

На правах рукописи



Пешкова Светлана Валерьевна

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

14.01.04 – внутренние болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Чита -2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
доцент

Чистякова Марина Владимировна

Официальные оппоненты:

Куклин Сергей Германович – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач РФ.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой терапии.

Попов Александр Федорович – доктор медицинских наук, профессор.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры инфекционных болезней, г. Владивосток

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск

Защита диссертации состоится «24» июня 2020 года в «11» часов на заседании диссертационного совета Д 208.118.02 при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (672000, г. Чита, ул. Горького, 39а).


С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, <http://chitgma.ru>

Автореферат разослан “__” _____ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.118.02

доктор медицинских наук, доцент



Н.А. Мироманова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Вирусные гепатиты имеют широкую распространенность среди населения всего земного шара и являются частой причиной инвалидизации молодого населения; заболевание быстро прогрессирует с развитием цирроза печени (З.Ш. Керефова, 2015; Е.М. Zardi, 2016). Известно, что цирроз печени сопровождается нарушением гемодинамики с поражением сердца, данное расстройство названо цирротическая кардиомиопатия (S. Møller, 2005). Вопрос по изучению кардиогемодинамических нарушений в зависимости от типов портального кровотока остается дискуссионным (Т.Р. Касьянова, Б.Н. Левитан, 2015).

Степень разработанности темы исследования. Изучению патогенеза портальной гипертензии, мультиорганным нарушениям у пациентов с циррозом печени (ЦП) посвящены работы Д.В. Гарбузенко (2014); Т.Р. Касьянова и Б.Н. Левитан (2016) изучали типы портального кровотока (ТПК) у больных ЦП алкогольной и смешанной этиологии. М.Г. Тухбатуллин (2014) внес вклад в изучение гемодинамических расстройств в системе воротной вены (ВВ) при ЦП. Диагностику портальной гипертензии с помощью различных методик описывают труды А. Berzigotti (2017), С. Trenker (2018), L. Gao (2010). О.Я. Бабак, С.Н. Мамаев, А.А. Конышева (2016), S. Odilson (2018), W. Ouechtati (2018) посвятили свои работы изучению патогенеза цирротической кардиомиопатии (ЦКМ). Гепатопульмональный синдром у больных ЦП изучали М. Karen (2019), Н. Arjun (2018). В работах М.В. Чистяковой и соавт. (2015), Е.Ю. Плотниковой (2013), Т.П. Калачевой (2016), S. Møller (2010) описаны основные кардиогемодинамические изменения при ЦКМ, особенности вегетативного статуса, формирование легочной гипертензии и гепатопульмонального синдрома у больных ЦП.

Цель работы: 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:

1. Изучить гемодинамику гепатолиенального кровообращения у пациентов с 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 с 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 работы.

Впервые автором изучены закономерности кардиогемодинамических нарушений в зависимости от типов портального кровотока у больных вирусным циррозом печени. Впервые установлено, что у пациентов с вирусным циррозом печени отмечаются наиболее выраженные изменения кардиогемодинамики в группах с промежуточным и псевдонормокинетическим типами портального кровотока, имеющих класс В и С по классификации Чайлд-Пью. При вирусном циррозе печени класса В и С по 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 псевдонормокинетическом типе портального кровотока у пациентов с вирусным циррозом печени класса С по Чайлд-Пью. Автором разработаны диагностические критерии прогнозирования развития цирротической кардиомиопатии у больных вирусным циррозом печени.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные данные позволяют расширить представление о формировании цирротической кардиомиопатии у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типов портального кровотока и тяжести течения заболевания. Автором показана необходимость комплексного обследования пациентов с вирусным циррозом печени, включающего изучение параметров гепатолиенального кровотока, показателей холтеровского мониторирования электрокардиограммы, 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 вирусным циррозом печени (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 вариабельности 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, а также скорости потока в воротной вене и дилатация селезеночной вены.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедр функциональной и ультразвуковой диагностики, инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» и лечебно-диагностическую практику гепатологического отделения ГУЗ «Краевая инфекционная больница» г. Читы, ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Чита».

Достоверность результатов работы. Достоверность 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, VI съездах терапевтов Забайкальского края (Чита, 2017; 2018); I съезде терапевтов Дальневосточного федерального округа (Владивосток, 2017); 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).

Личный вклад соискателя. Соискатель лично проводил отбор пациентов, выполнял и интерпретировал следующие исследования: ЭКГ, эхокардиографии (ЭхоКГ) с оценкой деформации миокарда, холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ), кардиоваскулярные тесты (КВТ) по Эвингу, вариабельность ритма сердца (ВРС) до и после пробы с ортостазом,

ЭКГ с измерением длительности интервала QT, проводил статистическую обработку данных исследования.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендуемых 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, главы собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, списка условных сокращений, списка литературы, включающего 194 источника (124 отечественных, 70 иностранных). Работа иллюстрирована 31 таблицами, 17 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В работе представлены результаты исследований 77 больных ВЦП, проведенных в течение 2016-2019 гг. в отделении 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 хронического вирусного гепатита (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, миокардиты, 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 любой локализации (в стадии обострения);
- Отказ больного от проведения обследования.

Общеклиническое обследование включало: сбор анамнеза и физикальное обследование, проведение биохимического анализа крови (общий билирубин, прямой

билирубин, АЛТ, АСТ, альбумин, глюкоза крови, общий холестерин, креатинин, мочевина, общий белок), коагулограммы. **Инструментальное исследование:** ЭхоКГ с проведением постобработки данных в программе 2D Wall Motion Tracking, доплерографическое исследование ВВ и сосудов гепатолиенального кровообращения проведено на аппарате Artida pro Toshiba (Япония), запись ЭКГ с проведением КВТ по Эвингу, определением ВРС до и после пробы с активным ортостазом, суточное мониторирование ЭКГ. **Исследование variability сердечного ритма и длительности интервала QT, QTc, дисперсии интервала QT** проводилось с помощью программы «Нейро-Софт» (г. Иваново). **Суточное мониторирование электрокардиограммы** проведено на аппарате «Нейро-Софт» (г. Иваново, Россия) в течение 20±4ч. По результатам исследования анализировался основной ритм, наличие нарушений ритма и проводимости, эпизодов ишемического смещения сегмента ST согласно критериям ВОЗ.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью статистических программ «STATISTICA 10.0» (Stat Soft, США). Все группы исследования проверялись на нормальность по критерию Шапиро-Уилка. Вычислялся критерий Крускала-Уоллиса, проведено попарное сравнение двух независимых групп с помощью критерия Манна-Уитни, для зависимых групп - критерий Вилкоксона. Для анализа качественных признаков вычисляли хи-квадрата Пирсона. Данные представлены в виде медианы [25; 75 перцентилей]. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$. Корреляционный анализ произведен с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. В пошаговый многофакторный регрессионный анализ включены показатели, имеющие статистически значимую корреляционную взаимосвязь с результирующим параметром.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Характеристика клинических групп

Всех больных ВЦП поделили на 3 группы: 1 группа - больные с гиперкинетическим ТПК (29 человек), 2 группа - с промежуточным ТПК (21 человек), 3 группа - с псевдонормокинетическим ТПК (27 человек). Группа контроля - 17 здоровых добровольцев. 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, в 3-ей - $5,7 \pm 2,2$ лет. В исследование вошло 67 (87%) больных с ЦП в исходе ХВГ С, 6 (7,8%) в исходе ХВГ В и 4 (5,2%) в исходе микст-инфекции (В+С). В исследование включено 53 (69%) мужчин и 24 (31%) женщин. У мужчин преобладал гиперкинетический ТПК (39%), у женщин - псевдонормокинетический тип (39,3%). Диагноз ВЦП устанавливали морфологически (у 2,5% больных), на основании клинико-лабораторных и инструментальных данных. В 1-ой группе все больные имели класс А по Чайлд-Пью (Ч-П), 2-ая группа представлена пациентами с классом В, а в 3-ей 8 (31%) больных имели класс В, 19

(69%) - класс С. При расчете баллов по шкале Ч-П в 1-ой группе средний балл составил 4 ± 1 , во 2-ой - 7 ± 1 , в 3-ей - 11 ± 2 .

Таблица 1

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

Клинические признаки	1 группа гиперкинетический ТПК n=29	2 группа промежуточный ТПК n=21	3 группа псевдонормокинетический ТПК n=27
Увеличение размеров селезенки, n (%)	16 (55,1%)	18 (85,7%)*	25 (92,5%)*
Асцит, n (%)	-	2 (9,5%)	12 (44,4%)*,**
Периферические отеки, n (%)	-	2 (9,5%)	19 (70,3%)*,**
Расширение вен передней брюшной стенки (голова медузы), n (%)	-	1 (4,7%)	4 (14,8%)*

Примечание: * - $p < 0,05$ –различия по сравнению 1-ой группой; ** - различия по сравнению со 2-ой группой.

Жалобы на слабость, чувство тяжести в правом подреберье, снижение массы тела, потемнение цвета мочи, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода чаще встречались в группе больных с псевдонормокинетическим ТПК при ВЦП класса В и С. В этой группе чаще регистрировались асцит (44,4%), отеки (70,3%), расширение вен передней брюшной стенки (14,8%) (табл.1).

Особенности портального кровообращения у больных вирусным циррозом печени

При анализе диаметра и скорости потока в ВВ были выделены 4 ТПК. Нормокинетический ТПК выявлен в группе контроля. В этой группе отмечались нормальные параметры диаметра ВВ и скоростные показатели в системе спланхического кровообращения. В 1-ой группе больных ВЦП выявлен гиперкинетический ТПК, так как отмечалось ускорение линейной скорости кровотока (ЛСК) (средняя ЛСК 33 см/сек) в ВВ при её нормальном диаметре (средний $d=11,5$ мм). Во 2-ой группе больных ВЦП выявлен гиперкинетический ТПК 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). В 3-ей группе пациентов с ВЦП выявлен псевдонормокинетический ТПК 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) меньше, чем у больных с промежуточным ТПК (табл.2).

Таблица 2

Показатели кровотока в системе воротной вены у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типа портального кровотока, Ме [P25; P75]

Параметр	Группа контроля (n=17)	1 группа гиперкинетический ТПК (n=29)	2 группа промежуточный ТПК (n=21)	3 группа псевдонормокинетический 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: * - $p < 0,05$ – различия по сравнению с группой контроля; ** - различия по сравнению с 1-ой с группой; *** - различия по сравнению со 2-ой группой.

При изучении кровотока в гепатолиенальной системе установлено, что у больных с гиперкинетическим и промежуточным ТПК увеличивалась скорость в селезеночной (СеВ) и печеночной венах (ПВ), а у больных с псевдонормокинетическим ТПК данные параметры наоборот снижались. Скорость кровотока в селезеночной артерии (СеА) увеличивалась только у пациентов с промежуточным ТПК, а скорость потока в печеночной артерии (ПА) повышалась у больных с промежуточным и псевдонормокинетическим ТПК (табл. 2).

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

Кардиогемодинамические расстройства у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типа портального кровотока

Таблица 3

Сравнение структурно-функциональных параметров сердца у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типа портального кровотока, Ме [P25; P75]

Параметр	Группа контроля (n=17)	1 группа гиперкинетический ТПК (n=29)	2 группа промежуточный ТПК (n=21)	3 группа псевдонормокинетический 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]

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

У пациентов с ВЦП выявлено увеличение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ): в группе с гиперкинетическим типом у 40%, с промежуточным - у 65%, псевдонормокинетическим - у 55%. Практически у трети пациентов (35%) ВЦП формировалась эксцентрическая геометрия левого желудочка (ЛЖ). Отмечалось увеличение полостей сердца: левого, правого предсердий и желудочков. Небольшие изменения данных параметров регистрировались у пациентов с гиперкинетическим ТПК, менее выраженные у больных с промежуточным, более выраженные нарушения структурно-функциональных изменений миокарда, а также повышение давления в ЛА установлены у пациентов с псевдонормокинетическим ТПК (табл. 3).

Таблица 4

Показатели диастолической функции левого желудочка и тканевой доплерографии фиброзных колец у больных с вирусным циррозом печени в зависимости от типа портального кровотока, Ме [P25; P75]

Параметр	Группа контроля (n=17)	1 группа гиперкинетический ТПК (n=29)	2 группа промежуточный ТПК (n=21)	3 группа псевдонормокинетический 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	224 [213,5; 226,5]	229 [211; 246]	227 [225; 238]	264 [256,2; 281]*,**,***

регургитации, см/сек				
P sist в ЛА, мм. рт. ст.	25 [23;25,5]	26 [23; 30]	29 [25; 30]*	33 [31,5; 36,5]*, **, ***

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

Нарушение диастолической функции (ДФ) ЛЖ установлено у больных с псевдонормокинетическим ТПК в 59%, реже встречалось у больных с промежуточным типом (47,7%), и только в 20,6% случаев установлено у пациентов с гиперкинетическим ТПК (табл.4).

Таким образом, у пациентов с ВЦП отмечаются нарушения кардиогемодинамических параметров и диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ, более выраженные у больных с псевдонормокинетическим ТПК, преимущественно у пациентов ВЦП класса С по Ч-П.

Особенности деформации миокарда левого желудочка у больных с вирусным циррозом печени в зависимости от типа портального кровотока

Изучение параметров деформации миокарда ЛЖ является перспективным методом в выявлении скрытой миокардиальной дисфункции.

Таблица 5

Параметры деформации миокарда у пациентов с вирусным циррозом печени в зависимости от типа портального кровотока, Ме [P25; P75]

Параметр	Группа контроля (n=17)	1 группа гиперкинетический ТПК (n=29)	2 группа промежуточный ТПК (n=21)	3 группа псевдонормокинетический ТПК (n=27)
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 сегментарного стрейна (в медиальном сегменте), %	40 [21,5; 45]	35,2 [22,1; 38,5]	21 [15,5; 37,8]*, **	19,6 [12,2; 58,7]*, **
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]**

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

У больных ВЦП установлено снижение радиального стрейна ЛЖ при гиперкинетическом ТПК у 20,6%, при псевдонормокинетическом - у 55% больных. Наличие скрытой систолической дисфункции установлено у больных с промежуточным ТПК, отмечалось снижение данного показателя в медиальном сегменте ЛЖ (табл. 5). В группе больных с псевдонормокинетическим ТПК выявлено более значимое снижение сегментарного и

среднего значения глобального стрейна в медиальном сегменте менее 20%, что говорит о более выраженной скрытой миокардиальной дисфункции.

Таким образом, наиболее выраженные изменения деформации миокарда ЛЖ выявлены у больных с псевдонормокинетическим ТПК, преимущественно при ВЦП класса С по Ч-П.

Особенности нарушения ритма и variability ритма сердца у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типа портального кровотока

Таблица 6

Показатели холтеровского мониторирования электрокардиограммы и variability ритма сердца по коротким записям в покое у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типа портального кровотока

Параметры	Группа контроля (n=17)	1 группа гиперкинетический ТПК (n=29)	2 группа промежуточный ТПК (n=21)	3 группа псевдонормокинетический ТПК (n=27)
Наджелудочковая экстрасистолия	-	-	2 (9,5%)	3 (15%)
Желудочковая экстрасистолия	-	-	-	2 (7,4%)
АВ-блокада 1 степени	1 (5,8%)	1 (3,4%)	5 (23,8%)*	7 (26%)*
Пароксизмы наджелудочковой тахикардии	-	-	1 (4,7%)	2 (7,4%)
Пароксизмы ритма фибрилляции предсердий	-	-	-	3 (11%)
QT, мс	381 [365; 407]	418 [370;438]*	428 [423;443]*	451 [417;469]*, **,***
SDNN, мс	66 [48; 75,9]	52 [42,2; 61,2]	49 [39,5; 56]*	45 [44; 93]*
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]*, **,***

Примечание: *- p<0,05 –различия по сравнению с группой контроля; ** - p<0,05 – различия по сравнению с 1 –ой группой; *** - p<0,05 – различия по сравнению со 2-ой группой.

У пациентов с ВЦП с псевдонормокинетическим ТПК чаще, чем у больных 1-ой и 2-ой групп встречались атриовентрикулярная (АВ) блокада 1 степени, нарушения ритма сердца в виде частой наджелудочковой экстрасистолии (15%), а также пароксизмы фибрилляции предсердий (11%). Желудочковые нарушения ритма сердца регистрировались в 7,4% случаев, при этом в данной группе чаще выявлялось удлинение интервала QTd, маркера электрической нестабильности миокарда, возможно, играющего важную роль в развитии жизнеопасных аритмий у пациентов с ВЦП классом В и С по Ч-П (табл. 6). У больных ВЦП во всех группах установлено снижение мощности спектра ВРС во всех частотных диапазонах с преобладанием симпатических влияний на сердечный ритм и снижение реактивности вегетативной нервной системы (ВНС) на стресс. При оценке степени выраженности вегетативных расстройств выявлено, что 3-ей группе изменения были более выраженные и сопровождалось нарушением функционирования обоих отделов ВНС.

Прогнозирование развития цирротической кардиомиопатии у больных вирусным циррозом печени

Изменения кардиогемодинамики у больных ВЦП клинически проявляются значительно позднее начальных этапов их формирования и остаются нераспознанными вследствие тяжести основного заболевания. В настоящее время существует необходимость ранней диагностики данного состояния.

Нарушение ДД ЛЖ является ранним критерием формирования хронической сердечной недостаточности у больных ВЦП. Для определения независимых предикторов развития ДД ЛЖ у больных ВЦП проведен многофакторный пошаговый регрессионный анализ. В математическую модель было включено 48 параметров (ВРС, показатели спланхического кровообращения, длительность интервала QT, а также лабораторные параметры). 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. 7).

Таблица 7

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 BB, мм	-0,36±0,1	(-0,29;-0,43)	0,001
QTd, мс	0,47±0,11	(0,38;0,51)	0,0001
D CB, 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 ДД 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 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.

Корреляционные взаимосвязи между некоторыми кардиогемодинамическими параметрами и показателями гепатолиенального кровотока у больных вирусным циррозом печени

Таблица 8

Корреляционные взаимосвязи между некоторыми кардиогемодинамическими параметрами и показателями гепатолиенального кровотока у больных вирусным циррозом печени

Параметры	ЛП	ПП	ФВ ЛЖ	СУ	ТЗСЛЖ	ОТС ЛЖ	УО	МО	ИММ ЛЖ	КДО ЛП	Global strein	EDF	ESV
D ВВ	0,49	0,49											
V ВВ			0,44	0,41	0,32	0,35	0,37	0,54				- 0,51	- 0,65
V CeB			- 0,51										
V CeA									0,49				
V ПВ										0,48			
V ПА											-0,50		

Примечание. В таблице приведены статистически значимые коэффициенты корреляции $p < 0,001$.

При корреляционном анализе выявлено, что диаметр ВВ имеет прямую связь с шириной обоих предсердий ($r=0,49$ и $r=0,49$, соответственно $p < 0,001$). Скорость в ВВ имеет взаимосвязь с ФВ ЛЖ ($r=0,44$, $p < 0,001$), систолическим укорочением ($r=0,41$, $p < 0,001$), толщиной ЗСЛЖ и ОТЗЛЖ ($r=0,32$ и $r=0,35$, соответственно $p < 0,001$), с УО и МО ($r=0,37$ и $r=0,54$, соответственно $p < 0,001$). ЛСК в CeB имеет обратную связь с ФВ ЛЖ ($r=-0,51$); скорость в CeA имеет прямую взаимосвязь с ИММЛЖ ($r=0,49$, $p < 0,001$). Между скоростью кровотока в ПВ и КДО ЛП установлена отрицательная связь ($r=-0,49$, $p < 0,001$); скорость кровотока в ПА имеет прямую связь с КСО ЛЖ и ИММЛЖ ($r=0,74$ и $r=0,48$, соответственно $p < 0,001$). Средние значения глобального сегментарного стрейна (Global strein) имели связь со скоростью в ПА ($r=-0,50$, $p < 0,001$), а конечный систолический и диастолический объемы были взаимосвязаны со скоростью в ВВ ($r=-0,51$ и $r=-0,65$, соответственно $p < 0,001$) (табл. 8).

Таким образом, установленные корреляционные взаимосвязи между некоторыми структурно-функциональными параметрами сердца и гепатолиенального кровотока

свидетельствуют о влиянии портальной гипертензии на развитие ремоделирования сердца, возможно, вследствие отека, склероза и фиброза кардиомиоцитов с формированием ЦКМ.

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, глобальным стрейном и скоростью кровотока 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 (LH/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.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в научных рецензируемых журналах, рекомендованных

ВАК Министерства образования и науки:

1. Клинико-патогенетические особенности цирротической кардиомиопатии / С.В. Пешкова, М.В. Чистякова, А.В. Говорин, Т.В. Калинкина // Забайкальский медицинский вестник : электронное научное издание. – 2017. – № 2. – С. 63-71. – URL: [http:// http://zabmedvestnik.ru/journal/2017/2/9.pdf](http://http://zabmedvestnik.ru/journal/2017/2/9.pdf) /. (01.10.2018).
2. 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 : электронное научное издание. – 2017. – № 4. – С. 12-16. – URL: <http://zabmedvestnik.ru/journal/2017/4/3.pdf> /. (12.10.2019).
3. 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 // Медицинский алфавит. Современная функциональная диагностика. – 2019. – № 1. – С. 26-29.

Работы, опубликованные в других изданиях:

4. Оценка variability ритма сердца с помощью кардиоваскулярных тестов у больных вирусным циррозом печени / С.В. Пешкова, М.В. Чистякова, А.В. Говорин, Т.В. Калинкина // I Съезд терапевтов Дальневосточного федерального округа. – Владивосток, 2017. – С. 43.
5. Тканевая доплерэхокардиография у больных вирусным циррозом печени / С.В. Пешкова, А.В. Говорин, Е.В. Гончарова [и др.] // V съезд терапевтов Забайкальского края. – Чита, 2017. – С. 138-139.
6. Сердечные аритмии и показатели variability ритма сердца у больных вирусным циррозом печени / С.В. Пешкова, А.В. Говорин Е.В. Гончарова [и др.] // VI съезд терапевтов Забайкальского края. – Чита, 2018. – С.114.
7. Пешкова С.В. Особенности variability ритма сердца у больных вирусным циррозом печени / С.В. Пешкова // Медицинские этюды : сборник тезисов научной сессии молодых учёных и студентов. – Нижний Новгород : ПИМУ, 2018. – С. 91-92.
8. Пешкова С.В. Некоторые особенности изменений структурно-функциональных показателей сердца у больных вирусным циррозом печени в зависимости от типа портального кровотока / С.В. Пешкова, М.В. Чистякова, А.В. Говорин // Материалы XII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2018». – Москва, 2018. – С.177-178.
9. Variability of heart rhythm on rhythmograph types before and after active orthostasis in patients with viral cirrhosis / С.В. Пешкова, М.В. Чистякова, А.В. Говорин, Н.С. Талдыкина // Медицина завтрашнего дня : XVII межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. – Чита, 2018. – С. 371-372.
10. Взаимосвязь variability ритма сердца и индекса массы миокарда левого желудочка у больных вирусным циррозом печени / С.В. Пешкова, М.В. Чистякова, А.В. Говорин, В.С. Баркан // Актуальные вопросы функциональной и ультразвуковой диагностики.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

A – максимальная скорость позднего предсердного наполнения левого желудочка

AB-блокада – атриовентрикулярная блокада

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АСТ - аспаратаминотрансфераза

ВВ - воротная вена

ВНС – вегетативная нервная система

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВРС - вариабельность ритма сердца

ВЦП - вирусный цирроз печени

Global strein – среднее значение глобального сегментарного стрейна

ДД ЛЖ - диастолическая дисфункция левого желудочка

Dte – время замедления раннего диастолического наполнения

ДФ ЛЖ – диастолическая функция левого желудочка

E – максимальная скорость раннего быстрого наполнения левого желудочка

EDV – конечный диастолический объем

ESV – конечный систолический объем

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

IVRT – время изоволюметрического расслабления

ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка

КВТ - кардиоваскулярные тесты

КДО ЛЖ - конечный диастолический объем левого желудочка

КДО ЛП – конечный диастолический объем левого предсердия

КСО ЛЖ – конечный систолический объем левого желудочка

ЛА – легочная артерия

ЛЖ - левый желудочек

ЛЖ КДР – конечный диастолический размер левого желудочка

ЛЖ КСР – конечный систолический размер левого желудочка

ЛП – левое предсердие

ЛСК – линейная скорость кровотока

МЖП – межжелудочковая перегородка

ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка

МО – минутный объем

ОТЗСЛЖ - относительная толщина задней стенки левого желудочка

ПА – печеночная артерия

ПВ – печеночная вена

ПП – правое предсердие

СеА – селезеночная артерия

СеВ - селезеночная вена

СУ – систолическое укорочение

ТПК - тип портального кровотока

УО – ударный объем

ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка

ХВГ В – хронический вирусный гепатит В

ХВГ С - хронический вирусный гепатит С

ХВГ В+С - хронический вирусный гепатит В+С

ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование электрокардиограммы

ЦКМ - цирротическая кардиомиопатия

ЦП – цирроз печени

Ч-П – Чайлд-Пью

ЭхоКГ - эхокардиография