнению с контролем ($p < 0,01$; $p < 0,001$; $p < 0,0003$ соответственно). При сравнении с 1-ой и 2-ой группами данный параметр оказался меньше на 18% и на 20,7% в 3-ей группе соответственно ($p < 0,01$ и $p < 0,001$).

Показатели HF, Hf norm, HF%, характеризующие мощность волн высокой частоты и активность парасимпатического кардиоингибиторного центра продолговатого мозга, по-разному изменялись в каждой исследуемой нами группе. Параметр HF был больше на 74% в 2-ой группе и на 71,5% в 3-ей группе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,04$ и $p < 0,009$). По сравнению с показателями 1-ой группы данный параметр был больше во 2-ой группе на 60%, а в 3-ей – на 56% ($p < 0,02$ и $p < 0,01$). Hf norm оказался больше в 1-ой группе на 30%, во 2-ой группе на 27%, а в 3-ей на 42% по сравнению с лицами группы контроля ($p < 0,01$; $p < 0,01$; $p < 0,0003$ соответственно). В 3-ей группе больше на 20% по сравнению со 2-ой группой ($p < 0,08$). Параметр HF% был увеличен в 1-ой группе больных вирусным циррозом печени на 31%, во 2-ой группе на 26% и в 3-ей группе на 61% по сравнению с контролем ($p < 0,002$; $p < 0,01$; $p < 0,0007$ соответственно). В 3-ей группе данный показатель был больше на 42% по сравнению с 1-ой группой и на 47% по сравнению со 2-ой ($p < 0,02$ и $p < 0,01$).

Соотношение LF/HF в 1-ой группе снизилось почти в 1,8 раза, во 2-ой группе в 1,6 раза, а в 3-ей группе в 3 раза в отличие от контрольной группы ($p < 0,01$; $p < 0,001$; $p < 0,0003$ соответственно).

После пробы с активным ортостазом изменения параметров, характеризующих мощность волн очень низкой частоты и отражающих активность центральных эрготропных и гуморально-метаболических механизмов сердечного ритма были такими, что параметр VLF был меньше в 1-ой группе на 63,8% и на 55% в 3-ей группе по сравнению с лицами группы контроля ($p < 0,003$ и $p < 0,007$). Данный показатель оказался в 3-ей группе меньше, чем во 2-ой группе

на 46,5% ($p < 0,004$). VLF% был меньше в 1-ой группе на 26%, во 2-ой группе на 16% и в 3-ей группе на 47% по сравнению с контрольной группой ($p < 0,003$, $p < 0,01$, $p < 0,0007$ соответственно). В 3-ей группе показатель VLF% был меньше, чем во 2-ой группе пациентов с ВЦП на 36% ($p < 0,0009$).

Коэффициент 30/15, характеризующий парасимпатическую реактивность в ответ на пробу с активным ортостазом, оказался снижен в 1-ой группе больных на 16%, во 2-ой и 3-ей группах на 25% и 25% соответственно.

В норме после проведения пробы с активным ортостазом, параметры, характеризующие симпатические влияния должны увеличиваться, а параметры, характеризующие парасимпатические влияния, снижаться, что и наблюдалось у лиц контрольной группы.

При проведении корреляционного анализа выявлено, что существуют прямые связи между, во-первых, параметрами, характеризующими симпатические влияния, и скоростью кровотока в воротной вене ($r = 0,58$); во-вторых, параметрами, характеризующими парасимпатические влияния ($r = 0,52$) и скоростью кровотока в воротной вене ($r = 0,58$), в-третьих, обратной связью с параметром VLF ($r = -0,56$) и скоростью кровотока в воротной вене ($r = 0,58$).

. Взаимосвязь фракции выброса левого желудочка по методике Симпсона коррелировала с параметром LF ($r = 0,50$). С параметром Lf norm имела прямую связь толщина задней стенки левого желудочка ($r = 0,62$), а также масса миокарда левого желудочка ($r = 0,74$) и ОТЗСЛЖ ($r = 0,73$). С показателем HF norm, HF% имели обратную связь такие кардиогемодинамические показатели как толщина задней стенки левого желудочка ($r = -0,62$), а также масса миокарда левого желудочка ($r = -0,74$) и ОТЗСЛЖ ($r = -0,73$). Показатель вегетативного баланса LF/HF коррелировал с этими же параметрами ($r = 0,62$, $r = 0,74$, $r = 0,73$ соответственно). Имелась отрицательная связь параметра VLF% с фракцией выброса левого желудочка ($r = -0,71$) (таб. 24).

Корреляционные взаимосвязи параметров variability ритма сердца у больных вирусным циррозом печени с показателями скорости в воротной вене и некоторых кардиогемодинамическими параметрами

Параметр	ВВv	ФВ ЛЖ	ТЗСЛЖ	ММЛЖ	ОТЗСЛЖ
LF%	r=0,58	r=0,50			
HF%	r=0,52		r=-0,62	r=-0,74	r=-0,73
VLF%	r=-0,56	r=-0,71			
Lf norm			r=0,62	r=0,74	r=0,73
HF norm			r=-0,62	r=-0,74	r=-0,73
LF/HF			r=0,62	r=0,74	r=0,73

В таблице приведены статистически значимые коэффициенты корреляции $p < 0,05$.

В группах пациентов с вирусным циррозом печени отмечалось нарушение реагирования вегетативной нервной системы на АОП. У больных ВЦП отмечается увеличение длительности интервала QT, активирование симпатической нервной системы.

Таким образом, в группе пациентов с гиперкинетическим ТПК обнаружены отличия реактивности ВНС на стресс по сравнению с контрольной группой. У больных первой группы параметр общей мощности спектра (SDNN) уменьшался всего на 7%, параметр LF снижался на 25,5%, а HF на 45%, соотношение LF/HF увеличивалось на 32,5%.

В группе больных ВЦП с промежуточным типом портального кровотока наблюдались нарушения реагирования ВНС на стресс. Так параметр SDNN увеличивался на 36%, а LF на 50,8% и HF на 44%, соотношение LF/HF на 22%.

В группе пациентов с псевдонормокинетическим ТПК были выявлены более выраженные нарушения реагирования ВНС на стресс по сравнению с двумя предыдущими группами. Параметр общей мощности спектра (SDNN) у них был увеличен на 35,7%, а LF и HF на 9% и на 44,8% соответственно, соотношение LF/HF уменьшено в 4,3 раза.

У больных с 1 ТПК было выявлено наличие АВ-блокады 1 степени. У больных с 3 и 5 ТПК наблюдалось увеличение длительности интервала QT. Больше количество аритмий и склонность к синусовой тахикардии регистрировалась в группе больных с псевдонормокинетическим типом

портального кровотока. Во 2 и 3-ей группах регистрировались пароксизмы наджелудочковой тахикардии, а в 3-ей группе имело место наличие пароксизмов фибрилляции предсердий.

В данном исследовании выявлено, что в группе больных с 5 ТПК имеются более выраженные симпатические влияния ВНС на работу сердца, а также у них существует плохая адаптационная реактивность вегетативной нервной системы на стресс.

Для оценки степени выраженности поражения вегетативной нервной системы у больных вирусным циррозом печени применялись кардиоваскулярные тесты по Эвингу.

Таблица 25

Оценка кардиоваскулярных тестов по Эвингу у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока

	Группа контроля (n=17)	1-ая группа ВЦП со 2 ТПК (n=29)	2-ая группа ВЦП с 3 ТПК (n=21)	3-ая группа ВЦП с 5 ТПК (n=27)
Количество баллов	1 [0; 1]	5 [5; 6]*	6,5 [4,5; 8]*	7 [7; 8]*,**

Примечание: *- $P < 0,05$ –статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля; ** - статистическая значимость различий по сравнению с 1-ой группой;

Как видно из таблицы 25 у больных ВЦП во всех группах имелись нарушения в работе ВНС. Выявлено, что в 3-ей группе изменения были более выраженные по количеству баллов. Кроме того они сопровождаются нарушением функционирования как парасимпатической, так и симпатической вегетативных нервных систем.

Тип обследования: Кардиоваскулярные тесты
 Прибор: Поли-Спектр-8/ЕХ (программа анализа 'Поли-Спектр')

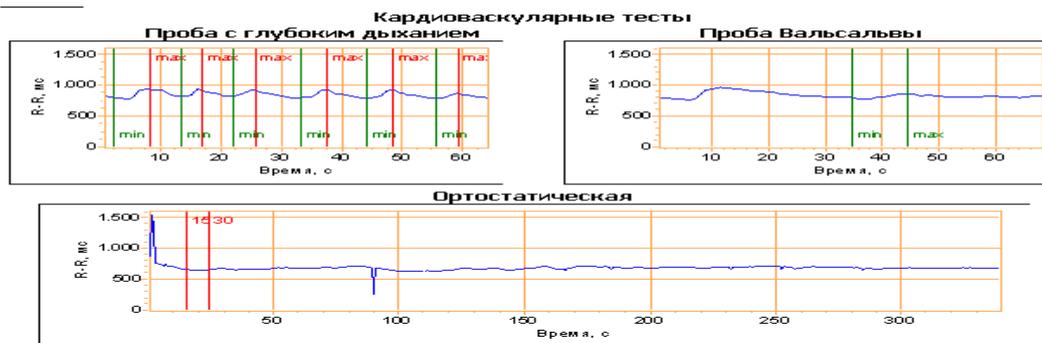
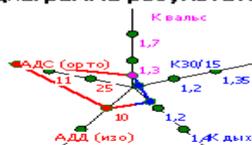


Таблица показателей кардиоваскулярных тестов

Параметр	Значение	Норма	Погр. значение	Пат. значение	Балл
К дых	1,14	> 1,4	1,2 - 1,4	< 1,2	2
КЭО/15	1,01	> 1,35	1,2 - 1,35	< 1,2	2
К вальс	1,08	> 1,7	1,3 - 1,7	< 1,3	2
Снижение АДС (орто)	0	< 11	11 - 25	> 25	0
Прирост АДД (изо)	10	> 15	10 - 15	< 10	1

Диаграмма результатов



Оценка результатов кардиоваскулярных тестов

Степень выраженности отклонений в баллах: 7

По результатам кардиоваскулярных проб выявлено выраженное поражение парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Врач: _____ Пешкова С.В.

Рисунок 10

Поражение парасимпатического отдела вегетативной нервной системы у больных вирусным циррозом печени

Полученные результаты указывают, что у больных ВЦП отмечается вегетативный дисбаланс и срыв адаптационных возможностей организма, чаще регистрируются нарушения ритма сердца, удлинение интервала QT, что является неблагоприятным прогностическим признаком. Следует отметить, что более выраженные изменения установлены у больных с промежуточным псевдонормокинетическим ТПК, вирусным циррозом печени классом В и С по Чайлд-Пью. Таким образом, проведение холтеровского мониторирования ЭКГ у данного контингента больных будет способствовать своевременной терапевтической тактике развивающихся нарушений ритма сердца.

3.6. Прогнозирование развития цирротической кардиомиопатии у больных вирусным циррозом печени

Изменения кардиогемодинамики у больных ВЦП клинически проявляются значительно позднее начальных этапов их формирования и в основном остаются нераспознанными вследствие тяжести основного заболевания. Нередко практические врачи и не знают о существовании ЦКМ. Между тем своевременное лечение ЦКМ поможет улучшить выживаемость этих больных. Кроме того, одним из перспективных методов лечения является трансплантация печени. Изучено, что пересадка печени положительно сказывается на всех параметрах ЦКМ. Однако, нередко отмечаются смертельные случаи с развитием острой левожелудочковой недостаточности у пациентов после топической трансплантации, обнаружено, что данное осложнение возникало у больных с выраженными кардиогемодинамическими нарушениями в виде ЦКМ [62, 123, 132, 135]. Поэтому в настоящее время существует необходимость ранней диагностики данного заболевания.

Учитывая, что нарушение диастолической функции является ранним критерием формирования хронической сердечной недостаточности. Для определения независимых предикторов развития диастолической дисфункции ЛЖ у больных ВЦП проведен многофакторный пошаговый регрессионный анализ. В математическую модель было включено 48 параметров (вариабельности ритма сердца, спланхического кровообращения, длительности интервала QT, а также лабораторные показатели). Результаты регрессионного анализа показали, что наиболее тесно связанным с прогнозом развития ДД ЛЖ при ВЦП оказались временной показатель LH/HF (шаг 1), V BB (шаг 2), QTd (шаг 3), D CB (шаг 4), pNN50 (шаг 5), D BB (шаг 6) (табл. 26).

Коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития ЦКМ у больных ВЦП

Показатель	beta*	Относительный риск (95% границы доверительного интервала)	P
LH/HF	-0,51±0,13	(-0,41;-0,58)	0,001
V ВВ, мм	-0,36±0,1	(-0,29;-0,43)	0,001
QTd, мс	0,47±0,11	(0,38;0,51)	0,0001
D СВ, мм	0,51±0,16	(0,22;0,58)	0,005
pNN50	0,30±0,12	(0,24;0,37)	0,01

Для построенного уравнения регрессии коэффициент детерминации $R^2 > 0,5$ и величина F-критерия составила 9,31 с уровнем значимости $P < 0,0001$, что свидетельствует о высокой чувствительности и достоверности данной математической модели.

При оценке удельного веса каждого из вышеперечисленных независимых факторов прогноза установлено, что наибольший вклад в прогнозирование риска развития диастолической дисфункции ЛЖ вносят:

- повышение временного показателя LH/HF;
- снижение средней скорости в воротной вене;
- увеличение продолжительности интервала QTd;
- увеличение диаметра селезеночной вены;
- и снижение показателя pNN50.

При добавлении других показателей в дополнение к уже отобраным не отмечалось нарастания значимой прогностической мощности.

Суммарный вклад указанных факторов в прогнозирование развития ЦКМ у больных ВЦП составляет 73,5%.

Таким образом, проведение многофакторного пошагового регрессионного анализа позволило выявить независимые предикторы раннего развития ЦКМ у больных ВЦП.

Клинический пример 1

1. Больная С., 38 лет. В 2005 г. выявлены маркеры гепатита С. По поводу хронического вирусного гепатита лечение не проходила. Амбулаторно наблюдалась не регулярно. Ниже перечисленные симптомы беспокоили пациентку в течение последних 2 лет, однако за медицинской помощью она не обращалась. В последние 3 месяца стала отмечать более значимое ухудшение самочувствия. Наросла общая слабость и утомляемость, ухудшилась память, появилось чувство тяжести в правом подреберье, сонливость, снижение аппетита, ощущение переполнения желудка, тяжесть в верхней половине живота, запоры, метеоризм, желтушность кожных покровов и склер, увеличение размеров живота, отеки нижних конечностей. Обратилась в поликлинику по месту жительства, пациентка направлена на госпитализацию в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» г. Читы.

Объективно: состояние средней степени тяжести, заторможена, кожные покровы сухие, желтушные, в области груди телеангиоэктазии, склеры и слизистые оболочки иктеричные, подкожно-жировая клетчатка развита слабо, умеренные отеки нижних конечностей до средней трети голени.

Сердечно-сосудистая система: верхушечный толчок пальпируется в V межреберье на 2,5 см от срединно-ключичной линии, тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются, ЧСС 82 в мин, АД 110/70 мм.рт.ст.

Дыхательная система: грудная клетка конической формы, дыхание над симметричными участками легких везикулярное, хрипов нет, ЧДД 17 в мин.

Пищеварительная система: язык влажный, обложен желто-белым налетом. Живот увеличен за счет асцита, по передней брюшной стенке видна расширенная венозная сеть. При поверхностной пальпации живот мягкий, умеренно болезненный в области правого подреберья. Глубокая пальпация живота затруднена из-за асцита. Размеры печени по Курлову 12×11×10, край печени плотный, бугристый, болезненный, стул неустойчивый.

Мочевыделительная система: Почки не пальпируются. Поколачивание по костовертебральным углам безболезненное. Мочеиспускание свободное. Цвет мочи не изменен.

Общий анализ крови: гемоглобин – 65 г/л; лейкоциты $3,2 \times 10^9$ /л; Эр – $3,1 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты – 138×10^9 /л; СОЭ - 8 мм/ч. П/я-2, С/я-52, Эоз-1, Мон.-4, Лимф-41.

Б\Х анализ крови: билирубин общ.-36,24 мкмоль/л, прям.16,21 мкмоль/л; общий белок 59 г/л; АЛТ –39,3 Ед/л, АСТ –117,09 Ед/л, ЩФ - 220,0 Ед/л, сахар – 4,51 ммоль/л, холестерин 2,06 мкмоль/л.

Протеинограмма: Альбумин 32 г/л.

Коагулограмма: ПТИ 56%, АЧТВ 34 сек, Фибриноген 1,98 г/л.

УЗИ органов брюшной полости: печень 17,2 см, умеренные диффузные изменения, повышенной эхогенности; селезенка 208 x 83 мм, однородная, общий желчный проток 0,45, воротная вена 17, скорость 16,7 см/сек, объемная скорость кровотока 3788 мл, нижняя полая вена 23 мм (рис. 12). Асцит.

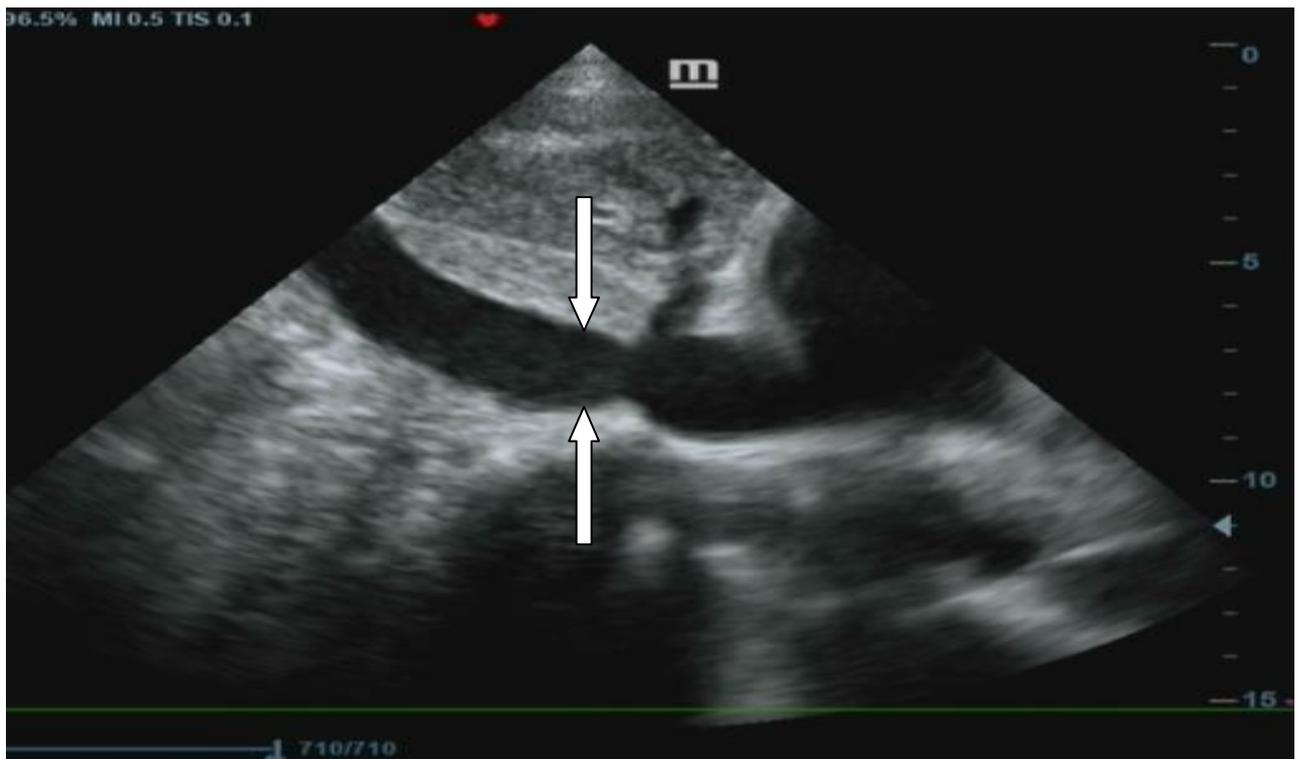


Рисунок 12

Расширение нижней полой вены у больной с вирусным циррозом печени (показано стрелками).

ФГДС: Признаки цирротической гастропатии (слизистая оболочка желудка с множественными полигональными приподнятыми участками гиперемии, слизистая разделена ретикулярной сетью прожилок желтоватого цвета. Единичные подслизистые кровоизлияния). ВРВП II ст.

Эластометрия печени: Степень фиброза F4.

Скенирование печени: Выраженные диффузные изменения. Гепатомегалия.

ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС 82 в мин, удлинение интервала QTc (471 мс).

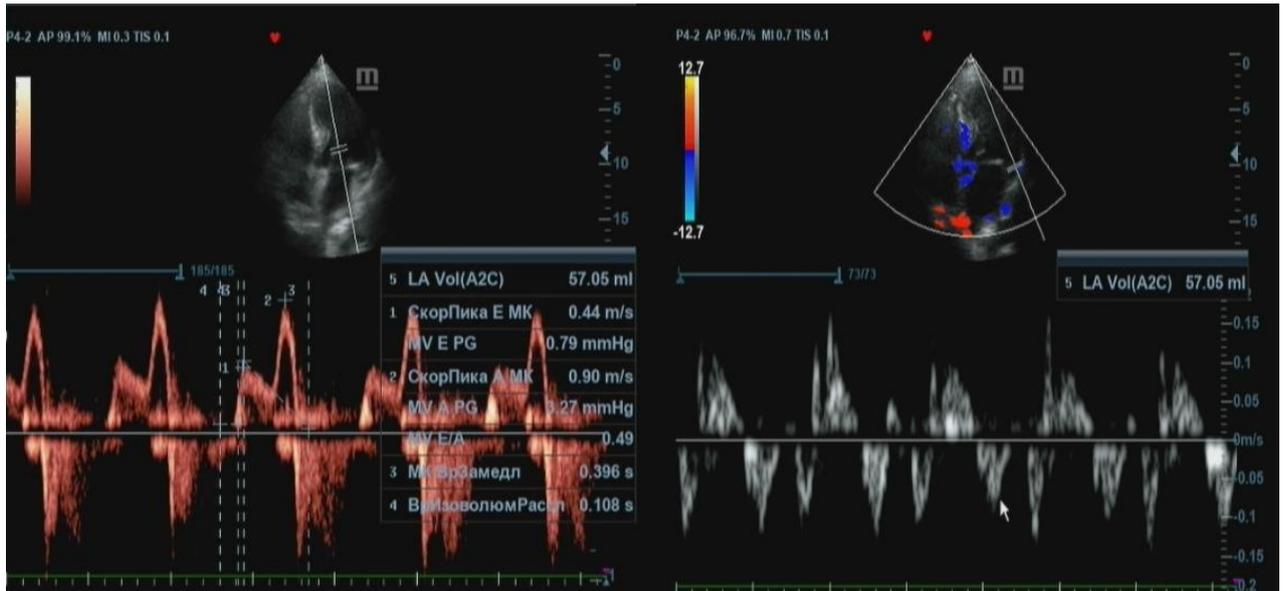
Признаки гипертрофии левого желудочка.

Тест на последовательность чисел: время выполнения 110 сек.

Эхокардиография: размеры ЛП - 39×58 мм, незначительно расширено, КДО ЛП 53 мл/ см²; ПП - 38×57 мм, незначительно расширено; ПЖ – 30 мм; ЛЖ КДР – 49 мм, КСР – 32 мм, КДО 139 мл, КСО 60 мл, Индекс КДО 69 мл/м², Индекс КСО 26 мл/м², УО 76 мл, МО 6,2 л/мин, СУ 35%, ФВ – 64%; МЖП – 14,5 мм, умеренно гипертрофирована; ЗСЛЖ – 12 мм, незначительно гипертрофирована; ММЛЖ – 260 гр, Индекс ММЛЖ 178 гр/кв.м; Легочная артерия 23 мм, не расширена, скорость трикуспидальной регургитации 353 см/сек, P_g 49 мм.рт.ст, P_{mean} 25 мм.рт.ст., P_{sist} – 59 мм.рт.ст., НПВ 23 мм, на вдохе коллабирует менее 50%.

Диастолическая функция ЛЖ: E - 0,49 см/сек, A – 1,02 см/сек. E/A 0,48; IVRT 108 мс, DTe 235 мс;

TDI: e' - 0,11 см/сек, a' - 0,15 см/сек, e'/a' - 0,73.



А

Б

Рисунок 13

Нарушение диастолической функции левого желудочка у больной вирусным циррозом печени

Диастолическая дисфункция левого желудочка по гипертрофическому типу;

А- импульсная доплерография; Б - тканевая доплерография.

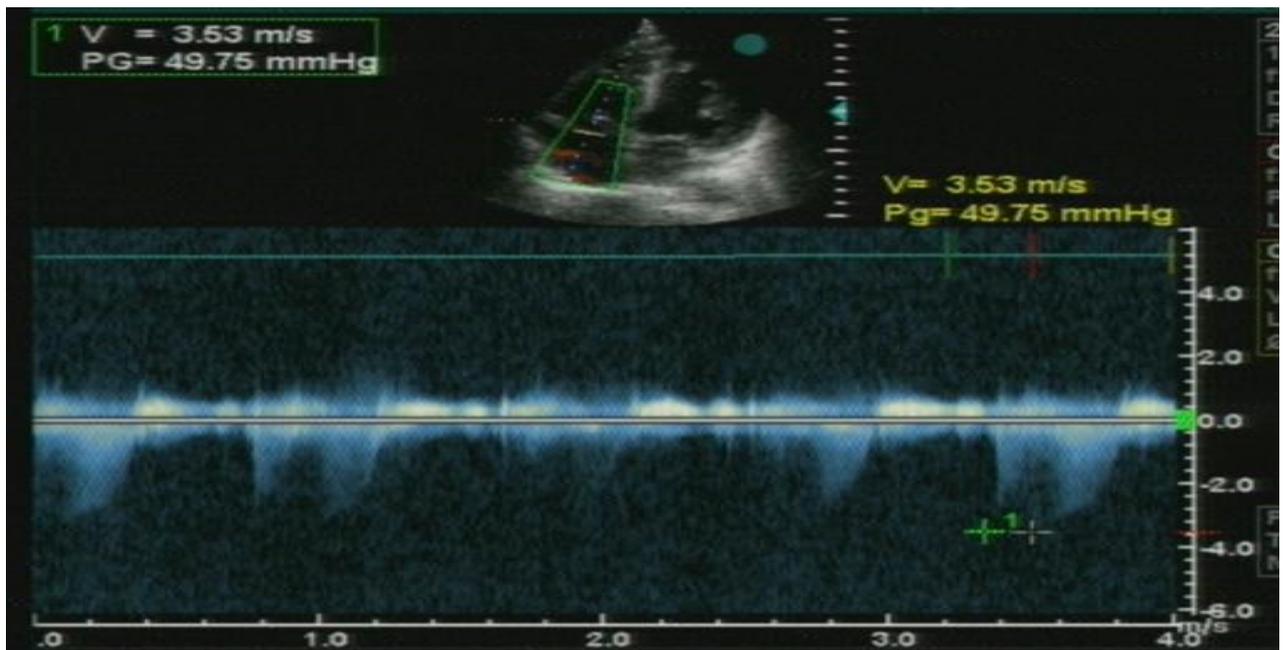


Рисунок 14

Скорость струи трикуспидальной регургитации у больной вирусным циррозом печени

Заключение: Эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка с нарушением диастолической функции его по гипертрофическому типу; расширение левого предсердия, митральная регургитация I ст. Признаки умеренной легочной гипертензии, расширение правого предсердия.

Клинический диагноз: Цирроз печени как исход хронического вирусного гепатита С, класс С по Чайлд-Пью (баллы 11), декомпенсация. Гепатоцеллюлярная недостаточность. Синдром портальной гипертензии (ВРВП, асцит). Печеночная энцефалопатия II степени. Отечно-асцитический синдром. Цирротическая гастропатия.

В данном клиническом примере представлена декомпенсированная форма цирроза печени и значительные проявления портальной гипертензии. По данным ультразвукового исследования сосудов печени у пациентки имеется псевдонормокинетический тип портального кровотока.

Диагноз выставлен на основании:

1. Данных анамнеза и лабораторных данных (выявление маркеров вирусного гепатита С, стационарное лечение)
2. Синдрома мезенхимально-клеточного воспаления (увеличение размеров печени, тяжесть и боль в правом подреберье).
3. Синдрома цитолиза (увеличение активности печёночных трансаминаз - АСТ).
4. Синдрома портальной гипертензии (спленомегалия, ВРВП, портальная гастропатия).
5. Отечно-асцитического синдрома (наличие отеков нижних конечностей и асцита).
6. Синдрома печеночно-клеточной недостаточности (появление симптомов энцефалопатии, повышение уровня билирубина, гипокоагуляция).
7. Синдрома печеночной энцефалопатии (плохой сон, ухудшение памяти, заторможенность, время выполнения теста последовательности чисел).

Клинический пример 2

2. Больной Б., 37 лет. Диагноз хронического вирусного гепатита В выставлен в 1997 году. Состоит на диспансерном учете. Периодически получает лечение бета-адреноблокаторами и гепатопротекторами, проходит стационарное лечение в Краевой инфекционной больнице. В последние две недели отмечал ухудшение самочувствия в связи с погрешностью в диете. Появилась боль в правом подреберье, чувство тяжести в верхней половине живота, выраженная слабость, головная боль. Обратился в поликлинику по месту жительства, был направлен на госпитализацию в ГУЗ «Краевая клиническая инфекционная больница» г. Читы.

Объективно: состояние удовлетворительное, сознание ясное, кожные покровы обычной влажности, бледно-розовые, подкожно-жировая клетчатка развита умеренно, отеков нет.

Сердечно-сосудистая система: верхушечный толчок пальпируется в V межреберье на 2 см от срединно-ключичной линии, тоны сердца ясные, ритмичные, шумы не выслушиваются, ЧСС 76 в мин, АД 100/60 мм.рт.ст.

Дыхательная система: грудная клетка конической формы, дыхание над симметричными участками легких везикулярное, хрипов нет, ЧДД 18 в мин.

Пищеварительная система: язык влажный, у корня языка обложен белым налетом. Живот обычной формы, участвует в акте дыхания. При поверхностной пальпации живот мягкий, умеренно болезненный в области правого подреберья. Размеры печени по Курлову 13×11×11, край печени плотный, болезненный, выступает из-под края реберной дуги на 1×2×4, отмечает склонность к запорам.

Мочевыделительная система: Почки не пальпируются. Поколачивание по костовертебральным углам безболезненное. Мочеиспускание свободное. Цвет мочи не изменен.

Общий анализ крови: гемоглобин – 145 г/л; лейкоциты $4,8 \times 10^9$ /л; Эр – $4,8 \times 10^{12}$ /л; тромбоциты 172×10^9 /л; СОЭ - 14 мм/ч. П/я-2,С/я-56, Эоз-0-1, Мон-3, Лимф-38.

Б\Х анализ крови: прямой билирубин – 16,6 мкмоль/л; общий белок 72 г/л; ПТИ -1,23%; АПТВ 28,5 сек; фибриноген 2,1 г/л; АЛТ –500 Ед/л, АСТ –384 Ед/л, ЩФ - 247,0 Ед/л, глюкоза –4,25 ммоль/л, холестерин 4,2 мкмоль/л, альбумин 48 г/л.

УЗИ органов брюшной полости: печень 16,8 см, умеренные диффузные изменения; селезенка 185 x 76 мм, однородная, общий желчный проток 0,41, диаметр воротной вены 11, скорость 20,2 см/сек, объемная скорость кровотока 2024 мл, нижняя полая вена 18 мм.



Рисунок 16

Скорость кровотока и диаметр в воротной вене у больного вирусным циррозом печени класс А по Чайлд-Пью, гиперкинетический тип портального кровотока.

ФГДС: Признаки цирротической гастропатии (слизистая оболочка желудка умеренно гиперемирована, в области дна желудка имеет мозаичный рисунок).

Эластометрия печени: Степень фиброза F3-F4.

Скенирование печени: Умеренные диффузные изменения.

ЭКГ – ритм синусовый, ЧСС 87 в мин.

Эхокардиография: размеры ЛП - 35×49 мм, не расширено, КДО ЛП 54,3 мл/см²; индекс КДО ЛП 29,04 мл/м². ПП - 34×46 мм, не расширено; ПЖ – 27 мм; ЛЖ КДР – 39 мм, КДО 45 мл, Индекс КДО 39,69 мл/м², УО 107 мл, МО 6,3 л/мин, СУ 53%, ФВ – 84%; МЖП – 13,5 мм, незначительно гипертрофирована; ЗСЛЖ – 12

мм, незначительно гипертрофирована;; ММЛЖ –187 гр, Индекс ММЛЖ 100 гр/м²; Легочная артерия 20 мм, не расширена, скорость трикуспидальной регургитации 185 см/сек, P_g 10 мм.рт.ст, P_{mean}20 мм.рт.ст., P_{sist} – 15 мм.рт.ст., НПВ 18 мм, на вдохе коллабирует более 50%.

Диастолическая функция ЛЖ: E – 1,25 см/сек, A – 0,98 см/сек. E/A 1,42; IVRT 89 мс, DTe 256 мс;

TDI: e'_a 1,6 см/сек, a'_a 1,28 см/сек, e'/a' 1,25.

Заключение: Эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка; расширение левого предсердия, митральная регургитация I ст.

Клинический диагноз: Цирроз печени как исход хронического вирусного гепатита В, класс А по Чайлд-Пью (баллы 5), компенсация. Синдром портальной гипертензии (спленомегалия). Цирротическая гастропатия.

Диагноз выставлен на основании:

1. Данных анамнеза и лабораторных данных (выявление маркеров вирусного гепатита В, стационарное лечение)
2. Синдрома мезенхимально-клеточного воспаления (увеличение размеров печени, тяжесть и боль в правом подреберье).
3. Синдрома цитолиза (увеличение активности печёночных трансаминаз – АЛТ, АСТ).
4. Синдрома портальной гипертензии (спленомегалия, цирротическая гастропатия).
5. Синдрома печеночно-клеточной недостаточности (повышение уровня билирубина).

В данном клиническом примере представлена компенсированная форма цирроза печени и незначительные проявления портальной гипертензии. По данным ультразвукового исследования сосудов печени у пациента имеется гиперкинетический тип портального кровотока.

Глава 4. Полученные результаты и их обсуждение

Цирроз печени представляет медицинскую, социальную и экономическую проблемы и является одной из частых причин, приводящих к нетрудоспособности, инвалидности и смертности [5, 47, 78]. В последнее время в России отмечается неуклонный рост хронических заболеваний печени особенно у лиц молодого возраста вследствие увеличения количества инфицированных вирусами гепатита В и С и широкой алкоголизацией населения [47].

Известно, что вирусы гепатита обладают системным воздействием на организм человека как самостоятельно, так и в результате запуска многочисленных иммунных реакций, повреждающих мелкие сосуды, кардиомиоциты, а на стадии цирроза печени такое воздействие еще больше усугубляется влиянием портальной гипертензии, на фоне которой формируются изменения органов и систем [8, 62, 114].

Нарушение работы сердечно-сосудистой системы при циррозе печени в виде развития гипердинамической циркуляции было впервые описано еще в середине XX в. [6]. При изучении этого синдрома были установлены причинно-следственные связи между развитием портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности и нарушением работы миокарда, предложен термин «цирротическая кардиомиопатия», характеризующий не столько структурные нарушения миокарда, но и патофизиологическую связь с циррозом печени. В патогенезе цирротической кардиомиопатии большую роль играют нарушения внутрипеченочного кровообращения. Известно, что уже при минимальной степени активности процесса в печени у больных отмечается снижение венозного притока к печени, и увеличение венозного оттока от печени и селезенки [6, 114, 194]. Прогрессирующая печеночная недостаточность, особенно на последних стадиях заболевания, сопровождается клинически выраженной портальной

гипертензией с формированием ЦКМ, что во многих случаях является причиной смерти больных [6, 62, 114].

Кардиогемодинамические нарушения у пациентов ЦП клинически проявляются значительно позднее начальных этапов их формирования и в основном остаются нераспознанными ввиду тяжести основного заболевания [6, 138]. Известно, что у больных ЦП различной этиологии сначала выявляется гипертрофия миокарда ЛЖ, которая сама по себе повышает риск развития хронической сердечной недостаточности [141]. Происходит формирование различных геометрических моделей левого желудочка, проявляющиеся уменьшением его полости при нормальной массе миокарда и находящиеся в зависимости от тяжести ЦП [6, 141]. В ходе многих исследований показано, что недостаточность сократительной функции миокарда проявляется на фоне физического или фармакологического стресса и связана с увеличением толщины миокарда и снижением растяжимости желудочков [6, 138].

Наряду с изменением ЛЖ, некоторые исследователи у таких больных отмечают дилатацию предсердий, а также гипертрофию ПЖ. Другим важным проявлением ЦКМ является диастолическая дисфункция миокарда, в той или иной степени имеющаяся почти у всех пациентов с циррозом печени и развивающаяся значительно раньше систолической [6, 90, 114]. По данным литературы, ДД ЛЖ наиболее выражена у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и сочетается с гипертрофией миокарда, нарушением сократительной функции и изменением объемов камер сердца [6, 90, 114]. При этом клиническое значение имеет изучение диастолической функции левого, и правого желудочков, в связи с изменениями структуры всех отделов сердца при ЦП [138].

Кроме того, на сегодняшний день, в клинической практике существуют только критерии ЦКМ, к сожалению, на основании этих критериев не всегда возможно дать объективную оценку наличия поражения сердца у больных ЦП с целью своевременной тактики лечения и прогноза заболевания.

Внедрение в клиническую практику метода импульсно-волновой доплерографии позволяет достаточно просто и эффективно дать оценку печеночного кровотока [107]. По данным мировой литературы, дуплексное сканирование сосудов портальной системы в сочетании с цветовым доплеровским картированием является «золотым» стандартом для диагностики портального кровотока при болезнях печени [24]. Так в некоторых исследованиях проводили оценку гепатолиенального кровотока при портальной гипертензии у пациентов вирусным циррозом печени [24]. Кроме того изучали ремоделирование левых отделов сердца у больных алкогольными и смешанными циррозами печени в зависимости от типов портального кровотока и было показано, что более выраженные нарушения наблюдаются у больных с циррозом имеющих гипокинетический и псевдонормокинетический типы кровотока [24]. Между тем работ таких мало и в доступной литературе нам не встретились исследования данных параметров у пациентов циррозом печени вирусной этиологии.

В связи с этим возникает необходимость в комплексном изучении особенностей кардиогемодинамических нарушений у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока с учетом тяжести течения ЦП по классификации Чайлд-Пью и прогнозирование развития ЦКМ.

В исследование было включено 77 больных вирусным циррозом печени, не имевших сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на изучаемые параметры. На момент исследования больным проведено комплексное обследование, включающее изучение анамнеза и определение тяжести клинического течения заболевания. Проведены инструментальные, рентгенологические и лабораторные методы диагностики цирроза печени и сопутствующих заболеваний.

Среди включенных в исследование мужчин 69% и 31% женщин, мужчин оказалось в 2,2 раза больше, чем женщин. Возможно, такое распределение обусловлено более ранним возрастом инфицирования у мужчин, связанного с распространенностью внутривенной наркомании среди лиц молодого возраста

[124]. У мужчин преобладал гиперкинетический тип портального кровотока 39%, а у женщин псевдонормокинетический тип 39,3%.

При сборе анамнеза было выявлено, что у 36,3% больных диагноз вирусный цирроз печени выставлен впервые, однако ранее у пациентов были выявлены маркеры вирусного гепатита, но за медицинской помощью они не обращались. У 41,5% пациентов ранее были диагностированы маркеры вирусного гепатита и они неоднократно проходили стационарное лечение по этому поводу, 37,5% пациентов амбулаторно не наблюдались и рекомендованное лечение регулярно не принимали.

При изучении портальной системы печени (в зависимости от диаметра, и параметров кровотока в воротной вене) у всех больных ВЦП было установлено формирование трех типов портального кровотока: гиперкинетического тип кровотока имели 37,6% пациентов, промежуточный 27,2 % и псевдонормокинетический 35,2% больных, в связи с этим всех больных разделили на 3 группы.

Жалобы на слабость, чувство тяжести в правом подреберье, снижение массы тела, потемнения цвета мочи, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, чаще встречались в группе больных с псевдонормокинетическим типом портального кровотока, ВЦП класса С. В этой группе чаще был установлен асцит у 44,4% пациентов, отеки у 70,3%, расширение вен передней брюшной стенки у 14,8% больных.

При детальном клиническом изучении каждой группы было выявлено, что у больных с гиперкинетическим типом отмечается относительно короткое время течения заболевания ($2,3 \pm 2,1$ года), основная часть больных 79% имели класс А по Чайлд-Пью, 21% класс В. Таким образом, можно предположить, что цирротическая перестройка печеночной ткани у них только начинается. Диаметр воротной вены еще находится в пределах нормальных значений, тогда как линейная скорость кровотока в венах значительно увеличена. Такое изменение, вероятно, происходит по причине формирования портосистемных анастомозов дистальнее участка воротной вены в котором производилось исследование, либо

они еще не сформировались вовсе [56]. Наличие вируса гепатита в системном кровотоке вызывает развитие васкулита [8], а влияние эндотоксемии также способствует ускорению кровотока по сосудам печени. Активное включение в патогенез заболевания симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем оказывает прямое влияние на увеличение скоростных показателей [6, 114].

У больных с промежуточным типом портального кровотока средняя продолжительность заболевания составила $3,6 \pm 2,6$ лет, все пациенты этой группы имели класс В по Чайлд-Пью. Цирротическая перестройка печеночной ткани, вероятно, становится более выраженной, возникновение узлов регенерации и деформация сосудистого русла приводят к увеличению скоростных показателей не только в венах портальной системы, но и в печеночной артерии, за счет выраженных изменений в системе воротной вены происходит «буферный сброс» крови в печеночную артерию. Формируются проксимальные ветви портальных коллатералей, что приводит к частичному сбросу крови в малый круг кровообращения. Диаметр воротной вены становится больше, возможно, за счет воспалительных изменений стенки вены [55, 107], что в сочетании с давлением объемом постепенно приводит к расширению и склерозированию мышечных волокон венозной стенки. Податливость венозной стенки медленно теряется, стенка становится более жесткой и неспособной к восстановлению исходного диаметра [18, 23, 63].

У больных с псевдонормокинетическим типом портального кровотока средняя длительность заболевания печени была максимальной и составила $5,7 \pm 2,2$ лет, 31% больных имели класс В, 69% - класс С по Чайлд-Пью. В этой группе больных отмечается максимальный диаметр воротной вены, это связано, вероятно, с еще большим прогрессированием портальной гипертензии, процессов склероза венозной стенки. Снижение скоростных показателей в венах спланхнического кровообращения, вероятно, обусловлено уже полноценно сформированными артерио-венозными коллатеральями, таким образом, больший объем крови сбрасывается в малый круг кровообращения [107, 118].

Таким образом, полученные нами результаты показывают ремоделирование гепатолиенального кровотока у больных ВЦП, степень изменения данных показателей находится в зависимости от тяжести клинического течения заболевания и выраженности портальной гипертензии.

Деформация гепатолиенального кровотока (дилатация вен и артерий брюшной полости) у больных ВЦП сопровождается формированием гипердинамической циркуляции и приводит к снижению преднагрузки. Происходит перераспределение объема циркулирующей крови и это становится причиной децентрализации кровотока и центральной гиповолемии. Снижается эффективный объем циркулирующей крови и в сочетании с артериальной гипотензией вызывает активацию волюмо- и барорецепторов вазоконстрикторных систем (симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой), форсирование гипердинамической циркуляции и, как следствие, увеличение пред- и постнагрузки на миокард [6]. А активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы приводит к задержке натрия и воды, что само по себе влияет на функцию миокарда, увеличивая минутный объем, число сердечных сокращений при этом усугубляя ригидность миокарда [6, 62, 90, 193]. Кроме того циркулирующие в крови вирусы гепатита приводят к повреждению печеночной ткани, но также по данным ряда авторов вызывают поражение эндотелия сосудов и повреждению кардиомиоцитов [8]. В результате происходит увеличение массы миокарда ЛЖ у 45 (59%) пациентов, показатели ИММЛЖ увеличивались у 27 (35%) пациентов ВЦП. Изолированная гипертрофия миокарда МЖП регистрировалась у 51%, гипертрофия задней стенки и межжелудочковой перегородки у 8%. Практически у трети пациентов ВЦП формировалась эксцентрическая геометрия ЛЖ, характеризующаяся увеличением объема левого желудочка. Кроме того, происходит увеличение полостей сердца: левого, правого предсердий и желудочков. Небольшие изменения данных параметров регистрировались у пациентов с гиперкинетическим типом портального кровотока (преимущественно у больных ВЦП класса А по классификации Чайлд-Пью), менее выраженные у больных с промежуточным (ВЦП класса В), более выраженные нарушения

структурно-функциональных изменений миокарда, а также повышение давления в легочной артерии были установлены у больных с псевдонормокинетическим типом портального кровотока (преимущественно у больных классом С по Чайлд-Пью) [81].

У большинства пациентов с циррозом печени регистрировалась нормальная фракция выброса ЛЖ у некоторых даже повышенная, вероятно, повышение преднагрузки компенсирует скрытую дисфункцию сердца. Наличие скрытой систолической дисфункции было установлено при изучении деформации миокарда у больных с промежуточным типом портального кровотока, отмечалось снижение данного показателя в медиальном сегменте левого желудочка. В группе больных с псевдонормокинетическим типом портального кровотока (преимущественно у больных классом С по Чайлд-Пью) обнаружены более значимые нарушения снижение не только сегментарного, но и среднего значения глобального стрейна в медиальном сегменте менее 20%, что говорит о присутствии скрытой миокардиальной дисфункции во всех исследуемых группах, но более выраженное снижение установлено в 3-ей группе, у больных ВЦП классом С по классификации Чайлд-Пью.

Диастолическая дисфункция ЛЖ считается характерной особенностью ЦКМ. С помощью трансторакальной эхокардиографии она выявляется более чем у 50% больных циррозом печени [6, 113, 117]. Установлено, что развитие диастолической дисфункции ЛЖ не связано с этиологией заболевания печени, но коррелирует с тяжестью поражения печени и наличием асцита [117]. В нашем исследовании нарушения ДД ЛЖ были установлены у больных с псевдонормокинетическим ТПК у 59% пациентов, реже встречалась у больных с промежуточным типом 47,7%, и только 20,6% случаев установлена у пациентов с гиперкинетическим ТПК.

В исследовании установлены корреляционные взаимосвязи между некоторыми структурно-функциональными параметрами сердца и гепатолиенального кровотока свидетельствующие о влиянии портальной гипертензии на развитие ремоделирования сердца с формированием

цирротической кардиомиопатии. Наличие прямых корреляционных взаимосвязей между скоростями в печеночных сосудах и временем замедления наполнения левого желудочка, а также отрицательных связей между скоростями печеночной артерии, селезеночной вене и временем изоволюметрического расслабления левого желудочка говорит о прогрессировании диастолической функции у больных ВЦП, возможно, вследствие формирования отека, склероза и фиброза стенок левого желудочка, а также в результате высокого давления в малом круге кровообращения, что препятствует наступлению адекватного расслабления миокарда во время диастолы желудочков [62, 118].

Согласно литературным данным у больных ЦП очень часто развиваются наджелудочковые нарушения ритма сердца в виде суправентрикулярной экстрасистолии, тахикардии и фибрилляции предсердий, также отмечается, что у больных ЦП имеется склонность к брадикардии из-за развития дефекта α -адренорецепторов [19], в то время как у больных вирусным гепатитом склонность к тахикардии. Также у больных ЦП с удлинением интервала QT чаще регистрируются желудочковые экстрасистолы [74].

В нашем исследовании в группе больных с гиперкинетическим ТПК нарушений ритма зарегистрировано не было. Синусовая тахикардия выявлена у 10,3% больных, а синусовая брадикардия у 6,8%, в 3,4% случаев зарегистрирована АВ-блокада 1 степени.

В группе с промежуточным ТПК (больных ВЦП класса В по Чайлд-Пью) регистрировались случаи частой наджелудочковой экстрасистолии, пароксизмы неустойчивой наджелудочковой тахикардии, а также АВ-блокады 1 степени.

В группе с псевдонормокинетическим ТПК частая наджелудочковая экстрасистолия регистрировалась в 1,5 раза чаще, чем у больных с промежуточным типом. Выявлены случаи редкой и умеренно частой желудочковой экстрасистолии. Чаще обнаруживались пароксизмы наджелудочковой тахикардии (15%), а также у больных данной группы зарегистрированы пароксизмы фибрилляции предсердий (11%), АВ-блокада 1 степени встречалась чаще почти в 1,5 раза. Нарушения ритма сердца у больных

ВЦП с псевдонормокинетическим ТПК (преимущественно у больных с классом С по Чайлд-Пью) в виде частой наджелудочковой экстрасистолии и пароксизмов фибрилляции предсердий, вероятно, связаны с большим увеличением объема предсердий и истончением их стенок, а также формированием фиброза и, как следствие, этого появления дополнительных активных эктопических очагов. Таким образом, у данной категории больных, вероятно, имеется склонность к тромботическим осложнениям, связанных с этими нарушениями ритма. Появление случаев желудочковой экстрасистолии в данной группе, возможно, связано с удлинением QT интервала, маркера электрической нестабильности миокарда, возможно, играющего важную роль в развитии жизнеопасных аритмий у пациентов ВЦП классом В и С по Чайлд-Пью [21]. Появление случаев АВ-блокады 1 степени и учащении их в группе с псевдонормокинетическим типом, вероятно, связаны с токсическим действием не обезвреженных печенью продуктов метаболизма [21].

Изучение вариабельности ритма сердца является «золотым стандартом» в вегетологии [7].

Согласно литературным данным при формировании хронического заболевания печени еще до развития цирроза печени происходит нарушение в нейрогуморальной вегетативной регуляции, выраженное напряжение регуляторных систем организма, вероятно, связано с поддержанием гомеостаза [17]. Проявления синдрома вегетативной дисфункции при хронических заболеваниях печени универсальны независимо от причины, вызвавшей данное заболевание [17].

В настоящее время активно ведутся исследования вариабельности ритма сердца у больных с ЦП различной степени тяжести и различной этиологии, причем выявляется высокая частота встречаемости вегетативных дисфункций [17]. Выраженность и частота дисфункций связана не с этиологией цирроза печени, а со степенью его тяжести [17]. Некоторые авторы предлагают использовать оценку вариабельности ритма сердца в качестве предиктора оценки тяжести больного с ЦП [17].

Известно, что увеличенный симпатический тонус с воздействием норадреналина в течение длительного времени вызывает повреждение миокарда и нарушение β -адренергической функции сердца. Наличие прессорной реакции на норадреналин и другие мощные прессорные вещества, такие как ангиотензин II и вазопрессин, притупляет ответ на эти вещества у пациентов с циррозом печени. Таким образом, снижение чувствительности может быть результатом дефектной β -адренергической функции. Доказано, что у больных циррозом происходит снижение регуляции с уменьшением плотности β -адренорецепторов в кардиомиоцитах и десенсбилизацией рецепторов. Нарушение трансдукции β -адренергического сигнала может быть важным элементом в патогенезе цирротической кардиомиопатии [153].

Такие симптомы вегетативной дисфункции, как общая слабость, утомляемость, сонливость в нашем исследовании чаще встречались в группах с промежуточным и псевдонормокинетическим типами портального кровотока (у больных с классом В и С по Чайлд-Пью). Симптомы вегетативных нарушений моторики органов пищеварения проявляются у больных наличием сниженного аппетита, тошноты, рвоты, неустойчивого стула чаще были выявлены у пациентов с псевдонормокинетическим типом портального кровотока.

При инструментальном изучении variability ритма сердца в покое у больных с гиперкинетическим типом портального кровотока была выявлена исходная симпатикотония, однако, изменения показателей не отличались от аналогичных показателей группы контроля. После проведения пробы с активным ортостазом происходит нарушение реагирования симпатической вегетативной нервной системы на стресс, что, вероятно, обусловлено, начинающимися процессами формирования дефекта и снижения плотности β -адренергических рецепторов [153]. У больных первой группы параметр общей мощности спектра (SDNN) уменьшался незначительно, параметры LF и HF снижались, а соотношение LF/HF увеличивалось, что говорит о нарушении реагирования вегетативной нервной системы на стресс.

В группе больных ВЦП с промежуточным типом портального кровотока наблюдались более выраженные нарушения реагирования ВНС на стресс, параметры SDNN, HF увеличивались, а LF снижались, также соотношение LF/HF увеличивалось больше, чем в группе больных с гиперкинетическим ТПК.

В группе пациентов с псевдонормокинетическим ТПК (ВЦП класса В по Чайлд-Пью) были выявлены еще более выраженные нарушения реагирования ВНС на стресс по сравнению с двумя предыдущими группами. Так, параметры общей мощности спектра были снижены, LF снижены, а HF увеличены, соотношение LF/HF уменьшено в 4,3 раза по сравнению с аналогичными параметрами в покое.

В группах больных вирусным циррозом печени отмечалось нарушение реагирования вегетативной нервной системы на пробу с активным ортостазом. Более выраженные нарушения зарегистрированы у пациентов с промежуточным и псевдонормокинетическим ТПК (у больных с классом В и С по Чайлд-Пью).

Наличие корреляционных взаимосвязей между параметрами вариабельности ритма сердца и показателями кардиогемодинамики свидетельствует о прямом влиянии нарушений вегетативной нервной системы на формирование цирротической кардиомиопатии у больных вирусными циррозами печени. Так, прямая связь параметров LF% и HF% со скоростью в воротной вене, свидетельствует о нарушении вегетативной регуляции при увеличении скоростных показателей в ВВ. Отрицательная взаимосвязь с параметром VLF% и скоростью в воротной вене, вероятно, свидетельствует об усилении гуморальных механизмов регуляции при смене типа портального кровотока на более тяжелый по течению. Корреляционная взаимосвязь фракции выброса левого желудочка и LF% параметра позволяет думать о компенсаторном её увеличении при гиперсимпатикотонии, что может нивелировать эффект скрытой миокардиальной дисфункции. Наличие отрицательных связей между толщиной задней стенки левого желудочка, массой миокарда левого желудочка, относительной толщиной задней стенки левого желудочка и параметром HF%, HF norm говорит о том, что при снижении данных параметров развивается более выраженная гипертрофия

миокарда левого желудочка. Это также и подтверждают прямые корреляционные взаимосвязи между параметром $Lf\text{ norm}$ и параметрами гипертрофии левого желудочка.

Таким, образом, усиление эффектов симпатикотонии в группе больных псевдонормокинетическим типом портального кровотока, вероятно, способствуют формированию более выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка у больных вирусным циррозом печени.

В данном исследовании у больных ВЦП мы наблюдаем поражение сердечно-сосудистой системы с формированием сердечной недостаточности. Оно, вероятно, вызывается двумя основными факторами: прямым повреждающим действием на миокард, это в первую очередь вирусы гепатита, «продукты» нейрогуморальной регуляции, токсические вещества, которые остаются в кровотоке вследствие повреждения и снижения работоспособности печени и т.д. Второй важный фактор это функциональная перегрузка камер сердца вследствие гипердинамической циркуляции и увеличения преднагрузки. В результате портальной гипертензии увеличен венозный приток к сердцу с развитием гиперволемии малого круга кровообращения и постепенным формированием легочной гипертензии. Она чаще всего возникает из-за васкулита легочных артериол или вследствие развития гепато-портального синдрома, в дальнейшем данные нарушения приводят к формированию правожелудочковой недостаточности. А также увеличивается постнагрузка, в результате увеличение ОПСС также затрудняющего работу сердца [8, 62, 113].

Кроме того у большинства больных 2-ой и 3-ей групп (ЦП с классом В и С по Чайлд-Пью) отмечается формирование гипертрофии ЛЖ, как адаптивной реакции в ответ на повышенную гемодинамическую нагрузку вследствие активации нейрогуморальных систем и процессов клеточного синтеза, ростовых факторов и т.д. ГЛЖ также в свою очередь способствует переходу от стадии компенсации к декомпенсации сердечной недостаточности при ЦКМ. Таким образом, изменения сердца у пациентов ВЦП характеризуются суммой и взаимодействием различных неблагоприятных воздействий на сердце как на

«орган - мишень». В зависимости от степени портальной гипертензии, возможно, вирусной нагрузки, а также морфологических особенностей и их выраженности по-разному в каждой группе проявляются нарушения систолической и диастолической функций миокарда, ремоделирование сердца. Клинически данные нарушения у пациентов ВЦП проявляются одышкой, слабостью, сердцебиением, ограничением физической активности, отеками, причем более выраженные проявления регистрируются у больных с промежуточным и псевдонормокинетическим типами у пациентов класса В и С по классификации Чайлд-Пью. Все это требует дифференцированного подхода к каждому больному ВЦП.

Изменения кардиогемодинамики у больных ВЦП клинически проявляются значительно позднее начальных этапов их формирования и в основном остаются нераспознанными вследствие тяжести основного заболевания. Нередко практические врачи и не знают о существовании ЦКМ. Между тем своевременное лечение ЦКМ поможет улучшить выживаемость этих больных. Кроме того, одним из перспективных методов лечения является трансплантация печени. Изучено, что пересадка печени положительно сказывается на всех параметрах ЦКМ. Однако, нередко отмечаются смертельные случаи с развитием острой левожелудочковой недостаточности у пациентов после топической трансплантации, обнаружено, что данное осложнение возникало у больных с выраженными кардиогемодинамическими нарушениями в виде ЦКМ [62, 123, 132, 135]. Поэтому в настоящее время существует необходимость своевременной корректной диагностики данного заболевания.

Учитывая, что нарушение диастолической функции является ранним критерием формирования хронической сердечной недостаточности. Для определения независимых предикторов развития диастолической дисфункции ЛЖ у больных ВЦП проведен многофакторный пошаговый регрессионный анализ. В математическую модель было включено 48 параметров (вариабельности ритма сердца, спланхического кровообращения, длительности интервала QT, а также лабораторные показатели).

При оценке удельного веса каждого из вышеперечисленных независимых факторов прогноза установлено, что наибольший вклад в прогнозирование риска развития диастолической дисфункции ЛЖ вносят:

- повышение временного показателя LH/HF;
- снижение средней скорости в воротной вене;
- увеличение продолжительности интервала QTd;
- увеличение диаметра селезеночной вены;
- и снижение показателя pNN50.

Суммарный вклад указанных факторов в прогнозирование развития ЦКМ у больных ВЦП составляет 73,5%.

Таким образом, изменения параметров variability ритма сердца, удлинение интервала QT, увеличение средней скорости в воротной вене, диаметра селезеночной вены, могут использоваться в качестве критериев ранней диагностики развития ЦКМ.

Таким образом, в исследовании мы установили три типа гепатолиенального кровотока: гиперкинетический, промежуточный, псевдонормокинетический, и выявили изменения структурно-функциональных и электрофизиологических показателей сердца в зависимости от этих типов портального кровотока, и тяжести клинического течения заболевания. Менее выраженные изменения были установлены у больных с гиперкинетическим типом (большинство пациентов были с классом А по Чайлд-Пью), изменения умеренного характера у пациентов с промежуточным типом (группа состояла из больных с классом В по Чайлд-Пью) и более значимые сердечно-сосудистые нарушения были установлены у больных с псевдонормокинетическим типом кровотока (в группу включены в основном больные классом С по Чайлд-Пью). Эти данные показывают, что постепенное нарушение гемодинамики печени и ремоделирование гепатолиенального кровотока способствуют нарушению ее функций, а также влияют на сердце с его ремоделированием, нарушением функций и формированием цирротической кардиомиопатии.

А изменения таких параметров, как вариабельность ритма сердца, удлинение интервала QT, увеличение средней скорости в воротной вене, диаметра селезеночной вены, могут использоваться в качестве критериев ранней диагностики развития ЦКМ, что позволит своевременно назначать патогенетически обоснованную медикаментозную терапию.

Выводы

1. У больных ВЦП происходит ремоделирование гепатолиенального кровотока: при гиперкинетическом типе увеличиваются показатели линейной скорости потока в селезеночной и печеночной венах; при промежуточном типе также повышается скорость в селезеночной и печеночной артериях; при псевдонормокинетическом типе отмечается снижение скорости потока в венах гепатолиенального кровотока и увеличивается скорость в печеночной артерии. Наиболее выраженные изменения сосудов гепатолиенального кровотока установлены у больных с промежуточным и псевдонормокинетическим типами портального кровотока, ВЦП класса В и С по классификации Чайлд-Пью.
2. У пациентов с ВЦП установлено увеличение массы миокарда левого желудочка: в группе с гиперкинетическим типом у 40%, с промежуточным - у 65%, псевдонормокинетическим - у 55% и эксцентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка выявлена у 35% больных. При ВЦП установлены структурно-функциональные изменения сердца: увеличение объема предсердий и желудочков, повышение давления в легочной артерии, а также нарушение диастолической функции левого желудочка; наибольшие изменения выявлены у больных с промежуточным и псевдонормокинетическим типами портального кровотока у пациентов ВЦП класса В и С по Чайлд-Пью.
3. У больных ВЦП установлено снижение радиального стрейна ЛЖ при гиперкинетическом типе портального кровотока у 20,6%, при псевдонормокинетическом - у 55% больных, более выраженные нарушения выявлены у пациентов ВЦП класса С по Чайлд-Пью. Установлены отрицательные взаимосвязи между параметрами деформации миокарда: конечным систолическим ($r=-0,51$; $P<0,001$) и диастолическим ($r=-0,65$; $p<0,001$) объемами левого желудочка и скоростью кровотока в воротной

вене, между глобальным стрейном и скоростью в воротной вене ($r=-0,51$; $p<0,001$).

4. При ВЦП с псевдонормокинетическим типом портального кровотока у больных классом С по Чайлд-Пью чаще всего встречаются нарушения ритма сердца в виде частой наджелудочковой экстрасистолии (15%) и пароксизмов фибрилляции предсердий (11%). Желудочковые нарушения ритма сердца регистрировались в 7,4% случаев, при этом в данной группе чаще выявлялось удлинение интервала QT.
5. У больных ВЦП установлено снижение мощности спектра variability ритма сердца во всех частотных диапазонах с преобладанием симпатических влияний на сердечный ритм и снижение реактивности вегетативной нервной системы на стресс; более выраженные нарушения были установлены у больных с псевдонормокинетическим типом портального кровотока. Установлены корреляционные взаимосвязи между показателем вегетативного баланса LF/HF и массой миокарда левого желудочка ($r=0,77$; $p<0,001$), параметром VLF и скоростью кровотока в воротной вене ($r=0,58$; $p<0,001$).
6. Ранними предикторами развития цирротической кардиомиопатии у больных ВЦП являются: параметры variability ритма сердца (увеличение временного показателя LH/HF, снижение pNN50), показатели гепатолиенального кровотока (снижение скорости потока в воротной вене и дилатация селезеночной вены) и электрофизиологические параметры (увеличение продолжительности дисперсии интервала QTd).

Практические рекомендации

1. Всем больным ВЦП необходимо проведение холтеровского мониторирования ЭКГ с анализом variability ритма сердца, продолжительности интервала QT, pNN50, а также изучение гепатолиенального кровотока.
2. В случае изменений одного или нескольких изучаемых показателей (LN/HF $\geq 1,7$, продолжительности интервала QTd ≥ 50 мс, средней скорости потока в воротной вене менее 16 см/с, диаметра селезеночной вены ≥ 8 мм, показателя pNN50 менее 6,7%) регистрируется высокий риск цирротической кардиомиопатии.
3. Пациентам с высоким риском рекомендуется проведение эхокардиографии с изучением параметров деформации миокарда с целью ранней диагностики цирротической кардиомиопатии.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Необходимо продолжить изучение поражений сердечно-сосудистой системы у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока, в частности, провести исследование параметров деформации левого и правого предсердий, правого желудочка, лабораторных показателей (натрийуретический пептид, высокочувствительный тропонин I и др.) во взаимосвязи с тяжестью течения заболевания печени, а также изученными кардиогемодинамическими параметрами. Выявить и изучить предикторы развития легочной гипертензии, наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма сердца у данной категории больных.

Список сокращений

- АД - артериальное давление
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АОП – активная ортостатическая проба
- АСТ - аспартатаминотрансфераза
- АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время
- ВВ - воротная вена
- ВНС - вегетативная нервная система
- ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения
- ВПП - внепеченочное поражение
- ВРС - вариабельность ритма сердца
- ВЦП - вирусный цирроз печени
- ГМЛЖ - гипертрофия миокарда левого желудочка
- ГПС - гепато-пульмональный синдром
- ДД ЛЖ - диастолическая дисфункция левого желудочка
- ЖКТ - желудочно-кишечный тракт
- ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка
- ЛА - легочная артерия
- ЛЖ - левый желудочек
- ЛП - левое предсердие
- КВТ - кардиоваскулярные тесты
- КГ - криоглобулины
- КДО ЛП - конечный диастолический объем левого предсердия
- КДР - конечный диастолический размер левого желудочка
- ЛСК - линейная скорость кровотока
- МЖП - межжелудочковая перегородка
- НПВ- нижняя полая вена
- ОПСС - общее периферическое сопротивление сосудов
- ОЦК - объем циркулирующей крови
- ПА - печеночная артерия

ПАС - податливость артериальной стенки
ПВ - печеночная вена
ПВТ - противовирусная терапия
ПГ - портальная гипертензия
ПЖ - правый желудочек
ППТ - площадь поверхности тела
ПСШ - портосистемное шунтирование
РФ - ревматоидный фактор
РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СеА - селезеночная артерия
СеВ - селезеночная вена
СВ - сердечный выброс
СКГ - смешанная криоглобулинемия
СШ - синдром Шегрена
ТЗС - толщина задней стенки левого желудочка
ТР - трикуспидальная регургитация
ТДИ - тканевая доплерография
ТПК - тип портального кровотока
УЗИ - ультразвуковое исследование
УП - узелковый полиартериит
ФА - фиброзирующий альвеолит
ХВГ - хронический вирусный гепатит
ХВГ В - хронический вирусный гепатит В
ХВГ С - хронический вирусный гепатит С
ХВГ В+С - хронический вирусный гепатит в сочетании В и С
ЦИК - циркулирующие иммунные комплексы
ЦП - цирроз печени
ЦКМ - цирротическая кардиомиопатия
ЧСС - частота сердечных сокращений
ЩЖ - щитовидная железа

ЭКГ - электрокардиография

ЭхоКГ - эхокардиография

Список литературы

1. Алёхин М.Н. Клиническое использование показателей продольной систолической деформации левого желудочка сердца // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2017. – № 4-1. – С. 101–111.
2. Алёхин М.Н. Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значение. Допплеровская визуализация тканей в оценке деформации миокарда // Валента. Интернет-журнал по функциональной диагностике. – 2016. – № 4. – С. 35–49.
3. Алёхин М.Н. Ультразвуковые методы оценки деформации миокарда и их клиническое значение / М.Н. Алёхин. – Москва : Видар, 2012. – 86 с.
4. Алёхин М.Н. Эхокардиографическая оценка диастолической функции левого желудочка сердца у пациентов с сохранной фракцией выброса / М.Н. Алёхин, А.М. Гришин, О.А. Петрова. – DOI 10.1856/cardio.2017.2.40-45 // Кардиология. – 2017. – № 2. – С. 40–45.
5. Анализ качества жизни больных циррозом печени с портальной гипертензией после портосистемного шунтирования / Ф.Г. Назыров, А.В. Девятов, А.Х. Бабаджанов [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. 5, № 3. – С. 509–516.
6. Бабак О.Я. Современные представления о цирротической кардиомиопатии / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, К.Ю. Дубров // Украинский терапевтический журнал. – 2009. – № 2. – С. 102–108.
7. Бабунц И.В. Азбука анализа variability сердечного ритма / И.В. Бабунц, Э.М. Мираджанян, Ю.А. Машаех. – Ставрополь, 2002. – 112 с.
8. Байкова Т.А. Многообразие внепеченочных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения / Т.А. Байкова, Т.Н. Лопаткина // Терапевтический архив. – 2013. – № 4. – С. 106–110.
9. Березный Е.А. Анализ вегетативной регуляции организма. Часть 1. Механизмы влияния ВНС на сердце / Е.А. Березный, А.М. Рубин, Г.А. Утехина // Валента. Интернет-журнал по функциональной диагностике. – 2012. – № 10. – С. 19–23.

10. Березный Е.А. Анализ вегетативной регуляции организма. Часть 2. Волновая структура сердечного ритма. Частотный анализ / Е.А. Березный, А.М Рубин, Г.А. Утехина // Валента. Интернет-журнал по функциональной диагностике. – 2012. – № 11. – С. 17–23.
11. Березный Е.А. Анализ вегетативной регуляции организма. Часть 3. Баланс отделов ВНС по данным ритмокардиографии / Е.А. Березный, А.М Рубин, Г.А. Утехина // Валента. Интернет-журнал по функциональной диагностике. – 2013. – № 12. – С. 16–21.
12. Березный Е.А. Функциональные кардиоритмографические пробы. Часть 1 / Е.А. Березный, А.М Рубин, Г.А. Утехина // Валента. Интернет-журнал по функциональной диагностике. – 2013. – № 13. – С. 19–23.
13. Березный Е.А. Функциональные кардиоритмографические пробы. Часть 3 / Е.А. Березный, А.М Рубин, Г.А. Утехина // Валента. Интернет-журнал по функциональной диагностике. – 2013. – № 15. – С. 15–19.
14. Берштейн Л.Л. Эхокардиография при ишемической болезни сердца. Руководство для врачей / Л.Л. Берштейн, В.И. Новиков. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 96 с.
15. Бокерия Л.А. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование / Л.А. Бокерия, О.Л. Бокерия, И.В. Волковская // Анналы аритмологии. – 2009. – № 4. – С. 21–32.
16. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах / С.А. Котельников, А. Ноздрачев, М.М. Одинак [и др.] // Валента. Интернет-журнал по функциональной диагностике. – 2013. – № 17. – С. 23–32.
17. Вегетативный статус у пациентов с циррозом печени / Е.Ю. Плотникова, Е.Н. Баранова, С.А. Максимов [и др.] // Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 52–57.
18. Возможности биопсии печени при диагностике стадии цирроза / Г.Ф. Максютова, Р.А. Давлетшин, Г.К. Давлетшина [и др.] // Вестник Челябинского государственного университета. – 2013. – № 7 (298). – С. 202–203.

19. Возможности ультразвукового исследования с доплерографией в определении типа портальной гипертензии у взрослых / Н.В. Туманская, А.С. Тугушев, Е.С. Барская [и др.] // Патология. – 2015. – № 2 (34). – С. 35–38.
20. Возможности эхокардиографии в диагностике лёгочной гипертензии и оценке ремоделирования сердца / А.А. Белевская [и др.] // Валента. Интернет-журнал по функциональной диагностике. – 2016. – № 43. – С. 16–26.
21. Галкина В.В. Нарушения ритма у пациентов с циррозом печени / В.В. Галкина, Ю.Д. Лукьянчик, Н.Ю. Чемакин // Символ науки. – 2016. – № 4. – С. 116–120.
22. Гарбузенко Д.В. Механизмы адаптации сосудистого русла к гемодинамическим нарушениям при портальной гипертензии // Вестник российской академии медицинских наук. – 2013. – № 1. – С. 52–57.
23. Гарбузенко Д.В. Морфофункциональная перестройка печёночного сосудистого русла в патогенезе портальной гипертензии при циррозе печени // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 2. – С. 90–95.
24. Гарбузенко Д.В. Неинвазивные методы оценки портальной гипертензии у больных циррозом печени // Гастроэнтерология. – 2015. – № 2. – С. 33–39.
25. Гарбузенко Д.В. Патофизиологические механизмы и новые направления терапии портальной гипертензии при циррозе печени / Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2010. – № 6. – С. 11–20.
26. Гендерные особенности цирроза печени / Е.Н. Божко, Д.А. Хомич, М.Ю. Сурмач [и др.] // Журнал Гродненского государственного университета. – 2013. – № 3. – С. 36–38.
27. Говорин А.В. Некоронарогенные поражения миокарда / А.В. Говорин. – Новосибирск : Наука, 2014. – 446 с.
28. Грознова О.С. Диагностика систолической дисфункции: анализ деформации миокарда / О.С. Грознова, Н.Ю. Черных, А.А. Тарасова. – DOI 10.21508/1027-4065-2018-63-2-53-57 // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – № 63 (2). – С. 53–57.

29. Дипак Д. Наглядная гепатология / Д. Дипак, Д. Кин, Э.Бринд. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 162 с.
30. Заднепровская В.В. Комплексная ультразвуковая оценка течения хронических гепатитов. Литературный обзор // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2010. – № 10. – С. 1–24.
31. Иванов С.В. Жесткость сосудистой стенки и отражение пульсовой волны в связи с артериальной гипертензией / С.В. Иванов, А.Н. Рябиков, С.К. Малютна // Валента. Интернет-журнал по функциональной диагностике. – 2013. – № 14. – С. 9–22.
32. Изменение деформации миокарда как ранний маркер миокардиальной дисфункции при гипертрофической кардиомиопатии у детей / Н.Ю. Черных, О.С. Грознова, М.И. Довгань, В.А. Подольский // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – № 61 (5). – С. 70–74.
33. Изменения параметров левых отделов сердца у больных хроническим гепатитом и циррозом печени / Т.Р. Касьянова, Б.Н. Левитан, О.С. Колчина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=7434> (дата обращения: 01.01.2020).
34. Ионцев В.И. Особенности регуляции функциональной системы кровообращения при хирургической коррекции портальной гипертензии у больных циррозом печени : диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Вячеслав Игоревич Ионцев. – Санкт-Петербург, 2011. – 158 с.
35. Калачёва Т.П. Ультразвуковая оценка и прогностическое значение показателей легочно-сердечной гемодинамики при циррозе печени / Т.П. Калачева, Г.М. Чернявская, Э.И. Белобородова // Бюллетень со РАМН. – 2013. – Т. 33, № 3. – С. 56–64.
36. Калачёва Т.П. Формирование легочной гипертензии у больных циррозом печени / Т.П. Калачёва, Г.М. Чернявская, Э.И. Белобородова // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 4 (2). – С. 45–50.

37. Калинин Л.А. Возможности пробы с дозированной физической нагрузкой в дифференциальной диагностике генетических вариантов врожденного синдрома удлиненного интервала QT / Л.А. Калинин, Р.А. Ильдарова, М.А. Школьникова // Валента. Интернет-журнал по функциональной диагностике. – 2015. – № 37. – С. 25–34.
38. Калинина А.В. Гастроэнтерология и гепатология / А.В. Калинина, А.Ф. Логинова, А.И. Хазанова. – Москва : МЕДпресс-информ, 2013. – 848 с. – ISBN 978–5–98322–983–9.
39. Калинкина Т.В. Современные методы диагностики диастолической дисфункции левого желудочка у больных гипертонической болезнью / Т.В. Калинкина, Н.В. Ларёва, М.В. Чистякова // Забайкальский медицинский вестник. – 2016. – № 2. – С. 115–120.
40. Камалов Ю.Р. Печеночный кровоток при циррозе печени в зависимости от стадии по Child–Turcotte–Pugh степени варикозного расширения вен пищевода / Ю.Р. Камалов, Е.Ю. Крыжановская, Е.Д. Любивый // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. – № 2. – С. 55–63.
41. Кардиогемодинамические нарушения и эндотелиальная дисфункция у больных с вирусным циррозом печени / М.В. Чистякова, А.В. Говорин, Е.В. Гончарова [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 9–11.
42. Касьянова Т.Р. Гемодинамические нарушения и дисфункция миокарда при хронических гепатитах и циррозах печени : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : специальность : 14.01.04 / Татьяна Рудольфовна Касьянова. – Астрахань, 2015. – 48 с.
43. Касьянова Т.Р. Диагностика цирротической кардиомиопатии. Роль эхокардиографии и пронатрийуретического пептида / Т.Р. Касьянова, Б.Н. Левитан, Н.В. Тимошенко // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 5. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25136> (дата обращения: 01.01.2020).

44. Касьянова Т.Р. Параметры левых отделов сердца и типы портального кровотока у больных циррозом печени / Т.Р. Касьянова, Б.Н. Левитан // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – № 3. – С. 33–36.
45. Касьянова Т.Р. Роль некоторых показателей эндотелиальной дисфункции при портальной гипертензии у больных циррозом печени / Т.Р. Касьянова, Б.Н. Левитан, А.В. Астахин // Астраханский медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 49–52.
46. Кашаева М.Д. Портальная гемодинамика у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / М.Д. Кашаева, А.В. Прошин, Д.А. Швецов. – DOI 10.34680/2076–8052.2019.3(115).75-78 // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2019. – № 3. – С. 75–78.
47. Кереева З.Ш. Медико-социальные аспекты циррозов печени вирусной этиологии / З.Ш. Кереева, М.Х. Пшегусова, О.З. Губжокова // Символ науки. – 2015. – № 11. – С. 187–190.
48. Клинико-диагностическое значение доплерографического исследования портального кровотока при циррозах печени / Б.Н. Левитан, Б.А. Гринберг, А.В. Астахин [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – Т. 14, № 2. – С. 31–36.
49. Клинико-патогенетические особенности цирротической кардиомиопатии / С.В. Пешкова, М.В. Чистякова, А.В. Говорин, Т.В. Калинкина // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 2. – С. 63–71. URL: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2017/2/9.pdf/>. (Дата обращения 12.06.2019).
50. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов [и др.] // Гепатология. – 2016. – № 26 (4). – С. 71–100.
51. Константинов Б.А. Деформация миокарда и насосная функция сердца / Б.А. Константинов, В.А. Сандриков, Т.Ю. Кулагина. – Москва : Фирма СТРОМ, 2006. – 293 с. – ISBN: 5900094227.

52. Коньшева А.А. Ранняя диагностика кардиомиопатии у больных вирусным гепатитом и циррозом / А.А. Коньшева, Е.А. Сагинова, С.В. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. – 2012. – Т. 21, № 3. – С. 58–62.
53. Кукеева Ж.Т. Возможности ультразвуковых методов в исследовании гемодинамики печени. Обзор литературы // Наука о жизни и здоровье. – 2010. – № 3-4. – С. 25–28.
54. Латфуллин И.А. Поздние потенциалы желудочков / И.А. Латфуллин, З.Ф. Ким, Г.М. Тептин // Валента. Интернет-журнал по функциональной диагностике. – 2014. – № 25. – С. 25–40.
55. Левенец С.В. Особенности строения системы воротной вены при циррозе печени и портальной гипертензии // Украинский морфологический альманах. – 2009. – Т. 7, № 2. – С. 73–74.
56. Левитан Б.Н. Особенности портального кровотока при хронических гепатитах и циррозах печени / Б.Н. Левитан, Б.А. Гринберг // Визуализация в медицине. – 2001. – № 5. – С. 16–20.
57. Левитан Б.Н. Частота встречаемости ведущих диагностических критериев кардиомиопатии при циррозах печени / Б.Н. Левитан, Т.Р. Касьянова // Доктор.Ру. – 2014. – № 75 (95). – С. 9–13.
58. Легочная гипертензия у больных хроническим вирусным гепатитом / М.В. Чистякова [и др.] // Клиническая медицина. – 2014. – Т. 34, № 1. – С. 33–36.
59. Лызиков А.Н. Значение методов визуализационной диагностики цирроза печени и портальной гипертензии / А.Н. Лызиков, А.Г. Скуратов, Ю.П. Шпаковский // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – № 2. – С. 21–25.
60. Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование / Л.М. Макаров. – 4-е издание. – Москва : МЕДПРАКТИКА-М, 2017. – 502 с.
61. Максумова Н.В. Оценка вегетативного тонуса и уровня адаптации на основе комплексного анализа показателей variability ритма сердца // Практическая медицина. – 2015. – Т. 1, № 3 (88). – С. 46–51.
62. Малиновская Ю.О. Цирротическая кардиомиопатия и трансплантация печени / Ю.О. Малиновская, С.В. Моисеев, Я.Г. Мойсюк. – DOI 10.18786/2072-0505-

- 2016-44-6-775-784 // Альманах клинической медицины. – 2016. – № 44 (6). – С. 775–784.
63. Маянский Д.Н. Цирроз печени глазами патофизиолога // Практическая медицина. – 2012. – № 6 (61). – С. 82–85.
64. Медведев П.И. Диагностические возможности спекл-трекинг эхокардиографии у больных ишемической болезнью сердца / П.И. Медведев, М.Н. Алёхин, Б.А. Сидоренко. – DOI 10.18565/cardio.2016.2.79-84 // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 2. – С. 79–84.
65. Медикаментозная коррекция портального давления у больных циррозом печени / Е.А. Кочеткова, И.Г. Пащенко, М.А. Визе–Хрипунова [и др.]. – DOI 10.23648/UMBJ.2017.26.6216 // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – № 2. – С. 35–45.
66. Медикаментозная коррекция портальной гипертензии у больных циррозом печени / Е.А. Кочеткова, М.А. Визе–Хрипунова, И.Г. Пащенко [и др.] // Известия высших учебных заведений. Медицинские науки. – 2015. – № 1. – С. 133–153.
67. Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике / В.В. Митьков, В.А. Сандриков. – Москва : Видар, 2007. – Т. 5. – 685 с.
68. Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / В.В. Митьков. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : ВИДАР, 2019. – 756 с.
69. Морозова Е.И. Роль портальной гипертензии и некоторых метаболических нарушений в развитии кардиогемодинамических расстройств у больных вирусным циррозом печени : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : специальность : 14.01.04 / Евгения Ивановна Морозова. – Чита, 2013. – 22 с.
70. Морозова Т.Г. Применение комплексной эластографии печени в рамках мультипараметрического ультразвукового исследования / Т.Г. Морозова, А.В. Борсуков // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – № 2 (8). – С. 78.

71. Морозова Т.С. Структурно-функциональные изменения сердца при хронических диффузных заболеваниях печени (обзор литературы) // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 1. – С. 78–86.
72. Мухин Н.А. Внутренние болезни : учебник : в 2 т. / Н.А. Мухин. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 1264 с.
73. Наследственный (врожденный) синдром удлиненного интервала QT / С.П. Голицын [и др.] // Валента. Интернет-журнал по функциональной диагностике. – 2015. – № 39. – С. 8–14.
74. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти / Е.В. Шляхто, Г.П. Арутюнов, Ю.Н. Беленков [и др.]. – 2-е издание. – Москва, 2018. – 247 с. – ISBN 978-5-98803-397-4.
75. Неклюдова Г.В. Эхокардиография при диагностике легочной гипертензии / Г.В. Неклюдова, Ж.К. Науменко // Валента. Интернет-журнал по функциональной диагностике. – 2016. – № 41. – С. 35–45.
76. Никушкина И.Н. Состояние портально-печеночного кровотока при хронических диффузных заболеваниях печени (межорганные и гемодинамические взаимоотношения) : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук : специальность : 14.00.05 / Ирина Николаевна Никушкина. – Москва, 2007. – 45 с.
77. Новые возможности повышения информативности оценки вегетативного статуса по данным суточного мониторирования ЭКГ / Ю.Л. Веневцева [и др.] // Валента. Интернет-журнал по функциональной диагностике. – 2012. – № 8. – С. 3–9.
78. Околоков А.Н. Диагностика внутренних болезней : руководство / А.Н. Околоков. – Москва : Медицинская литература, 2005. – 548 с.
79. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии / В.Н. Орлов. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2012. – 559 с.
80. Особенности анализа variability ритма сердца по коротким записям электрокардиограмм человека / М.В. Бочкарёв, Л.С. Коростовцева, А.Б. Татаргаидзе [и др.] // Трансляционная медицина. – 2015. – № 2-3. – С. 8–17.

81. Особенности структурно-функциональных показателей сердца в зависимости от типов портального кровотока у больных вирусным циррозом печени / С.В. Пешкова, М.В. Чистякова, А.В. Говорин, Т.В. Калинкина // Забайкальский медицинский вестник. – 2017. – № 4. – С. 12–16. URL: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2017/4/3.pdf/>. (Дата обращения 02.12.2019).
82. Отто К. Клиническая эхокардиография. Практическое руководство / К. Отто. – Москва : Логосфера, 2019. – 1320 с.
83. Оценка морфофункционального состояния левых отделов сердца у больных хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии / Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2013. – № 3 (108). – С. 27–33.
84. Параметры портопеченочной гемодинамики по данным ультразвуковой доплерографии у больных циррозом печени с синдромом портальной гипертензии / И.И. Дзидзава, Б.Н. Котив, Д.П. Кашкин [и др.] // Медицинская визуализация. – 2009. – № 4. – С. 90–97.
85. Пешкова С.В. Некоторые кардиогемодинамические параметры и показатели variability ритма сердца у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока / С.В. Пешкова, М.В. Чистякова, В.С. Баркан. – DOI 10.33667/2078-5631-2019-1-8(383)-26-29 // Медицинский алфавит. Современная функциональная диагностика. – 2019. – № 1. – С. 26–29.
86. Посохов И.Н. БиПиЛаб в научных исследованиях. Пособие для научных работников. Деком / И.Н. Посохов. – Нижний Новгород, 2017. – С. 63.
87. Применение множественного логистического регрессионного анализа в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS / Е.Е. Шарашова, К.К. Холматова, М.А. Горбатова [и др.] // Наука и здравоохранение. – 2017. – № 4. – С. 5–26.
88. Проекты глобальных стратегий сектора здравоохранения/ Вирусный гепатит, 2016–2021 гг. Доклад Секретариата : Всемирная организация здравоохранения : шестьдесят девятая сессия всемирной ассамблеи здравоохранения А69/32 :

- [пункт 15.1 предварительной повестки дня, 22 апреля 2016 г.]. – URL: <http://www.whogis.com/en> (дата обращения: 01.01.2020).
89. Прозоровский К.В. Особенности кровотока в воротной вене у больных циррозом печени с разными типами портальных коллатералей / К.В. Прозоровский, В.С. Пручанский // Медицинская визуализация. – 2012. – № 4. – С. 44–48.
90. Раевнева Т.Г. Цирротическая кардиомиопатия / Т.Г. Раевнева, Н.И. Артишевская, А.А. Савченко // Медицинский журнал. – 2013. – № 3. – С. 119–122.
91. Расстройства вазорегулирующей функции эндотелия и эхокардиографическая оценка показателей дисфункции миокарда и гемодинамики малого круга кровообращения при циррозе печени / Т.П. Калачева, Г.М. Чернявская, Э.И. Белобородова [и др.]. – DOI 10.18565/cardio.2016.1.41-47 // Кардиология. – 2016. – Т. 56, № 1. – С. 41–47.
92. Рахимова З.Р. Допплерографические изменения печеночного кровотока у больных циррозом печени / З.Р. Рахимова, Б.Г. Ходжакуев // Молодой учёный. – 2014. – № 4. – С. 377–379.
93. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – Москва : Медиа сфера, 2002. – 305 с.
94. Рекомендации ECS/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015. – URL: https://scardio.ru/content/Guidelines/ESC%20_L_hypert_2015 (дата обращения: 01.01.2020).
95. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016. Рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (ESC) // Российский кардиологический журнал. – 2017. – № 1 (141). – С. 7–81.
96. Рекомендации ЕОК/ЕОАГ по лечению больных с артериальной гипертензией 2018. – URL:

<http://spbcardio.org/guidelinesESC/2018eokarterialnajagipertenzija.pdf> (дата обращения: 01.01.2020).

97. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца / Roberto M. Lang [и др.] // Валента. Интернет-журнал по функциональной диагностике. – 2014. – № 27. – С. 36–51.
98. Рекомендации по применению эхокардиографии при артериальной гипертензии у взрослых: отчет Европейской ассоциации по сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) и Американского эхокардиографического общества (ASE) / под редакцией А.Б.Хадзеговой ; перевод с английского П.В. Крикунова. – DOI 10.26442/2075-082X.14.2.6-28 // Системные гипертензии. – 2017. – № 2 (14). – С. 6–28.
99. Ремоделирование миокарда и трансплантация печени: результаты проспективного одноцентрового исследования / Е.А. Григоренко, С. Кибира, О.О. Руммо // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. – 2018. – № 2. – С. 335–346.
100. Рыхтик П.И. Комплексная ультразвуковая оценка регионарного кровотока при портальной гипертензии и её прогностическое значение для портосистемного шунтирования : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук : специальность : 14.00.19 / Павел Иванович Рыхтик. – Нижний Новгород, 2009. – 27 с.
101. Рябыкина Г.В. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев. – Москва : Медпрактика-М, 2016. – 347 с.
102. Синельников Р.Д. Атлас анатомии человека : в 4 т. / Р.Д. Синельников, Я.Р. Синельников, А.Я. Синельников. – Москва : Новая волна, 2018. – 899 с.
103. Состояние вегетативной нервной системы при циррозе печени вирусной этиологии / Е.Ю. Плотникова, Е.Н. Баранова, М.В. Краснова [и др.] // Лечащий врач. – 2013. – № 2. – С. 38.
104. Степанов Ю.М. Клинико-гемодинамические аспекты печеночной и внепеченочной портальной гипертензии / Ю.М. Степанов, М.В. Чалый. – DOI

- 10.22141/2308-2097.52.1.2018.130773 // Гастроэнтерология. – 2018. – № 1. – С. 21–27.
105. Структурно-функциональные поражения миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом / Э.И. Белобородова, И.П. Челнова, Е.В. Белобородова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – № 3. – С. 33–37.
106. Суточное мониторирование артериального давления при гипертонии / А.Н. Рогоза [и др.] // Валента. Интернет-журнал по функциональной диагностике. – 2014. – № 28. – С. 20–51.
107. Тухбатуллин, М.Г. Возможности эхографии в диагностике цирроза печени и портальной гипертензии / М.Г. Тухбатуллин, Г.Р. Ахунова, З.М. Галеева // Практическая медицина. – 2014. – № 3 (79). – С. 54–61.
108. Ультразвуковая диагностика синдрома портальной гипертензии у больных хроническими диффузными заболеваниями печени (обзор литературы) / Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, Т.Н. Постникова [и др.] // Гастроэнтерология. – 2013. – № 7 (112). – С. 118–128.
109. Учайкин В.Ф. Инфекционная гепатология / В.Ф. Учайкин, Т.В. Чередниченко, А.В. Смирнов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 607 с.
110. Хаспекова Н.Б. Мониторинг вариабельности ритма сердца: диагностическая информативность // Валента. Интернет-журнал по функциональной диагностике. – 2013. – № 23. – С. 54–67.
111. Хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертония, цирротическая кардиомиопатия / Л.Б. Лазебник, И.А. Комиссаренко, И.А. Колечкин [и др.] // Медицинский совет. – 2012. – № 16. – С. 42–47.
112. Целуйко В.И. Оценка деформации миокарда левого желудочка в клинической практике / В.И. Целуйко, К.Ю. Киношенко, Н.Е. Мищук // Фармакотерапия. – 2014. – № 9 (185). – С. 52–58.
113. Цирротическая кардиомиопатия / С.К. Солнышков, О.В. Калинина, А.В. Лебедева [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2017. – Т. 22, № 3. – С. 45–51.

114. Цирротическая кардиомиопатия / С.Н. Маммаев, А.М. Каримова, А.Ш. Хасаев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 3. – С. 19–28.
115. Чистякова М.В. Влияние противовирусной терапии на гемодинамику сердца и печени у больных вирусным циррозом / М.В. Чистякова, А.В. Говорин, Е.В. Радаева // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10 (3). – С. 299–302.
116. Чистякова М.В. Гемодинамические нарушения больных с вирусным циррозом печени / М.В. Чистякова, А.В. Говорин, Е.В. Радаева // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2. – URL: <https://science-education.ru/pdf/2014/2/556> (дата обращения: 01.01.2020).
117. Чистякова М.В. Кардиогемодинамические и электрофизиологические нарушения сердца у больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук : специальность : 14.01.04 / Марина Владимировна Чистякова. – Чита, 2014. – 42 с.
118. Чистякова М.В. Кардиогемодинамические нарушения у больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени : монография / М.В. Чистякова, А.В. Говорин, Е.В. Радаева. – Чита, 2017. – 98 с.
119. Чистякова М.В. Некоторые морфофункциональные изменения левых отделов сердца у больных вирусным циррозом печени / М.В. Чистякова, А.В. Говорин, Н.Н. Кушнаренко. – DOI 10.20996/1819-6446-2018-14-1-537-542 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – № 14 (4). – С. 537–542.
120. Чистякова М.В. Структурно-функциональные показатели правых отделов сердца у больных вирусным циррозом печени / М.В. Чистякова, А.В. Говорин, Ю.В. Пархоменко. – DOI 10.20996/1819-6446-2019-15-2-204-208 // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2019. – № 15 (2). – С. 204–208.
121. Чистякова М.В. Функциональное состояние эндотелия у пациентов с вирусным гепатитом и циррозом печени / М.В. Чистякова, А.В. Говорин, Е.В. Радаева // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 1. – С. 41–45.

122. Шипов О.Ю. Значение ультразвукового исследования при определении стадии хронических диффузных заболеваний печени / О.Ю. Шипов, М.Ю. Маркина, И.О. Иванникова // *Терапевт.* – 2011. – № 1. – С. 32–35.
123. Шифф Ю.Р. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени : перевод с английского / Ю.Р. Шифф, М.Ф. Соррел, У.С. Мэддрей. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 592 с.
124. Эпидемиологический надзор. Вирусный гепатит – как обезопасить свое здоровье // Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Забайкальскому краю : официальный сайт. – URL: <http://75.rospotrebnadzor.ru> (дата обращения: 01.01.2020).
125. A perspective on cirrhotic cardiomyopathy / T. Timoh, MA. Protano, G. Wagman [et al.]. – DOI 10.1016 / j.transproceed.2011.01.188 // *Transplantation Proceeding.* – 2011. – № 43 (5). – P. 1649–1653.
126. Aladlouni S. Malignant portal vein thrombosis / S. Aladlouni, L. Arrive. – DOI 10.1016 / j. gcb.2010.07.002 // *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* – 2010. – № 10 (34). – P. 508.
127. An update on cirrhotic cardiomyopathy / S. Moller [et al.] – DOI 10.1080/17474124.2019.1587293 // *J. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.* – 2019. – Vol. 13. – P. 497–505.
128. Barakat M. Unusual hepatic-portal-systemic shunting demonstrated by Doppler sonography in children with congenital hepatic vein ostial occlusion // *J. Clin. Ultrasound.* – 2004. – № 32 (4). – P. 172–178.
129. Belay T. Cirrhotic cardiomyopathy among patients with liver cirrhosis / T. Belay, T. Gress, R. Sayyed. – DOI [10.4236 / ojgas.2013.38060](https://doi.org/10.4236/ojgas.2013.38060) // *J. Gastroenterology.* – 2013. – № 3. – P. 3344–348.
130. Berzigotti A. Non-invasive evaluation of portal hypertension using ultrasound elastography / A. Berzigotti. – DOI [10.1016/j.jhep.2017.02.003](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.02.003) // *J. Hepatology.* – 2017. – № 2 (67). – P. 399–411.

131. Bloom S. Portal hypertension: pathophysiology, diagnosis and management / S. Bloom, W. Kemp, J. Lubel. – DOI [10.1111 / imj.12590](https://doi.org/10.1111/imj.12590)// Internal medicine J. – 2015. – № 1 (45). – P. 16–26.
132. Caraceni P. The endocannabinoid system and liver diseases / P. Caraceni, M. Domenicali, M. Bernardi // J. Neuroendocrinol. – 2008. – № 20. – P. 47–52.
133. Cardiac alterations in cirrhosis: reversibility after liver transplantation / M. Torregrosa, S. Aguade, L. Dos [et al.]. – DOI [10.1016/j.jhep. 2004.09.008](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2004.09.008) // J. Hepatol. – 2005. – № 1. – P. 68–74.
134. Cardiovascular Risk Assessment of the Liver Transplant Candidate / Z. Raval, M.E. Harinstein, A. Skaro [et al.]. – DOI [10.1016/j.jacc.2011.03.026](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.03.026) // Journal of the American College of Cardiology. – 2011. – № 3. – P. 223–231.
135. Carr R.M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease / R.M. Carr, A. Oranu, V. Khungar. – DOI [10.1016/j.gtc.2016.07.003](https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.003) // Gastroenterology Clinics. – 2016. – № 4 (45). – P. 639–652.
136. Chawla Y.K. Portal Vein Thrombosis / Y.K. Chawla, V. Bodh. – DOI [10.1016/j.jceh.2014.12.008](https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.12.008) // J. Clinical and Experimental Hepatology. – 2015. – № 1 (5). – P. 22–40.
137. Cirrhotic cardiomyopathy / W. Ouechtati. M. Amri, L. Mouelhi [et al.]. – DOI [10.1016 / j.acvdsp.2018.10.076](https://doi.org/10.1016/j.acvdsp.2018.10.076) // Archives of Cardiovascular Disease Supplements. – 2019. – № 11 (1). – P. 37.
138. Cirrhotic cardiomyopathy and diastolic dysfunction in liver transplantation / N. Kemmer [et al.] // HPB J. Home. – 2018. – № 20 (1). – P. 120.
139. Cirrhotic cardiomyopathy in the pre- and post – liver transplantation phase / E.M. Zardi, D.M. Zardi, D. Chin [et al.]. – DOI [10.1016/j.jjcc.2015.04.016](https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.04.016) // J. Cardiology. – 2016. – № 67 (2). – P. 125–130.
140. Cirrhotic cardiomyopathy: a cardiologist's perspective / N. Gassanov, E. Caglayan, N. Semmo. – DOI [10.3748 / wjg.v20.i42. 15492](https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i42.15492) // World J Gastroenterol. – 2014. – Vol. 20 (42). – P. 15492-15498.

141. Cirrhotic cardiomyopathy: pathogenesis and clinical relevance / S. Wiese, J.D. Hove, F. Bendtsen [et al.]. – DOI 10.1038/nrgastro.2013.210 // *Gastroenterology and Hepatology*. – 2014. – № 11. – P. 177–184.
142. Cirrhotic cardiomyopathy: the liver affects the heart / MVH. Carvalho, PC. Kroll, RTM. Kroll [et al.]. – DOI 10.1590 / 1414-431X20187809 // *Braz J Med Biol Res*. – 2019. – Vol. 52 (2). – P. e7809.
143. Clinical diagnosis of veno-occlusive disease using contrast enhanced ultrasound / C. Trenker, K. Sohlbach, C.F. Dietrich [et al.]. – DOI [10.1038 / s41409-018-0198-1](https://doi.org/10.1038/s41409-018-0198-1) // *Bone Marrow Transplantation*. – 2018. – № 53. – P. 1369–1371.
144. Clinical Impact and Safety of Anticoagulants for Portal Vein Thrombosis in Cirrhosis / I. Pettinari, R. Vukotic, H. Stefanescu [et al.]. – DOI [10.1038 / s41395-018-0421-0](https://doi.org/10.1038/s41395-018-0421-0) // *AJG*. – 2019. – № 2 (114). – P. 258–266.
145. Clinical Significance of Portal Hypertension Diagnosed With Bedside Ultrasound After Cardiac Surgery / A.Y. Denault, E.S. Mahsa, M.D. Roberto [et al.]. – DOI [10.1213/ANE.0000000000001812](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001812) // *J. Anesthesia and Analgesia*. – 2017. – № 4 (124). – P. 1109–1115.
146. Comparative Mechanical Activation Mapping of RV Pacing to LBBB by 2D and 3D Speckle Tracking and Association With Response to Resynchronization Therapy / H. Tanaka [et al.]. – DOI 10.1016/j.jcmg.2009.12.014 b // *JACC: Cardiovascular Imaging*. – 2010. – № 5 (3).
147. Current diagnosis and management of post-transjugular intrahepatic portosystemic shunt refractory hepatic encephalopathy / K. Pereira, A.F. Carrion, P. Martin [et al.]. – DOI 10.1111 / liv. 12956 // *Liver International*. – 2015. – № 12. – P. 2487–2494.
148. Decreased portal vein velocity is predictive of the development of portal vein thrombosis: A matched case-control study / J.G. Stine, J. Wang, P.M. Shah [et al.]. – DOI 10.1111 / liv. 13500 // *Liver International*. – 2018. – № 1. – P. 94–101.
149. Deepak J. Cardiovascular risk assessment of liver transplantation candidates / J. Deepak, M.E. Harinstein, A.I. Skaro [et al.]. – DOI 10.1016 / j.jacc.2011.03.026 // *JACC*. – 2011. – № 58 (25). – P. 2700–2701.

150. Detection of postischemic regional left ventricular diastolic dyssynchrony after exercise-induced ischemia in patients with stable effort angina by using strain image derived from 2D speckle tracking / K. Ishii, K. Miwa, K. Kataoka [et al.]. – DOI 10.1016/j.echo.2007.10.006 // JASE. – 2007. – № 5. – P. 561.
151. Development of hepatopulmonary syndrome during combination therapy for portopulmonary hypertension / M. Karen, K. Meyer, D. Berliner [et al.]. – DOI 10.1183/13993003.01880-2018 // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 53 (1). – P. 129–132.
152. Diagnosis of cirrhotic portal hypertension and compensatory circulation using transsplenic portal scintigraphy with (99m) Tc-phytate / L. Gao, F. Yang, C. Ren [et al.]. – DOI 10.2967/jnumed.109.067983 // Nucl.Med. – 2010. – № 1. – P. 52–56.
153. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis / F. Salerno, A. Gerbes, P. Gines [et al.]. – DOI 10.1136/gut.2006.107789 // BMJ. – 2007. – № 9 (56). – Vol. 84 (998). – P. 662-670.
154. Diastolic dysfunction characterizes cirrhotic cardiomyopathy / P. Somani, Q. Contractor, A Chaurasia [et al.]. – DOI 10.1016/j.ihj.2014.06.001 // Indian Heart Journal. – 2014. – № 4. – P. 649–655.
155. Different hemodynamic patterns of alcoholic and viral endstage cirrhosis: Analysis of explanted liver weight, degree of fibrosis and splanchnic Doppler parameters / M. Bolognesi, D. Sacerdoti, C. Mescoli [et al.]. – DOI 10.1080/00365520600880914 // Scand J Gastroenterol. – 2007. – Vol. 42 (2). – P. 256–262.
156. Dobutamine stress echocardiography for evaluating cirrhotic cardiomyopathy in liver cirrhosis / M. Kim, S. Baik, C. Won [et al.]. – DOI 10.3350/kjhep.2010.16.4.376 // Korean Journal Hepatology. – 2010. – № 16. – P. 376–382.
157. Echocardiographic assessment of the left ventricular diastolic function in patients with non-alcoholic liver cirrhosis / H. Farouk, T. Al-Maimoony, A. Nasr [et al.]. – DOI 10.1016/j.crvasa.2016.12.011 // Cor et Vasa. – 2017. – № 59 (6). – P. 540–545.

158. Fast Tracking of Cardiac Motion Using 3D-HARP / L. Pan, J.L. Prince, J.A. C. Lima [et al.]. – DOI 10.1109 / TBME.2005.851490 // I transactions on biomedical engineering. – 2005. – № 8 (52). – P. 1425–1435.
159. Garg A. Echocardiography in Liver Transplant candidates / A. Garg, WF. Armstrong. – DOI 10.1016 / j. jcmg.2012.11.002 // JACC: Cardiovascular imaging. – 2013. – № 6 (1). – P. 105–119.
160. Harmful and Beneficial Effects of Anticoagulants in Patients With Cirrhosis and Portal Vein Thrombosis / V.L. Mura, S. Braham, G. Tosetti [et al.]. – DOI 10.1016/j.cgh.2017.10.016 // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2018. – № 7 (16). – P. 1146–1152.
161. Hepatopulmonary Syndrome and Liver Transplantation: A Recent Review of the Literature / C. Cosarderelioglu, A.M. Cosar, M. Guracar [et al.]. – DOI 10.14218/JCTH.2015.00044 // J. Clinic. Transl. Hepatol. – 2016. – № 28 (4.1). – P. 47–53.
162. Hepatorenal syndrome: a review / D. Diaconescu, A.P. Stoian, L.I. Socea [et al.]. – DOI 10.31688/ABMU.2018.53.2.10 // Archives of the Balkan Medical Union. – 2018. – № 53 (2). – P. 239–245.
163. Hepatorenal syndrome: Update on diagnosis and treatment / O. Baraldi, C. Valentini, G. Donati [et al.]. – DOI 10.5527/wjn.v4.i5.511 // WJN. – 2015. – № 6. – P. 511–520.
164. High brain-natriuretic peptide level predicts cirrhotic cardiomyopathy in liver transplant patients / F.H. Saner, T. Neumann, A. Canbay [et al.]. – DOI 10.1111/j.1432–2277.2011.01219 // Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation. – 2011. – № 24 (5). – P. 425–432.
165. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension / M.J. Krowka, M.B. Fallon, S.M. Kawut [et al.]. – DOI 10.1097/TP.0000000000001229 // International Liver Transplant Society Practice Guidelines. – 2016. – Vol. 10 (7). – P. 1440–1452.

166. Izzy M. Cirrhotic Cardiomyopathy After Transplantation: Neither the Transient Nor Innocent Bystander / M. Izzy, J. Oh, K.D. Watt. – DOI 10.1002 / hep.30040 // *J. Hepatology*. – 2019. – № 5. – P. 2008–2014.
167. Liu H. Nuclear factor-kappa B inhibition improves myocardial contractility in rats with cirrhotic cardiomyopathy / H. Liu, S.S. Lee. – DOI 10.1111 / j. 1478–3231. 2008. 01692 // *Liver Int.* – 2008. – № 28. – P. 640–648.
168. Mandell S.M. Cardiovascular disease in liver transplant candidates // *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. – 2011. – № 1 (4). – P. 219–233.
169. Mocarzel L. Cirrhotic Cardiomyopathy: A New Clinical Phenotype / L. Mocarzel, M. Rossi, B. Miliosse. – DOI 10.5935 / abc.20170066 // *Sociedade Brasileira de Cardiologia*. São Paulo. – 2017. – № 6. – P. 564–568.
170. New insights into cirrhotic cardiomyopathy / S. Moller, J.D. Hove, U. Dixen [et al.]. – DOI 10.1016 / j. ijcard.2012.09.089 // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – № 4 (167). – P. 1101–1108.
171. Newton J.L. Fatigue and autonomic dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease / J.L. Newton, K.W. Paiman, E.J. David. – DOI 10.1007 / s10286-009-0031-4 // *Autonomic Research*. – 2009. – № 19. – P. 319–326.
172. Noninvasive diagnosis of portal hypertension in cirrhosis using ultrasound based elastography / I. Grgurevic [et al.]. – DOI 10.11152/mu–1019 // *Medical ultrasonography*. – 2017. – Vol. 19. – P. 310–317.
173. Non-invasive diagnosis of portal hypertension in cirrhosis. Application to the primary prevention of varices / N. Did, A. Konate, F. Oberti. – DOI 10.1016/s0399–8320(05)88170–9 // *Gastroenterol Clin Biol*. – 2005. – Vol. 29 (10). – P. 975–987.
174. Novel Time-Varying 3D Display of Wall Motion, Strain, Strain Rate and Torsion for LV Function Assessment / N.L. Greenberg, Z.B. Popovic, G. Saracino [et al.]. – DOI 10.1109/CIC.2008.4748967 // *Computers in Cardiology*. – 2008. – № 35. – P. 21–23.
175. Outcome of liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a Eurotransplant experience / S. Raevens, X. Rogiers, A. Geerts [et al.]. – DOI

- 10.1183/13993003.01096-2018 // European respiratory Journal. – 2019. – Vol. 53 (2). – P. 254–256.
176. Peripheral portosystemic shunt and its selectivity changes measured on duplex ultrasound / V. Kral, J. Klein, R. Havlik [et al.] // J. Hepatogastroenterology. – 2005. – № 52 (61). – P. 149–151.
177. Pharmacological Therapies for Hepatorenal Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Nanda, R. Reddy, H. Safraz [et al.]. – DOI 10.1097 / MCG.0000000000000913 // J. Clinic. Gastroenterology. – 2018. – № 52 (4). – P. 360–367.
178. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases / G. Garcia-Tsao [et al.]. – DOI 10.1002 / hep.28906 // J. Hepatology. – 2017. – № 1 (65). – P. 310–335.
179. Portal vein thrombosis in cirrhosis: controversies and latest developments / D.J. Harding, M.T. Perera, F. Chen [et al.]. – DOI 10.3748/wjg.v21.i22.6769 // WJG. – 2015. – № 21 (22). – P. 6769–6784.
180. Portal vein thrombosis relevance on liver cirrhosis: Italian Venous Thrombotic Events Registry / F. Violi, G.R. Corazza, S.H. Caldwell [et al.]. – DOI 10.1007/s11739-016-1416-8 // Internal and Emergency Medicine. – 2016. – № 8 (11). – P. 1059–1066.
181. Portosystemic shunts in a large cohort of patients with liver cirrhosis: detection rate and clinical relevance / E.M. Zardi, V. Uwechie, D. Caccavo [et al.]. – DOI 10.1007 / s00535-008-2279-1 // J. Gastroenterology. – 2009. – № 4 (1). – P. 30–135.
182. Quantitative Evaluation of Regional Left Ventricular Function Using Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography / F. Maffessanti, H.J. Hesser, L. Weinert [et al.]. – DOI 10.1016 / j. amjcard.2009.07.060 // Computers in Cardiology. – 2009. – № 36. – P. 25–28.
183. Real-time three-dimensional speckle tracking echocardiography: a novel technique to quantify global left ventricular mechanical dyssynchrony / C. Thebault,

- E. Don, A. Bernard [et al.]. – DOI 10.1093/ejehocardi/jeq095 // European Journal of Echocardiography. – 2011. – № 1 (12). – P. 26–32.
184. Strain dyssynchrony index determined by three-dimensional speckle area tracking can predict response to cardiac resynchronization therapy / K. Tatsumi, H. Tanaka, T. Tsuji [et al.]. – DOI 10.1186/1476-7120-9-11 // Cardiovascular Ultrasound. – 2011. – P. 9–11
185. Thabut D. Noninvasive assessment of portal hypertension in patients with cirrhosis / D. Thabut, R. Moreau, D. Lebrec. – DOI 10.1002/hep.24129 // J. Hepatology. – 2011. – Vol. 53, № 2. – P. 683–694.
186. The Effects of Systolic and Diastolic Dysfunction of Cirrhotic Cardiomyopathy in Liver Transplantation / J. Buggs, M. Shramek, E. Rogers [et al.] // The American Surgeon. – 2018. – Vol. 84 (11). – P. 464–469.
187. The heart in liver transplantation / C. Ripoll, R. Yotti, J. Bermejo [et al.]. – DOI [10.1016/j.jhep.2010.11.003](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.11.003) // J. Hepatology. – 2011. – № 54 (4). – P. 810–820.
188. The relationship of QRS morphology and mechanical dyssynchrony to long-term outcome following cardiac resynchronization therapy / H. Hara, A. Olusegun, HT. Oyenuga. – DOI 10.1093/eurheartj/ehs013 // European Heart Journal. – 2012. – № 21 (33). – P. 2680–2691.
189. Three-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography / Y. Seo, T. Ishizu A. Atsumi [et al.]. – DOI 10.1253/circj.cj-14-0360 // J. Circulation. – 2014. – № 6 (48). – P. 1290–1301.
190. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for hepatorenal syndrome: A systematic review and meta-analysis / T. Song [et al.] // Digestive and Liver disease. – 2018. – № 50 (4). – P. 323–330.
191. Value of splanchnic Doppler ultrasound in the diagnosis of portal hypertension / F. Piscaglia, G. Donati, C. Serra [et al.]. – DOI 10.1016/s0301-5629(01)00390-8 // Ultrasound Med. Biol. – 2001. – № 27 (7). – P. 893–899.
192. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis / F. Wong, MK. Nadim, JA. Kellum [et al.]. – DOI 10.1136/gut.2010.236133 // J. Hepatology. – 2011. – № 60. – P. 702–709.

193. Yang Y.Y. The heart: Pathophysiology and clinical implications of cirrhotic cardiomyopathy / Y.Y. Yang, H.C. Lin. – DOI 0.1016 / j. jcma.2012.08.015 // Journal of the Chinese Medical Association. – 2012. – № 75 (12). – P. 619–623.
194. β -Blocker therapy for cirrhotic cardiomyopathy: a randomized–controlled trial / S.M. Odilson, A.Q. Farias, R.S. Danusa [et al.]. – DOI 10.1097/MEG.0000000000001128 // Europ. J. Gastroenterology and Hepatology. – 2018. – № 8. – P. 930–937.