

Возможные варианты изменений параметров центральной гемодинамики на фоне портальной гипертензии при циррозах печени вирусной этиологии с различными уровнями цитокинов

Владимир Евгеньевич Куликов*, Татьяна Александровна Емелина,
Оксана Георгиевна Казакова, Ксения Владимировна Николаева,
Марат Эрикович Хапман, Марина Александровна Тонеева

Ульяновский государственный университет. Россия 432017, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42

Цель. Изучить возможные варианты изменений структурно-функциональных параметров центральной гемодинамики при циррозах печени классов А, В, С по Child-Pugh для улучшения ранней диагностики внепеченочных осложнений.

Материал и методы. У 107 пациентов с циррозом печени вирусной этиологии классов А, В, С (Child-Pugh) с различными уровнями цитокинемией (интерлейкина-2, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли альфа) были изучены показатели центральной гемодинамики.

Результаты. При циррозе печени классов А и В значимых изменений параметров центральной гемодинамики не выявлено. При циррозе печени класса С отмечались значимые изменения левых и правых отделов сердца: утолщение межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка до $12,9 \pm 1,3$ и $13,5 \pm 1,4$ мм, соответственно; увеличение левого предсердия до $43,1 \pm 4,7$ мм, дилатация правого желудочка до $38,6 \pm 4,1$ мм и легочной артерии до $35,7 \pm 3,1$ мм с повышением давления в ней до $35,7 \pm 3,1$ мм рт.ст. Частота и варианты изменений структурно-функциональных параметров центральной гемодинамики коррелируют со стадией компенсации цирроза печени и сывороточными уровнями цитокинов.

Заключение. Изменения параметров центральной гемодинамики при циррозе печени зависят от стадии его компенсации. Наиболее выраженные систоло-диастолические дисфункции миокарда отмечаются при циррозе класса С с более высоким уровнем портального давления и на фоне высоких сывороточных концентраций цитокинов. Наиболее неблагоприятными вариантами ремоделирования левого желудочка являются концентрическое его моделирование и изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки. Формирование этих вариантов геометрии желудочка сопровождалось развитием наиболее тяжелых нарушений его диастолической функции.

Ключевые слова: цирроз печени, центральная гемодинамика, интерлейкин-2, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли альфа.

Для цитирования: Куликов В.Е., Емелина Т.А., Казакова О.Г., Николаева К.В., Хапман М.Э., Тонеева М.А. Возможные варианты изменений параметров центральной гемодинамики на фоне портальной гипертензии при циррозах печени вирусной этиологии с различными уровнями цитокинов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2016;12(6):685-691. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-6-685-691>

Possible Changes in the Central Hemodynamics in Portal Hypertension due to Liver Cirrhosis of Viral Etiology with Different Levels of Cytokines

Vladimir E. Kulikov*, Tatiana A. Emelina, Oxana G. Kazakova, Ksenia V. Nikolaeva, Marat E. Hapman, Marina A. Toneeva
Ulyanovsk State University. Lva Tolstogo ul. 42, Ulyanovsk, 432017 Russia

Aim. To study possible variants of changes in structural and functional parameters of central hemodynamics in liver cirrhosis classes A, B, C (Child-Pugh) to improve the early diagnostics of extrahepatic complications.

Material and methods. Parameters of central hemodynamics were studied in 107 patients with liver cirrhosis of viral etiology classes A, B, C (Child-Pugh) with different levels of serum interleukins (interleukin-2, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha).

Results. Significant changes in the central hemodynamics parameters were not revealed in liver cirrhosis of classes A and B. In patients with liver cirrhosis of class C the following significant changes of the left and right heart were found: thickening of the interventricular septum and left ventricular posterior wall up to 12.9 ± 1.3 and 13.5 ± 1.4 mm respectively; increase in left atrium up to 43.1 ± 4.7 mm; right ventricular dilatation up to 38.6 ± 4.1 mm and pulmonary artery up to 35.7 ± 3.1 mm with an increase in pressure in it up to 35.7 ± 3.1 mm Hg. The rate and variants of changes in structural and functional parameters of central hemodynamics correlated with the stages of the liver cirrhosis compensation and the interleukins serum levels.

Conclusion. Changes in parameters of central hemodynamics in liver cirrhosis depends on the stage of compensation. The most pronounced systolic and diastolic myocardial dysfunctions were observed in cirrhosis Class C, with high levels of portal pressure and high concentrations of serum interleukins. Concentric remodeling of the left ventricular and isolated ventricular septal hypertrophy were the worst types of the left ventricular remodeling. These variants of ventricular geometry were accompanied by the most severe impairments of diastolic function.

Keywords: liver cirrhosis, central hemodynamics, interleukin-2, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha.

For citation: Kulikov V.E., Emelina T.A., Kazakova O.G., Nikolaeva K.V., Hapman M.E., Toneeva M.A. Possible Changes in the Central Hemodynamics in Portal Hypertension due to Liver Cirrhosis of Viral Etiology with Different Levels of Cytokines. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2016;12(6):685-691. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-6-685-691

Received / Поступила: 12.09.2016
Accepted / Принята в печать: 26.10.2016

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): kulikov69@bk.ru

Неуклонное прогрессирование портальной гипертензии и печеночно-клеточной недостаточности приводит к декомпенсации цирроза печени с развитием внепеченочных осложнений. Внепеченочные проявления болезни, проявляющиеся в различных сочетаниях, могут создавать общую клиническую картину системного заболевания, часто иметь ведущее значение и определять ее прогноз. Поэтому важными задачами научного исследования было не только изучение параметров центральной и портальной гемодинамик, но и проведение между ними корреляционной взаимосвязи [1, 2]. Буквально в течение последних десяти лет, в первую очередь на основании обобщения результатов эхокардиографических исследований, было сформировано понимание роли диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) в снижении насосной способности сердца. ДД ЛЖ является основой развития диастолической сердечной недостаточности, поэтому ее выявление является важным этапом ранней диагностики и прогнозирования развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) [3, 4]. При хронических заболеваниях печени с портальной гипертензией наблюдаются нарушения параметров гемодинамики не только в венозном (бассейны воротной и селезеночной вен), но и в артериальном (бассейны общей печеночной и верхней брыжеечной артерий) руслах. Венозный застой и дисфункция (вазодилатация или вазоконстрикция) в артериальном русле могут в достаточно большом числе случаев приводить к механизму ишемического поражения печени. На фоне ишемии печени происходит активация клеток Купфера, которые в ответ продуцируют провоспалительные цитокины, основным из которых является фактор некроза опухоли- α [5, 6].

Важное место в современной теории развития сердечной недостаточности отводится фактору некроза опухоли (ФНО- α) и в определенной мере – интерлейкинам (ИЛ). ФНО- α при своем патологическом действии может играть важную роль в патологии миокарда с развитием ХСН. При увеличении концентрации внутриклеточного кальция, синтеза реактивных форм кислорода, оксида азота, усилении экспрессии матриксных протеиназ, индукции апоптоза ХСН может развиваться за счет нарушения функции левого желудочка, гипертрофии миокарда и ремоделирования сердца. Поэтому перегрузка объемом крови и/или ишемия печени у данных категорий больных ведут к активации нейрогормонов, что в свою очередь приводит к дисфункции миокарда, структурному ремоделированию сердца с развитием ХСН [7, 8]. В связи с этим встает вопрос о возможности ранней диагностики как диастолической дисфункции сердца, так и начальной стадии диастолической ХСН у больных ХЗП, что может реально повлиять на количество тяжелых случаев ХСН, ибо

своевременное начало терапии ХСН может дать определенные результаты [9, 10].

Цель исследования: изучить возможные варианты изменений структурно-функциональных параметров центральной гемодинамики при циррозах печени классов А, В, С по Child-Pugh для улучшения ранней диагностики внепеченочных осложнений.

Материал и методы

Обследовано 107 [87 (81,3%) мужчин и 20 (18,7%) женщин] пациентов с циррозами печени вирусной этиологии в возрасте от 30 до 69 лет. Среди них инфекцию HBV отмечена у 35,1% пациентов, инфекция HCV – у 46,1%, инфекция HBV+HCV – у 18,8%. На основании классификации циррозов печени по Child-Pugh пациенты с различными уровнями ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α были разделены на 3 группы. I группу составили больные (n=35) циррозом печени Child-Pugh класса А, II группу (n=37) – Child-Pugh класса В, в III группу вошли больные (n=35) циррозом печени Child-Pugh класса С. Для подтверждения диагноза цирроза печени, его этиологии, стадии компенсации и осложнений изучались клиническая картина и анамнез заболевания, проводился комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Для соответствия индекса фиброза и цирроза печени по METAVIR и ISHAK использовалась классификационная счетная шкала (Bonacini). Сывороточные уровни ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α определялись методом твердофазного «сэндвич» – варианта иммуноферментного анализа. Из исследования были исключены больные с пороками сердца и повышенным уровнем артериального давления (выше 3 степени).

Эхокардиография выполнялась на ультразвуковом аппарате «PHILIPS EPIQ 7G» (США) по методике [11]. Согласно Penn Convention определялись толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в систолу/диастолу, конечные систолический (КСР) и диастолический (КДР) размеры ЛЖ, а также размер левого предсердия (ЛП). Конечный диастолический (КДО) и систолический (КСО) объемы ЛЖ, ударный объем (УО) вычислялись по формулам L. Teichholz (1996). Рассчитывались УО, фракция выброса (ФВ), фракция укорочения (ФУ) ЛЖ. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и его гипертрофия (ГЛЖ) определялись на основании расчета по формуле «Пенн-куб» $ММЛЖ = 1,04 ((ТМЖПд + ТЗСЛЖд + КДР)^3 - (КДР)^3) - 13,6$ с индексацией к площади поверхности тела (иММЛЖ). Согласно Фрамингемскому исследованию за уровень ГЛЖ был принят критерий иММЛЖ, превышающий 134 г/м² у мужчин и 110 г/м² у женщин.

Среди больных с нормальной величиной ММЛЖ выделялись следующие варианты ремоделирования ЛЖ:

• нормальная геометрия ЛЖ (I тип), когда относительная толщина межжелудочковой перегородки (ОТМЖП) = $2 \times \text{ТМЖПд} / \text{КДР}$ и относительная толщина задней стенки левого желудочка (ОТЗСЛЖ) = $2 \times \text{ТЗСЛЖд} / \text{КДР}$ были меньше 0,45

• концентрическое ремоделирование левого желудочка (II тип), когда ОТМЖП и ОТЗСЛЖ больше 0,45

• изолированная гипертрофия МЖП (III тип), когда ОТМЖП больше 0,45, а ОТЗСЛЖ меньше 0,45

• изолированная гипертрофия ЗСЛЖ (IV тип), когда ОТМЖП меньше 0,45, а ОТЗСЛЖ больше 0,45.

Геометрия концентрического типа ГЛЖ была разделена на две подгруппы: концентрическая ГЛЖ с дилатацией ЛЖ (VI тип) и концентрическая ГЛЖ без дилатации ЛЖ (VII тип).

Разделение проводилось на основании индекса КДР ЛЖ ($\text{КДР} / S$, где S – площадь поверхности тела). Если эта величина была больше 3,2 см/м² у женщин и 3,1 см/м² у мужчин, в этом случае признавалась дилатация ЛЖ и VI тип ремоделирования, при значении данных параметров ниже указанного уровня – VII тип ремоделирования без ГЛЖ.

Основными параметрами диастолической функции левого желудочка служили максимальная скорость раннего диастолического наполнения (пик E), максимальная скорость наполнения в систолу предсердия (пик A), их отношение (E/A), время замедления потока раннего диастолического наполнения (DT), время изоволюмического расслабления (IVRT). Оценка диастолической функции правого желудочка осуществлялась по параметрам трикуспидального кровотока. Измерялись показатели максимальной скорости кровотока в фазу быстрого наполнения ПЖ (пик E) и в фазу систолы предсердия (пик A), рассчитывалось соотношение между пиками E/A, время ускорения кровотока из желудочка (AT), продолжительность изгнания крови из желудочка (ET), отношение AT/ET. Выделялись три модели диастолической дисфункции желудочков – аномальной релаксации, псевдонормализации и рестриктивное нарушение расслабления. По аналогии с левыми отделами оценивалась систо-диастолическая функция правых отделов сердца. Диаметр основного ствола легочной артерии измерялся вместе с определением среднего давления в ней.

Статистический анализ. Обработка полученных клинических и лабораторно-инструментальных данных осуществлялась с помощью критериев параметрической и непараметрической статистик. Статистический анализ после группировки данных по вариационным рядам осуществлялся с учетом величины достоверности результатов при $p < 0,05$, а для характеристик рассеяния использовалась величина плотности Гаусса по величинам интерквартильного размаха (interquartile range - QR) как робастного аналога дисперсии ($E_{0,25;0,75} = X_{0,75-0,25}$)

с обязательным вычислением наличия «выбросов». В работе широко использовался многомерный регрессионный анализ. Для определения ранга и взаимосвязи между полученными признаками из многомерных методов нами использовался кластерный и факторный анализы. В данном случае визуализация данных осуществлялась с помощью метода двухходового кластерного объединения. Были использованы средние величины, в сравнительном анализе учитывался показатель $M \pm SD$ (M – средняя величина, SD – стандартное отклонение). Непосредственно статистическая обработка материала осуществлялась при помощи статистической программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США).

Результаты

Изучение параметров центральной гемодинамики при развитии портальной гипертензии у пациентов с циррозами печени и с различными уровнями цитокинемией состояло из нескольких этапов. На первом этапе были изучены сывороточные уровни ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α при циррозе печени классов А, В, С по Child-Pugh. Результаты представлены в табл. 1.

Из данных, представленных в табл. 1, видно, что при циррозе печени в зависимости от стадии компенсации отмечается общая тенденция к увеличению уровней всех исследуемых в крови цитокинов, но в пределах референсных значений, за исключением ИЛ-6. При ЦП класса С пределы колебаний средних значений ИЛ-6 были выше референсных значений доноров.

На втором этапе были изучены структурно-функциональные параметры сердца при циррозе печени классов А, В, С. Характеристика структурно-функциональных параметров левых и правых отделов сердца при циррозе печени с различной степенью компенсации представлена в табл. 2.

Из результатов, представленных в табл. 2 видно, что если у пациентов с циррозом печени классов А, В значимых структурно-функциональных изменений выявлено не было, то при классе С отмечалось значимое изменение левых отделов сердца за счет увеличения ТМЖП, ЗСЛЖ, дилатации левого предсердия и увеличения ММЛЖ ($p < 0,05$). При этом значимого увеличения КДО не наблюдалось. Данная патология расценена как наличие концентрической ГЛЖ, которая наблюдалась в большей степени, и составила 79,4% случаев. Наличие эксцентрической ГЛЖ отмечалось у 15,9% пациентов, а вариант эксцентрической ГЛЖ с дилатацией ЛЖ регистрировался довольно редко (до 4,7% случаев). Фракция выброса (ФВ) ЛЖ значимо не изменялась, но имела четкую тенденцию к повышению. Только у 17,4% больных наблюдалось значимое ($p < 0,05$) повышение ФВ ЛЖ и, вероятно, за счет развития гипердинамического синдрома, что часто имеет место при данной патологии. Также отмечалась тен-

Table 1. Serum cytokine levels in liver cirrhosis classes A, B and C

Таблица 1. Сывороточные уровни цитокинов при циррозе печени классов А, В и С

Цитокины	Статистические показатели				
	M±m	M	SD	Размах	Плотность Гаусса
Пациенты с циррозом печени класса А					
Косой вертикальный размер правой доли, мм					
ИЛ-2, пг/мл	1,83-2,32	1,94	0,17	0,49	0,34
ИЛ-6, пг/мл	5,15-9,32	6,45	0,91	4,17	0,97
ФНОα, пг/мл	1,23-3,15	2,32	0,61	1,92	0,99
Пациенты с циррозом печени класса В					
ИЛ-2, пг/мл	1,02-9,35	2,12	2,99	8,34	5,52
ИЛ-6, пг/мл	1,11-14,95	8,32	3,95	13,85	5,33
ФНОα, пг/мл	1,78-3,11	2,83	0,47	5,37	3,24
Пациенты с циррозом печени класса С					
ИЛ-2, пг/мл	1,04-8,39	2,46	2,41	7,35	4,27
ИЛ-6, пг/мл	9,94-25,21	13,31	4,96	15,24	7,94
ФНОα, пг/мл	1,74-7,11	3,29	1,82	1,33	0,80
Приведены значения при доверительном интервале (±)0,95					
M – средняя, SD – стандартное отклонение, ИЛ – интерлейкин, ФНО – фактор некроза опухоли					

Table 2. Structural and functional indicators of the heart in cirrhosis

Таблица 2. Структурно-функциональные показатели сердца при циррозе печени

Параметры	Цирроз печени			Норма
	Класс А	Класс В	Класс С	
Уровень портального давления, мм вод.ст.	238,2±26,6	265,3±34,6	316,9±43,6	113,0±4,4
ТМЖП (д), мм	9,89±1,4	12,3±1,5	12,9±1,3*	9,0±1,1
ЗСЛЖ, мм	9,92±1,9	11,9±1,7	13,5±1,4*	9,1±1,0
КДР ЛЖ, мм	49,9±2,4	50,9±4,8	53,9±7,1	48,5±2,9
КСР ЛЖ, мм	32,4±3,3	33,1±3,9	34,9±1,4	26,7±2,5
КДО ЛЖ, мл	128,1±3,9	131,4±5,9	134,1±6,9	120,6±4,4
Левое предсердие, мм	38,6±3,5	40,9±4,8	43,1±4,7*	33,7±1,9
Масса миокарда ЛЖ, г	202,3±31,4	238,8±29,4	267,3±33,9	193,4±21,6
Фракция выброса ЛЖ, %	69,9±7,8	70,8±8,8	74,1±11,1	66,4±2,7
V _{max} E, см/с	65,8±13,4	69,8±16,5	70,1±15,4	76,1±15,6
V _{max} A, см/с	68,1±15,3	70,9±16,1	71,9±13,1	57,2±9,8
Отношение E/V	0,97±0,5	0,96±0,6	0,95±0,8	1,36±0,4
Правое предсердие, мм				
длина	47,1±3,9	48,2±4,1	50,3±4,3	46,3±3,2
ширина	35,8±4,1	36,7±3,9	37,7±3,6	34,4±3,4
Правый желудочек, мм	32,3±3,4	34,1±4,2	38,6±4,1*	28,1±1,7
Легочная артерия, мм	30,4±2,7	32,1±2,9	35,7±3,1*	24,8±2,4
Среднее давление в легочной артерии, мм.рт.ст.	17,6±5,1	23,9±4,8	25,8±4,9*	14,1±3,1
Данные представлены в виде M±SD; *p<0,05 по сравнению с нормой				
ЛЖ – левый желудочек, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, КДО – конечный диастолический объем				

денция к уменьшению времени изоволюмического расслабления и к повышению времени замедления потока раннего диастолического наполнения, что было характерно преимущественно для пациентов с циррозом печени класса С. При исследовании ДД ЛЖ у данной категории больных было выявлено, что наряду с гипертрофическим типом дисфункции (47,8%) наблюдался и псевдонормальный, с частотой 26,1%. В выборке пациентов с циррозом печени классов А, В преобладали лица с вариантами ремоделирования ЛЖ с нормальной величиной ММЛЖ, которые в общем составили 57,8%. При циррозе печени класса А значимых изменений функции сердца не было выявлено. Но вместе с тем у 14,1% пациентов отмечалось увеличение ОТС, ГЛЖ (ЗСЛЖ в пределах 12,0-13,0 мм) при нормальном КДО, что было расценено как концентрическая ГЛЖ. Кроме того, у 81,2% больных отмечалась диастолическая дисфункция ЛЖ гипертрофического типа. У пациентов с циррозом печени класса В при морфометрии прослеживалась динамика к утолщению МЖП (до $12,3 \pm 1,5$ мм), ЗСЛЖ (до $11,9 \pm 1,7$ мм) и увеличению массы миокарда (до $238,8 \pm 29,4$ г). Кроме того, у 34,6% больных отмечался псевдонормальный тип диастолической дисфункции ЛЖ. У 43,6% больных констатировалась концентрическая ГЛЖ. Нарушение диастолической функции ЛЖ при портальной гипертензии наблюдалось даже при отсутствии его гипертрофии. Было выявлено, что диастолическая дисфункция ЛЖ развиваясь у 87,3% больных циррозом печени, и не всегда являлась результатом его гипертрофии. В 12,7% случаях ДД ЛЖ наблюдалась у больных циррозом печени без признаков гипертрофии миокарда.

При оценке корреляций между параметрами гепатопортальной гемодинамики и структурно-функциональными показателями сердца было выявлено, что наибольшая зависимость между максимальной линейной скоростью кровотока (ЛСК) в воротной вене (ВВ), максимальной ЛСК по общей печеночной артерии (ОПА) и параметрами центральной гемодинамики отмечалась у больных ЦП с наименьшими показателями ЛСК в ВВ и ОПА. Наибольшие коэффициенты корреляции между параметрами гепатопортальной гемодинамики и структурно-функциональными показателями сердца отмечались между максимальной ЛСК по ВВ и отношением Е/А ЛЖ ($r=0,59$), между максимальной ЛСК в ОПА и Е/А ЛЖ ($r=0,69$). Полученные результаты указывают на то, что наибольшие структурно-функциональные изменения сердца наблюдаются при гипокинетическом типе кровотока и, следовательно, с наибольшим уровнем портальной гипертензии. Поэтому портальная гипертензия и ишемия печени у данной категории больных может протекать на фоне ДД левого и правого желудочков с наличием диастолической ХСН I-III ФК на основании классификации NYHA.

При изучении динамики структурно-функциональных показателей правых отделов сердца при циррозе печени с различной стадией компенсации портальной гипертензии было выявлено, что на фоне снижения компенсации заболевания отмечается изменение показателей гемодинамики в правых отделах сердца. Так, у пациентов с циррозом печени класса В на фоне нарушения гемодинамики ЛЖ нарушалась функция правых отделов сердца за счет тенденции к дилатации правого желудочка (ПЖ) и диаметра легочной артерии при давлении в ней $23,9 \pm 4,8$ мм рт.ст. При циррозе печени класса С было выявлено значимое изменение правых отделов сердца – расширение ПЖ и диаметра легочной артерии при давлении в ней $35,7 \pm 3,1$ мм рт.ст.

Тенденции к гипертрофии ПЖ сочетались с его ДД. Модель аномальной релаксации была выявлена у 26,3%, псевдонормализации – у 21,8% и рестриктивного нарушения расслабления – у 15,1% больных. Кроме того, была выявлена общая тенденция к уменьшению времени ускорения кровотока, к увеличению времени продолжительности изгнания крови из желудочка и снижению отношения АТ/ЕТ ($p<0,05$), что указывало на увеличение легочного сопротивления и наличие легочной гипертензии.

Кроме того, результаты эхографических расчетов были подтверждены морфометрическими исследованиями при аутопсии в 28,1% случаях. При данном сравнении расхождений между двумя методами выявлено не было. Так, при исследовании правых отделов сердца основным морфологическим критерием, подтверждающим наличие гипертрофии ПЖ, было увеличение желудочкового индекса более 0,62 ед., определяемое при раздельном взвешивании сердца. Также на основании параметров желудочкового индекса выделялись две степени гипертрофии ПЖ: низкая степень гипертрофии при индексе до 0,86, при индексе выше 0,86 – высокая степень гипертрофии. При гипертрофии ПЖ доля пораженных крупных и мелких ветвей легочной артерии составляла от 13,1% до 15,9%, индекс Фултона составлял менее 2. При ГЛЖ общий вес свободной стенки ЛЖ и МЖП составлял $221,9 \pm 10,1$ г, общий вес желудочков – $250,6 \pm 9,9$ г, а общий вес свободной стенки ПЖ – $63,6 \pm 8,8$ г.

Обсуждение

При циррозе печени встречались все типы геометрии ЛЖ. Как правило, их динамика зависела от стадии компенсации портальной гипертензии и могла прослеживаться поэтапно: нормальная геометрия ЛЖ → ремоделирование ЛЖ → изолированная гипертрофия МЖП (или задней стенки ЛЖ) → концентрическое ремоделирование ЛЖ → эксцентрическая ГЛЖ (без дилатации полости и с дилатацией полости ЛЖ) → концентрическая ГЛЖ. В случае эксцентрической ГЛЖ как

при отсутствии, так и при наличии дилатации полости ЛЖ в отличие от концентрической ГЛЖ одним из определяющих факторов развития ГЛЖ являлся размер полости ЛЖ, а не гипертрофия ее стенок. Причиной дилатации ЛЖ при эксцентрическом варианте ГЛЖ служили факторы объемной нагрузки, снижения периферического сопротивления, увеличения объема циркулирующей крови и фракция выброса. Процесс ремоделирования сердца охватывал не только его геометрическую форму, но и массу, причем ММЛЖ во всех вариантах ремоделирования ЛЖ (даже при условиях, когда он не выходила за границы нормы) превосходил аналогичную величину от группы контроля. Также процесс ремоделирования охватывал не только ЛЖ, но и левое предсердие, что в большей степени проявлялось при ЦП класса С. Увеличение переднезаднего размера левого предсердия до $43,1 \pm 4,7$ мм у данной категории пациентов было наиболее выраженным при концентрическом ремоделировании ЛЖ и концентрической ГЛЖ. Также при ЦП прослеживается зависимость нарушения диастолической функции ЛЖ от степени компенсации заболевания. Так у пациентов с ЦП класса С уменьшается доля нормальной модели релаксации ЛЖ, и одновременно увеличиваются показатели глубины и распространенности моделей нарушения релаксации, что подтверждается наличием рестриктивного типа нарушения релаксации ЛЖ. Анализ диастолической функции ЛЖ при циррозе печени показал, что при вариантах его ремоделирования без гипертрофии диастолическое наполнение ЛЖ наиболее страдает при изолированной гипертрофии межжелудочковой перегородки и/или концентрическом ремоделировании ЛЖ, а в случае развития ГЛЖ – при концентрическом ее варианте и в меньшей степени при эксцентрической ГЛЖ с дилатацией полости ЛЖ. Так, при гипертрофии миокарда и без нее отношение скоростей трансмитрального кровотока E/A составило в среднем 0,76 и 1,1, соответственно. При этом у больных с гипертрофией ЛЖ толщина перегородки коррелировала с отношением трансмитральных скоростей ($r = -0,68$; $p = 0,03$). На стадиях компенсации цирроза печени отмечаются различные структурно-функциональные изменения параметров сердца и, как следствие, развивается диастолическая ХСН. Кроме того, при циррозе печени может наблюдаться бессимптомная форма диастолической дисфункции ЛЖ с недиагностированной ХСН. В то же время необходимо отметить, что полученные данные не могут быть полностью экстраполированы на популяцию всех больных ЦП, ибо на специализированный прием приходят только те больные, у которых отмечаются нарушения функции печени с соответствующей симптоматикой. Тем не менее, выявление ранних признаков диастолической ХСН у данной категории больных является суще-

ственным этапом диагностики в целом и позволяет наметить пути к снижению частоты диастолической ХСН в будущем. Развитие систоло-диастолической дисфункции миокарда с развитием ХСН преимущественно наблюдается при циррозе печени класса С, с наличием выраженных изменений параметров гепатопортальной гемодинамики, на фоне высоких сывороточных концентраций ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α , превышающих референсные значения. Данную патологию в формировании ХСН при циррозе печени можно объяснить нарушением периферической гемодинамики. Возникающее вследствие неэффективности системной гемодинамики снижение перфузии тканей может сопровождаться развитием гипоксии, нарушением микроциркуляции, нейрогуморальной дисрегуляцией, что приводит к активации нейрогормонов, включая норадреналин, ангиотензин II, альдостерон, а также к активации цитокинов и оксида азота. Подтверждением влияния ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α при ишемии печени на развитие систоло-диастолической дисфункции сердца с развитием ХСН при циррозе печени является повышение их сывороточных уровней при циррозе в зависимости от стадий компенсаций, что подтверждается в работах [12-14]. Под влиянием нарушения диастолической функции ЛЖ, гипоксии и ишемии кардиомиоцитов, нейрогуморальной дисрегуляции и нарушения периферического сосудистого сопротивления формировалась преимущественно концентрическая ГЛЖ, что указывало на развитие систоло-диастолической дисфункции миокарда и, преимущественно, при циррозе печени класса С с более высокими уровнями портального давления. Данную патологию в формировании ХСН у данной группы больных также можно попытаться объяснить нарушением периферической гемодинамики. Возникающие вследствие неэффективности системной гемодинамики снижение перфузии тканей сопровождалось развитием гипоксии, нарушением баланса между свободнорадикальным окислением и антиоксидантной защитой, а также нарушением микроциркуляции. Грубые структурно-функциональные нарушения левых отделов сердца формировались за счет концентрического ремоделирования ЛЖ и изолированной гипертрофии межжелудочковой перегородки с развитием его диастолической дисфункции. Также со снижением компенсации цирроза печени и на фоне развития легочной гипертензии происходила структурно-функциональная перестройка правых отделов сердца за счет гипертрофии желудочка, дилатаций предсердия и ствола легочной артерии, а изменения диастолической функции желудочка формировались на фоне нарушения релаксации и псевдонормализации. На начальной стадии развития легочной гипертензии отмечалось уменьшение времени ускорения кровотока до $126,6 \pm 29,4$ мс и увеличение

времени продолжительности изгнания крови из желудочка до $291,1 \pm 36,4$ мс.

Заключение

Изменения параметров центральной гемодинамики при циррозе печени зависят от стадии его компенсации. Наиболее выраженные систоло-диастолические дисфункции миокарда отмечаются при циррозе класса С, с более высоким уровнем портального давления и на фоне высоких сывороточных концентраций ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α , превышающих референсные значения. При циррозе печени структурные изменения левых отделов сердца проявляются изменением массы миокарда желудочка, геометрией его полости и стенок, а также перегрузкой предсердия. Наиболее неблагоприятными вариантами ремоделирования левого желудочка являются концентрическое его моделирование и изолированная гипертрофия межжелудочковой перегород-

ки. Формирование этих вариантов геометрии желудочка сопровождалось развитием наиболее тяжелых нарушений его диастолической функции. В зависимости от стадии компенсации цирроза печени развивается легочная гипертензия и происходит структурно-функциональная перестройка правых отделов сердца за счет гипертрофии желудочка и дилатации предсердия. Признаками легочной гипертензии на ранней стадии развития можно считать уменьшение времени ускорения кровотока и увеличение времени продолжительности изгнания крови из желудочка.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

References / Литература

1. Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Kagramanova A.V., et al. Modern approaches to therapy of human with liver cirrhosis. *Farmateka*. 2012;13:88-93. (In Russ.) [Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Каграманова А.В., и др. Современные подходы к терапии больных циррозом печени. *Фарматека*. 2012;13:88-93].
2. Nazyrof F.G., Devyatov A.V., Babadzhyanov A.Kh., Raimov S.A. Peculiarity of development and leaking complication of liver cirrhosis in depending on ethiological factor. *Novosti Khirurgii*. 2013;4:45-50. (In Russ.) [Назыров Ф.Г., Девятлов А.В., Бабаджанов А.Х., Раимов С.А. Особенности развития и течения осложненного цирроза печени в зависимости от этиологического фактора. *Новости Хирургии*. 2013;4:45-50].
3. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Diastolic dysfunction as a manifestation of remodeling. *Сердечная Недостаточность*. 2002;4:190-5. (In Russ.) [Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Диастолическая дисфункция как проявление ремоделирования сердца. *Сердечная Недостаточность*. 2002;4:190-5].
4. Dooley J.S., Lok A., Burroughs A.K., Heathcote J., eds. *Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System*, 12th Edition. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell; 2011.
5. Mirodzhev G.K., Avezov S.A., Giyasov M.M., Abdullaeva Z.M. Interleukin-6 and nitrogen oxide in pathogenesis of portal hypertension and a decompensation of cirrhosis. *Klinicheskaya Meditsina*. 2012;1:47-53. (In Russ.) [Миродзhev Г.К., Аvezov С.А., Гиасов М.М., Абдуллаева З.М. Интерлейкин-6 и оксид азота в патогенезе портальной гипертензии и декомпенсации цирроза печени. *Клиническая Медицина*. 2012;1:47-53].
6. Elsing C., Harenberg S., Stremmel W., Herrman T. Serum levels of soluble fas, nitric oxide and cytokines in acute decompensated cirrhotic patients. *World J Gastroenterol*. 2007;13(3):421-5.
7. Chen T.A., Csoo T.Y., Chen T.A. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:619-25.
8. Iwakir Y., Groszmann R.J. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology*. 2010;43 Suppl. 1:122-30.
9. Chen T.A., Csoo T.Y., Chen T.A. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol*. 2011;44(5):619-25.
10. Ivashkin V.T. Complications of portal hypertension at cirrhosis. *Rossiyskiy Fiziologicheskiy Zhurnal*. 2009;10:74-6. (In Russ.) [Ивашкин В.Т. Осложнения портальной гипертензии при циррозе печени. *Российский Физиологический Журнал*. 2009;10:74-6].
11. Mitkov V.V. Clinical guidelines for ultrasound diagnosis. Moscow: Vidar; 1996. (In Russ.) [Митьков В.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. М.: Видар; 1996].
12. La Villa G., Gentilini P. Hemodynamic alterations in liver cirrhosis. *Mol Aspects Med*. 2008;29:113-9.
13. Nagano T., Yamamoto K., Matsumoto S., et al. Cytokine profile in the liver of primary biliary cirrhosis. *J Clin Immunol*. 2010;19:422-6.
14. Köksal A.S., Köklü S., Ibc M. Clinical features, serum interleukin-6, and interferon-gamma levels of 34 Turkish patients with hepatportal sclerosis. *Dig Dis Sci*. 2009;52(12):3494-7.

About the Authors:

Vladimir E. Kulikov – MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy, Ulyanovsk State University

Tatyana A. Emelina – MD, Fellow, Chair of Hospital Therapy, Ulyanovsk State University

Oxana G. Kazakova – MD, Fellow, Chair of Hospital Therapy, Ulyanovsk State University

Xenia V. Nikolaeva – MD, Fellow, Chair of Hospital Therapy, Doctor of Ultrasound Diagnostics Department, Ulyanovsk State University

Marat E. Napman – MD, PhD, Assistant, Chair of Biology, Ulyanovsk State University

Marina A. Toneva – MD, PhD, Assistant, Chair of Hospital Therapy, Doctor of Ultrasound Diagnostics Department, Ulyanovsk State University

Сведения об авторах:

Куликов Владимир Евгеньевич – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Ульяновский государственный университет

Емелина Татьяна Александровна – аспирант кафедры госпитальной терапии, Ульяновский государственный университет

Казакова Оксана Георгиевна – аспирант кафедры госпитальной терапии, Ульяновский государственный университет

Николаева Ксения Владимировна – аспирант кафедры госпитальной терапии, врач отделения ультразвуковой диагностики, Ульяновский государственный университет

Хапман Марат Эрикович – к.м.н., ассистент кафедры биологии, Ульяновский государственный университет

Тонеева Марина Александровна – к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, врач отделения ультразвуковой диагностики, Ульяновский государственный университет