

**На правах рукописи**

**Калачева Татьяна Петровна**

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ  
ЛЕГОЧНО-СЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ  
ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ**

**14.01.04 – внутренние болезни**

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Томск – 2010**

Работа выполнена в ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный деятель науки РФ

Белобородова Эльвира Ивановна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

Бодрова Тамара Николаевна

доктор медицинских наук

Смирнова Ирина Николаевна

**Ведущая организация:** ГОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения и социального развития.

Защита диссертации состоится «\_\_»\_\_\_\_\_ 2010 года в \_\_\_\_ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Росздрава.

Автореферат разослан «\_\_»\_\_\_\_\_ 2010 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

Л. И. Тюкалова

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Легочная артериальная гипертензия – это редкое, но признанное осложнение хронических заболеваний печени. В литературе сочетание легочной артериальной гипертензии и портальной гипертензии описывается под названием «портопальмональной гипертензии». Она обнаруживается у 2-5% больных циррозом печени. У больных, ожидающих трансплантации печени, частота легочной артериальной гипертензии достигает 3,5-8,5% [Батыралиев Т. А. и соавт., 2007].

Истинная распространенность легочной гипертензии неизвестна, так как отсутствуют унифицированные методы скрининга этого осложнения при циррозе печени. Наиболее точным методом («золотым стандартом» диагностики легочной гипертензии) является инвазивное измерение давления в легочных сосудах с помощью их катетеризации. Тем не менее, для постановки диагноза «легочная гипертензия», согласно современным рекомендациям консенсуса экспертов Американского общества кардиологов (American College of Cardiology, ACC 2009) и Американской ассоциации сердца (American Heart Association, АНА 2009), ключевыми являются только те методы обследования, которые позволяют определить давление в легочной артерии. Это можно сделать с помощью такого неинвазивного метода, как доплерэхокардиография [Консенсус экспертов ACC/АНА, пересмотр 2009].

Патогенетические механизмы легочной артериальной гипертензии у больных циррозом печени не вполне ясны, однако считается, что основным определяющим фактором риска для развивающейся легочной артериальной гипертензии является портальная гипертензия [Гарбузенко Д. В., 2006].

На сегодняшний день остается крайне важным с прогностической точки зрения вопрос, оказывает ли влияние тяжесть поражения паренхимы печени на вероятность развития легочной артериальной гипертензии. В последнее время для уточнения прогноза при портальной гипертензии предлагается измерение гемодинамических показателей. В ряде работ показано, что предикторами плохого прогноза течения цирроза печени являются повышение давления в легочной артерии более 25 мм.рт.ст. в покое и выше 30 мм.рт.ст. – при физической нагрузке. Несмотря на выявление предикторов летальности при циррозе печени, в литературе мало освещен вопрос механизмов прогрессирования циррозов различной этиологии, характерных для него гемодинамических нарушений, приводящих к портопальмональной гипертензии. Сложность патофизиологических изменений в организме, связанных с гемодинамическими нарушениями при портальной гипертензии, до настоящего времени не позволяют окончательно однозначно решить вопросы профилактики данного осложнения при циррозе печени, что делает проблему трудноразрешимой. Дальнейшее изучение патогенетической взаимосвязи легких и печени является перспективным, прежде всего, с точки зрения выявления новых подходов к лечению и ранней диагностике портопальмональной гипертензии у больных циррозом печени.

### **Цель исследования**

Комплексно изучить функциональное состояние легочно-сердечной гемодинамики у больных циррозом печени различной степени тяжести в сопоставлении с клиническим течением, показателями портального кровотока и во взаимосвязи с вазорегулирующей функцией эндотелия.

### **Задачи исследования**

1. Исследовать показатели вентиляционной функции легких, насыщение крови кислородом у больных циррозом печени различной этиологии и степени тяжести.

2. Изучить с помощью эходоплеркардиографии параметры внутрисердечной гемодинамики в сопоставлении с показателями функциональной активности эндотелия, печеночным кровотоком и тяжестью портальной гипертензии при циррозе печени различной этиологии.

3. Оценить с помощью эхокардиографии наличие и степень выраженности легочной артериальной гипертензии у больных циррозом печени различной степени тяжести и определить ее влияние на течение основного заболевания.

4. Определить вазорегулирующую функцию эндотелия и уровень сывороточного серотонина у больных циррозом печени различного генеза.

5. Изучить прогностическое значение эхокардиографических показателей, в том числе максимального систолического градиента давления в легочной артерии у больных циррозом печени.

### **Научная новизна**

Впервые исследованы показатели вентиляционной функции легких у больных циррозом печени с наличием легочной артериальной гипертензии. У данной категории пациентов выявлены вентиляционные нарушения по рестриктивному типу I степени.

Впервые изучено состояние вазорегулирующей функции эндотелия в сопоставлении с уровнем сывороточного серотонина у больных циррозом печени, определена их роль в формировании легочной гипертензии. Установлено, что нарушение сосудодвигательной функции эндотелия прогрессирует с утяжелением цирроза печени. Доказана взаимосвязь между эходоплеркардиографическими параметрами легочного кровообращения и наличием эндотелиальной дисфункции у пациентов с циррозом печени различного генеза.

Получены новые научные факты о наличии взаимосвязи между портальным кровотоком и формированием легочной артериальной гипертензии на стадии цирроза печени. Впервые у больных циррозом печени различной этиологии изучены показатели легочно-сердечной гемодинамики в сопоставлении с параметрами портального кровотока. Установлено, что изменение структурно-функциональных показателей сердца при циррозе печени зависит от стадии компенсации портальной гипертензии и сопровождается перестройкой параметров внутрисердечной гемодинамики.

Впервые установлено, что повышение максимального систолического давления в легочной артерии более 25 мм.рт.ст. (в покое), измеренного с помощью эхокардиографии, клинически утяжеляет течение цирроза печени и

влияет на прогноз заболевания. Установлено, что у всех больных циррозом печени с наличием легочной артериальной гипертензии смерть зафиксирована в течение первого года наблюдения, при этом медиана продолжительности жизни у умерших больных этой группы составила 2,8 месяца с момента включения их в исследование.

Разработано пороговое прогностическое значение для максимального систолического градиента давления в легочной артерии, измеренного с помощью эхокардиографии, превышение которого связано с увеличением риска вероятного наступления летального исхода при циррозе печени алкогольного, вирусного и сочетанного генеза для периодов 6, 12 и 18 месяцев.

### **Практическая значимость работы**

Обоснована необходимость проведения всем больным циррозом печени комплексного эходоплеркардиографического обследования и показана его роль в своевременной диагностике легочной артериальной гипертензии и структурно-функциональных изменений миокарда.

С использованием системного подхода, реализованного в предложенном алгоритме прогноза у больных циррозом печени, появится возможность рационально определять очередность больных циррозом печени в листе ожидания на трансплантацию печени и позволит в будущем разработать новые подходы к патогенетической терапии портальной гипертензии.

Полученные данные ориентированы на использование в практическом здравоохранении и могут быть полезными в оценке тяжести и прогнозировании развития нарушений легочно-сердечной гемодинамики у больных циррозом печени.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Изменения внутрисердечной гемодинамики зависят от тяжести цирроза печени и проявляются на его начальной стадии в виде дилатации полости левого предсердия, нарастания среднего давления в полости правого желудочка и систолического давления в легочной артерии, на поздней стадии – в виде увеличения объемов левого желудочка, его ремоделирования, а также дилатации правого желудочка. Легочная артериальная гипертензия выявлена у 11,1% больных циррозом печени: в классе А у 6,3% пациентов, в классе В у 5,4%, а в классе С в 21,4% случаев, и носила умеренный характер (не превышала 50 мм.рт.ст.). Нарастание давления в легочной артерии и формирование легочной гипертензии тесно связано с портальным кровотоком.

2. Наличие легочной гипертензии клинически утяжеляет течение цирроза печени, что проявляется одышкой разной степени тяжести, выявленной у 96,3% больных, сопровождается снижением толерантности к физической нагрузке, ассоциируется со снижением продолжительности жизни больных и является фактором плохого клинического прогноза. Степень выраженности одышки нарастает с утяжелением цирроза печени и не сопровождается гипоксемией. Изменения показателей спирометрии у больных циррозом печени с наличием легочной артериальной гипертензии были выявлены в виде нарушений вентиляции по рестриктивному типу I степени в отличие от группы пациентов

без признаков легочной артериальной гипертензии, где нарушения вентиляционной функции легких не наблюдались.

3. Прогрессирование портальной гипертензии при циррозе печени сопровождается изменением уровня сывороточного серотонина и нарушением вазорегулирующей функции эндотелия, коррелирующих с тяжестью течения основного заболевания и нарушениями легочно-сердечной гемодинамики, что свидетельствует об их участии в формировании легочной гипертензии. Максимальный систолический градиент давления в легочной артерии, измеренный с помощью эхокардиографии, ассоциируется с выживаемостью больных циррозом печени алкогольной, вирусной и сочетанной этиологии, с помощью которого можно прогнозировать риск вероятного наступления летального исхода для данной категории пациентов.

#### **Внедрение в практику**

Полученные результаты используются и внедрены в лечебно-диагностический процесс отделений гастроэнтерологии и пульмонологии Областной клинической больницы г. Томска, 3-й городской больницы г. Томска, в лечебный процесс НИИ Гастроэнтерологии имени Г. К. Жерлова ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, МЦ №1 ФГУЗ КБ №81 ФМБА России г. Северска. Основные результаты работы используются в учебном процессе кафедры терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов и кафедры госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава. По результатам работы получен 1 патент на изобретение с внедрением его в практику: «Способ диагностики печеночной энцефалопатии» (№ 2312599, 20.12.2007).

#### **Апробация работы**

Основные положения работы докладывались и обсуждались на 16-й и 17-й Российских научно-практических конференциях «Достижения современной гастроэнтерологии» (г. Томск, 19 сентября 2008г., 18 сентября 2009г.), на 5-й Областной научно-практической конференции «Предопухолевые заболевания органов пищеварения» (г. Томск, 5 июня 2008 г.), на 8-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием и красноярской краевой гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения» (г. Красноярск, 18 апреля 2008 г.).

#### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 24 научные работы, из них 2 полнотекстовые статьи в журналах перечня ВАК, рекомендованных для публикации основных результатов кандидатских и докторских диссертаций.

#### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 145 страницах, содержит 37 таблиц, иллюстрирована 1 рисунком и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, а также выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего в себя 134 источника, из них отечественных источников – 93, иностранных – 41.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась в период 2006-2009 годов на базе отделения гастроэнтерологии Областной клинической больницы г. Томска на кафедре терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава (ректор – академик РАМН, профессор В.В. Новицкий). Представлены результаты обследования 81 пациента в возрасте от 26 до 71 лет (средний возраст больных составил  $50 \pm 10,4$  лет), 37 (45,7%) мужчин и 44 (54,3%) женщины.

Критериями включения пациентов в настоящее исследование служили положительные результаты на выявление маркеров вирусных гепатитов В, С, D в сыворотке крови, наличие алкогольного анамнеза либо сочетание этих двух фактов, комплаентность пациентов, согласие больного на участие в исследовании. Из исследования были исключены пациенты с противовирусным лечением в анамнезе, другими заболеваниями печени, а также с другой тяжелой сопутствующей патологией, которая могла бы оказать влияние на тяжесть поражения печени. Исключались больные, злоупотребляющие лекарственными препаратами, страдающие наркоманией, пациенты с легочной патологией (бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма, туберкулез легких, хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальные болезни легких), сердечной патологией (пороки сердца, патология клапанов сердца, нестабильная стенокардия, стенокардия напряжения III, IV ФК, атриовентрикулярная блокада II-III степени, артериальная гипертензия, систолическое и диастолическое артериальное давление менее 110/60 мм.рт.ст., онкопатологией, пациенты с сахарным диабетом 1 и 2 типов и эндокринопатиями, патологией почек с почечной недостаточностью, больные с острыми психозами, беременные или кормящие женщины, невозможность или нежелание дать информированное согласие на участие в исследовании или на выполнение требований к исследованию. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

У всех пациентов, вошедших в исследование, было выявлено поражение печени, диагностированное на стадии цирроза печени (ЦП). Согласно поставленным задачам все больные в зависимости от этиологии заболевания были разделены на три основные группы и семь подгрупп. Данные распределения больных по этиологии и классам Child-Pugh представлены в табл. 1. В соответствии с критериями классификации степени тяжести ЦП по градации Child-Pugh большинство больных ЦП – 45,7% пациентов были отнесены к классу В; 34,6% составили класс С по Child-Pugh, и лишь 19,8% соответствовали классу А.

Все больные ЦП, вошедшие в исследование, с указанием в этиологии заболевания на алкогольный фактор, были отнесены к категории злоупотребляющих этанолом, в том числе пациенты с острым алкогольным гепатитом (1-я группа) – 22 человека (27,2% от числа всех обследованных больных). У этих пациентов, алкоголь явился «изолированным» этиологическим фактором поражения печени.

Распределение пациентов на стадии цирроза печени по группам в зависимости от этиологии заболевания и классов по Child-Pugh

Группа	Класс ЦП по Child-Pugh					
	Класс А		Класс В		Класс С	
	п	%	п	%	п	%
Группа 1	6	27,3	8	36,4	8	36,4
Группа 2	4	20,0	13	65,0	3	15,0
HBV	1	16,7	5	83,3	–	–
HCV	3	37,5	4	50,0	1	12,5
HBV + HCV	–	–	3	75,0	1	25,0
HBV + HDV	–	–	1	50,0	1	50,0
Группа 3	6	15,4	16	41,0	17	43,6
Алк + HBV	4	22,2	4	22,2	10	55,6
Алк + HCV	1	9,1	8	72,7	2	18,2
Алк+HBV+HCV	1	10,0	4	40,0	5	50,0
Всего	16	19,8	37	45,7	28	34,6

Примечания: HCV – хронический гепатит С, HBV – хронический гепатит В, HDV – хронический гепатит D, Алк – злоупотребление алкоголем.

При положительных результатах полимеразной цепной реакции изолированное вирусное поражение печени было выявлено почти у четверти (24,7%) пациентов (подгруппы сравнения: HBV, HCV, HBV+HCV, HBV+HDV).

Отдельно была выделена 3-я группа пациентов с сочетанным действием алкоголя и вируса на печень (подгруппы сравнения: алкоголь+HBV, алкоголь+HCV, алкоголь+HBV+HCV).

#### Методы исследования

Комплекс исследований, необходимый для решения поставленных в диссертационной работе задач, включал анализ клинико-эпидемиологических, анамнестических данных, определение биохимических показателей, специфическую диагностику вирусных гепатитов, патоморфологическое изучение биоптатов печени (при выполнении биопсии печени по показаниям), а также количественное определение серотонина в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа [Камышников В. С., 2000; Медведев В. В. и соавт., 2000].

Кроме того, данное исследование являлось одномоментным проспективным с оценкой конечной твердой точки – вероятности наступления летального исхода от ЦП или его осложнений. Период наблюдения составил от 1 месяца до 18 месяцев. За все время наблюдения умерли 36 человек из 81 больного. Все больные ЦП были разделены на 2 группы (группа умерших и группа выживших) по периодам – 6 месяцев (умерли 21 человек, выжили – 60),

12 месяцев (умерли 30, выжили 51), 18 месяцев (умерли 36, выжили 45). Группы умерших и выживших больных ЦП по указанным периодам были сопоставимы по полу и возрасту.

Инструментальные методы диагностики включали в себя: эзофагогастродуоденоскопию с целью выявления варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП) и эрозивно-язвенных дефектов желудка и двенадцатиперстной кишки, ректороманоскопию либо колонофиброскопию по показаниям с целью выявления ВРВ прямой кишки (эндоскоп фирмы “Olympus” (Япония)), ультразвуковое исследование органов брюшной полости с использованием аппаратуры фирмы “General Electric”, США, а также электрокардиографию и рентгенографию органов грудной клетки. Статическая гепатобилисцинтиграфия проводилась в специализированной радиоизотопной лаборатории на гамма-камере Diacam (фирма “Siemens”, Германия) с внутривенным введением радиофармпрепарата «Технефит, <sup>99</sup>Tc» (активность 3-5 мКи).

***Дополнительные инструментальные методы исследования.***

Исследование портального кровотока проводилось методом серошкальной эхографии с использованием режима импульсно-волновой доплерографии на аппарате Logiq-7 (“General Electric”, США). Оценивались следующие показатели печеночной гемодинамики: диаметр сосуда (d), пиковые (V<sub>пик.</sub>) и объемные скорости (V<sub>об.</sub>) кровотока сосудов системы воротной вены (ВВ).

Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование, выполнено в М-модальном и двумерном режимах по стандартной методике Американской ассоциации эхокардиографии (Фейгенбаум Х., 1999; Sahn D.J., et al., 1978) на аппарате Logiq-7 (“General Electric”, США). Определяли размеры полостей сердца и связанных с ними сосудов: размер просвета корня аорты на уровне клапана (Ао, мм), диаметр полости левого предсердия (ЛП, мм), конечно-систолический размер полости левого желудочка (ЛЖ:КСР, мм), конечно-диастолический размер полости левого желудочка (ЛЖ:КДР, мм), конечный систолический объем левого желудочка (КСО, мл), конечный диастолический объем левого желудочка (КДО, мл), толщина межжелудочковой перегородки (Т<sub>мжп</sub>, мм), толщина стенки левого желудочка (Т<sub>з.ст.</sub>, мм), диастолический размер полости правого желудочка (ПЖ, мм), среднее давление в полости правого желудочка (СДПЖ, мм.рт.ст.). Рассчитывались ударный объем, фракция выброса, фракция укорочения ЛЖ. Количественную оценку степени легочной гипертензии (ЛГ) осуществляли путем измерения диаметра основного ствола легочной артерии (ЛА) в мм, скорости кровотока в ЛА (V в ЛА, см/л) и максимального систолического градиента давления в ЛА (max. sist. GP в ЛА, мм.рт.ст.). В соответствии с классификацией A. Ganau et al. (1992) на основании критерия относительной толщины стенки (ОТС) миокарда, рассчитывали по формуле:  $ОТС = (Т_{мжп} + Т_{з.ст.ЛЖ}) / КДР$ , выделялись следующие типы геометрической модели гипертрофии ЛЖ: концентрическая гипертрофия ЛЖ, если ОТС больше или равен 0,45 и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, если ОТС меньше 0,45.

Изучение структуры плечевой артерии и сосудодвигательной функции ее эндотелия проводили по методике, предложенной D. Celermajer et al. (1992) на ультразвуковой диагностической системе “ACUSON 128 XP/10” (США).

Для оценки вентиляционной функции легких проводилась спирометрия с помощью спироанализатора «Диамант» (г. Санкт-Петербург, Россия). Для интерпретации полученных показателей использовались рекомендации Европейского Респираторного общества (1993). Границы нормальных значений основных спирографических показателей (в процентах по отношению к расчетной должной величине) оценивались в соответствии с градацией вентиляционных нарушений по Р. Ф. Клементу и соавт. (1986).

Измерение показателей сатурации артериальной крови (SatO<sub>2</sub>) всем больным ЦП определяли с помощью пульсоксиметра Microspan 3040 oximeter в горизонтальном и вертикальном положениях.

**Методы морфологического исследования ткани печени и светооптическое исследование биоптатов.** Инвазивные исследования (лапароскопия с прицельной биопсией печени) проводились в рамках стандарта обследования больных ЦП, и только в случае невозможности установления диагноза другими способами с целью его верификации. Для получения биоптатов печени использовали одноразовый набор “Нераfix” фирмы “Braun” (Германия). Морфологическое исследование печени проведено на кафедре патологической анатомии ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава. Биоптаты считались информативными при обнаружении четырех и более портальных трактов с полноценными триадами (портальная вена, печеночная артерия, желчный проток) [Серов В. В., 1989]. Индекс гистологической активности гепатита и степень фиброза печени рассчитывали по V. J. Desmet et al. (1994) в баллах.

**Статистические методы анализа материала.** Для проведения статистической обработки фактического материала использовали статистический пакет Statistica v6.0 (StatSoft, США). Проверку групп на нормальность распределения признаков проводили с помощью теста Колмогорова-Смирнова, а также графического представления выборок на фоне кривой Гаусса. Количественные данные представлены при ассиметричном распределении – в виде медианы (Me), 25 и 75 перцентилей (25-го и 75-го), при нормальной симметрии – среднего  $\pm$  стандартного отклонения (M $\pm$ SD). Качественные показатели были представлены в виде относительных и абсолютных величин. Статистическую значимость при сравнении двух независимых количественных переменных при распределении признака, отличающегося от нормального, оценивали, используя U-тест Манна-Уитни. Для выявления различий между группами по выделенным качественным градациям какого-либо признака использовали критерий  $\chi^2$ , сравнение относительных частот бинарных признаков производили с помощью двустороннего критерия статистической значимости. Для определения взаимосвязи между переменными при несоответствии нормальному закону распределения или балльных оценках вычисляли коэффициенты корреляции – R Спирмена. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ . Множественные сравнения проводили с применением многофакторного дисперсионного анализа (для независимых переменных). Для выявления скрытых (гипотетических) общих факторов, объясняющих связи между

наблюдаемыми признаками, применяли факторный анализ (метод главных компонент) [Реброва О. Ю., 2002].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Характеристика основных клинических синдромов у больных циррозом печени

В результате исследования установлено, что независимо от генеза ЦП клинические проявления были сконцентрированы на следующих синдромах: астенический, болевой, диспепсический, синдром кишечной диспепсии, желтухи, геморрагический и отечно-асцитический синдром. Наиболее часто встречаемыми и ведущими клиническими проявлениями во всех изучаемых подгруппах и при всех этиологических факторах поражения печени на стадии цирроза были синдромы астении, диспепсии, геморрагический и болевой (установлены у большинства больных).

Анализ биохимических показателей у пациентов с ЦП различного генеза позволил выделить ведущие лабораторные синдромы, которые являются характерными для заболеваний печени и отражают тяжесть течения болезни: синдром гипоальбуминемии, гипербилирубинемии, цитолиза, холестаза, иммуновоспалительный. Анализ распределения пациентов соответственно классам тяжести ЦП показал, что алкогольный цирроз протекает тяжелее, чем ЦП вирусного генеза, так как в группе пациентов с алкогольным генезом заболевания более чем 1/3 пациентов (10 человек – 45,0%) были отнесены к классам В и С (в 72,8% случаев). У большинства пациентов с HBV этиологией заболевания выявлен ЦП класса В в 83,3%, с HCV этиологией – ЦП класса В (50,0%) и класса С (12,5%). Пациенты с сочетанным воздействием двух вирусных инфектов на ткань печени отличались более тяжелым течением заболевания. Среди них не было зарегистрировано ни одного больного с начальной стадией ЦП. Среди пациентов 3-й группы к классам В и С были отнесены подавляющее количество больных (41,0% и 43,6% соответственно).

**Клиническая характеристика внепеченочных проявлений при циррозе печени.** Кроме жалоб, характеризующих патологию печени, подробно изучались внепеченочные проявления цирроза. Одним из ведущих клинических проявлений при всех этиологических факторах поражения печени на стадии цирроза была одышка, для оценки которой в условиях обычной дневной активности применялась 5-балльная шкала оценки MRC (Medical Research Council). Согласно данной шкале симптом одышки был выявлен практически у всех пациентов (96,3%). Наличие одышки по типу платипноэ (появление одышки при переходе из вертикального в горизонтальное положение) выявлено только у трех больных (3,7%). Одышка была смешанного характера, присутствовала постоянно и усиливалась при физической нагрузке. Выявлено, что степень выраженности одышки нарастает с утяжелением цирроза ( $r=0,27$ ;  $p=0,01$ ). Несмотря на то, что выявляемая одышка при расспросе больных не является патогномичным симптомом при ЛГ, тем не менее, при физических нагрузках она является наиболее частым признаком дебюта данного

заболевания. В связи с этим нами проведена оценка одышки по шкале MRC у больных ЦП с наличием и отсутствием ЛАГ, что наглядно отражено в табл. 2.

Таблица 2

Степени тяжести одышки по шкале MRC у больных циррозом печени с наличием и отсутствием легочной артериальной гипертензии

Группы наблюдения	Больные ЦП с наличием ЛАГ (n=9)			Больные ЦП без наличия ЛАГ (n=72)			P
	Me (25; 75)	min	max	Me (25; 75)	min	max	
Степени одышки по шкале MRC	3,2 (3; 4)	2	4	2,4 (2; 3)	1	4	P= 0,03

Кроме одышки оценивался кашель. Он статистически значимо зависел от пола больных ( $p < 0,01$ ) и не зависел от возраста. Частота встречаемости кашля не имела какой-либо специфики и от степени тяжести ЦП.

Симптомов головокружения, обморочных состояний, тахикардии, болей в грудной клетке по типу кардиалгий, кровохарканья среди обследуемых больных с ЦП зарегистрировано не было.

Данные объективного обследования пациентов представлены в табл. 3.

Таблица 3

Данные физикального обследования больных циррозом печени

Объективные признаки	Частота встречаемости							
	Всего (n=81)		Класс А (n=16)		Класс В (n=37)		Класс С (n=28)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Цианоз кожных покровов и видимых слизистых оболочек, акроцианоз	19	23,5	2	10,5	9	24,3	8	28,6
Набухшие яремные вены	9	11,1	2	12,5	4	10,8	3	10,7
Расширение перкуторных границ сердца влево	17	20,9	4	25	6	16,2	7	25
Расширение перкуторных границ сердца вправо	8	9,9	1	6,3	4	10,8	3	10,7
Акцент и раздвоение II тона над легочной артерией	5	6,2	1	6,5	2	5,4	2	7,1
Патологический верхушечный толчок	31	38,3	8	50	10	27,	13	46,4
Систолический шум относительной трикуспидальной недостаточности	2	2,5	-	-	1	2,7	1	3,6
Телеангиэктазии («сосудистые звездочки»)	26	32,0	4	25,0	11	29,7	11	39,3
Симптом «барабанных палочек»	21	25,9	2	12,5	12	32,4	7	25,0

Такие признаки как эпигастральная пульсация, диастолический шум при относительной недостаточности клапана ЛА (убывающий диастолический шум Грэма-Стилла), хрипы в легких при осмотре пациентов нам не встретились. Оценивались гемодинамические показатели: медиана величины артериального давления составила 120/75 мм.рт.ст., частоты сердечных сокращений – 75 ударов в минуту.

**Насыщение крови кислородом ( $SatO_2$ ) у больных циррозом печени.** На основании значений  $SatO_2$  косвенно проводилась оценка дыхательной недостаточности. Среди обследуемых больных ЦП показатели  $SatO_2$  не зависимо от положения тела пациента соответствовали нормальным значениям.

Результаты теста с 6-минутной ходьбой показали, что пройденная дистанция больных ЦП с признаками ЛАГ была значительно меньше в сравнении с группой пациентов с отсутствием ЛАГ: 280 (150; 320) в отличие от 400 (300; 450), что свидетельствует о снижении толерантности к физической нагрузке ( $p=0,03$ ) на фоне отсутствия гипоксемии.

**Характеристика показателей вентиляционной функции легких у больных циррозом печени.** Учитывая отсутствие различий вентиляционных показателей между группами курящих и не курящих пациентов с ЦП, мы разделили их на классы градации по Child-Pugh. Анализ спирометрических данных показал, что не зависимо от степени тяжести ЦП у всех больных показатели спирографии в сравнении с должными величинами были в пределах нормальных значений. Однако при сравнительном анализе с аналогичными показателями в группе контроля у больных ЦП во всех классах по Child-Pugh, а также в группе пациентов алкогольной этиологии выявлены рестриктивные нарушения I типа по градации Р.Ф. Клемента. Полученные нами данные можно объяснить наличием в этих группах большинства больных с асцитом, что способствует высокому стоянию купола диафрагмы, снижению общей емкости легких за счет уменьшения остаточного объема легких, жизненной емкости легких и уменьшению суммарной площади газообмена. Поскольку практически у всех больных с наличием ЛАГ одышка была третьей и четвертой степени тяжести по шкале MRC, то нами проведено сравнение спирографических показателей между группами пациентов с наличием и отсутствием ЛАГ и в сравнении с группой контроля. У больных ЦП с наличием ЛАГ выявлены нарушения вентиляции по рестриктивному типу I степени в соответствии с градацией вентиляционных нарушений по Р. Ф. Клементу (легкое снижение показателей ЖЕЛ и ФЖЕЛ от должных величин при индексе Тиффно выше нормы). В группе больных ЦП без наличия ЛАГ все вентиляционные показатели соответствовали нормальным значениям от должных величин.

**Функциональное состояние эндотелия у больных циррозом печени.** Немаловажную роль в патогенезе ЦП имеет дисфункция эндотелия, характеризующаяся супрессией процессов вазодилатации и экспрессией вазоконстрикции. В общей группе больных были выделены два типа эндотелийзависимой вазодилатации, описанных в литературе: нормальная (у 49 (60%) пациентов) и патологическая (у 32 (40%) пациентов). Последняя включала в себя только недостаточную степень вазодилатации в ответ на реактивную гиперемии. Наличие вазоконстрикции среди обследованных больных зарегистрировано не было. Следует отметить, что у всех обследованных больных ЦП не было выявлено ультразвуковых признаков генерализованного атеросклероза, наличие которого могло бы оказать влияние на полученные результаты.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) выявлена уже на начальных стадиях ЦП и прогрессивно увеличивается от класса А к классу С. В классе А ЭД зарегистрирована у 18,6% пациентов, в классе В у 27,0%, а в классе С у 46,7% больных ЦП. Проведен анализ частоты встречаемости ЭД среди больных ЦП с наличием и отсутствием ЛАГ. Оказалось, что ЭД статистически значимо встречалась чаще у больных ЦП с наличием ЛАГ, чем у больных ЦП без признаков ЛАГ (66,7% и 34,7% соответственно,  $p=0,03$ ). Таким образом, ЭД возникает уже на начальных стадиях ЦП, что приводит к вазоконстрикции, способствует сосудистому ремоделированию и является ключевым механизмом формирования ЛАГ.

***Изменения уровня сывороточного серотонина и его роль в формировании легочной гипертензии.*** Анализ данных литературы позволяет предполагать, что к наиболее вероятным пусковым факторам в развитии ЛАГ в настоящее время относится серотонин. Некоторые эксперты ВОЗ этот фактор риска развития ЛАГ считают «весьма вероятным». Анализ данных показал, что с утяжелением ЦП увеличивается уровень серотонина в сыворотке крови ( $r=0,53$ ;  $p=0,04$ ). Оценена роль серотонина в формировании ЛАГ у больных ЦП. Выявлено, что уровень сывороточного серотонина статистически значимо был выше в группе больных ЦП с наличием ЛАГ в отличие от больных ЦП без признаков ЛАГ ( $p=0,02$ ) и группы контроля ( $p=0,04$ ). Таким образом, при прогрессировании ЦП происходит увеличение уровня сывороточного серотонина, что вероятно связано с нарушением его метаболизма в печени.

## **2. Ультразвуковая оценка гемодинамики малого круга кровообращения и показателей дисфункции миокарда в сопоставлении доплеровским исследованием печеночного кровотока при циррозе печени**

Наше исследование показало, что у больных ЦП происходят изменения структурно-функциональных показателей правого и левого отделов сердца и динамика некоторых из них зависит от стадии компенсации заболевания.

Проведенный эхокардиографический анализ параметров левых отделов сердца показал, что уже на начальных стадиях ЦП происходит дилатация ЛП по сравнению с контрольной группой (табл. 4).

Одной из возможных причин дилатации ЛП может быть гиперволемиа малого круга кровообращения (МКК), связанная с портопульмональным шунтированием кровотока, которое приводит к увеличению притока крови к ЛП. Косвенным подтверждением этого являются установленные формирующиеся рестриктивные нарушения функции легких. В связи с этим становятся вполне объяснимыми нарастание дилатации ЛП с утяжелением ЦП ( $r=0,14$ ;  $p=0,01$ ) и более выраженные изменения у больных класса С. У пациентов класса С перегрузка объемом ЛЖ может являться одним из факторов, способствующих нарастанию гиперволемии в МКК и формированию ЛГ [Митьков В. В. и соавт. 2000; Прибылов С. А., 2006].

Структурно-функциональные показатели левого отдела сердца  
у больных циррозом печени

Параметры	Группы наблюдения			Группа контроля (n=20)	P
	Класс А (n=16)	Класс В (n=37)	Класс С (n=28)		
	1	2	3		
Аорта, мм	34 (32; 35)	33 (31; 34)	32 (30; 35)	31 (28; 34)	$P_{1-2}=0,31$ $P_{1-3}=0,29$ $P_{2-3}=0,63$ $P_{1-4}=0,11$ $P_{2-4}=0,19$ $P_{3-4}=0,49$
ЛП, мм	37 (36; 39)	38 (34; 40)	43 (35; 45)	33 (30; 37)	$P_{1-2}=0,58$ $P_{1-3}=0,28$ $P_{2-3}=0,38$ $P_{1-4}=0,01$ $P_{2-4}<0,01$ $P_{3-4}<0,01$
ЛЖ: КДР, мм	52 (45; 53)	53 (47; 54)	56 (48; 59)	47 (46; 49)	$P_{1-2}=0,85$ $P_{1-3}=0,18$ $P_{2-3}=0,09$ $P_{1-4}=0,19$ $P_{2-4}=0,06$ $P_{3-4}<0,01$
ЛЖ: КСР, мм	29 (28; 32)	31 (29; 33)	33 (31; 35)	29 (28; 31)	$P_{1-2}=0,28$ $P_{1-3}=0,02$ $P_{2-3}=0,09$ $P_{1-4}=0,83$ $P_{2-4}=0,24$ $P_{3-4}<0,01$
КДО, мл	129 (95; 141)	125 (111; 144)	140 (112; 156)	112 (99; 118)	$P_{1-2}=0,82$ $P_{1-3}=0,19$ $P_{2-3}=0,11$ $P_{1-4}=0,25$ $P_{2-4}=0,04$ $P_{3-4}<0,01$
КСО, мл	33 (31; 42)	38 (32; 46)	43 (38; 58)	35 (32; 37)	$P_{1-2}=0,39$ $P_{1-3}=0,02$ $P_{2-3}=0,03$ $P_{1-4}=0,46$ $P_{2-4}=0,46$ $P_{3-4}<0,01$
Т мжп, мм	10 (9; 10)	10 (9; 10)	10 (9; 10)	10 (9; 10)	$P_{1-2}=0,34$ $P_{1-3}=0,81$ $P_{2-3}=0,52$ $P_{1-4}=0,39$ $P_{2-4}=0,95$ $P_{3-4}=0,59$
Т з.ст., мм	10 (9; 10)	9 (9; 10)	10 (9; 10)	9 (9; 10)	$P_{1-2}=0,27$ $P_{1-3}=0,65$ $P_{2-3}=0,06$ $P_{1-4}=0,12$ $P_{2-4}=0,60$ $P_{3-4}=0,32$
ФВ, %	68 (63;75)	69 (65;70)	69 (67;71)	64 (60;68)	$P_{1-2}=0,68$ $P_{1-3}=0,25$ $P_{2-3}=0,14$ $P_{1-4}=0,17$ $P_{2-4}=0,06$ $P_{3-4}=0,06$

Примечание. Здесь и далее данные представлены в виде медианы, 25, 75 перцентилей – Me (25;75).

Выделены следующие типы геометрической модели гипертрофии ЛЖ: у 91,4% пациентов с ЦП – эксцентрическая модель и лишь у 8,6% пациентов – концентрическая. Ремоделирование ЛЖ не ассоциировалось с его систолической дисфункцией, напротив, фракция выброса не только не уменьшалась при утяжелении ЦП, но во всех трех классах отмечена тенденция к ее повышению в сравнении с группой контроля, что может свидетельствовать о склонности к гипердинамическому состоянию кровотока [Гарбузенко Д. В., 2006].

Изменения структурно-функциональных показателей правых отделов сердца у больных ЦП отсрочены. На фоне снижения компенсации заболевания у пациентов класса С присоединяется дилатация ПЖ (табл. 5).

Структурно-функциональные показатели правого отдела сердца  
у больных циррозом печени

Параметры	Группы наблюдения			Группа контроля (n=20)	P
	Класс А (n=16)	Класс В (n=37)	Класс С (n=28)		
	1	2	3	4	
ПЖ, мм	22 (19; 24)	24 (21; 26)	27 (21; 28)	22 (19; 24)	$P_{1-2}=0,12$ $P_{1-3}=0,06$ $P_{2-3}=0,29$ $P_{1-4}=0,77$ $P_{2-4}=0,09$ $P_{3-4}=0,03$
СДПЖ, мм.рт.ст.	15,8 (14,5;17,1)	16,6 (14,8; 19,2)	19,1 (15,7; 30,0)	12,7 (12,1; 14,7)	$P_{1-2}=0,21$ $P_{1-3}=0,02$ $P_{2-3}=0,15$ $P_{1-4}<0,01$ $P_{2-4}<0,01$ $P_{3-4}<0,01$
Легочный ствол, мм	22 (20; 23)	24 (22; 26)	28 (25; 29)	22 (21; 23)	$P_{1-2}=0,87$ $P_{1-3}=0,75$ $P_{1-4}=0,46$ $P_{2-3}=0,65$ $P_{2-4}=0,78$ $P_{3-4}=0,48$
V в ЛА, см/с	95 (80; 100)	99 (94; 104)	105 (87,8; 110)	95 (84,8; 102)	$P_{1-2}=0,29$ $P_{1-3}=0,45$ $P_{2-3}=0,94$ $P_{1-4}=0,80$ $P_{2-4}=0,29$ $P_{3-4}=0,48$
Max. sist. GR в ЛА, мм.рт.ст.	14 (8; 21)	18 (8; 25)	25 (15; 38)	5,1 (3,8; 7,5)	$P_{1-2}=0,28$ $P_{1-3}=0,42$ $P_{2-3}=0,68$ $P_{1-4}<0,01$ $P_{2-4}<0,01$ $P_{3-4}<0,01$

Уже на начальной стадии ЦП (класс А) отмечены более высокие значения показателей СДПЖ и max. sist. GR в ЛА в сравнении с группой контроля. Выявлено, что параметр СДПЖ нарастал с утяжелением ЦП ( $r=0,30$ ;  $p=0,02$ ).

В настоящее время основным эхокардиографическим показателем, позволяющим диагностировать наличие и степень выраженности ЛГ, является max. sist. GR в ЛА. Частотный анализ показал увеличение max. sist. GR в ЛА (выше 30 мм.рт.ст.) у 11,1% пациентов с ЦП. Встречаемость ЛГ у больных ЦП класса С была значительно выше, чем в классе А (21,4% и 6,3% соответственно,  $p<0,05$ ). ЛГ у больных ЦП была умеренной степени, т.е. не превышала 50 мм.рт.ст. Для характеристики тяжести ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией, согласно современным рекомендациям Европейского Общества Кардиологов и Европейского Респираторного Общества по диагностике и лечению ЛАГ (2009), нами использовался модифицированный вариант классификации по NYHA (модификация Нью-Йоркской ассоциацией кардиологов в соответствии с ВОЗ 1998г). Среди всех больных ЦП с выявленной ЛАГ с помощью ЭхоКГ, были выделены следующие функциональные классы (ФК): один пациент с ФК II по NYHA, 5 больных ЦП с ФК III по NYHA и 3 пациента соответствовали ФК IV по NYHA [ESC и ERS, пересмотр 2009].

Таким образом, структурные изменения левого и правого отделов сердца у больных ЦП зависят от стадии компенсации портальной гипертензии и проявляются дилатацией ЛП и ЛЖ у больных класса С, что способствует риску

возникновения застойных явлений в МКК. У пациентов класса С перегрузка объемом ЛЖ может являться одним из факторов, способствующих нарастанию гиперволемии в МКК и формированию ЛГ. Преобладание эксцентрической модели ремоделирования ЛЖ обусловлено увеличением объема полости ЛЖ вследствие увеличения ударного объема (активация механизма Франка-Старлинга), что ведет к нарушению наполнения желудочков в диастолу. Дилатация ЛЖ в свою очередь для обеспечения постоянного давления в его полости приводит к утолщению стенок ЛЖ. Дилатация ЛЖ посредством межжелудочкового взаимодействия способствует изменению объема ПЖ. При этом ремоделирование ЛЖ не ассоциируется с его систолической дисфункцией. Увеличение фракции выброса во всех трех классах в сравнении с группой контроля свидетельствует о склонности к гипердинамическому состоянию кровотока при ЦП, что подтверждается нашими данными

***Состояние правого отдела сердца и кровотока в легочной артерии сопоставлении с показателями портальной гемодинамики и функциональной активности эндотелия при циррозе печени.*** Изучены показатели портальной гемодинамики при ЦП. У всех обследованных больных наблюдались признаки портальной гипертензии, о чем свидетельствует увеличение диаметра ВВ до 14 мм для класса С в сравнении с общепринятыми нормами. Существенных различий при сравнении скоростных показателей, отражающих кровотоков в системе ВВ, между классами ЦП не установлено. Таким образом, отсутствие линейного прогрессирования ЦП по развитию портосистемного шунтирования определяет качественное отличие классов А и В от класса С.

У всех больных ЦП в каждом классе по Child-Pugh проведено исследование зависимости между параметрами гепатопортальной гемодинамики и структурно-функциональными показателями правого и левого отделов сердца. Так, в классе А выявлена сильная корреляционная зависимость между  $V_{об.ВВ}$  и  $V$  в ЛА ( $r=0,73$ ;  $p=0,03$ ), а также  $max. syst. GP$  в ЛА ( $r=-0,71$ ;  $p=0,05$ ). В классе В кроме взаимосвязи между  $d$  ВВ и полостью ПЖ ( $r=0,39$ ;  $p=0,03$ ) выявлены сильные взаимосвязи между  $d$  ВВ и параметрами левого отдела сердца: диаметром ЛП ( $r=0,46$ ;  $p=0,01$ ), КСР ЛЖ ( $r=0,34$ ;  $p=0,02$ ) и КСО ( $r=0,40$ ;  $p=0,03$ ). Для конечной стадии ЦП – класса С – характерно наличие статистически высокозначимых взаимосвязей не только между различными параметрами кардиогемодинамики и скоростными показателями, отражающими кровотоков в ЛА, но и между  $d$  ВВ и размером просвета корня аорты на уровне клапана ( $r=0,56$ ;  $p=0,02$ ), что также свидетельствует о высокой вероятности развития коллатерального кровообращения – воротно-легочных анастомозов [Привес М. Г. и соавт., 1999].

Для уточнения вопроса о связи ЭД с показателями легочно-сердечной гемодинамики ЦП проведено сравнение больных ЦП с наличием и отсутствием ЭД и с группой контроля. Выявлено, что у пациентов с ЦП с наличием ЭД, более выражены нарушения легочно-сердечной гемодинамики и структуры ПЖ не только по сравнению с группой контроля, но и с группой больных ЦП без

признаков ЭД. Выраженность изменений легочно-сердечной гемодинамики у пациентов с ЦП без ЭД меньше, чем у пациентов с ЦП с выявленной ЭД.

Таким образом, ЛАГ тесно связана с портальным кровотоком, и уже на начальных стадиях ЦП способствует изменениям в МКК, преимущественно в венозном отделе и во внутрилегочных шунтах, что ведет к полнокровию и отражает венозно-артериальное шунтирование крови. Вазоактивное проявление ЭД имеет несомненное значение в развитии нарушений легочно-сердечной гемодинамики при ЦП. Этот фактор оказывает влияние уже на начальной стадии заболевания, что отрицательно сказывается на сосудах МКК, приводя к их ремоделированию, редукции легочного сосудистого русла, ЛГ и дисфункции ПЖ [Берестень Н. Ф. и соавт., 2003; Неклюдова Г. Н., Калманова Е. Н., 2006; Гарбузенко Д. В., 2006; Денисов А. А., Смирнова А. Ю., 2007].

### 3. Влияние легочной гипертензии на течение цирроза печени и факторы, определяющие прогноз заболевания

*Прогностическое значение показателей кардиогемодинамики при циррозе печени.* Изучение параметров сердечной гемодинамики выявило прогностически значимые показатели у больных ЦП в различные периоды наблюдения от 1 до 18 месяцев. В разные временные интервалы наблюдения (6, 12 и 18 месяцев) эти показатели были различны за исключением max. sist. GP в ЛА. Прогностические показатели ЛГ в различные периоды наблюдения представлены в табл. 6.

Таблица 6

Прогностические показатели максимального систолического градиента давления в легочной артерии при циррозе печени

Прогностические периоды	Умершие		Выжившие		P
	1		2		
	n	Me (25;75)	n	Me (25;75)	
6 месяцев	21	25 (16,5; 36)	60	15 (8; 20)	$P_{1-2} < 0,01$
12 месяцев	30	22 (15; 32)	51	14 (7; 20)	$P_{1-2} < 0,01$
18 месяцев	36	21 (15; 32)	45	14 (7; 18)	$P_{1-2} < 0,01$

У больных ЦП в группах умерших и выживших для получения пороговых прогностических значений показателей кардиогемодинамики определены 95% доверительные интервалы (ДИ) для медианы распределения. Статистически значимыми считались отличия ( $P=95\%$ ), когда медианы признака сравниваемых групп не содержались в 95% ДИ противоположной группы. Исключая области пересечения ДИ показателей между группами выживших и умерших ЦП, получаем пороговые прогностические значения для max. sist. GP в ЛА. Для прогноза на 6 месяцев – 10 мм.рт.ст.. Для прогноза на 12 месяцев – 14 мм.рт.ст.. Для прогноза на 18 месяцев – 15 мм.рт.ст.. При определении вероятности наступления летального исхода по показателю max. sist. GP в ЛА для 6, 12 и 18 месяцев выбирается прогноз с большей вероятностью наступления летального исхода.

**Влияние легочной гипертензии на течение цирроза печени.** Клиническая оценка функционального состояния больного с ЛАГ имеет важное значение для определения прогноза заболевания [Батыралиев Т. А. и соавт., 2007]. В работе была проанализирована продолжительность жизни среди умерших больных ЦП с наличием и отсутствием ЛАГ. Оказалось, что у больных ЦП с признаками ЛАГ в отличие от группы пациентов с ЦП без ЛАГ медиана продолжительности жизни составила 2,8 месяца с момента включения их в исследование ( $p=0,003$ ).

Проанализирована также выживаемость больных ЦП в этих же группах в различные временные интервалы в течение двух лет наблюдения, которая представлена на рис. 1.

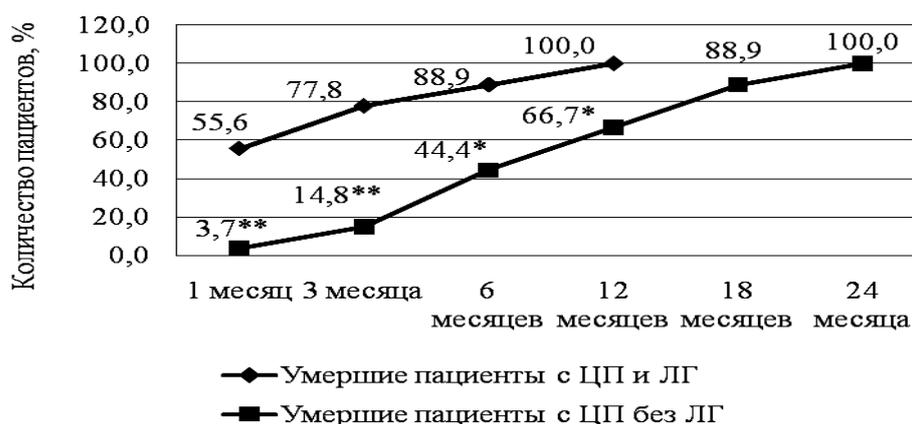


Рис. 1. Продолжительность жизни умерших больных циррозом печени с наличием и отсутствием легочной артериальной гипертензии в течение двух лет наблюдения

Примечания: \* - сравнение статистически значимо ( $p<0,05$ ),

\*\* - статистически высокозначимо ( $p<0,01$ ).

Выявлено, что у всех умерших больных ЦП с признаками ЛАГ в отличие от пациентов с ЦП без ЛАГ смерть зафиксирована в течение первого года наблюдения, причем больше половины больных ЦП с наличием ЛАГ (55,6%) умерло в течение первого месяца с момента включения в исследование ( $p=0,0005$ ). В целом, при сравнении групп умерших больных ЦП с наличием и отсутствием ЛАГ также отмечена статистически значимая разница в частоте летальных исходов за последующие периоды 3, 6 и 12 месяцев.

Таким образом, наличие ЛАГ клинически утяжеляет течение ЦП и влияет на прогноз заболевания, о чем свидетельствуют данные продолжительности жизни больных ЦП.

## ВЫВОДЫ

1. У больных циррозом печени одышка разной степени тяжести была выявлена у 96,3% пациентов. Степень выраженности одышки нарастала с утяжелением цирроза печени и не сопровождалась снижением насыщения крови кислородом. У больных циррозом печени с наличием легочной артериальной гипертензии были выявлены нарушения вентиляции по рестриктивному типу I степени в отличие от группы пациентов с циррозом печени без признаков

легочной артериальной гипертензии, где нарушения вентиляционной функции легких не наблюдались.

2. Изменения внутрисердечной гемодинамики зависели от степени тяжести цирроза печени и проявлялись на его начальной стадии в виде дилатации левого предсердия, нарастания среднего давления в полости правого желудочка и систолического давления в легочной артерии, на поздней стадии – в виде дилатации правого желудочка и процессов ремоделирования левого желудочка. Легочная артериальная гипертензия была выявлена у 11,1% больных циррозом печени: в классе А у 6,3% пациентов, в классе В у 5,4%, а в классе С в 21,4% случаев, и носила умеренный характер (не превышала 50 мм.рт.ст.). Формирование легочной гипертензии у больных циррозом печени тесно связано с портальным кровотоком, что способствует изменениям в малом круге кровообращения, ведет к полнокровию и отражает венозно-артериальное шунтирование кровотока.

3. Наличие легочной артериальной гипертензии утяжеляет течение цирроза печени, сопровождается снижением толерантности к физической нагрузке по результатам теста с 6-минутной ходьбой и является фактором плохого клинического прогноза.

4. Расстройства вазорегулирующей функции эндотелия взаимосвязаны с параметрами легочно-сердечной гемодинамики, функциональным состоянием правого желудочка и были выражены в большей степени в группе больных с наличием легочной артериальной гипертензии. Нарушение сосудодвигательной функции эндотелия в сочетании с увеличением концентрации серотонина в сыворотке крови наблюдалось на всех стадиях цирроза печени, чаще в группе больных циррозом печени с наличием легочной гипертензии, что указывает на их важную роль в механизме формирования портолегочной гипертензии.

5. У больных циррозом печени риск повышенной летальности на протяжении 18 месяцев ассоциировался с максимальным систолическим градиентом давления в легочной артерии, измеренным с помощью эходоплеркардиографии. Вероятность летального исхода увеличивается для прогноза на 6 месяцев при превышении максимального систолического градиента давления в легочной артерии более 10 мм.рт.ст, для прогноза на 12 месяцев более 14 мм.рт.ст., для прогноза на 18 месяцев более 15 мм.рт.ст.. Увеличение максимального систолического градиента давления в легочной артерии коррелирует с уменьшением продолжительности жизни больных циррозом печени, что позволяет определять индивидуальный прогноз наступления летального исхода для данной категории пациентов.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Всем больным циррозом печени алкогольной, вирусной и сочетанной этиологии не зависимо от степени тяжести следует проводить оценку выраженности и динамики внепеченочных клинических проявлений (одышка, головокружения, обморочные состояния, кровохарканье, тахикардия и боли в грудной клетке), указывающих на вероятность развития легочной гипертензии.

2. Учитывая прогностическую значимость максимального систолического градиента давления в легочной артерии, измеренного с помощью эходоплеркардиографии, всем больным циррозом печени алкогольной, вирусной, и сочетанной этиологии необходимо рекомендовать обязательное выполнение эхокардиографического исследования на ранних стадиях заболевания, проводить динамический контроль полученного параметра 1 раз в 6 месяцев и определять индивидуальный прогноз вероятного наступления летального исхода для периодов 6, 12 и 18 месяцев. Оценка прогрессирования легочной артериальной гипертензии у больных циррозом печени может стать стимулом, который позволит в будущем разработать новые подходы к патогенетической терапии портальной гипертензии, либо определить очередность постановки пациента в лист ожидания на трансплантацию печени.

3. В связи с наличием тесной взаимосвязи между легочной гипертензией и показателями печеночного кровотока для оценки течения цирроза печени необходимо рекомендовать включить в стандарт обследования ультразвуковое доплеровское исследование печеночного кровотока в сопоставлении с параметрами легочно-сердечной гемодинамики.

4. С целью определения функционального состояния эндотелия в комплексный план обследования больных циррозом печени следует рекомендовать включить динамическое исследование вазоактивной функции эндотелия – пробу на эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии и проводить определение серотонина у больных циррозом печени в классах А, В и С по Child-Pugh, как медиатора вазоспазма, приводящего к эндотелиальной дисфункции.

#### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Диагностическая ценность определения сывороточных маркеров фиброза печени при хроническом вирусном гепатите / Э. И. Белобородова, Р. Ф. Абдрашитов, Е. В. Белобородова, Т. П. Калачева и др. // Клиническая медицина. – 2007. – №9. – С. 61-63.
2. Показатели качества жизни у больных с хроническими вирусными гепатитами / А. С. Алексеева, Э. И. Белобородова, М. И. Рачковский, Т. П. Калачева и др. // Сборник тезисов II Российско-Германской конференции Форума Коха-Мечникова «Туберкулез, СПИД, вирусные гепатиты, проблемы безопасности крови и менеджмент в здравоохранении». – 2007. – С. 136-137.
3. Прогнозирование исходов цирроза печени вирусной и алкогольной этиологии методом доплеровского исследования портального кровотока / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова, И. О. Гибадулина, Т. П. Калачева и др. // Сборник тезисов II Российско-Германской конференции Форума Коха-Мечникова «Туберкулез, СПИД, вирусные гепатиты, проблемы безопасности крови и менеджмент в здравоохранении». – 2007. – С. 176-177.
4. Особенности показателей периферической крови, гемостаза и иммунной системы у больных циррозом печени алкогольной и вирусной этиологии / М. И. Рачковский, Э. И. Белобородова, Е. В. Белобородова, Т. П. Калачева и др. // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2007. – №21. – С. 29-30.
5. Гепатопульмональный синдром у больных циррозом печени / Т. П. Калачева, Г. М. Чернявская, Э. И. Белобородова, Г. В. Максименко // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2007. – №21. – С. 30-33.
6. Оценка портального кровотока у больных циррозом печени вирусной, алкогольной и вирусно-алкогольной этиологии / Ю. И. Синичева, Э. И. Белобородова, М. И. Рачковский,

- Т. П. Калачева // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2007. – №21. – С. 49-51.
7. Анализ состояния клеточного звена иммунной системы при хронических вирусных гепатитах и их сочетании с алкогольной болезнью печени и опишной наркоманией / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова, В. Л. Останко, Т. П. Калачева и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение № 30. Материалы 13-й Российской гастроэнтерологической недели. – Москва. – 2007. – Т. XVI. – С. 73.
8. Особенности клинической картины поражения дыхательной системы у больных циррозом печени / Т. П. Калачева, Г. М. Чернявская, Э. И. Белобородова, Е. А. Устюжанина и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение № 30. Материалы 13-й Российской гастроэнтерологической недели. – Москва. – 2007. – Т. XVI. – С. 78.
9. Клинические аспекты прогрессирования циррозов печени / М. И. Рачковский, Э. И. Белобородова, Е. В. Белобородова, Т. П. Калачева и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. Приложение № 30. Материалы 13-й Российской гастроэнтерологической недели. – Москва. – 2007. – Т. XVI. – С. 93.
10. Особенности клинических проявлений поражения дыхательной системы у больных циррозом печени / Т. П. Калачева, Г. М. Чернявская, Э. И. Белобородова, Е. А. Устюжанина и др. // II национальный конгресс терапевтов «Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации». – Москва. – 2007. – С. 90-91.
11. Прогностическая значимость показателей портального кровотока у больных циррозом печени / Ю. И. Синичева, Э. И. Белобородова, М. И. Рачковский, Т. П. Калачева // II национальный конгресс терапевтов «Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации». – Москва. – 2007. – С. 200-201.
12. Влияние описторхоза на печеночный кровоток у больных циррозом печени вирусной и алкогольной этиологии / М. И. Рачковский, Ю. И. Синичева, Э. И. Белобородова, Т. П. Калачева и др. // Материалы докладов 13-й Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: экология, надежность, безопасность». – 2007. – С. 345-349.
13. Современные аспекты течения хронических вирусных гепатитов / Е. В. Белобородова, Э. И. Белобородова, И. О. Гибадулина, Т. П. Калачева и др. // Кох-Мечников журнал. II Российско-Германская конференция Кох-Мечников-Форума в Томске, часть 2. – 2008. – №1. – С. 56-57.
14. Редкое осложнение цирроза печени: гепатопульмональный синдром / Т. П. Калачева, Г. М. Чернявская, Э. И. Белобородова, М. И. Рачковский и др. // Материалы 8-й восточно-сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием и красноярской краевой гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения». – Красноярск. – 2008. – С. 303-313.
15. Оценка показателей легочного и портального кровотока у больных циррозом печени / Т. П. Калачева, Г. М. Чернявская, Э. И. Белобородова, Д. И. Конаплев и др. // Сборник тезисов IV научно-практической конференции, посвященной памяти А. Ф. Родина (Родинские чтения) «Современные проблемы в практике терапевта. Пути решения». – Северск. – 2008. – С. 63-65.
16. Оценка и характеристика гемодинамических показателей при циррозе печени / Т. П. Калачева, Г. М. Чернявская, Э. И. Белобородова, Д. И. Конаплев // III национальный конгресс терапевтов «Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации». – Москва. – 2008. – С. 106-107.
17. Состояние портального кровотока при циррозе печени / Ю. И. Синичева, Э. И. Белобородова, М. И. Рачковский, Т. П. Калачева и др. // Материалы докладов 14-й Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: экология, надежность, безопасность». – 2008. – С. 256-258.
18. Основные клинические синдромы поражения легких при циррозе печени / Т. П. Калачева, Г. М. Чернявская, Э. И. Белобородова, М. И. Рачковский и др. // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2009. – №23. – С. 49-51.

19. Кровоток в печеночной артерии у больных циррозом печени / Ю. И. Синичева, Э. И. Белобородова, М. И. Рачковский, Т. П. Калачева и др. // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2009. – №23. – С. 71-73.
20. Роль оксида азота у больных циррозом печени / Т. П. Калачева, Г. М. Чернявская, Э. И. Белобородова, Е. В. Белобородова и др. // Материалы докладов 15-й Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: экология, надежность, безопасность». – 2009. – С. 215-218.
21. Артериальный печеночный кровоток при циррозах печени различной этиологии / Ю. И. Синичева, М. И. Рачковский, Т. П. Калачева, И. А. Хохлов // Материалы докладов 15-й Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: экология, надежность, безопасность». – 2009. – С. 234-236.
22. Калачева, Т. П. Формирование легочной гипертензии у больных циррозом печени / Т. П. Калачева, Г. М. Чернявская, Э. И. Белобородова // Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – №4(2). – С. 45-50.
23. Различные варианты поражения легких при циррозе печени / Т. П. Калачева, Г. М. Чернявская, Э. И. Белобородова, М. И. Рачковский и др. // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск. – 2010. – №1. – С. 9-12.

#### Патенты на изобретение:

24. Пат. 2312599 Российская федерация МПК<sup>51</sup> А 61 В 5/16. Способ диагностики печеночной энцефалопатии / Белобородова Э. И., Алексеева А. С., Белобородова Е. В., Филиппова Л. П., Ламброва Е. Г., Рачковский М. И., Синичева Ю. И., Останко В. Л., Калачева Т. П.; Сибирский государственный медицинский университет. – № 2006121064/14; заявл. 13.06.2006; опубл. 20.12.2007, Бюл. № 35. – 5 с.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Ао	размер просвета корня аорты на уровне клапана	ОТС	относительная толщина стенки миокарда
Алк	злоупотребление алкоголем	ПЖ	правый желудочек
ВВ	воротная вена	СДПЖ	среднее давление в полости правого желудочка
ВРВП	варикозно расширенные вены пищевода	Тз.ст.	толщина задней стенки левого желудочка
ДИ	доверительный интервал	Тмжп.	толщина межжелудочковой перегородки
КДО	конечный диастолический объем	ФК	функциональный класс
КСО	конечный систолический объем	ЭД	эндотелиальная дисфункции
КДР	конечно-диастолический размер	ЭхоКГ	эхокардиография
КСР	конечно-систолический размер	d	диаметр
ЛА	легочная артерия	HBV	хронический гепатит В
ЛАГ, ЛГ	легочная артериальная гипертензия	HCV	хронический гепатит С
ЛЖ	левый желудочек	HDV	хронический гепатит D
ЛП	левое предсердие	Max.sist.GP	максимальный систолический градиент давления
МКК	малый круг кровообращения	SatO <sub>2</sub>	насыщение крови кислородом
		Voб.	объемная скорость кровотока

Подписано к печати 14.07.2010 г.  
Формат 60x84<sub>1/16</sub>. Печать ризография.  
Бумага офсетная № 1.  
Гарнитура «Times».  
Тираж 100 экз. Заказ № 521.

---

Тираж отпечатан в типографии «Иван Фёдоров»  
634009, г. Томск, Октябрьский взвоз, 1  
Тел. (382-2)-51-32-95, тел./факс (382-2)-51-24-20  
E-mail: mail@if.tomsk.ru