

МОРОЗОВА

Татьяна Станиславовна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ
КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С
ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ**

3.1.18. Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант

доктор медицинских наук, профессор

ГРИШИНА Ирина Фёдоровна

Официальные оппоненты:

ГЕЙВАНДОВА Наталья Иогановна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры госпитальной терапии

ТУХБАТУЛЛИН Мунир Габдулфатович – доктор медицинских наук, профессор, Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой ультразвуковой диагностики

ЧУЛКОВ Василий Сергеевич - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры факультетской терапии

Ведущая организация

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2021 г. в «___» часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук 21.2.074.02 (Д 208.102.02), созданного на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте университета www.usma.ru, а также на сайте ВАК при Минобрнауки России: vak.minobrnauki.gov.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2021 года.

Учёный секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Гришина

Ирина Фёдоровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Хронические гепатиты и циррозы печени вирусной этиологии остаются серьёзной социально-экономической и клинико-эпидемиологической проблемой здравоохранения в связи с их широкой распространённостью, неуклонным ростом заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста (Пименов Н.Н. и соавт., 2018; Ивашкин В.Т. и соавт., 2020; Богомолов П.О. и соавт., 2018; Sagnelli E. et al., 2018), длительной утратой трудоспособности, инвалидизацией, частым развитием осложнений и высокой летальностью (Ивашкин В.Т. и соавт., 2016; Ногойбаева К.А. и соавт., 2020; Ющук Н.Д. и соавт., 2018; Natarajan Y. et al., 2017).

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается 300-350 миллионов носителей HBV-инфекции, из них около 3-х миллионов — в России (Тобокалова С.Т. и соавт., 2018; Шапиева Н.Т. и соавт., 2019). Число инфицированных вирусом гепатита С в мире составило около 71 миллиона человек, в том числе около 4-х миллионов — в России (Михайлов М.И. и соавт., 2018; Blach S. 2017). В общей структуре хронических вирусных гепатитов 80 % занимает хронический гепатит С (Ивашкин В.Т. и соавт., 2017), а HCV является этиологическим фактором 40 % случаев цирроза печени (Фазылов В.Х. 2013; Dooley J. et al., 2018). Кроме того, обращает на себя внимание, что среди регистрируемых больных ХГ С в Российской Федерации 50 % — это лица моложе 40 лет (Пименов Н.Н. и соавт., 2018; Покровский В.И. и соавт., 2018; Ющук Н.Д. и соавт., 2018). При этом следует отметить, что для данной патологии характерно преимущественно бессимптомное течение на ранних этапах развития, склонность к прогрессированию с развитием портальной гипертензии (Учайкин В.Ф. и соавт., 2014; Ивашкин В.Т. и соавт., 2017; Berzigotti A. et al., 2013; Xu W. et al., 2018; Allah S.K. et al., 2018), наблюдаемой, по данным ряда авторов, в среднем в 80 % случаев (Затевахин И.И. и соавт., 2015; Гарбузенко Д.В. 2017; Светова Э.В. и соавт., 2018; Garcia-Pagan J.C. et al., 2012; Kim M.Y. et al., 2014).

Имеется ряд исследований, свидетельствующих о нарушениях портально-печёночного кровотока, возникающих уже на ранних стадиях хронического патологического процесса в печени, которые часто предшествуют изменению функционального состояния органа (Сапронова Н.Г. 2014; Митьков В.В. 2019; Subramani P. et al., 2014; Khan A.A. et al., 2016). Однако до настоящего времени нет единого мнения об особенностях и прогностической значимости нарушений гепатопортального кровотока у больных хроническими гепатитами и циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, различной степени тяжести (Лызиков А.Н. и соавт., 2016; Тухбатуллин М.Г. 2016; Кашаева М.Д. и соавт., 2019; Bosch J. et al., 2015; Kim M.Y. et al., 2015; Afif A.M. et al., 2017; Berzigotti A. et al., 2018; Ravaioli F. et al., 2018). Доказано, что нарушения гепатопортальной гемодинамики запускают каскад вегетативных, нейрогуморальных и метаболических реакций, обуславливающих изменения центральной гемодинамики, что усугубляет расстройство внутрипечёночного кровотока, замыкая тем самым порочный круг. Достаточно хорошо изучены такие проявления портальной гипертензии, как асцит, варикозное расширение вен пищевода и желудка, гепатопульмональный синдром,

гепаторенальный синдром (Гарбузенко Д.В. 2017; Нагимуллин Р.Р. и соавт., 2018; Cosarderelioglu C. et al., 2016; Durand F. et al., 2016; Grilo-Bensusan I. et al., 2016; Angeli P. et al., 2018; Adebayo D. et al., 2019). Однако возникла необходимость с новых позиций взглянуть на портальную гипертензию, расширить представление о ней как о системном многоуровневом процессе, изменяющем не только течение хронических заболеваний печени, но и влияющем на другие органы и системы (Малиновская Ю.О. и соавт., 2016; Вьючкова Е.С. и соавт., 2017; Куликов В.Е. и соавт., 2017; Чистякова М.В. и соавт., 2017; Докучаева О.А. и соавт., 2018; Moller S. et al., 2019; Premkumar M. et al., 2019).

Несмотря на то что ХГ и ЦП вирусной этиологии относятся к заболеваниям, при которых патологический процесс не ограничивается только печенью, а характеризуется вовлечением различных органов и систем (Лопаткина Т.Н. и соавт., 2014; Пешкова С.В. и соавт., 2017; Радаева Е.В. 2018; Цветков В.В. и соавт., 2019; Mindikoglu A.L. 2018; Kuna L. et al., 2019; Pavicic Ivelja M. et al., 2019; Piekarska A. et al., 2019; Casoub P. 2019; Kowo M. et al., 2020), до настоящего времени практически отсутствуют работы, в которых обследование пациентов с этой патологией было бы комплексным и всесторонним.

В литературе, особенно отечественной, имеется небольшое количество работ, посвященных кардиоваскулярным осложнениям при ХГ и ЦП вирусной этиологии, и всего лишь единичные работы — особенностям морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы (Калачёва Т.П. и соавт., 2016; Солнышков С.К. и соавт., 2017; Родионова О.Н. и соавт., 2018; Чистякова М.В. и соавт., 2019; Ruiz-del-Arbol L. et al., 2015; Zardi E.M. et al., 2016; Wiese S. et al., 2017; Moller S. et al., 2019; Stundiene I. et al., 2019; Izzy M. et al., 2020; Yoon K.T. et al., 2020). При этом практически не изученным остаётся вопрос о структурно-функциональном состоянии камер сердца в зависимости от степени тяжести заболевания и выраженности портальной гипертензии. Исходя из того, что поражение сердца при ХГ и циррозах печени может длительное время оставаться бессимптомным (Родионова О.Н. и соавт., 2018; Wiese S. et al., 2014; Fede G. et al., 2015), ранняя диагностика дисфункции миокарда у больных ХДЗП вирусной этиологии может способствовать профилактике развития тяжёлых сердечно-сосудистых осложнений и увеличить выживаемость данной категории больных (Zardi E.M. et al., 2016; Moller S. et al., 2019; Scarpati G. et al., 2018; Sezgin B. et al., 2019).

Большинство исследований, в том числе отечественных, посвящено проблеме развития портосистемной энцефалопатии у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии и, прежде всего, при циррозах печени (Казакова О.Г. и соавт., 2017; Фишман Б.Б. и соавт., 2017; Келеджиева Э.В. и соавт., 2019; Vilstrup H. et al., 2014; Wijdicks E.F. 2016; Amodio P. 2018; Hadjihambi A. et al., 2018; Santos C.N. et al., 2020; Ali M.H. et al., 2020). Вместе с тем до настоящего времени отсутствуют сведения об особенностях мозгового кровотока, возможных причинах и механизмах, лежащих в основе развития нарушений церебральной гемодинамики у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии. Не разработаны оптимальные методы ранней диагностики данных нарушений, что значительно снижает эффективность лечения и вторичной профилактики осложнений у пациентов с данной патологией (Куликов В.Е. и соавт., 2017; Cacciatori A. et al., 2015; Oncel C. et al., 2016; Raafat

M.N. et al., 2016; Zhou Y. et al., 2016; Fishman B.B. et al., 2018; Macias-Rodriguez R.U. et al., 2018; Ponziani F.R. et al., 2019; Tapper E.B. et al., 2020; Amodio P. et al., 2021).

В целом ряде проспективных исследований была показана роль эндотелиальной дисфункции в качестве одного из важных патогенетических механизмов развития сердечно-сосудистых заболеваний и основы для развития кардиоваскулярных осложнений при различных патологических состояниях. Имеются сведения о нарушении функции эндотелия у больных ХГ и ЦП вирусной этиологии (Джуманова Р.Г. и соавт., 2014; Калачёва Т.П. и соавт., 2014; Сирчак Ю.С. 2016; Пестренин Л.Д. и соавт., 2017; Щёктова А.П. и соавт., 2018; Левитан Б.Н. и соавт., 2019; Грушко И.П. и соавт., 2020; Xu W. et al., 2018; Abrahamovych M. et al., 2019; Darmadi et al., 2020; Majeed H.J. et al., 2020; Pavicic Ivelja M. et al., 2021). Однако до настоящего времени остаётся неизученным вопрос, касающийся патогенетической зависимости гемодинамических нарушений при ХГ и ЦП вирусной этиологии от состояния эндотелиальной функции. Вместе с тем с практической точки зрения оценку эндотелиальной дисфункции как сосудистого звена патогенеза развития кардиоваскулярных осложнений при ХДЗП вирусной этиологии следует рассматривать в качестве одного из перспективных путей раннего прогнозирования их развития.

Остаётся до конца неизученным иммунопатогенез ХДЗП вирусной этиологии и участие иммунологических механизмов в развитии кардиоваскулярных осложнений. Имеются данные об активации цитокинового каскада при хронических гепатитах и циррозах печени, ассоциированных с HBV, HCV-инфекцией (Мироджов Г.К. и соавт., 2016; Ильясова Б.С. 2017; Пестренин Л.Д. и соавт., 2017; Фишман Б.Б. и соавт., 2017; Вебер В.Р. и соавт., 2018; Li H. et al., 2018; Tatarchuk O.M. et al., 2018; Adediji I.O. et al., 2019; Didenko V.I. et al., 2019; El-Emshaty H.M. et al., 2019; Feng X.X. et al., 2019). Известно, что гиперпродукция провоспалительных цитокинов вызывает повреждение печени и коррелирует с тяжестью течения цирроза печени (Левитан Б.Н. и соавт., 2017; Падучева С.В. и соавт., 2017; Пулатова С.Д. и соавт., 2017; Щёктова А.П. и соавт., 2019; Handa P. et al., 2014; Gines P. et al., 2018; Zhou C. et al., 2020). Однако недостаточно изучены вопросы, касающиеся роли цитокинов в активации патологического процесса в печени, нарушении гепатопортального кровотока (Фишман Б.Б. и соавт., 2015; Куликов В.Е. и соавт., 2018; Пулатова С.Д. и соавт., 2019; Azhari et al., 2018; Lange C.M. et al., 2018; Raihan R. et al., 2020). В последнее время также активно обсуждается роль провоспалительных цитокинов в патогенезе структурно-функциональной перестройки сердечно-сосудистой системы и развитии сердечной недостаточности независимо от её этиологии (Хазова Е.В. и соавт., 2017; Ayoub K.F. et al., 2017; Shirazi L.F. et al., 2017; Wiese S. et al., 2017; Moller S. et al., 2019; Barsukov A.V. et al., 2020; Babiker A. et al., 2020; Missiri A.M. et al., 2020; Tokmachev R.E. et al., 2021). В то же время представления о значении влияния иммунологических сдвигов на процесс ремоделирования левых отделов сердца, портального кровотока, церебральную гемодинамику характеризуются очевидной противоречивостью.

Таким образом, учитывая приведённые выше данные, можно сделать заключение о том, что целый ряд вопросов и положений, касающихся пациентов с хроническим

гепатитом и циррозом печени, ассоциированных с HBV, HCV-инфекцией, остаются недостаточно освещёнными, либо носят неоднозначный характер. Установить патогенетические механизмы, лежащие в основе кардиоваскулярных осложнений, оценить возможность прогнозирования их развития, обосновать персонализированные подходы к их профилактике, представляет большой научный и практический интерес и может способствовать оптимизации ведения пациентов с ХДЗП вирусной этиологии с целью улучшения их клинического состояния, качества жизни, прогноза, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

На основании комплексной оценки клинических характеристик, портальной гемодинамики, состояния органов-мишеней, спектра иммунологических нарушений разработать подходы к прогнозированию и профилактике кардиоваскулярных осложнений при хронических гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии.

Задачи исследования

1. Изучить изменения портальной гемодинамики у больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии различной степени тяжести.

2. Используя данные эхокардиографического исследования, установить особенности морфофункционального состояния левых отделов сердца и оценить сопряжённость показателей эхокардиографии с нарушениями портального кровотока у больных ХДЗП вирусной этиологии.

3. Охарактеризовать особенности церебральной гемодинамики на различных структурно-функциональных уровнях сосудистой системы головного мозга у больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии и определить влияние нарушений портального кровотока и ремоделирования левых камер сердца на состояние церебральной гемодинамики.

4. Оценить цитокиновый профиль Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии и определить значение влияния иммунологических сдвигов на процесс ремоделирования портального кровотока, левых отделов сердца и церебральной гемодинамики.

5. Определить различия в гемодинамических параметрах кровотока в плечевой артерии у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии с учётом функционального состояния эндотелия по данным пробы реактивной гиперемии.

6. Оценить патогенетическую значимость эндотелиальной дисфункции и иммунологических нарушений в ремоделировании портальной, церебральной гемодинамики и левых камер сердца при хронических вирусных заболеваниях печени.

7. На основании дискриминантного анализа разработать персонализированную модель риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии и обосновать дифференцированные подходы к их профилактике, исходя из клинического фенотипа.

Научная новизна исследования

Автором обоснована необходимость проведения комплексного клинико-инструментального обследования больных ХГ и ЦП вирусной этиологии с целью выявления характерных симптомокомплексов, позволяющих глубже охватить все аспекты патологического ремоделирования сердечно-сосудистой системы при данной патологии.

Комплексное ультразвуковое исследование сосудов печёчно-селезёночного бассейна позволило выявить особенности портального кровотока у больных ХГ и ЦП вирусной этиологии. Получены новые данные, свидетельствующие о том, что нарушения портальной гемодинамики наблюдаются уже на стадии хронического вирусного гепатита, они определяются активностью процесса, степенью выраженности фиброза. При вирусном ЦП классов А и В (по Child-Turcotte-Pugh) отмечено нарастание изменений показателей портального кровотока, при ЦП класса С имеет место изменение практически всех параметров гепатопортальной гемодинамики.

Получены приоритетные данные по оценке структурно-геометрической перестройки левых камер сердца у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии и определены основные его варианты, а также выявлены основные различия в морфофункциональном состоянии левых отделов сердца у пациентов с ХВГ и ВЦП. Новыми являются данные о наличии связи между нарушениями портального кровотока и структурно-функциональными изменениями левых камер сердца у больных ХГ и ЦП вирусной этиологии.

Впервые представлены данные комплексного ультразвукового исследования сосудистой системы головного мозга на пяти структурно-функциональных уровнях, что позволило получить приоритетные данные о состоянии артериального и венозного кровотоков, определяющих состояние церебральной гемодинамики у больных ХГ и ЦП вирусного генеза. Определено, что при ХВГ имеет место ремоделирование сосудистой стенки магистральных церебральных артерий, которое носит адаптивный характер и обеспечивает адекватные регуляторные реакции. У больных ВЦП наблюдается снижение кровоснабжения головного мозга, истощение функционального сосудистого резерва, нарушение механизмов ауторегуляции и развитие внутричерепной венозной дисциркуляции. Доказано, что у пациентов с ВЦП изменения церебральной гемодинамики связаны с нарушениями портального кровотока и с ремоделированием левых камер сердца. Выявлены изменения цитокинпродуцирующей активности Т-лимфоцитов периферической крови при ХВГ и вирусных ЦП, и установлена связь между иммунологическими сдвигами и ремоделированием левых отделов сердца, портального кровотока, а также изменениями церебральной гемодинамики у данной категории больных.

На основании ультразвукового дуплексного сканирования плечевой артерии с пробой постокклюзионной реактивной гиперемии дана оценка особенностей ремоделирования сосудистой стенки и состояния эндотелия у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией. Показано, что дилатирующий ответ эндотелия, полученный по данным пробы реактивной гиперемии, у пациентов с вирусными ЦП достоверно снижен по сравнению с таковым у больных хроническими вирусными гепатитами. Впервые представлены доказательства того, что

эндотелиальная дисфункция является одним из важных факторов, участвующих в формировании структурно-функциональных изменений левых камер сердца, нарушениях портальной и церебральной гемодинамики у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии.

С помощью дискриминантного анализа доказана возможность математического прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ХДЗП вирусной этиологии и выделения фенотипов с высоким, средним или незначительным риском развития кардиocereбральных осложнений при получении данных обследования, которое доступно как в условиях специализированного стационара, так и в амбулаторных условиях.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость работы заключается в расширении представлений о патогенетических особенностях кардиоваскулярных нарушений у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии, роли эндотелиальной дисфункции и воспаления в формировании сердечно-сосудистых осложнений и неблагоприятного течения ХДЗП.

Результаты исследования позволяют научно обосновать и рекомендовать новые подходы к комплексному обследованию пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии с использованием методов ультразвукового доплеровского исследования сосудистого русла с учётом функционального состояния эндотелия по данным пробы реактивной гиперемии, гепатопортальной, церебральной гемодинамики, структурно-функционального состояния левых камер сердца, а также иммунологического статуса пациентов. Выявлена взаимосвязь между состоянием портального, мозгового кровотока, сосудистого русла, функцией эндотелия, иммунологическими сдвигами и структурно-функциональными изменениями левых отделов сердца при HBV, HCV-ассоциированных хронических гепатитах и циррозах печени, что требует активного выявления данных нарушений для подбора медикаментозной терапии.

Представленные доказательства нарушений портальной, церебральной гемодинамики, эндотелиальной дисфункции периферических артерий, иммунологических нарушений и ремоделирования левых камер сердца у больных ХДЗП вирусной этиологии свидетельствуют о целесообразности дополнения имеющихся рекомендаций по диагностике и динамическому наблюдению данной категории больных в амбулаторных условиях.

Предложенное правило прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени, основанное на данных целого ряда показателей, характеризующих ведущие звенья патогенеза развития и прогрессирования кардиоваскулярных осложнений, и выделение фенотипов течения ХДЗП — «адаптивный», «дезадаптивный» и «воспалительно-деструктивный» — могут способствовать стратификации пациентов в группы риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Положения, выносимые на защиту

1. Нарушения портального кровотока выявляются уже на стадии хронического вирусного гепатита, они определяются активностью процесса, степенью выраженности фиброза. При вирусных циррозах печени классов А и В отмечается нарастание изменений показателей портальной гемодинамики, при циррозе класса С имеет место изменение практически всех параметров гепатопортального кровотока.

2. У пациентов с хроническими вирусными гепатитами в 35,2 % случаев формируются гипертрофические варианты ремоделирования ЛЖ, имеет место сферизация его камеры, увеличение объёмных показателей и гиперкинетический тип гемодинамики, что в сочетании с низкими значениями ИСИР и диастолической дисфункцией может свидетельствовать о напряжении механизмов адаптации внутрисердечной гемодинамики.

3. У пациентов с вирусными циррозами печени структурно-функциональная перестройка левых камер сердца протекает в 74 % случаев с формированием гипертрофических типов ремоделирования левого желудочка, с развитием миокардиальной недостаточности и диастолической дисфункции, в ряде случаев псевдонормального и рестриктивного её типов. У больных ХДЗП вирусной этиологии структурно-функциональные изменения левых камер сердца связаны с нарушениями портального кровотока.

4. При ХВГ имеет место ремоделирование сосудистой стенки магистральных церебральных артерий, которое носит адаптивный характер. У больных ВЦП наблюдается снижение кровоснабжения головного мозга, истощение функционального сосудистого резерва, нарушение механизмов ауторегуляции и развитие внутричерепной венозной дисциркуляции. У пациентов с ВЦП изменения церебральной гемодинамики связаны с нарушениями портального кровотока и с ремоделированием левых камер сердца.

5. В патогенезе ремоделирования сердца у больных ХДЗП вирусной этиологии играют роль механизмы воспаления, о чём свидетельствует наличие корреляционных связей между маркерами воспаления (СОЭ, СРБ), цитокинпродуцирующей активностью Т-лимфоцитов и основными структурно-функциональными показателями левых камер сердца. При вирусных циррозах печени изменения церебральной гемодинамики связаны с иммунологическими нарушениями.

6. Дилатирующий ответ эндотелия по данным пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией у пациентов с ВЦП достоверно снижен по сравнению с таковым у больных ХВГ. У лиц с ХДЗП вирусной этиологии и дисфункцией эндотелия формируются более выраженные нарушения портального кровотока, структурно-функциональные изменения левых камер сердца и нарушения церебральной гемодинамики, чем без неё.

7. Предложенная на основании полученных результатов исследования пациентов с ХДЗП вирусной этиологии расчётная персонализированная модель риска развития сердечно-сосудистых осложнений и обоснование формирования различных фенотипов позволяют прогнозировать ещё на доклиническом этапе развитие кардиоцеребральных осложнений и обосновать дифференцированные подходы к их профилактике.

Личный вклад автора в проведённое исследование

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии на всех этапах диссертационного исследования от постановки цели и задач исследования, определения методических подходов к их выполнению, комплексного клинического обследования пациентов, статистической обработки, интерпретации и анализа полученных результатов исследования до написания и оформления рукописи диссертации, представления результатов работы в научных публикациях и в виде докладов, а также внедрения результатов исследования в практическое здравоохранение.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на III Съезде специалистов ультразвуковой диагностики Уральского федерального округа (23-25 октября 2013 г., Екатеринбург); II Международной научно-практической конференции «Теоретические и практические аспекты развития научной мысли: медицинские, фармацевтические, биологические науки» (25 августа 2014 г., Москва); V Международной научно-практической конференции «Современные концепции научных исследований» (30 августа 2014 г., Москва); XX Российском конгрессе с международным участием «Гепатология сегодня» (30 марта-1 апреля 2015 г., Москва); XXI World congress on rehabilitation in medicine and immuno rehabilitation (26-29 апреля 2015 г., Сингапур); Международном конгрессе «Инновационные технологии в иммунологии и аллергологии» (17-18 ноября 2015 г., Москва); XXII Объединённой Российской гастроэнтерологической неделе с международным участием (3-5 октября 2016 г., Москва); VII Международном конгрессе «Кардиология на перекрёстке наук» совместно с XI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку (11-13 мая 2016 г., Нижний Новгород); I Международной (71 Всероссийской) научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (13-15 апреля 2016 г., Екатеринбург); XXIII Объединённой Российской гастроэнтерологической неделе с международным участием (9-11 октября 2017 г., Москва); XXV Объединённой Российской гастроэнтерологической неделе с международным участием (7-9 октября 2019 г., Москва); ежегодных научно-практических конференциях Екатеринбургского консультативно-диагностического центра.

Внедрение результатов исследования

Принципы комплексного эхокардиографического обследования, ультразвукового дуплексного сканирования плечевой артерии, сосудов печёчно-селезёночного бассейна, ультразвукового исследования сосудистой системы головного мозга, динамического наблюдения при ХДЗП вирусной этиологии внедрены в работу врачей-гастроэнтерологов, кардиологов и терапевтов ГБУЗ СО «ЦГКБ № 1», а также ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница № 24» г. Екатеринбург.

Результаты проведённого исследования используются в учебном процессе кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики, кафедры профилактической, семейной и эстетической медицины Уральского государственного медицинского университета. Разработаны методические рекомендации «Диагностика хронических диффузных заболеваний печени вирусной этиологии» (для гастроэнтерологов,

участковых терапевтов, врачей общей практики).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 84 научные работы, из них 29 публикаций — в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертационных исследований, 3 работы опубликованы в журналах, индексируемых в международных базах данных.

Объём и структура диссертации

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объёмом 428 страниц компьютерного текста и состоит из введения, семи глав, включая заключение, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа иллюстрирована 74 таблицами, 58 рисунками и 16 формулами. Список литературы содержит 598 публикаций, из них 295 — отечественных авторов и 303 — зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования

В исследование включены 294 пациента с ХДЗП вирусной этиологии, которые были разделены на две группы. Первую группу составили 148 пациентов с ХГ, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией (73 (49,3 %) мужчины и 75 (50,7 %) женщин), средний возраст — $37,53 \pm 1,92$ года. Во вторую клиническую группу вошли 146 пациентов с вирусными ЦП (HBV, HCV), 75 (51,4 %) мужчин и 71 (48,6 %) женщина, средний возраст — $44,23 \pm 1,56$ года. Контрольную группу составили 60 здоровых добровольцев, из них 29 мужчин (48,3 %) и 31 женщина (51,7 %), средний возраст — $37,03 \pm 2,02$ года.

В группе больных ХГ у 72 (48,6 %) человек определено HBV-инфицирование, HCV-инфекция зарегистрирована у 76 (51,4 %) пациентов. По данным серологических исследований крови и данным ПЦР, репликация HBV выявлена в 5 (6,9 %) случаях, HCV — в 13 (17,1 %) случаях. В группе пациентов с циррозами печени этиология заболевания была представлена следующим образом: хроническая HBV-инфекция имела место у 55 (37,7 %) больных, HCV-инфекция — у 91 (62,3 %) человека. Фаза репликации HBV установлена в 4 (7,3%) случаях, фаза репликации HCV — у 17 (18,7 %) пациентов.

Диагноз ХГ и ЦП устанавливали на основании клинико-anamnestической картины, результатов лабораторно-инструментальных методов исследования (согласно классификации хронических гепатитов, Лос-Анджелес, 1994, и циррозов печени по Child-Turcotte-Pugh). О сформировавшемся ЦП свидетельствовали выявление при обследовании портальной гипертензии (расширение ВВ более 13 мм и / или СВ более 8 мм), а также её осложнений (ВРВП, асцита), печёночной недостаточности (снижение уровня альбумина, ПТИ, повышение билирубина). Наличие вирусного ЦП подтверждено у 62 больных результатами чрескожной пункционной биопсии печени по Mengini, у 84 пациентов — при помощи эластометрии печени (F4 по Metavir).

Диагноз ХВГ был верифицирован выявлением серологических маркёров HBV, HCV-инфекции методом иммуноферментного анализа, результатами ПЦР-исследования;

функциональное состояние печени оценивали с помощью определения содержания в сыворотке крови ряда биохимических показателей, регламентированных стандартами ведения больных с заболеваниями печени; диагноз подтверждён морфологически и по данным эластометрии печени (по Metavir).

Критериями включения в исследование явились больные ХГ, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией; пациенты с вирусными ЦП с уточнением класса тяжести «А», «В», «С»; вирусная этиология ХГ и ЦП, подтверждённая выявлением сывороточных маркёров гепатитов В и С методом ИФА, а также ПЦР HBV DNA и HCV RNA.

Критерии исключения из исследования: ХГ и ЦП иной этиологии; наличие ВИЧ-инфекции; злокачественные и доброкачественные опухоли печени; артериальная гипертензия; ИБС; миелопролиферативные и гематологические заболевания; эндокринные нарушения (метаболический синдром, сахарный диабет, нарушение функции щитовидной железы); внепечёночная обструкция воротной вены; возраст старше 55 лет.

По данным биохимического исследования крови и пункционной биопсии печени ХГ минимальной активности установлен у 71 (47,97 %) пациента, ХГ умеренной активности — в 77 (52,03 %) случаях. Согласно данным эластометрии, фиброз печени не был выявлен (F0) у 26 (17,6 %) больных, фиброз печени F1 диагностирован у 40 (27 %) пациентов, F2 — у 53 (35,8 %) и F3 — у 29 (19,6 %) обследованных. Больные ВЦП были разделены на 3 подгруппы по степени тяжести (класс А, В, С), согласно классификации Child-Turcotte-Pugh. В подгруппу ВЦП класса А отнесено 59 (40,4 %) пациентов, класса В — 53 (36,3 %) и класса С — 34 (23,3 %) больных.

С целью изучения особенностей портального кровотока у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и импульсная доплерография (ИД) с цветным доплеровским картированием сосудов брюшной полости. Исследование выполнялось на ультразвуковом сканере «Vivid-7» (фирма GE, США) с использованием конвексного датчика с частотой 3,5 МГц по стандартной методике (Митьков В.В., 2019). Ультразвуковые свойства печени и селезёнки (контуры, размеры и структура) оценивались в реальном масштабе времени в В-режиме.

При ИД и цветном доплеровском картировании сосудов брюшной полости изучались воротная и селезёночная вены, чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия, общая печёночная и селезёночная артерии. Для визуализации диаметра сосудов спланхнического кровообращения: вен (ВВ, СВ) и артерий (ОПА, СА) датчик располагался перпендикулярно рёберной дуге и перемещался от мечевидного отростка до изображения ворот печени и в противоположном направлении до ворот селезёнки (Камалов Ю.Р. и соавт., 2010; Митьков В.В., 2019). В каждом сосуде измеряли диаметр (мм), определяли максимальную систолическую скорость кровотока (V_{max} , см/с), конечно-диастолическую скорость кровотока (V_{min} , см/с), усреднённую по времени среднюю скорость кровотока ($TAMX$, см/с), а также рассчитывали объёмную скорость кровотока (ОСК, мл/мин). Рассчитывали индекс скопления (СИ) как отношение площади

поперечного сечения воротной вены к максимальной линейной скорости кровотока в ВВ с учётом коэффициента 0,57 (Moll-Kaufmann C. et al., 1998). Для оценки кровотока в артериальных сосудах определяли пульсационный индекс (PI) и индекс резистентности (RI), которые отражают степень резистентности (сопротивление) току крови части сосудистого русла, лежащего дистальнее места исследования.

Для изучения особенностей гемодинамических параметров пациентам исследуемых групп было проведено углублённое эхокардиографическое исследование сердца. Программа трансторакального ЭхоКГ-исследования выполнялась на ультразвуковом аппарате «Vivid-7» (фирма GE, США) по стандартной методике, рекомендованной Американской ассоциацией эхокардиографии (ACE) (2006, 2015). Она включала в себя исследование в парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ на уровне створок митрального клапана, исследование из апикального доступа с получением четырёхкамерного и двухкамерного изображения сердца. Все полученные значения усреднялись по трём последовательным сердечным циклам для исключения влияния фаз дыхания. Для уменьшения индивидуальных различий при сравнении ряда показателей у различных пациентов проводилась коррекция к площади поверхности тела, которая определялась с учётом значений роста и веса пациентов по нормограмме Дюбуа.

Исследуемые эхокардиографические параметры были разделены на следующие группы: структурно-геометрические показатели, показатели систолической и диастолической функций. К структурно-геометрическим показателям относились следующие: конечно-диастолический размер ЛЖ (КДР, см); конечно-систолический размер ЛЖ (КСР, см); толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖПд, см); толщина задней стенки ЛЖ в диастолу (ТЗСЛЖд, см); индекс относительной толщины стенки ЛЖ (ИОТ = $2 \times \text{ТЗСЛЖ} / \text{КДР}$); индекс сферичности левого предсердия (ИСЛП, усл. ед.) (ИСЛП = поперечный размер ЛП / продольный размер ЛП); индекс сферичности ЛЖ в диастолу (ИСЛЖд., усл. ед.) (ИСЛЖ диаст. = поперечный размер ЛЖ в диастолу / продольный размер ЛЖ в диастолу); масса миокарда ЛЖ ($\text{ММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times [(\text{ТМЖПд} + \text{ТЗСЛЖд} + \text{КДР})^3 - (\text{КДР})^3]) + 0,6$ грамм. Для стандартизации ММЛЖ относили к величине площади поверхности тела больного, полученную величину обозначали как индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ, г/м²). За нормальные значения принимались цифры не более 95 г/м² для женщин и не более 115 г/м² для мужчин (Рыбакова М.К. и соавт., 2016). При определении типов ремоделирования ЛЖ использовали классификацию Ganau A. (1992). У пациентов с нормальными значениями показателя ИММЛЖ они определялись следующим образом: нормальная геометрия ЛЖ — при ИОТ $\leq 0,42$; концентрическое ремоделирование ЛЖ — при ИОТ $> 0,42$. У больных с превышающим нормальные значением показателя ИММЛЖ проводилось распределение на концентрический и эксцентрический типы гипертрофии миокарда ЛЖ. Если значение ИОТ превышало 0,42, то пациента относили к концентрическому типу гипертрофии миокарда ЛЖ (КТ ГМЛЖ), если значение ИОТ было менее 0,42 — к эксцентрическому типу гипертрофии ЛЖ (ЭТ ГМЛЖ).

Систолическую функцию миокарда ЛЖ оценивали по следующим показателям: конечно-диастолический объём ЛЖ, индексированный к площади тела (КДОи, мл/м²); конечно-систолический объём ЛЖ, индексированный к площади тела (КСОи, мл/м²);

фракция выброса ЛЖ в систолу (ФВ, %); фракция сократимости ЛЖ (ФС, %); ударный объём, индексированный к площади тела (УОи, мл/м²); конечно-систолический миокардиальный стресс (КСМС, дин/см²), характеризующий силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ, который рассчитывался по методу R. Devereux: $КСМС = \{0,98 \times (0,334 \times КСР \times САД) / ТЗСЛЖ_{сист.} \times (1 + ТЗСЛЖ_{сист.} / КСР) - 2\} \times 10$; интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР, усл. ед.): $ИСИР = ФВ / ИСЛЖ_{диаст.}$ По прямому аортальному потоку рассчитывались следующие показатели, характеризующие сократительную функцию ЛЖ: пиковая скорость аортального потока (Ао пик. скор., м/с); интеграл пиковой скорости аортального потока (Ао инт. потока, м); время ускорения аортального потока (Ао вр. ускор., мс); пиковый градиент аортального потока (Ао пик. градиент, мм рт. ст.).

Для оценки диастолического наполнения ЛЖ регистрировался трансмитральный поток в режиме импульсного доплера из верхушечной четырёхкамерной позиции. Рассматривались показатели активной релаксации (АР) и жёсткости ЛЖ. Фаза АР оценивалась по следующим показателям: пиковая скорость ранне-диастолического наполнения ЛЖ (скорость E, м/с); интеграл пиковой скорости ранне-диастолического наполнения ЛЖ (интеграл E, м); отношение интеграла ранне-диастолического наполнения ЛЖ к общему интегралу трансмитрального потока (интеграл E/общий интеграл потока, усл. ед.); время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИР, мс). К показателям жёсткости ЛЖ относили следующие: пиковая скорость поздне-диастолического наполнения ЛЖ (скорость A, м/с); интеграл пиковой скорости поздне-диастолического наполнения ЛЖ (интеграл A, м); отношение интеграла поздне-диастолического наполнения ЛЖ к интегралу ранне-диастолического наполнения ЛЖ (интеграл A/интеграл E, усл. ед.); отношение интеграла поздне-диастолического наполнения ЛЖ к общему интегралу трансмитрального потока (интеграл A / общий интеграл потока, усл. ед.); время замедления пика E (мс); конечно-диастолическое давление в полости ЛЖ (КДД, мм рт. ст.) рассчитывали по уравнению Stork T.K. et al. (1989): $КДД = 1,06 + 15,15 \times \text{интеграл A} / \text{интеграл E}$; конечно-диастолическое напряжение стенки ЛЖ (КДНС, дин/см²) определяли по уравнению Лапласа (Esler M., 1998): $КДНС = КДД \times КДР / 4 \times ТЗСЛЖ_{диаст.}$

Исследование церебральной гемодинамики проводили ультразвуковым методом с использованием алгоритма комплексного ультразвукового исследования сосудистой системы головного мозга, предложенного Никитиным Ю.М. (2007). На основании концепции построения сосудистой системы головного мозга на пяти структурно-функциональных уровнях проведён анализ церебрального артериального и венозного кровотока. К первому структурно-функциональному уровню отнесены магистральные артерии головы, ко второму — интрацеребральные артерии, к четвёртому структурно-функциональному уровню — венозная система головного мозга (вены Розенталя и прямой синус), пятому уровню — яремные и позвоночные вены. Для исследования сосудов третьего уровня — микроциркуляторного русла — оценивали цереброваскулярный резерв (ЦВР). ЦВР или гемодинамический резерв мозга определяется уровнем реактивности мозговых сосудов. Для определения состояния цереброваскулярной реактивности выполнялся тест с нитроглицерином, заключающийся в оценке показателей пиковой систолической скорости

кровотока (PSV) в обеих СМА до и через 5 минут после сублингвального приёма 0,25 мг нитроглицерина. Индекс цереброваскулярной реактивности (ИЦР) рассчитывали как отношение значений PSV после пробы к исходным показателям. Оценивали структурное состояние сосудов: диаметры общей и внутренней сонных артерий, позвоночных артерий и вен, внутренних яремных вен, толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ТКИМ, мм), а также индекс жёсткости ОСА ($ИЖ = \log(САД/ДАД)/(\Delta d/d)$, где d – диаметр артерии). Исследовали следующие скоростные показатели: максимальную систолическую скорость кровотока (V_{max} , см/с); конечную диастолическую скорость (V_{min} , см/с); усреднённую по времени среднюю скорость кровотока (ТАМХ, см/с); объёмную скорость кровотока (ОСК, мл/мин); параметры кровотока, отражающие степень резистентности (сопротивление) току крови сосудистого русла: пульсационный индекс Гослинга (PI, усл. ед.) и индекс резистентности Пурсело (RI, усл. ед.). Для интегральной оценки церебральной перфузии ультразвуковым методом использовались следующие показатели: церебральное перфузионное давление (ЦПД) = $V_0 / (V_0 - EDV) \times (АД_{ср} - ДАД)$, где EDV — конечно-диастолическая скорость кровотока, V_0 — исходная усреднённая по времени скорость кровотока, АД_{ср} — среднее артериальное давление ($АД_{ср} = (САД - ДАД) / 3 + ДАД$), САД — систолическое АД, ДАД — диастолическое АД; показатель гидродинамического сопротивления (ГДС) = $АД_{ср} / V_0$; индекс церебрального кровотока (ИЦК) = ЦПД / ГДС; показатель внутричерепного давления (ВЧД, индекс Клингельхофера) = $RI \times АД_{ср} / V_0$, где RI — резистивный индекс Пурсело средней мозговой артерии.

Для изучения особенностей ремоделирования сосудистого русла и оценки функции эндотелия периферических артерий при ХДЗП вирусной этиологии выполняли дуплексное сканирование плечевой артерии с тестом эндотелийзависимой вазодилатации по методике, предложенной D.S. Celermajer (1992) в модификации О.В. Ивановой (1997). Исследование проводилось на ультразвуковом аппарате «Vivid-7» (GE, США) линейным датчиком с частотой 7,5 МГц. Определялся базальный диаметр сосуда как расстояние между проксимальным и дистальным по отношению к датчику сигналом. Стимулом, вызывающим реактивную гиперемию в плечевой артерии, являлась 5-минутная компрессия сосуда, достигавшаяся нагнетанием в манжету давления, на 50 мм рт. ст. превышающего систолическое АД, измеренное до начала проведения теста. После быстрого снижения давления в манжете в изучаемом сегменте артерии проводились измерения диаметра на 1-й и 5-й минутах после реперфузии в фазу диастолы. Реакция на усиление кровотока рассчитывалась как разница диаметров на фоне реактивной гиперемии и исходного. Нормальной реакцией считалась дилатация артерии на фоне реактивной гиперемии более чем на 10 % от исходного диаметра, меньшее её значение или вазоконстрикция считались патологическими и свидетельствовали о снижении вазомоторной функции эндотелия. Определяли толщину комплекса интима-медиа (ТКИМ, мм) плечевой артерии, конечную диастолическую скорость кровотока (EDV, см/с) и пульсационный индекс (PI, усл. ед.).

Для стандартизации результатов пробы вычисляли показатель напряжения сдвига на эндотелии (τ), который позволяет учитывать выраженность дилататорной реакции в зависимости от силы гемодинамического удара. $\tau = 4 \times \eta \times V/d$, где η — вязкость крови (в

среднем 0,05 Пз), V — максимальная скорость кровотока, d — диаметр артерии. По этой же формуле рассчитывали исходное напряжение сдвига τ_0 и напряжение сдвига при проведении пробы τ_1 . Изучали эндотелийнезависимую вазодилатацию в пробе с нитроглицерином. После возвращения диаметра артерии к исходному (через 7-10 минут) пациент сублингвально получал нитроглицерин в дозе 0,4 мг. Реакцию на нитроглицерин рассчитывали как разницу диаметров на 1-й и 5-й минутах после приёма препарата, выраженную в процентах. Нормальной реакцией считали дилатацию артерии на фоне приёма препарата более чем на 10 % от исходного диаметра, меньшее её значение считали патологическим, свидетельствующим о снижении эндотелийнезависимой вазодилатации. Количественное определение эндотелина-1 в плазме крови проводили методом ИФА на анализаторе StatFax (США) с использованием наборов Biomedica Gruppe (США) группы компаний ВСМ ЗАО «БиоХимМак».

Параметры общего анализа крови определяли с помощью гематологического анализатора Cobas Micros 60 («АВХ», Швейцария). Определение содержания основных субпопуляций лимфоцитов осуществляли путём иммунофенотипирования с использованием моноклональных антител CD3-FITC / CD19-PE, CD3-FITC / CD4-PE, CD3-FITC / CD8-PE, CD3-FITC / CD16 + 56-PE («Ю Test», США) методом проточной цитофлюориметрии на цитометре FACSCanto II («Becton Dickinson», США). Для оценки внутриклеточного синтеза цитокинов мононуклеары периферической крови получали путём выделения на градиенте плотности фиколл-верографина (1,077 г/см³). Спонтанную продукцию IL-2, IL-4, IFN- γ и TNF- α CD3⁺ лимфоцитами оценивали по истечении 4-х часов инкубации в присутствии брэфельдина А (10 μ g/ml, «Sigma», Франция) при 37 °С, в атмосфере 5 % CO₂. В качестве активатора для стимуляции внутриклеточного синтеза использовали форболмеристат ацетат (50 ng/ml, «Sigma») в комбинации с иономицином (1 μ g/ml, «Sigma»). СРБ определяли полуколичественным методом с использованием латексных тест-систем («Human», Германия).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ «Excel 2010» («Microsoft», США) и «Statistica 6.1» («StatSoft», США). Данные представлены в виде средних арифметических величин и ошибки средней арифметической ($M \pm m$). При помощи теста Колмогорова-Смирнова установлено отсутствие достоверных отличий распределения от нормального. Это позволило использовать для определения достоверности различий t-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Для выявления взаимосвязей между переменными вычислялся коэффициент парной корреляции Пирсона, характеризующий степень линейной взаимосвязи между переменными в выборке. Оценка значимости различий долей (%) производилась с использованием точного критерия Фишера. Для построения математической модели применён дискриминантный анализ с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS 22. Для оценки качества полученной прогностической модели проведён ROC-анализ. Точность полученных правил оценивалась методом скользящего экзамена, входящего в состав программы дискриминантного анализа. Для выделения фенотипов (кластеров) у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии использовался кластерный анализ методом k-средних.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показателей портального кровотока у больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

При ультразвуковом дуплексном сканировании сосудов печёночно-селезёночного бассейна у больных ХВГ выявлены гемодинамические нарушения (таблицы 1, 2). Отмечено достоверное увеличение диаметров воротной и селезёночной вен в сравнении с контролем, снижение максимальной и усреднённой по времени средней скоростей кровотока по селезёночной вене на фоне увеличения площади селезёнки, а также увеличение объёмного кровотока по селезёночной артерии. При ХВГ зарегистрировано статистически значимое снижение ОСК по общей печёночной артерии в сравнении с контролем при одновременном увеличении пульсационного и резистивного индексов по ней. Это, возможно, связано с повышением внутрипечёночного сопротивления за счёт воспалительной инфильтрации, склероза портальных и перипортальных полей с распространением воспалительных и фиброзных изменений на внутридольковую строму, а также вследствие пролиферации звёздчатых ретикулоэндотелиоцитов, возможной медиаторной активностью этих клеток, продуцирующих вазоактивные вещества (простогландины, брадикинин, серотонин и др.).

Таблица 1 — Показатели кровотока в венах воротной системы у больных хроническими вирусными гепатитами

Показатель	Группа контроля n=60 (1)	Больные ХВГ n=148 (2)	P 1-2
Диаметр ВВ, мм	9,58±0,34	12,06±0,37	p<0,001
Vmax ВВ, см/с	24,14±1,06	23,96±1,31	p=0,915
Vmin ВВ, см/с	16,02±0,65	14,25±0,54	p=0,037
TAMX ВВ, см/с	20,08±1,10	19,30±1,43	P=0,666
ОСК ВВ, мл/мин	920,51±20,74	917,37±20,55	p=0,914
Диаметр СВ, мм	6,35±0,26	7,24±0,29	p=0,023
Vmax СВ, см/с	21,30±1,02	18,20±0,68	p=0,012
Vmin СВ, см/с	14,77±0,62	14,34±0,70	p=0,646
TAMX СВ, см/с	18,05±0,75	15,53±0,61	p=0,01
ОСК СВ, мл/мин	425,24±13,35	440,32±13,23	p=0,423

Повышение сопротивления в портальной системе компенсируется частично за счёт увеличения просвета венозных стволов и увеличения притока по селезёночным сосудам. Изменения гепатопортального кровотока у пациентов с ХВГ могут быть обусловлены функциональным компонентом портальной гипертензии, который определяется сосудистым тонусом, регуляцией кровотока в печени, и в целом носят компенсаторный характер. Следует отметить, что в группе больных ХВГ умеренной активности объёмный кровоток по селезёночной артерии был статистически значимо выше, чем при ХВГ минимальной активности ($874,96 \pm 19,03$ мл/мин и $821,02 \pm 18,1$ мл/мин соответственно; $p=0,042$). У пациентов с ХВГ с выраженным фиброзом печени TAMX по СА составила $57,82 \pm 1,15$ см/с, тогда как при ХВГ с минимальным фиброзом — $54,13 \pm 1,22$ см/с; $p = 0,031$.

Таблица 2 — Показатели кровотока в спланхнических артериях у больных хроническими вирусными гепатитами

Показатель	Группа контроля n=60 (1)	Больные ХВГ n=148 (2)	P 1-2
Диаметр ОПА, мм	5,30±0,10	5,25±0,16	p=0,791
Vmax ОПА, см/с	92,33±3,02	89,13±3,27	p=0,473
Vmin ОПА, см/с	26,07±1,35	25,20±1,50	p=0,667
TAMX ОПА, см/с	59,16±2,34	57,89±2,06	p=0,684
ОСК ОПА, мл/мин	579,48±14,7	489,92±14,94	p<0,001
PI ОПА, усл. ед.	1,36±0,09	1,81±0,10	p<0,001
RI ОПА, усл. ед.	0,72±0,01	0,77±0,02	p=0,026
Диаметр СА, мм	5,61±0,11	5,65±0,18	p=0,85
Vmax СА, см/с	77,14±1,35	81,98±2,01	p=0,047
Vmin СА, см/с	31,35±1,10	30,27±1,28	p=0,523
TAMX СА, см/с	48,70±1,56	56,07±1,64	p=0,001
ОСК СА, мл/мин	769,46±18,1	848,72±19,05	p=0,003
PI СА, усл. ед.	1,05±0,04	1,06±0,03	p=0,842
RI СА, усл. ед.	0,61±0,02	0,62±0,03	p=0,782

У пациентов с вирусными ЦП класса А отмечена перестройка гепатопортальной гемодинамики в виде расширения стволов воротной и селезеночной вен, сопровождаемого снижением максимальной, минимальной скоростей кровотока и TAMX по ВВ и СВ, что может свидетельствовать о снижении эластичности сосудистой стенки вследствие повышения содержания коллагеновых волокон в интиме и медиальном слое сосудистой стенки, гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток (таблица 3).

Таблица 3 — Показатели кровотока в венах воротной системы у больных вирусными циррозами печени классов А, В, С (по Child-Turcotte-Pugh)

Показатель	Группа контроля n=60 (1)	ВЦП класс А n=59 (2)	ВЦП класс В n=53 (3)	ВЦП класс С n=34 (4)	p	p
Диаметр ВВ, мм	9,58±0,34	13,38±0,30	13,55±0,39	13,70±0,37	P1,2<0,001 P1,3<0,001 P1,4<0,001	P2,3=0,73 P2,4=0,503 P3,4=0,781
Vmax ВВ, см/с	24,14±1,06	17,68±0,76	17,28±0,89	16,90±0,74	P1,2<0,001 P1,3<0,001 P1,4<0,001	P2,3=0,733 P2,4=0,743 P3,4=0,464
Vmin ВВ, см/с	16,02±0,65	13,01±0,30	13,05±0,27	12,84±0,31	P1,2<0,001 P1,3<0,001 P1,4<0,001	P2,3=0,921 P2,4=0,694 P3,4=0,611
TAMX ВВ, см/с	20,08±1,10	15,32±0,67	15,17±0,78	14,86±0,54	P1,2<0,001 P1,3<0,001 P1,4<0,001	P2,3=0,884 P2,4=0,594 P3,4=0,745
ОСК ВВ, мл/мин	920,51±20,74	958,4±21,24	964,1±21,76	967,2±21,71	P1,2=0,204 P1,3=0,15 P1,4=0,123	P2,3=0,852 P2,4=0,773 P3,4=0,92
Диаметр СВ, мм	6,35±0,26	9,04±0,32	9,11±0,35	10,35±0,3	P1,2<0,001 P1,3<0,001 P1,4<0,001	P2,3=0,883 P2,4=0,004 P3,4=0,009
Vmax СВ, см/с	21,30±1,02	15,10±0,52	14,97±0,69	14,84±0,65	P1,2<0,001 P1,3<0,001 P1,4<0,001	P2,3=0,881 P2,4=0,755 P3,4=0,891
Vmin СВ, см/с	14,77±0,62	12,57±0,38	12,40±0,36	12,42±0,33	P1,2=0,003 P1,3=0,001 P1,4=0,001	P2,3=0,746 P2,4=0,766 P3,4=0,967
TAMX СВ, см/с	18,05±0,75	13,72±0,50	13,68±0,45	13,66±0,51	P1,2<0,001 P1,3<0,001 P1,4<0,001	P2,3=0,953 P2,4=0,933 P3,4=0,977
ОСК СВ, мл/мин	425,24±13,35	506,23±14,78	519,27±14,94	576,3±15,7	P1,2<0,001 P1,3<0,001 P1,4<0,001	P2,3=0,536 P2,4=0,002 P3,4=0,01

При ВЦП класса А установлено достоверное увеличение диаметра ОПА, в сравнении с контролем, и повышение объёмного кровотока по селезёночным сосудам (таблица 4). На данной стадии заболевания выявлено существенное повышение роли селезёночного кровотока в портальном кровообращении, характеризующееся увеличением артериального притока к селезёнке и, вероятно, компенсаторным нарастанием притока крови в портальную систему по селезёночной вене при увеличении её диаметра.

У пациентов с ВЦП класса В отмечено достоверное увеличение, по сравнению с контролем, диаметров воротной и селезёночной вен, снижение линейных скоростей кровотока по ВВ и СВ (таблица 3). На данной стадии заболевания отмечено вовлечение артериального звена циркуляции с формированием гиперкинетического типа: увеличение линейных и объёмной скоростей кровотока по чревному стволу, ОПА и селезёночной артерии. При ВЦП Child В наблюдалось статистически значимое увеличение ТАМХ по верхней брыжеечной артерии, по сравнению с контролем, при достоверном снижении индексов сопротивления по ней (таблица 4). Такие преобразования кровотока обеспечивают наибольший приток крови во внутриорганные сосуды из центрального русла.

Таблица 4 — Показатели кровотока в спланхнических артериях у больных вирусными циррозами печени классов А, В, С (по Child-Turcotte-Pugh)

Показатель	Группа контроля n=60 (1)	ВЦП класс А n=59 (2)	ВЦП класс В n=53 (3)	ВЦП класс С n=34 (4)	p	p
Диаметр ОПА, мм	5,30±0,10	5,86±0,12	6,13±0,06	6,14±0,07	P1,2<0,001 P1,3<0,001 P1,4<0,001	P2,3=0,047 P2,4=0,047 P3,4=0,914
Vmax ОПА, см/с	92,33±3,02	99,97±2,32	106,78±2,51	107,86±2,6	P1,2=0,047 P1,3<0,001 P1,4<0,001	P2,3=0,049 P2,4=0,026 P3,4=0,766
Vmin ОПА, см/с	26,07±1,35	31,20±1,39	36,24±1,54	37,35±1,36	P1,2=0,009 P1,3<0,001 P1,4<0,001	P2,3=0,017 P2,4=0,002 P3,4=0,59
ТАМХ ОПА, см/с	59,16±2,34	65,53±2,11	71,79±2,25	72,44±2,32	P1,2=0,046 P1,3<0,001 P1,4<0,001	P2,3=0,045 P2,4=0,03 P3,4=0,611
ОСК ОПА, мл/мин	579,48±14,7	580,6±14,58	640,7±15,6	650,45±15,7	P1,2=0,957 P1,3=0,005 P1,4=0,001	P2,3=0,006 P2,4=0,002 P3,4=0,66
PI ОПА, усл. ед.	1,36±0,09	1,41±0,08	1,55±0,03	1,56±0,04	P1,2=0,679 P1,3=0,048 P1,4=0,045	P2,3=0,10 P2,4=0,097 P3,4=0,922
RI ОПА, усл. ед.	0,72±0,01	0,725±0,01	0,76±0,009	0,78±0,02	P1,2=0,724 P1,3=0,004 P1,4=0,009	P2,3=0,011 P2,4=0,016 P3,4=0,364
Диаметр СА, мм	5,61±0,11	6,38±0,15	6,73±0,09	6,79±0,04	P1,2<0,001 P1,3<0,001 P1,4<0,001	P2,3=0,048 P2,4=0,01 P3,4=0,544
Vmax СА, см/с	77,14±1,35	87,79±2,10	93,85±2,06	94,87±2,81	P1,2<0,001 P1,3<0,001 P1,4<0,001	P2,3=0,042 P2,4=0,047 P3,4=0,77
Vmin СА, см/с	31,35±1,10	34,85±1,23	39,54±1,34	39,62±1,46	P1,2=0,036 P1,3<0,001 P1,4<0,001	P2,3=0,011 P2,4=0,014 P3,4=0,968
ТАМХ СА, см/с	48,70±1,56	60,67±1,30	65,28±1,32	65,73±2,03	P1,2<0,001 P1,3<0,001 P1,4<0,001	P2,3=0,014 P2,4=0,039 P3,4=0,853
ОСК СА, мл/мин	769,46±18,1	902,8±19,1	957,6±19,17	1012,9±19,5	P1,2<0,001 P1,3<0,001 P1,4<0,001	P2,3=0,045 P2,4<0,001 P3,4=0,046

PI СА, усл. ед.	1,05±0,04	1,07±0,06	1,18±0,05	1,19±0,05	P1,2=0,782 P1,3=0,045 P1,4=0,031	P2,3=0,162 P2,4=0,128 P3,4=0,888
RI СА, усл. ед.	0,61±0,02	0,63±0,02	0,69±0,01	0,72±0,01	P1,2=0,489 P1,3<0,001 P1,4<0,001	P2,3=0,008 P2,4<0,001 P3,4=0,037
Диаметр ЧС, мм	6,70±0,11	6,92±0,06	7,08±0,05	7,24±0,06	P1,2=0,082 P1,3=0,002 P1,4<0,001	P2,3=0,043 P2,4<0,001 P3,4=0,044
Vmax ЧС, см/с	128,53±2,47	132,9±1,86	140,15±2,3	141,33±2,57	P1,2=0,160 P1,3<0,001 P1,4<0,001	P2,3=0,016 P2,4=0,009 P3,4=0,733
Vmin ЧС, см/с	42,33±1,40	44,85±1,02	49,17±1,58	50,16±1,72	P1,2=0,148 P1,3=0,002 P1,4<0,001	P2,3=0,024 P2,4=0,009 P3,4=0,673
ТАМХ ЧС, см/с	85,46±2,13	89,90±1,61	96,81±2,10	97,03±2,34	P1,2=0,099 P1,3<0,001 P1,4<0,001	P2,3=0,01 P2,4=0,014 P3,4=0,944
ОСК ЧС, мл/мин	1225,6±21,3	1256,9±21,0	1319,4±21,5	1382,8±21,4	P1,2=0,298 P1,3=0,002 P1,4<0,001	P2,3=0,04 P2,4<0,001 P3,4=0,04
PI ЧС, усл. ед.	1,29±0,03	1,28±0,06	1,26±0,08	1,42±0,03	P1,2=0,882 P1,3=0,726 P1,4=0,003	P2,3=0,842 P2,4=0,04 P3,4=0,065
RI ЧС, усл. ед.	0,67±0,02	0,66±0,04	0,62±0,01	0,75±0,01	P1,2=0,823 P1,3=0,027 P1,4<0,001	P2,3=0,334 P2,4=0,032 P3,4<0,001
Диаметр ВБА, мм	6,65±0,10	6,89±0,06	7,15±0,11	7,19±0,12	P1,2=0,042 P1,3=0,001 P1,4<0,001	P2,3=0,04 P2,4=0,028 P3,4=0,807
ТАМХ ВБА, см/с	58,13±2,23	56,76±2,51	67,43±2,1	68,10±2,45	P1,2=0,684 P1,3=0,003 P1,4=0,003	P2,3=0,001 P2,4=0,002 P3,4=0,836
PI ВБА, усл. ед.	3,49±0,10	2,86±0,08	2,48±0,09	2,47±0,09	P1,2<0,001 P1,3<0,001 P1,4<0,001	P2,3=0,002 P2,4=0,002 P3,4=0,938
RI ВБА, усл. ед.	0,93±0,02	0,89±0,01	0,86±0,01	0,84±0,02	P1,2=0,076 P1,3=0,002 P1,4=0,002	P2,3=0,036 P2,4=0,028 P3,4=0,374

При вирусных ЦП класса С, в сравнении с контролем, изменялись все показатели портального кровотока с ремоделированием органной гемодинамики, формированием декомпенсации кровообращения печени (таблицы 3, 4).

Особенности структурно-функционального состояния левых отделов сердца у больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

При анализе состояния морфофункциональных показателей левых камер сердца у пациентов с ХВГ и вирусными ЦП имело место изменение формы левого предсердия и ЛЖ — стремление последних к переходу от физиологической эллипсоидной модели в сторону сферической, о чём свидетельствовал достоверный рост, в сравнении с контролем, ИСЛП и ИСЛЖ, при этом в большей степени у больных ВЦП (таблица 5). Изменение сферичности, увеличение ИММЛЖ и значений индекса относительной толщины ЛЖ у пациентов клинических групп, в сравнении с контролем, сопровождалось достоверным ростом значений диаметра ЛЖ в диастолу, при этом в большей степени у лиц с ВЦП.

В результате исследования частоты формирования различных вариантов структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца в изучаемых клинических группах установлено, что в группе пациентов с ВЦП ремоделирование с развитием ГМЛЖ имело место в 74 % случаев, при этом в 49,3 % случаев — с формированием эксцентрического типа ГМЛЖ (рисунок 1). У больных ХВГ наблюдалась явная тенденция к сохранению нормальной геометрии левых камер сердца и более редкому формированию гипертрофических вариантов ремоделирования ЛЖ (в 35,2 % случаев).



Рисунок 1 — Типы структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

Таблица 5 — Основные параметры морфофункционального состояния левых отделов сердца у больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

Показатель	Группа контроля n=60 (1)	ХВГ n=148 (2)	ВЦП n=146 (3)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
ИСЛП, усл. ед.	0,63±0,02	0,68±0,01	0,71±0,01	p=0,026	p<0,001	p=0,035
ИСЛЖ, усл. ед.	0,58±0,02	0,66±0,03	0,73±0,015	p=0,028	p<0,001	p=0,038
ИММЛЖ, г/м ²	79,35±4,12	115,04±3,02	123,98±3,23	p<0,001	p<0,001	p=0,044
ИОТ ЛЖ, усл. ед.	0,38±0,01	0,40±0,03	0,41±0,01	p=0,527	p=0,035	p=0,752
КДР, см	4,58±0,04	4,80±0,05	4,98±0,06	p<0,001	p<0,001	p=0,022
КДОи, мл/м ²	48,11±1,42	58,16±2,02	67,24±2,17	p<0,001	p<0,001	p=0,002
КСОи, мл/м ²	16,40±0,66	16,52±0,60	18,39±0,71	p=0,893	p=0,041	p=0,045
ФС, %	36,05±0,52	39,69±0,61	38,11±0,50	p<0,001	p=0,005	p=0,046
ФВ, %	69,14±0,58	71,12±0,71	68,23±1,22	p=0,032	p=0,501	p=0,042
УОи, мл/м ²	32,07±0,89	36,28±1,24	39,67±1,12	p=0,006	p<0,001	p=0,043
Ао вр. уск., мс	108,97±2,14	100,12±2,25	93,02±2,17	p=0,005	p<0,001	p=0,024
КСМС, дин/см ²	73,89±3,56	75,25±3,11	86,78±3,16	p=0,774	p=0,007	p=0,0098
ИСИР, усл. ед.	115,38±1,46	107,40±2,18	101,23±2,04	p=0,003	p<0,001	p=0,039
Инт. А/инт. Е, у.ед.	0,65±0,02	0,76±0,04	0,90±0,05	p=0,015	p<0,001	p=0,029
ВИР, мс	66,43±1,36	85,62±1,22	89,84±1,10	p<0,001	p<0,001	p=0,011
Вр. замедл. Е, мс	180,35±3,72	151,68±4,10	140,25±3,13	p<0,001	p<0,001	p=0,027
КДД, мм рт.ст.	10,43±1,08	13,97±1,34	17,88±1,36	p=0,041	p<0,001	p=0,04
КДНС, дин/см ²	12,26±1,10	16,41±1,23	19,93±1,20	p=0,013	p<0,001	p=0,041

Частое развитие эксцентрического типа ГМЛЖ при ВЦП может быть связано с увеличением концентрации ренина в плазме крови, повышением уровня ангиотензина I и II, альдостерона, что ведёт к увеличению канальцевой реабсорбции ионов натрия и повышению содержания внеклеточной жидкости. Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при ВЦП происходит вследствие прогрессирующей спланхической артериальной вазодилатации. Это, в свою очередь, приводит к повышению ОЦК и перегрузке объёмом за счёт увеличения преднагрузки, в результате чего происходит дилатация полости ЛЖ и рост объёмных показателей. При дилатации ЛЖ вследствие перегрузки объёмом усиливается синтез новых саркомеров, что приводит к элонгации миоцитов, которые располагаются последовательно относительно старых саркомеров и, как следствие, формируется эксцентрическая ГМЛЖ. У пациентов с ВЦП при перегрузке объёмом на фоне увеличения преднагрузки развивается дилатация левого желудочка, которая преобладает над увеличением его стенки.

При анализе характеристик систолической функции левого желудочка у больных ХДЗП вирусной этиологии были выявлены её изменения. У пациентов с ХВГ достоверный рост ИСЛЖ в сочетании с компенсаторным ростом объёмных показателей левого желудочка, неотличимыми от контроля значениями показателя КСМС, а также высокими значениями ФС и ФВ при низких значениях показателя ИСИР, может свидетельствовать о гиперкинетическом типе гемодинамики и напряжении адаптационных механизмов внутрисердечной гемодинамики (таблица 5). У пациентов с ВЦП достоверный рост ИСЛЖ в сочетании с ростом объёмных показателей КДОи, КСОи, КСМС при неотличимых от контроля значениях ФВ, но низких значениях показателя ИСИР и времени ускорения аортального потока, позволяет предположить наличие у больных с данной патологией миокардиальной недостаточности и свидетельствовать о неблагоприятных тенденциях в плане нарастания снижения насосной и сократительной функции левого желудочка по мере прогрессирования ремоделирования левых камер сердца.

Данные сравнительного анализа диастолической функции ЛЖ у пациентов с НВУ, НСУ-ассоциированными ХГ и ЦП свидетельствуют о наличии у них диастолической дисфункции с нарушением как активной релаксации, так и повышением жёсткости миокарда ЛЖ, при этом в большей степени выраженных у больных вирусными ЦП. Нарушение активной релаксации, вероятно, предопределено гиперактивацией симпатoadреналовой системы, которая имеет место при ХДЗП, тогда как нарастание жёсткости миокарда — активацией РААС, которая обуславливает развитие интерстициального миокардиального фиброза.

С целью уточнения влияния ремоделирования гепатопортального кровотока на структурно-функциональные показатели левых отделов сердца в группах больных ХГ и ЦП вирусной этиологии нами был проведён корреляционный анализ. Полученные данные корреляционного анализа позволили предположить, что по мере дилатации воротной вены в группах пациентов с хроническими вирусными гепатитами и ВЦП будет нарастать гипертрофия миокарда левого желудочка (таблица 6).

Таблица 6 — Корреляционные связи между структурно-функциональными показателями левого желудочка и параметрами портального кровотока у больных ХДЗП вирусной этиологии

Показатель / коэффициент корреляции	ХВГ		ВЦП			
	диаметр ВВ	диаметр СВ	диаметр ВВ	диаметр СВ	ТАМХ ВВ	ОСК ЧС
ИСЛЖ	0,39*	-	0,40*	-	-	-
ИММЛЖ	0,40*	-	0,37*	-	-	-
КДОи	-	-	0,42*	-	-	-
УОи	-	-	-	-	-	0,38*
КСМС	-	-	-	-	-0,39*	-
ИСИР	-	-	-	-	0,43*	-
ВИР	0,37*	-	0,37*	-	-0,41*	-
Инт. А/инт. Е	-	0,36*	-	0,36*	-0,38*	-

Примечание: * — $p < 0,05$.

При ХВГ и ВЦП выявлена положительная корреляционная связь между показателем ИСЛЖ в диастолу и диаметром ВВ, которая свидетельствует о тесной связи между дилатацией воротной вены и сферизацией ЛЖ. Увеличение диаметра ВВ при ВЦП коррелировало с показателем КДОи. Выявленная связь может указывать на то, что по мере роста значений диаметра ВВ будет нарастать дилатация левых камер сердца и конечно-диастолическое напряжение стенки ЛЖ, и, следовательно, развитие систолической и диастолической дисфункции. Вполне ожидаемыми явились выявленные корреляционные связи у пациентов с ВЦП между ТАМХ в ВВ и основными показателями систолической функции ЛЖ, такими как ИСИР и КСМС, а также положительная связь между показателями ОСК по чревному стволу и УОи. Результаты корреляционного анализа также подтверждают наличие статистически значимых связей между значениями показателей, характеризующих степень нарушения релаксации и повышения жёсткости ЛЖ, и параметрами спланхического кровообращения. Так, величина ВИР статистически значимо положительно коррелировала с показателем диаметра ВВ как у пациентов с ХВГ, так и при ВЦП. В группе больных вирусными ЦП выявлена отрицательная связь между показателем ВИР и ТАМХ в ВВ. Повышение отношения интеграл А / интеграл Е коррелировало с увеличением диаметра СВ как у пациентов с ХВГ, так и при ВЦП. В группе ВЦП наблюдалась обратная зависимость между отношением интеграл А / интеграл Е и показателем ТАМХ по воротной вене. Представленные данные корреляционного анализа свидетельствуют о наличии чёткой взаимосвязи между параметрами портального кровотока и структурно-функциональными показателями левых камер сердца при ХДЗП вирусной этиологии.

Состояние церебральной гемодинамики при хронических гепатитах и циррозах печени, ассоциированных с HBV, HCV-инфекцией

Следующим этапом исследования явилась оценка церебрального кровотока у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии. Результаты оценки структурного и функционального состояния первого и второго уровней сосудистой системы головного мозга представлены в таблице 7.

При сравнительном анализе показателей первого уровня мозговой гемодинамики у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии установлено, что у больных клинических групп наблюдалось достоверное увеличение толщины КИМ ОСА в сравнении с контролем, при этом в большей степени у лиц с ВЦП. Наблюдаемая дилатация ОСА у пациентов с ХВГ и ВЦП сопровождалась снижением ТАМХ и ростом индекса резистентности и пульсационного индекса, особенно при HBV, HCV-ассоциированных ЦП. Полученные данные свидетельствуют о сохраняющемся адаптивном характере ремоделирования сосудистой стенки, направленного на поддержание необходимого внутрипросветного давления крови, и сохранение системы ауторегуляции кровотока в ОСА у пациентов клинических групп.

Таблица 7 — Показатели мозгового кровотока первого и второго структурно-функциональных уровней у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

	Параметр	Группа контроля n=60 (1)	ХВГ n=148 (2)	ВЦП n=146 (3)	P 1-2	P 1-3	P 2-3
ОСА	Диаметр, мм	5,51±0,29	6,49±0,28	7,15±0,17	p=0,016	p<0,001	p=0,045
	ТКИМ, мм	0,57±0,06	0,76±0,05	0,89±0,04	p=0,016	p<0,001	p=0,043
	Vmax, см/с	47,95±2,53	41,05±1,21	37,18±1,43	p=0,015	p<0,001	p=0,039
	Vmin, см/с	21,83±1,41	17,34±1,25	14,03±1,12	p=0,018	p<0,001	p=0,049
	TAMX, см/с	30,64±2,52	23,12±1,24	19,05±1,56	p=0,008	p<0,001	p=0,042
	PI, усл. ед.	0,58±0,07	0,77±0,06	1,10±0,14	p=0,041	p=0,0011	p=0,031
	RI, усл. ед.	0,63±0,03	0,71±0,02	0,79±0,03	p=0,028	p=0,0002	p=0,027
ВСА	Диаметр, мм	4,83±0,62	6,55±0,50	7,66±0,25	p=0,032	p<0,001	p=0,048
	Vmax, см/с	49,26±2,36	40,98±1,45	37,04±1,32	p=0,003	p<0,001	p=0,045
	Vmin, см/с	22,16±1,58	17,69±1,27	14,26±1,19	p=0,029	p<0,001	p=0,049
	TAMX, см/с	30,45±2,63	23,28±1,36	19,23±1,47	p=0,016	p<0,001	p=0,044
	PI, усл. ед.	0,91±0,05	1,04±0,04	1,16±0,04	p=0,044	p<0,001	p=0,035
	RI, усл. ед.	0,64±0,03	0,72±0,02	0,79±0,02	p=0,028	p<0,001	p=0,014
ПА	Диаметр, мм	3,39±0,25	3,45±0,62	3,99±0,16	p=0,928	p=0,045	p=0,399
	TAMX, см/с	27,03±1,02	29,99±1,04	31,89±2,13	p=0,043	p=0,041	p=0,423
	PI, усл. ед.	0,80±0,06	0,79±0,05	0,97±0,06	p=0,898	p=0,046	p=0,022
СМА	Vmax, см/с	77,98±2,10	70,15±3,32	69,24±3,57	p=0,047	p=0,036	p=0,852
	Vmin, см/с	36,82±1,75	32,05±1,64	28,10±1,14	p=0,048	p<0,001	p=0,049
	TAMX, см/с	49,87±1,18	45,21±2,02	40,15±1,52	p=0,047	p<0,001	p=0,046
	PI, усл. ед.	0,72±0,04	0,82±0,03	0,59±0,05	p=0,047	p=0,044	p<0,001
	RI, усл. ед.	0,58±0,03	0,66±0,02	0,44±0,05	p=0,028	p=0,017	p<0,001

При сканировании внутренних сонных артерий в группах больных ХВГ и ВЦП наблюдаемая дилатация артерий сопровождалась достоверным снижением скоростных показателей кровотока в сравнении с контролем и ростом пульсационного индекса и индекса Пурсело, при этом в большей степени у лиц с ВЦП. Следовательно, у больных ХГ и ЦП вирусной этиологии имеет место формирование преимущественно эксцентрично-концентрических вариантов ремоделирования сосудистой стенки, снижение упруго-эластических свойств артерий каротидного бассейна и повышение их жёсткости, в большей степени выраженных при ВЦП, что способствует развитию церебральной ангиопатии, приводящей к снижению реактивности мелких пенетрирующих сосудов, и, как следствие, ограничению миогенного контура ауторегуляции. Об этом свидетельствуют выявленные у пациентов с вирусными ЦП обратная зависимость усреднённой по времени средней скорости кровотока по ОСА от её диаметра ($r = -0,45$; $p < 0,05$), а также обратная корреляционная связь между TAMX по внутренней сонной артерии и её диаметром ($r = -0,40$; $p < 0,05$).

Известно, что артерии вертебро-базилярного бассейна в условиях сниженного кровотока по каротидному бассейну могут функционировать в качестве шунта, обеспечивающего сохранение регионарного кровотока головного мозга на достаточном уровне. У пациентов с ХВГ имел место рост значений TAMX по позвоночной артерии на фоне неотличимых от контроля параметров пульсационного индекса, что свидетельствует о сохранённом резерве ауторегуляции в вертебро-базилярном бассейне

на экстракраниальном уровне. Тогда как в группе больных ВЦП наблюдаемая дилатация ПА в сочетании с ростом ТАМХ и пульсационного индекса может указывать на истощение резервов ауторегуляции и свидетельствовать об ограничении реактивности церебрального кровотока на данном уровне. Такая особенность может приводить к аномальному росту объёмного кровотока, созданию условий для компрессии вен и формирования внутричерепной гипертензии.

У пациентов исследуемых клинических групп выявлено достоверное снижение максимальной, минимальной скоростей кровотока и ТАМХ по СМА в сравнении с контролем, при этом более выраженное у больных ВЦП. В ответ на снижение внутримозгового кровотока у лиц с ХВГ происходило увеличение пульсационного и резистивного индексов, что являлось адекватной реакцией, необходимой для поддержания нормальной перфузии тканей головного мозга. У пациентов с ВЦП при низких скоростных показателях кровотока по СМА выявлялось достоверное снижение индекса Гослинга и индекса Пурсело в сравнении с контролем. Следовательно, у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии на экстракраниальном уровне, в бассейне внутренней сонной артерии, имеет место ремоделирование сосудистой стенки и нарушение миогенного механизма ауторегуляции как результат нарушения механизмов, регулирующих вазомоторный тонус. При этом на интракраниальном уровне, в бассейне СМА, у больных ХВГ регистрировались компенсаторные реакции, направленные на поддержание адекватной церебральной перфузии, что свидетельствует о более широком диапазоне ауторегуляции СМА и имеющемся ремоделировании, носящем адаптивный характер. В то же время у пациентов с ВЦП на интракраниальном уровне, в бассейне СМА, установлено значимое истощение компенсаторных механизмов ауторегуляции мозгового кровотока, возможно, обусловленное более выраженным изменением ёмкости капиллярного русла, уменьшением плотности артериол или капилляров в пределах данного сосудистого русла, а также ареактивностью мелких пенетрирующих сосудов мозга. Указанные особенности могут рассматриваться в качестве аргумента в пользу имеющегося напряжения и парциального срыва адаптационно-приспособительных механизмов у больных ВЦП. Можно полагать, что дальнейшее прогрессирование вирусного ЦП может приводить к значительному ограничению артериального кровотока и церебральной гемодинамики, развитию и прогрессированию хронической сосудистой недостаточности головного мозга у изучаемой категории пациентов.

Согласно полученным данным, при ХВГ наблюдалось снижение, по сравнению с контролем, индекса цереброваскулярной реактивности на 22,4 % (рисунок 2) и уменьшение индекса резистентности в тесте с нитроглицерином на 13,6 %, что подтверждает факт ремоделирования сосудов головного мозга с активацией компенсаторных механизмов. В группе пациентов с ВЦП выявлено снижение, в сравнении с контролем, ИЦР на 25 % и увеличение индекса резистентности в тесте с нитроглицерином на 18,2 %, что указывает на истощение цереброваскулярного резерва и напряжение механизмов ауторегуляции, нарушение структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла, возможно, вызванных нарушением механизмов, регулирующих вазомоторный тонус. Это приводит к увеличению вазоконстрикции или

снижению сосудорасширяющих ответов, морфологическим изменениям прекапиллярных резистивных сосудов.

На следующем этапе исследования был проведён анализ показателей церебральной перфузии у больных ХДЗП вирусной этиологии (таблица 8).

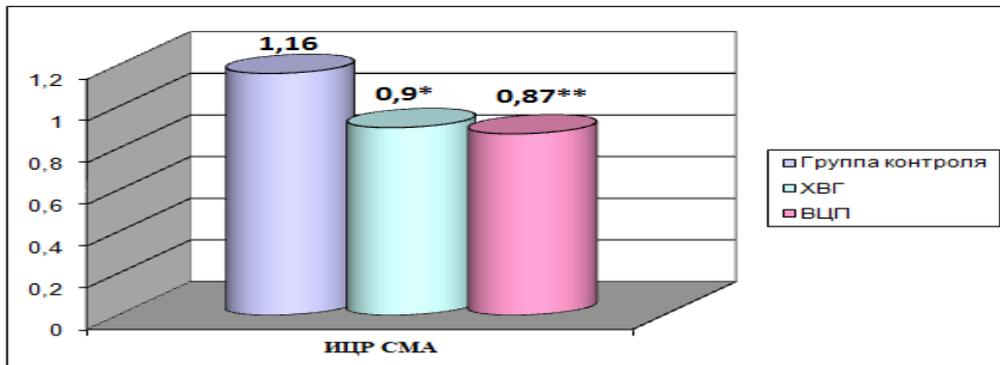


Рисунок 2 — Показатель индекса реактивности средней мозговой артерии у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии (* $p=0,009$; ** $p<0,001$ — статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля)

Таблица 8 — Показатели церебральной перфузии у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

Параметр	Группа контроля n=60 (1)	ХВГ n=148 (2)	ВЦП n=146 (3)	P 1-2	P 1-3	P 2-3
Церебральное перфузионное давление, мм рт.ст.	83,72±3,10	76,04±2,15	70,10±2,03	p=0,043	p<0,001	p=0,046
Индекс церебрального кровотока, усл. ед.	52,41±2,32	46,20±2,07	41,21±1,40	p=0,047	p<0,001	p=0,047
Показатель внутричерепного давления, мм рт.ст.	0,59±0,01	0,64±0,02	0,70±0,02	p=0,026	p<0,001	p=0,035

У пациентов клинических групп установлено статистически значимое снижение, в отличие от контроля, показателя церебрального перфузионного давления, при этом в большей степени у лиц с вирусными ЦП. Показатель внутричерепного давления достоверно увеличился в группах больных ХВГ и ВЦП по сравнению с контролем, что свидетельствовало об ухудшении церебральной перфузии. Индекс церебрального кровотока, являющийся обобщающим показателем при оценке мозговой гемодинамики, оказался достоверно ниже, чем в группе контроля, как у пациентов с ХВГ, так и у больных ВЦП, при этом в большей степени у последних. Выявленные нарушения указывают на напряжение механизмов церебральной ауторегуляции, существенное ограничение гемодинамического резерва с сужением «коридора» допустимых изменений церебральной перфузии.

При анализе особенностей 4 и 5 уровней мозговой гемоциркуляции установлены признаки венозной дистонии в сравниваемых группах, что может свидетельствовать об артериально-венозном типе ангиопатии, имеющем более тяжёлый характер при вирусных ЦП (рисунок 3).

Выявленные изменения параметров кровотока на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы головного мозга указывают на имеющуюся у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии церебральную микроангиопатию и артериопатию, в основе которых лежит развитие атеросклероза магистральных артерий и мелких пенетрирующих артерий и артериол. У больных ХВГ имеет место ремоделирование сосудистой стенки магистральных церебральных артерий, которое носит адаптивный характер и обеспечивает адекватные регуляторные реакции. При ВЦП наблюдается снижение кровоснабжения головного мозга, истощение функционального сосудистого резерва и формирование внутричерепной венозной дисциркуляции.

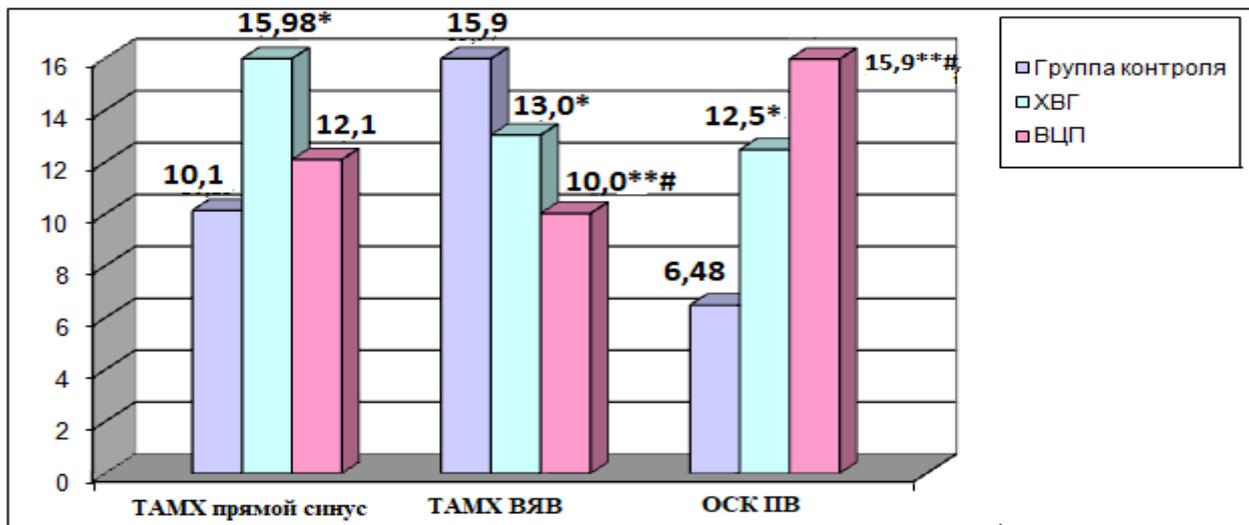


Рисунок 3 — Состояние 4 и 5 уровней церебральной гемодинамики у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии (* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ — статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля; # $p < 0,05$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ХВГ и ВЦП)

В результате проведения корреляционного анализа установлено, что у больных ВЦП определялись статистически значимые положительные связи между диаметром воротной вены и показателем индекса жёсткости ОСА, диаметром селезёночной вены и ИЖ ОСА, а также обратная взаимосвязь между параметром усреднённой по времени средней скорости кровотока в ВВ и ИЖ ОСА (рисунок 4). В группе лиц с ВЦП установлена положительная корреляционная связь между диаметром ВВ и показателем толщины КИМ ОСА ($r = 0,40$; $p < 0,05$). Представленные данные указывают на патофизиологическую взаимосвязь между ремоделированием гепатопортального кровотока и формированием эксцентрично-концентрического ремоделирования магистральных артерий у пациентов с HBV, HCV-ассоциированными ЦП.

В группе больных ВЦП выявлена отрицательная корреляционная связь между показателем диаметра ВВ и ТАМХ в СМА ($r = -0,47$; $p < 0,05$), возможно, по мере увеличения диаметра воротной вены будет наблюдаться снижение величины ТАМХ в средней мозговой артерии. При вирусных ЦП величина усреднённой по времени средней скорости кровотока в воротной вене статистически значимо положительно коррелировала с индексом цереброваскулярной реактивности СМА (рисунок 5).

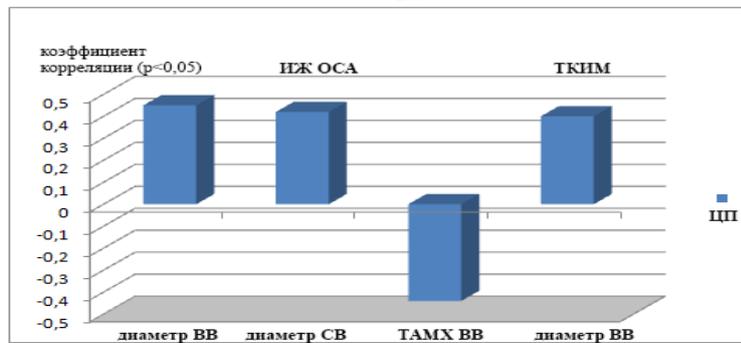


Рисунок 4 — Корреляционные связи между показателями индекса жёсткости, ТКИМ ОСА и параметрами портальной гемодинамики в группе пациентов с вирусными ЦП

Снижение ТАМХ в ВВ коррелировало со снижением индекса церебрального кровотока. При вирусных ЦП выявлена прямая зависимость между показателями ТАМХ в ВВ и ТАМХ в СМА ($r = 0,45$; $p < 0,05$), следовательно, по мере снижения скорости кровотока в воротной вене будет наблюдаться уменьшение усреднённой по времени средней скорости кровотока в СМА. Корреляционный анализ показал, что у пациентов с вирусными ЦП нарушения портального кровотока сопровождались изменениями показателей церебральной гемодинамики.

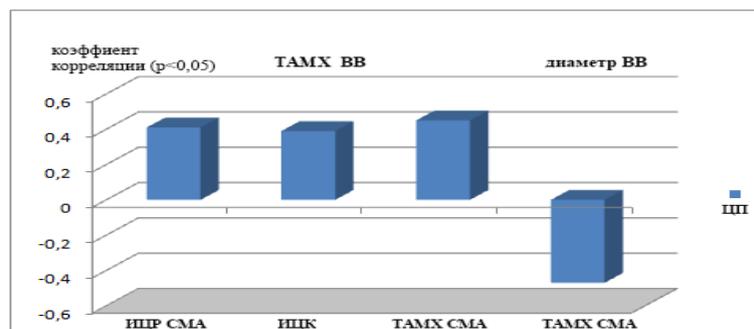


Рисунок 5 — Корреляционные связи между показателями портального кровотока и параметрами церебральной гемодинамики в группе пациентов с вирусными ЦП

При проведении корреляционного анализа показателей церебральной гемодинамики и ЭхоКГ нами были установлены определённые взаимосвязи в группе больных вирусными ЦП. Выявленные положительные корреляционные связи между таким эхокардиографическим показателем, как ИСИР и ТАМХ по ОСА и ВСА ($r = 0,35$; $p < 0,05$ и $r = 0,33$; $p < 0,05$ соответственно), позволяют полагать, что при снижении систолической функции ЛЖ будет происходить снижение усреднённой по времени средней скорости кровотока в общей и внутренней сонных артериях. В группе пациентов с ВЦП определены статистически значимые положительные корреляционные связи между показателем систолической функции ЛЖ (ИСИР) и максимальной скоростью кровотока в СМА, а также ТАМХ в СМА (рисунок 6). Следовательно, по мере снижения систолической функции ЛЖ у больных HBV, HCV-ассоциированными ЦП будет происходить снижение максимальной и усреднённой по времени средней скоростей кровотока в СМА. Увеличение показателя КДОи при ВЦП коррелировало со снижением ИЦР СМА ($r = -0,35$; $p < 0,05$). Представленные данные корреляционного анализа указывают на взаимосвязь между ремоделированием левых камер сердца и изменениями показателей церебральной гемодинамики.

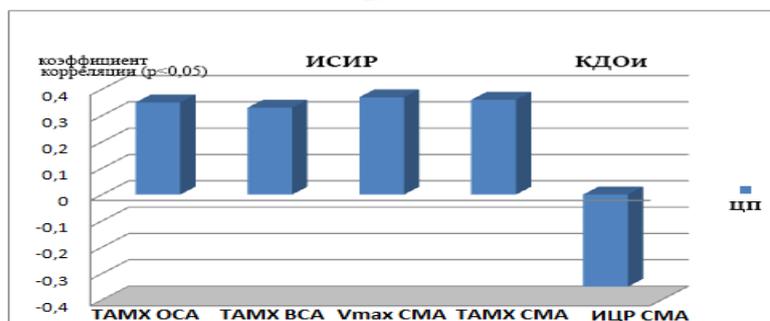


Рисунок 6 — Корреляционные связи между параметрами церебрального кровотока и показателями систолической функции левого желудочка у пациентов с вирусными ЦП

Особенности цитокинового профиля Т-лимфоцитов периферической крови у больных хроническими вирусными заболеваниями печени; корреляционные связи иммунологических показателей и структурно-функциональных параметров левых отделов сердца

Оценка цитокинового профиля Т-лимфоцитов периферической крови при ХГ и ЦП вирусной этиологии показала, что абсолютное содержание Т-лимфоцитов, синтезирующих $TNF\alpha$, $IFN\gamma$, $IL2$, $IL4$, как спонтанно, так и в ответ на неспецифическую стимуляцию, достоверно повышено по отношению к показателям в контрольной группе (таблица 9). Следует отметить, что более выраженные изменения цитокинового профиля Т-лимфоцитов периферической крови наблюдались у пациентов с вирусными ЦП.

Таблица 9 — Содержание $TNF\alpha$, $IFN\gamma$, $IL2$, $IL4$ -продуцирующих CD3+ лимфоцитов в периферической крови у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

Показатель	Контроль n=60 (1)	ХВГ n=148 (2)	ВЦП n=146 (3)	P 1-2	p
CD3+/ $TNF\alpha$ + спонт., $10^9/л$	0,09±0,01	0,12±0,01	0,16±0,015	p=0,035	P1,3<0,001 P2,3=0,027
CD3+/ $TNF\alpha$ + стим., $10^9/л$	0,84±0,08	1,02±0,04	1,11±0,02	p=0,045	P1,3=0,001 P2,3=0,045
CD3+/ $IFN\gamma$ + спонт., $10^9/л$	0,06±0,008	0,078±0,002	0,087±0,003	p=0,03	P1,3=0,002 P2,3=0,013
CD3+/ $IFN\gamma$ + стим., $10^9/л$	0,57±0,07	0,77±0,03	0,87±0,03	p=0,009	P1,3=0,0001 P2,3=0,019
CD3+/ $IL2$ + спонт., $10^9/л$	0,05±0,007	0,07±0,006	0,09±0,008	p=0,031	P1,3<0,001 P2,3=0,046
CD3+/ $IL2$ + стим., $10^9/л$	0,45±0,05	0,60±0,04	0,71±0,03	p=0,02	P1,3<0,001 P2,3=0,029
CD3+/ $IL4$ + спонт., $10^9/л$	0,07±0,009	0,09±0,004	0,10±0,003	p=0,044	P1,3=0,002 P2,3=0,046
CD3+/ $IL4$ + стим., $10^9/л$	0,09±0,01	0,113±0,003	0,125±0,005	p=0,029	P1,3=0,002 P2,3=0,04

Учитывая возможное участие иммунных механизмов в процессе ремоделирования левых камер сердца у больных ХДЗП вирусной этиологии, нами были изучены корреляционные связи между маркерами воспаления (СОЭ, СРБ), цитокинпродуцирующей активностью Т-лимфоцитов периферической крови, с одной стороны, и эхокардиографическими показателями, отражающими структурно-функциональное состояние левых камер сердца у пациентов с ХДЗП, — с другой.

При вирусных ЦП установлены положительные корреляционные связи между величиной СРБ и такими эхокардиографическими показателями, как ИСЛП ($r = 0,44$; $p < 0,05$), ИСЛЖ ($r = 0,48$; $p < 0,05$). Это позволяет полагать, что при увеличении уровня СРБ в крови нарастает сферизация левых отделов сердца. Кроме того, можно предполагать, что при ВЦП по мере увеличения активности воспалительного процесса будет нарастать гипертрофия левого желудочка, о чём свидетельствуют выявленные тесные коррелятивные связи между маркерами воспаления (СОЭ, СРБ) и такими показателями, как ИОТ ЛЖ ($r = 0,49$; $p < 0,05$ и $r = 0,35$; $p < 0,05$ соответственно), ТЗСЛЖ диаст. ($r = 0,50$; $p < 0,01$ и $r = 0,38$; $p < 0,05$), ТМЖП диаст. ($r = 0,45$; $p < 0,05$ и $r = 0,40$; $p < 0,05$). Подтверждением этому могут служить и выявленные у больных вирусными ЦП отрицательные значимые корреляционные связи между маркерами воспаления (СОЭ, СРБ) и КДО_и левого желудочка ($r = -0,45$; $p < 0,05$ и $r = -0,37$; $p < 0,05$), что предполагает при нарастании воспаления преобладание процесса гипертрофии над процессом дилатации и, возможно, формирование смешанных концентрически-эксцентрических вариантов ремоделирования. При ХВГ установлены значимые положительные корреляционные связи между маркерами воспаления и показателями ТЗСЛЖ диаст. ($r = 0,42$; $p < 0,05$ и $r = 0,35$; $p < 0,05$), ТМЖП диаст. ($r = 0,40$; $p < 0,05$ и $r = 0,33$; $p < 0,05$), ИОТ ЛЖ ($r = 0,43$; $p < 0,05$ и $r = 0,37$; $p < 0,05$).

Представленные на рисунке 7 данные позволяют предположить, что между нарастанием массы миокарда левого желудочка и увеличением содержания в периферической крови Т-лимфоцитов, синтезирующих цитокины Th1- и Th2-профиля, в группах пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии существует определённая связь, что может иметь прогностическое значение.

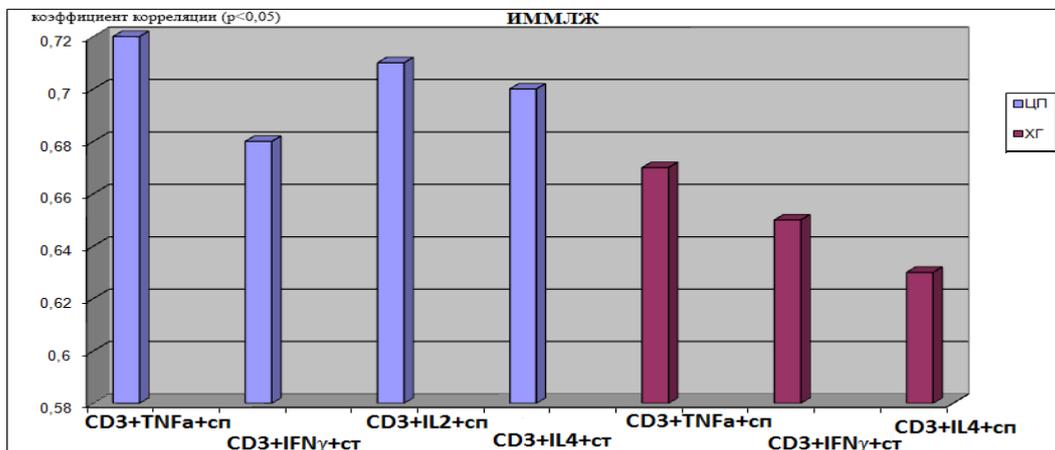


Рисунок 7 — Корреляционные связи между цитокиновым профилем Т-лимфоцитов и показателем ИММЛЖ в группах пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

Как видно из результатов проведённого корреляционного анализа, между основными показателями систолической функции ЛЖ и цитокинпродуцирующей активностью Т-лимфоцитов, прогностическое значение может иметь и выявленная в группе пациентов с вирусными ЦП отрицательная значимая связь между увеличением содержания в периферической крови Т-лимфоцитов, спонтанно синтезирующих TNFa, IFN γ , IL2, и показателем ИСИР, являющимся более диагностически точным в плане оценки нарушения систолической функции левого желудочка, а также положительная

связь с показателем КСМС. При ХВГ выявлена прямая зависимость между снижением показателя ИСИР и иммунорегуляторным индексом, а также обратная зависимость между ИСИР и абсолютным содержанием естественных киллерных клеток, что может свидетельствовать о зависимости между иммунологическими нарушениями и систолической функцией левого желудочка у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии (рисунок 8).

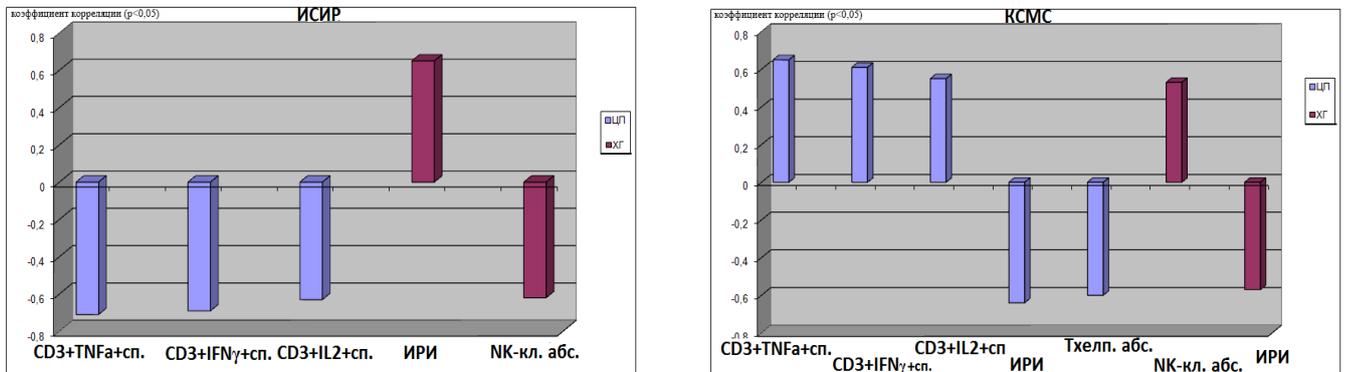


Рисунок 8 — Корреляционные связи между цитокиновым профилем Т-лимфоцитов, показателями иммуноцитогаммы и ИСИР, КСМС в группах пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

Данные корреляционного анализа также подтверждают существование статистически значимых связей между величиной показателей, характеризующих степень нарушения релаксации и повышения жёсткости ЛЖ, и цитокиновым профилем Т-лимфоцитов периферической крови при ХГ и ЦП вирусной этиологии (рисунок 9).

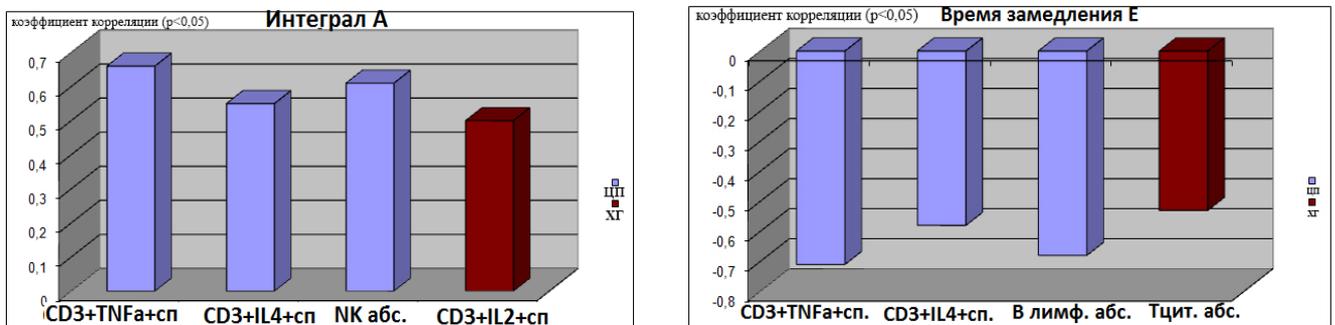


Рисунок 9 — Корреляционные связи между цитокиновым профилем Т-лимфоцитов, показателями иммуноцитогаммы и интегралом А, временем замедления потока E в группах больных ХГ и ЦП вирусной этиологии

Следовательно, изменения параметров морфофункционального состояния левых отделов сердца при вирусных ЦП оказались тесно связаны с наблюдаемым феноменом повышения содержания в периферическом кровотоке Т-лимфоцитов, спонтанно и под действием неспецифической стимуляции синтезирующих цитокины Th1- и Th2-профиля. При ХВГ в числе показателей, изменения которых связаны с нарушением структурно-функциональных параметров левых отделов сердца, фигурирует содержание в периферической крови Т-цитотоксических лимфоцитов, естественных киллеров, то есть параметров клеточного иммунитета, также регулируемого Th1-цитокинами. Выявленные изменения иммунологических показателей, наиболее выраженные у больных ВЦП, указывают на активацию воспалительных механизмов в организме при

ХДЗП вирусной этиологии, что вносит определённый вклад в развитие структурно-функциональных изменений левых камер сердца.

В группе больных ВЦП выявлены положительные корреляционные связи между уровнем СРБ в сыворотке крови и индексом жёсткости ОСА ($r = 0,52$; $p < 0,01$), а также между содержанием Т-лимфоцитов, спонтанно синтезирующих $TNF\alpha$, и ИЖ ОСА ($r = 0,44$; $p < 0,05$). Можно предположить, что при ЦП вирусной этиологии по мере повышения уровней СРБ и $CD3+ / TNF\alpha+(сп)$ будут возрастать и значения показателей ригидности и жёсткости сосудистой стенки, что свидетельствует о вкладе воспаления в процесс ремоделирования сосудистой стенки общей сонной артерии.

При проведении корреляционного анализа в группе больных HBV, HCV-ассоциированными ЦП были установлены взаимосвязи между содержанием $CD3+ / TNF\alpha+$ (сп) лимфоцитов и показателем TAMX по СМА ($r = -0,48$; $p < 0,05$), $CD3+ / TNF\alpha+$ (сп) и индексом цереброваскулярной реактивности СМА ($r = -0,50$; $p < 0,01$), $CD3+ / TNF\alpha+$ (сп) и показателем индекса церебрального кровотока ($r = -0,41$; $p < 0,05$) (рисунок 10). Кроме того, была выявлена отрицательная значимая корреляционная связь между содержанием $CD3+ / IL2+$ (сп) и показателем индекса церебрального кровотока ($r = -0,38$; $p < 0,05$). Полученные данные косвенно указывают на возможную роль клеточного иммунитета, в частности его провоспалительного звена, в развитии изменений церебрального кровотока у пациентов с вирусными ЦП.

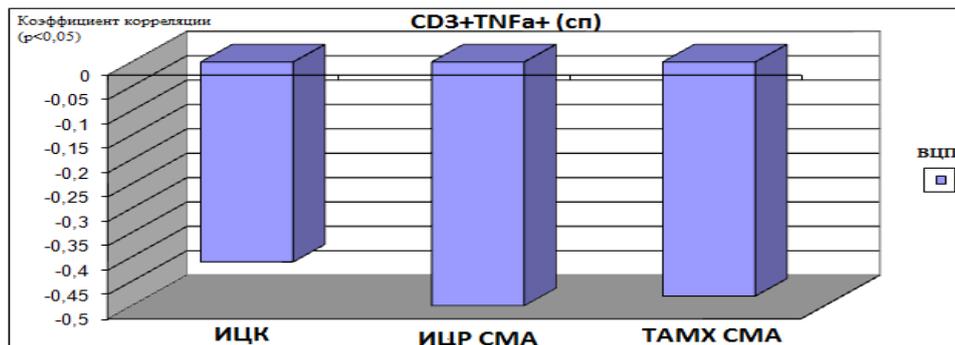


Рисунок 10 — Корреляционные связи между содержанием $CD3+/TNF\alpha$ (сп) лимфоцитов и показателями церебральной гемодинамики при циррозах печени вирусной этиологии

Особенности эндотелиальной функции у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии и влияние эндотелиальной дисфункции на кардиогемодинамику левых камер сердца, мозговой кровотока и спланхическое кровообращение

В патогенезе ХГ и ЦП большое значение имеет нарушение внутripечёночной гемодинамики, которое может быть обусловлено дисфункцией эндотелия, в результате чего происходит формирование расстройства микроциркуляции практически во всех органах, включая сердце, головной мозг (Чистякова М.В. и соавт., 2015; Куликов В.Е. и соавт., 2017; Bosch J. et al., 2010). В связи с этим целью нашего исследования на следующем этапе явилась оценка влияния эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии на состояние сердечной, церебральной и портальной гемодинамики. В группе пациентов с вирусными ЦП эндотелиальная дисфункция периферических артерий определялась в 76 % случаев, в группе больных ХВГ — у 64,2 % обследованных. У

пациентов клинических групп имело место достоверное повышение уровня ЭТ-1 плазмы крови в сравнении с контролем (от $0,31 \pm 0,05$ фмоль/л в контрольной группе до $0,62 \pm 0,08$ фмоль/л при ХВГ, $p = 0,001$; и до $0,92 \pm 0,07$ фмоль/л — у больных ВЦП, $p < 0,001$).

При сравнительном анализе показателей спланхического кровообращения при ХДЗП вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия установлено, что у пациентов с ХВГ и ВЦП с нарушением функции эндотелия наблюдалось достоверное увеличение диаметров воротной и селезёночной вен, снижение V_{\max} и $TAMX$ по СВ по сравнению с больными с сохранённой функцией эндотелия (таблица 10). В группе лиц с ВЦП с дисфункцией эндотелия имело место статистически значимое снижение скоростных показателей по ВВ, а также повышение объёмного кровотока по СВ в отличие от больных без её формирования.

Таблица 10 — Показатели кровотока в венах воротной системы у больных ХГ и ЦП вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Показатель	ХВГ ЭД- n=53 (1)	ХВГ ЭД+ n=95 (2)	ВЦП ЭД- n=35 (3)	ВЦП ЭД+ n=111 (4)	P 1-2	P 3-4
Диаметр ВВ, мм	$10,79 \pm 0,37$	$12,05 \pm 0,38$	$12,82 \pm 0,30$	$13,71 \pm 0,31$	$p=0,019$	$p=0,041$
V_{\max} ВВ, см/с	$24,02 \pm 1,15$	$23,50 \pm 1,32$	$17,98 \pm 0,68$	$16,02 \pm 0,62$	$p=0,767$	$p=0,035$
V_{\min} ВВ, см/с	$15,71 \pm 0,76$	$14,22 \pm 0,79$	$13,57 \pm 0,34$	$12,26 \pm 0,30$	$p=0,176$	$p=0,005$
$TAMX$ ВВ, см/с	$19,97 \pm 1,28$	$19,11 \pm 1,49$	$16,27 \pm 0,43$	$14,03 \pm 0,41$	$p=0,662$	$p < 0,001$
Диаметр СВ, мм	$6,44 \pm 0,25$	$7,24 \pm 0,28$	$9,08 \pm 0,35$	$10,30 \pm 0,38$	$p=0,035$	$p=0,02$
V_{\max} СВ, см/с	$20,88 \pm 1,02$	$18,03 \pm 0,92$	$15,98 \pm 0,41$	$14,82 \pm 0,39$	$p=0,004$	$p=0,042$
$TAMX$ СВ, см/с	$16,90 \pm 0,62$	$15,02 \pm 0,51$	$14,53 \pm 0,34$	$13,56 \pm 0,33$	$p=0,021$	$p=0,042$
ОСК СВ, мл/мин	$430,56 \pm 13,24$	$439,83 \pm 13,45$	$505,73 \pm 15,62$	$577,68 \pm 15,87$	$p=0,624$	$p=0,002$

При исследовании параметров кровотока в спланхических артериях при ХДЗП вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия выявлено, что у пациентов с ХВГ и дисфункцией эндотелия наблюдался рост линейных и объёмной скоростей кровотока по СА, а также снижение ОСК по ОПА в сравнении с больными без неё (рисунок 11).

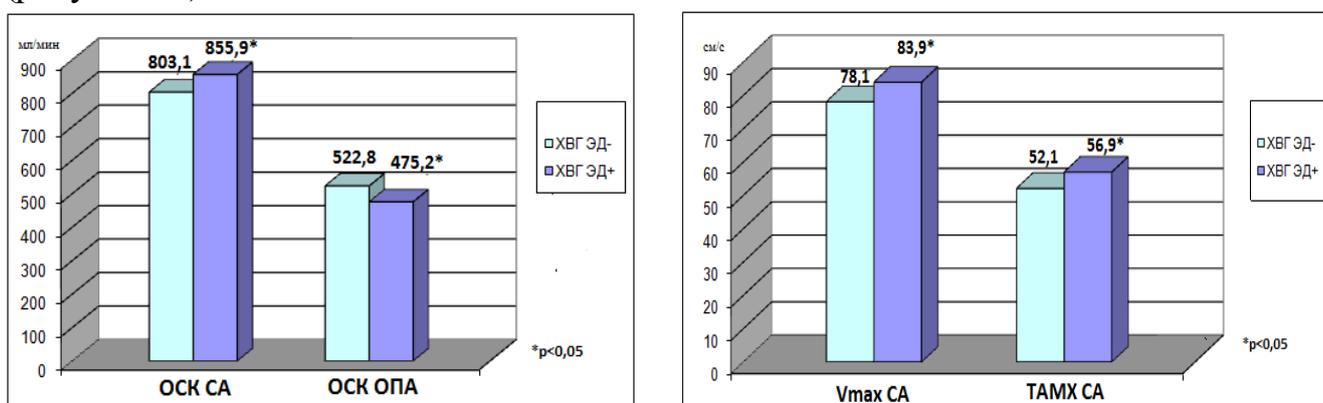


Рисунок 11 — Показатели кровотока в спланхических артериях у пациентов с хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

В группе пациентов с ВЦП и эндотелиальной дисфункцией имело место достоверное увеличение диаметров ОПА, СА и чревного ствола, повышение линейных и объёмной скоростей по селезёночной артерии, а также объёмного кровотока по чревному стволу в

отличие от больных с сохранённой функцией эндотелия (рисунок 12). Полученные данные свидетельствуют о прогностической роли эндотелиальной дисфункции в ремоделировании спланхнического кровообращения при ХДЗП вирусной этиологии.

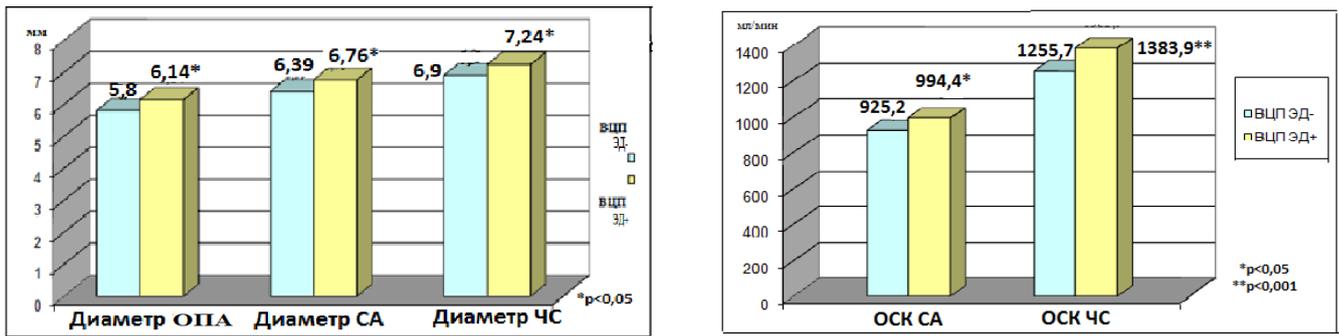


Рисунок 12 — Показатели кровотока в спланхнических артериях у больных циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

При анализе морфометрических показателей, характеризующих структурно-геометрическое состояние левого желудочка у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии и различным состоянием эндотелиальной функции периферических артерий, установлено, что формирование эндотелиальной дисфункции приводит к более значимым изменениям геометрии левого желудочка в виде его сферизации и формирования более выраженной гипертрофии миокарда (рисунок 13).

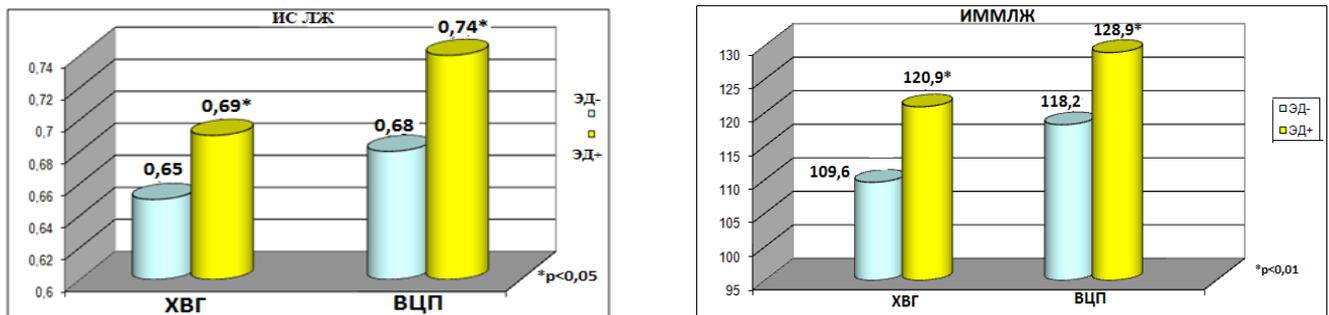


Рисунок 13 — Структурно-геометрические показатели ЛЖ у пациентов с ХВГ и ВЦП в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

При оценке формирования различных типов ремоделирования левого желудочка у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени с дисфункцией эндотелия обращало на себя внимание, что преобладающим типом структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца являлось формирование эксцентрической гипертрофии миокарда левого желудочка (рисунок 14).

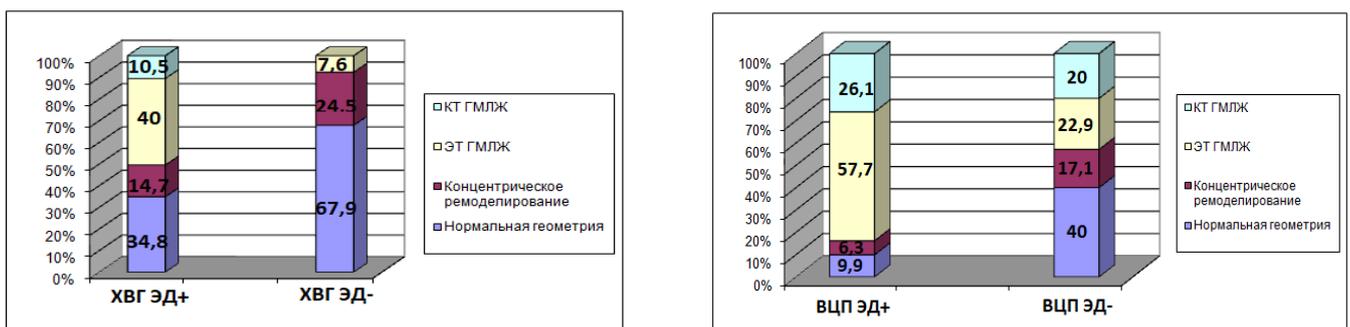


Рисунок 14 — Варианты ремоделирования левого желудочка у больных ХВГ и ВЦП в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Рост объёмных показателей левого желудочка у больных ХВГ и ВЦП с дисфункцией эндотелия периферических артерий в сочетании со статистически значимым ростом значений КСМС, а у пациентов с циррозами печени и снижением времени ускорения аортального потока, а также ИСИР может свидетельствовать о снижении функциональной активности миокарда ЛЖ и более быстром развитии систолической дисфункции (рисунок 15).

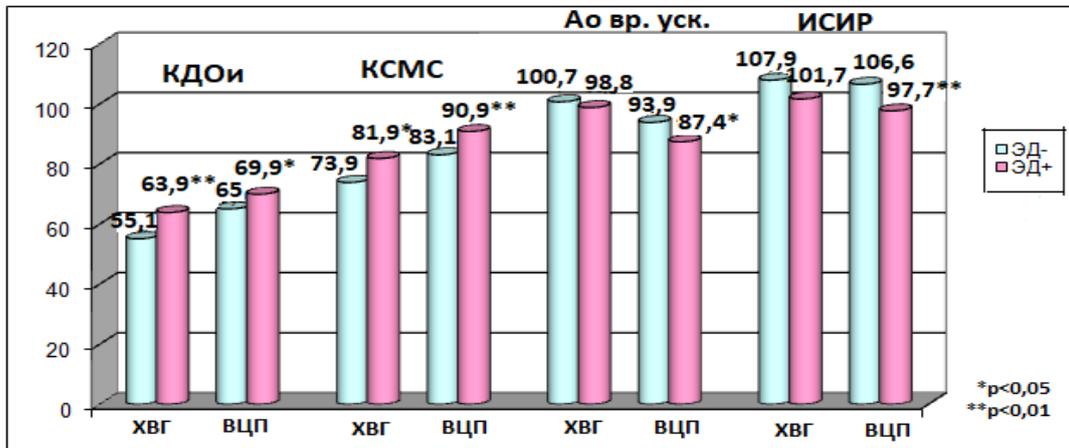


Рисунок 15 — Показатели систолической функции левого желудочка у пациентов с ХВГ и ВЦП в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Помимо изменений в показателях систолической функции левого желудочка у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии наличие эндотелиальной дисфункции способствует ухудшению диастолической функции ЛЖ в виде нарушения как релаксации, так и повышения жёсткости миокарда, о чём свидетельствует увеличение показателя ВИР, рост показателя КДД, а также увеличение КДНС (рисунок 16).

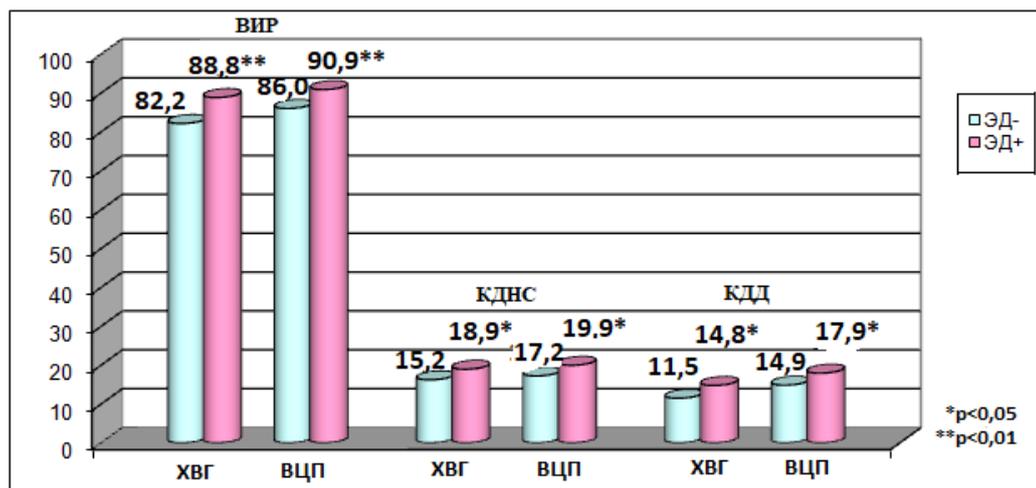


Рисунок 16 — Показатели диастолической функции левого желудочка у больных ХВГ и ВЦП в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

При анализе показателей мозгового кровотока у лиц с ХДЗП вирусной этиологии и различным функциональным состоянием эндотелия установлено, что у пациентов с дисфункцией эндотелия в бассейне общих и внутренних сонных артерий имеет место более выраженное ремоделирование сосудистой стенки и нарушение миогенного механизма ауторегуляции, чем без эндотелиальной дисфункции (таблица 11).

Таблица 11 — Показатели мозгового кровотока первого и второго структурно-функциональных уровней у пациентов с ХВГ и ВЦП в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

	Параметр	ХВГ ЭД- n=53 (1)	ХВГ ЭД+ n=95 (2)	ВЦП ЭД- n=35 (3)	ВЦП ЭД+ n=111(4)	P 1-2	P 3-4
ОСА	Диаметр, мм	6,01±0,17	6,52±0,19	6,51±0,20	7,20±0,18	p=0,047	p=0,011
	Vmax, см/с	43,58±1,24	40,12±1,22	39,78±1,22	36,12±1,35	p=0,049	p=0,046
	Vmin, см/с	20,42±1,13	17,21±1,15	15,98±1,23	12,27±1,13	p=0,048	p=0,028
	TAMX, см/с	24,39±1,10	21,34±1,02	20,89±1,34	17,26±1,20	p=0,044	p=0,045
	PI, усл. ед.	0,71±0,02	0,79±0,03	0,70±0,12	1,14±0,18	p=0,028	p=0,044
	RI, усл. ед.	0,68±0,015	0,73±0,02	0,69±0,04	0,79±0,03	p=0,047	p=0,047
ВСА	Диаметр, мм	6,15±0,23	6,89±0,27	6,68±0,26	7,67±0,28	p=0,039	p=0,011
	Vmax, см/с	42,43±1,28	38,72±1,25	38,79±1,10	35,63±1,14	p=0,04	p=0,048
	Vmin, см/с	19,38±1,07	16,32±1,10	15,97±1,03	13,02±1,06	p=0,048	p=0,048
	TAMX, см/с	24,98±1,10	21,82±1,14	20,79±1,12	17,56±1,13	p=0,048	p=0,044
	PI, усл. ед.	0,96±0,03	1,05±0,03	1,03±0,05	1,17±0,04	p=0,036	p=0,03
	RI, усл. ед.	0,69±0,02	0,74±0,015	0,71±0,03	0,81±0,04	p=0,047	p=0,047
СМА	Vmax, см/с	73,47±1,54	69,04±1,50	69,97±1,24	66,43±1,22	p=0,041	p=0,044
	Vmin, см/с	33,79±1,30	30,11±1,32	30,36±1,10	26,80±1,27	p=0,049	p=0,036
	TAMX, см/с	47,48±1,56	43,06±1,47	42,37±1,28	38,32±1,46	p=0,041	p=0,039
	PI, усл. ед.	0,75±0,02	0,83±0,03	0,67±0,03	0,58±0,03	p=0,028	p=0,036
	RI, усл. ед.	0,61±0,02	0,67±0,02	0,49±0,02	0,43±0,02	p=0,036	p=0,036

Помимо изменений кровотока в бассейне сонных артерий при ХВГ с эндотелиальной дисфункцией имело место более выраженное изменение кровотока по средней мозговой артерии, чем у больных с нормальной функцией эндотелия (таблица 11). При этом у пациентов с вирусными ЦП и дисфункцией эндотелия в бассейне СМА отмечено более выраженное истощение механизмов ауторегуляции мозгового кровотока, чем у больных ХВГ с нарушенной функцией эндотелия.

Кроме того, наличие эндотелиальной дисфункции приводило к снижению индекса цереброваскулярной реактивности, церебрального перфузионного давления, индекса церебрального кровотока и повышению внутричерепного давления как у пациентов с ХВГ, так и при вирусных циррозах печени (рисунок 17).

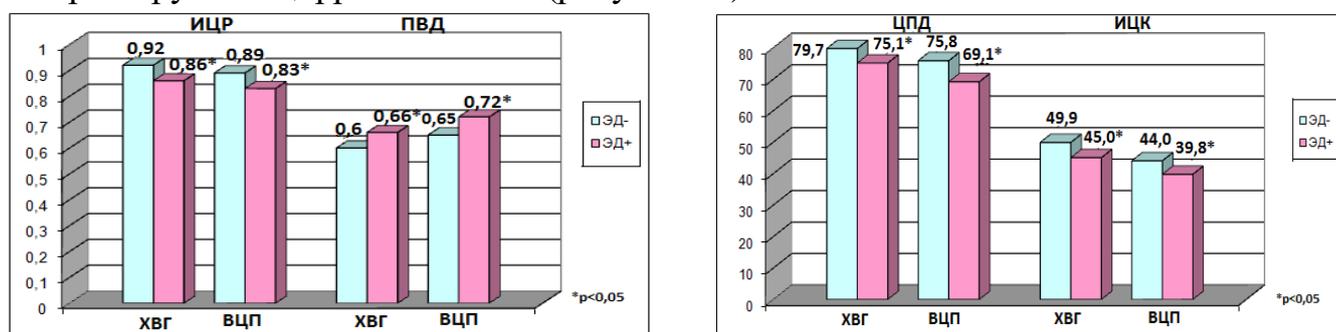


Рисунок 17 — Показатели ИЦР средней мозговой артерии и церебральной перфузии у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Следует отметить, что формирование эндотелиальной дисфункции периферических артерий способствует и более выраженной венозной дистонии и недостаточности механизмов компенсации затруднённого венозного оттока у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии (рисунок 18).

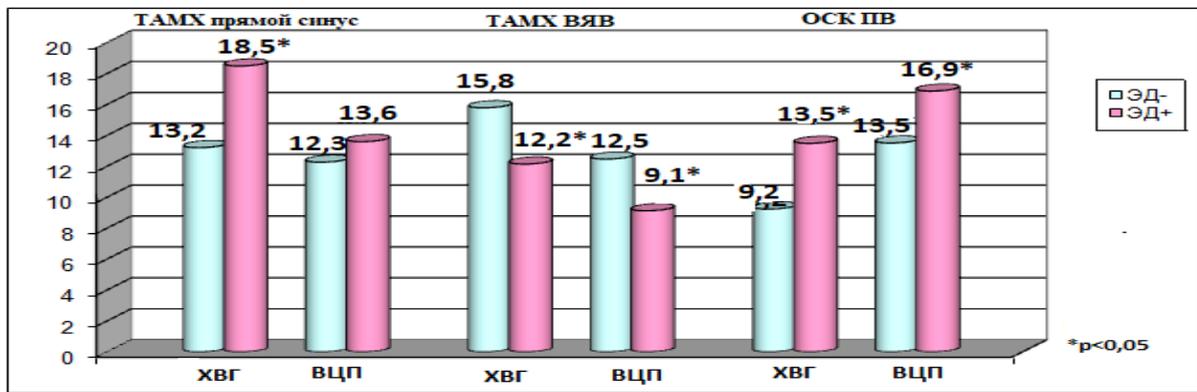


Рисунок 18 — Состояние четвёртого и пятого уровней церебральной гемодинамики у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Персонализированная модель риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных хроническими вирусными заболеваниями печени

Перспективным является построение прогностической модели, позволяющей своевременно оценить риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ХДЗП вирусной этиологии. На основании дискриминантного анализа с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS 22 построено следующее распознающее правило, в которое вошло 9 предикторов (рисунок 19):

$$d = 1,354 \cdot x_1 - 18,16 \cdot x_2 - 100,8 \cdot x_3 - 23,7 \cdot x_4 - 2,8 \cdot x_5 + 2,46 \cdot x_6 - 69 \cdot x_7 - 1,46 \cdot x_8 - 5,6 \cdot x_9 + 379$$

- X₁– индекс церебрального кровотока, усл. ед.;
- X₂– индекс жёсткости общей сонной артерии, усл. ед.;
- X₃– толщина комплекса интима-медиа ОСА, мм;
- X₄– эндотелин-1, фмоль/л;
- X₅– диаметр воротной вены, мм;
- X₆– усреднённая по времени средняя скорость кровотока в ВВ, см/с
- X₇– индекс сферичности левого желудочка, усл. ед.;
- X₈– время изоволюмического расслабления ЛЖ, мс;
- X₉– С-реактивный белок, нг/мл;
- d – разделяющая функция

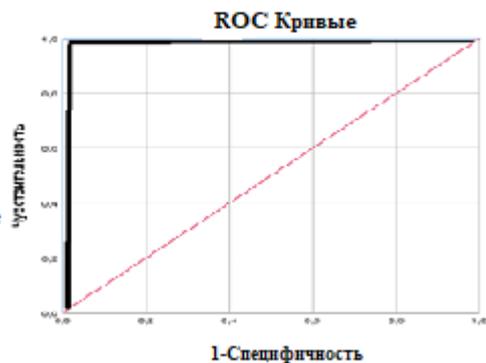


Рисунок 19 — Прогностическая модель оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ХДЗП вирусной этиологии

Принятие решения осуществляется следующим образом: если для данного пациента значение разделяющей функции больше нуля ($d > 0$), то прогноз благоприятный, соответствует низкому риску развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ХДЗП вирусной этиологии; при $d < 0$ — прогноз неблагоприятный, соответствует высокому риску развития сердечно-сосудистых осложнений. Предложенное правило прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени, основанное на данных целого ряда показателей, характеризующих ведущие звенья патогенеза развития и прогрессирования сердечно-сосудистых нарушений, может способствовать стратификации пациентов в группы риска развития сердечно-сосудистых осложнений, что позволит проводить своевременные профилактические мероприятия и лечение данной категории больных.

Проведённый ROC-анализ для оценки качества полученной модели установил высокую прогностическую ценность разделяющей функции (рисунок 19). Точность полученных правил оценивалась методом скользящего экзамена, входящего в состав программы дискриминантного анализа. Специфичность составила 100 %, чувствительность — 100 %.

Подтверждением эффективности предложенной математической модели послужили данные, полученные при 5-летнем динамическом наблюдении за пациентами с ХДЗП вирусной этиологии. Изучаемыми конечными точками в исследовании явилось развитие кардиоваскулярных осложнений. В процессе динамического наблюдения в течение данного периода за 88 пациентами с ВЦП установлено, что использование указанной модели у участников исследования, систематически получавших патогенетическую терапию, позволило выявить кардиоваскулярные осложнения в 13,6 % случаев. Так, из 42 пациентов с ВЦП, получавших патогенетическую терапию, у 12 больных (в 28,6 % случаев) были отмечены неблагоприятные кардиоваскулярные исходы: в 2 случаях имело место нарушение мозгового кровообращения, в 4 случаях — фибрилляция предсердий, в 6 — ХСН. В то же время среди 46 пациентов с ВЦП, систематически не получавших патогенетическую терапию, сердечно-сосудистые осложнения встречались чаще (в 50 % случаев): развитие ХСН наблюдалось в 9 случаях, артериальной гипертензии — в 5 случаях, фибрилляции предсердий — у 5 пациентов, нарушений мозгового кровообращения — в 4 случаях. При динамическом наблюдении 30 пациентов с ХВГ, получавших патогенетическую терапию, развитие сердечно-сосудистых осложнений было выявлено в 10 % случаев: у 3 пациентов диагностирована артериальная гипертензия. Среди 32 пациентов с ХВГ, не получавших патогенетическую терапию, кардиоваскулярные осложнения наблюдались в 40,6 % случаев. Так, артериальная гипертензия диагностирована в 7 случаях, ХСН — в 3 случаях, у 2 пациентов регистрировались наджелудочковые экстрасистолы, у 1 больного — нарушения мозгового кровообращения.

Таким образом, внедрение в клиническую практику данной математической модели дало возможность своевременно выявить на ранних стадиях развитие кардиоваскулярных осложнений, персонализировать профилактику и лечение у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени. Кроме того, использование указанной модели при динамическом наблюдении за пациентами с ХДЗП вирусной этиологии позволило определить частоту развития осложнений у пациентов с различной приверженностью к лечению и наметить комплекс мероприятий для её повышения.

С целью выявления инструментальных и иммунологических маркёров развития и прогрессирования сердечно-сосудистых изменений у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени, а также индивидуального подхода к профилактике и лечению данной категории больных был проведён кластерный анализ. Были выделены 15 параметров, вносящих наибольший вклад в разделение пациентов с ХДЗП вирусной этиологии на фенотипические группы.

Как видно из представленных в таблице 12 данных, первый кластер (35 % пациентов), «адаптивный фенотип» характеризуется сохранённым портальным кровотоком и минимальной провоспалительной напряжённостью популяции CD3+ Т-клеток.

Особенностями состояния системы кровообращения пациентов данного клинического фенотипа являлось формирование диастолической дисфункции ЛЖ с ограничением процессов релаксации, протекающее на фоне концентрического варианта его ремоделирования, развитие атеросклероза церебральных сосудов с сохранением адаптационного потенциала, гуморального, метаболического и миогенного контуров регуляции.

У пациентов с ХДЗП вирусной этиологии, стратифицированных во второй кластер (42 %), «дезадаптивный» фенотип, наблюдалось формирование условий к депонированию крови в артериальных и венозных участках системы спланхического кровообращения наряду с растущей проинфламаторной реактивностью иммунной системы. Характерными особенностями состояния сердечно-сосудистой системы являлось развитие гипертрофии ЛЖ с признаками миокардиальной недостаточности и потенциально обратимых рестриктивных изменений левого желудочка, формирование смешанного эксцентрическо-концентрического ремоделирования артерий, а также ограничение гомеостатического диапазона регуляции системы церебрального кровотока.

Таблица 12 — Показатели для выделенных кластеров пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени

Показатель	I кластер/фенотип	II кластер/фенотип	III кластер/фенотип
Диаметр ВВ, мм	13,0	13,3	13,5
ОСК СА, мл/мин	868	935	952
ИСЛЖ, усл. ед.	0,68	0,72	0,75
КДР, см	4,8	4,94	5,06
ИММЛЖ, г/м ²	116,2	122,1	126,4
КСМС, дин/см ²	78,4	86,4	88,1
Ао вр. уск., мс	98,9	93,4	91,7
Инт.А/общ. инт., усл. ед.	0,47	0,50	0,52
Время замедл. Е, мс	148,8	141,2	137,9
КДНС, дин/см ²	16,8	19,9	21,0
ТАМХ СМА, см/с	44,8	41,2	39,3
ТКИМ ОСА, мм	0,77	0,85	0,88
ИЦК, усл. ед.	45,2	41,7	39,2
CD3+/IFN γ + стим., 10 ⁹ /л	0,79	0,85	0,89
CD3+/IL2+ стим., 10 ⁹ /л	0,64	0,70	0,74

Пациенты с ХДЗП вирусной этиологии третьего кластера (23 %), «воспалительно-деструктивного», характеризовались наиболее выраженным артериальным и венозным полнокровием спланхического бассейна и функциональной нестабильностью с формированием гиперинфламаторного ответа иммунной системы. Особенности состояния центральной гемодинамики указывали на дезадаптивное ремоделирование сердца с развитием гипертрофии, ограничением функциональной способности левого желудочка на фоне необратимых рестриктивных изменений. А состояние церебрального кровотока свидетельствовало о выраженном ограничении адаптивных возможностей регуляции системы мозговой гемодинамики (таблица 12).

Выделенные кластеры / фенотипы среди пациентов с ХДЗП вирусной этиологии в зависимости от выраженности сердечно-сосудистых изменений и иммунологических нарушений — «адаптивный фенотип», «дезадаптивный», «воспалительно-деструктивный»

— могут способствовать стратификации пациента в группы риска развития кардиоваскулярных осложнений по результатам углублённого исследования.

ВЫВОДЫ

1. При ультразвуковом дуплексном сканировании сосудов печёчно-селезёночного бассейна у больных хроническими вирусными гепатитами выявлены нарушения портального кровотока: увеличение диаметров воротной и селезёночной вен, снижение линейных скоростей кровотока по СВ, увеличение объёма кровотока по селезёночной артерии, увеличение пульсационного и резистивного индексов по общей печёночной артерии, снижение объёма притока по ней, которые в целом носят компенсаторный характер. Объёмный кровоток по СА был более выражен при ХВГ умеренной активности в сравнении с ХВГ минимальной активности. Тяжёлая степень фиброза печени характеризовалась максимальным линейным кровотоком по селезёночной артерии.

2. У пациентов с вирусными ЦП класса А выявлено снижение линейных скоростей кровотока по воротной и селезёночной венам, увеличение диаметра ОПА и нарастание объёма оттока по СВ. При ВЦП класса В отмечено вовлечение артериального звена циркуляции с формированием гиперкинетического типа: увеличение линейных и объёмной скоростей кровотока по чревному стволу, по ОПА, СА, повышение усреднённой по времени средней скорости кровотока по ВБА при снижении индексов сопротивления по ней, а также повышение индексов резистентности по общей печёночной и селезёночной артериям. У больных ВЦП класса С изменялись практически все параметры кровотока с ремоделированием органной гемодинамики, формированием декомпенсации кровообращения печени.

3. У больных хроническими вирусными гепатитами в 35,2 % случаев формируются гипертрофические варианты ремоделирования ЛЖ с преобладанием гипертрофии по эксцентрическому типу (в 28,4 % случаев), имеет место сферизация его камеры, увеличение объёмных показателей и гиперкинетический тип гемодинамики, что в сочетании с низкими значениями ИСИР и диастолической дисфункцией может свидетельствовать о напряжении механизмов адаптации внутрисердечной гемодинамики.

4. У пациентов с вирусными циррозами печени структурно-функциональная перестройка левых камер сердца протекает в 74 % случаев с формированием гипертрофических типов ремоделирования левого желудочка с преобладанием эксцентрической гипертрофии (в 49,3 % случаев), с развитием миокардиальной недостаточности и диастолической дисфункции, в ряде случаев - псевдонормального и рестриктивного её типов. У больных ХДЗП вирусной этиологии структурно-функциональные изменения левых отделов сердца связаны с нарушениями портального кровотока.

5. При ХВГ выявлено ремоделирование сосудистой стенки магистральных церебральных артерий, которое носит адаптивный характер и обеспечивает адекватные регуляторные реакции. У пациентов с вирусными ЦП имеет место снижение кровоснабжения головного мозга, истощение функционального сосудистого резерва, нарушение механизмов ауторегуляции и развитие внутричерепной венозной

дисциркуляции. У больных ВЦП изменения церебральной гемодинамики связаны с нарушениями портального кровотока и с ремоделированием левых камер сердца.

6. У пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии повышено содержание в периферической крови Т-лимфоцитов, синтезирующих TNF α , IFN γ , IL2 и IL4, как спонтанно, так и под действием неспецифической стимуляции. В патогенезе ремоделирования сердца у больных ХДЗП вирусной этиологии играют роль механизмы воспаления, о чём свидетельствуют выявленные статистически значимые корреляционные связи между уровнями маркёров воспаления (СОЭ, СРБ), показателями цитокинпродуцирующей активности Т-лимфоцитов крови и структурно-функциональными параметрами левого желудочка сердца. При ХДЗП вирусной этиологии изменения портальной, церебральной гемодинамики связаны с иммунологическими нарушениями.

7. Эндотелиальная дисфункция периферических артерий, выявленная у 64,2 % больных хроническими вирусными гепатитами и у 76 % пациентов с вирусными циррозами печени, приводит к нарушениям портальной гемодинамики: при ХВГ — к дилатации воротной и селезёночной вен, снижению усреднённой по времени средней скорости кровотока в СВ, росту линейных и объёмной скоростей кровотока по СА, а также к снижению объёмного кровотока по ОПА; при вирусных ЦП — к увеличению диаметров воротной и селезёночной вен, снижению линейных скоростей кровотока в них, дилатации общей печёночной, селезёночной артерий, чревного ствола, повышению объёмного кровотока по селезёночной артерии, вене и чревному стволу.

8. Наличие эндотелиальной дисфункции у больных ХДЗП вирусной этиологии приводит к более значимым изменениям структурно-функциональных показателей левых камер сердца, чем у пациентов без её формирования, с нарастанием дилатации полости левого желудочка, сферизации левых отделов сердца, с частым развитием гипертрофических вариантов ремоделирования ЛЖ по эксцентрическому типу, а также нарастанием диастолической дисфункции. Формирование эндотелиальной дисфункции при ХГ и ЦП вирусной этиологии способствует ремоделированию сосудистого русла церебральных артерий и развитию внутричерепной венозной дисциркуляции.

9. Разработанная модель прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных хроническими вирусными заболеваниями печени и выделение фенотипов течения ХДЗП позволит стратифицировать пациентов в группы риска развития кардиоваскулярных осложнений и обосновать дифференцированные подходы к их профилактике.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При построении лечебно-профилактических программ и оценке прогноза у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени рекомендуется определение риска развития кардиоваскулярных осложнений по формуле: $d = 1,354 \cdot x_1 - 18,16 \cdot x_2 - 100,8 \cdot x_3 - 23,7 \cdot x_4 - 2,8 \cdot x_5 + 2,46 \cdot x_6 - 69 \cdot x_7 - 1,46 \cdot x_8 - 5,6 \cdot x_9 + 379$, где d — это разделяющая функция; x_1 — индекс церебрального кровотока, усл. ед.; x_2 — индекс жёсткости общей сонной артерии, усл. ед.; x_3 — толщина КИМ ОСА, мм; x_4 — эндотелин-1, фмоль/л; x_5 — диаметр воротной вены, мм; x_6 — усреднённая по времени

средняя скорость кровотока в воротной вене, см/с; x_7 — индекс сферичности левого желудочка, усл. ед.; x_8 — время изоволюмического расслабления левого желудочка, мс; x_9 — С-реактивный белок, нг/мл. При $d > 0$ — прогноз благоприятный, соответствует низкому риску развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ХДЗП вирусной этиологии. При $d < 0$ — прогноз неблагоприятный, соответствует высокому риску развития кардиоваскулярных осложнений при хронических вирусных заболеваниях печени.

2. Диагностические мероприятия у больных ХГ и ЦП вирусной этиологии с низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (значение разделяющей функции больше нуля) и формированием адаптивного фенотипа для выбора обоснованной лечебной тактики, а также оценки прогноза предусматривают включение в протокол ведения пациентов ежегодное выполнение ультразвукового исследования гепатолиенальной зоны и дуплексного сканирования сосудов печёчно-селезёночного бассейна, эхокардиографии с определением типа морфофункционального состояния левых отделов сердца, его систолической и диастолической функций, ультразвукового исследования сонных артерий, транскраниального доплерографического исследования с определением цереброваскулярного резерва.

3. Пациентам с ХГ и ЦП вирусной этиологии с высоким риском развития кардиоваскулярных осложнений (значение разделяющей функции меньше нуля) и формированием дезадаптивного или воспалительно-деструктивного фенотипов предусмотрено проведение 2 раза в год мероприятий, аналогичных при незначительном риске развития кардиоцеребральных осложнений.

4. Лечебные мероприятия у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии должны быть направлены на улучшение клинических проявлений заболевания, коррекцию иммунологических нарушений, портальной, кардиоцеребральной гемодинамики и функции эндотелия.

5. Для объективизации оценки проводимой терапии необходимо динамическое наблюдение за показателями клиники, иммунного статуса, портальной и кардиоцеребральной гемодинамики.

6. Характерная для пациентов с различным фенотипом степень прогрессирования нарушений портального кровотока, ремоделирования левых камер сердца, а также формирования артерио-венозной ангиопатии с ограничением церебральной перфузии требует привлечение гастроэнтеролога, кардиолога и невролога для определения тактики ведения пациентов и индивидуального подхода к лечению больных ХГ и ЦП вирусной этиологии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Морозова, Т.С. Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных хроническим вирусным гепатитом С и циррозом печени С /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина // Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров: материалы конференции ДиаМА. - Екатеринбург, 2012. – С. 163-166.
2. Морозова, Т.С. Особенности цитокинового профиля Т-лимфоцитов периферической крови у больных ХДЗП, ассоциированных с HCV-инфекцией /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина //Актуальные проблемы деятельности

- консультативно-диагностических центров: материалы конференции ДиаМА. - Екатеринбург, 2012. – С. 161-163.
3. Морозова, Т.С. Особенности структурно-функционального состояния левых отделов сердца у больных хроническим гепатитом и циррозом печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Материалы IV Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с VIII Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку – Тюмень, 2013. – С. 87-88.
4. Морозова, Т.С. Особенности структурно-функционального состояния плечевой артерии у пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Сборник научно-практических работ «Современные диагностические и лечебные технологии в амбулаторной практике». – Барнаул, 2013. – С. 211-216.
5. Морозова, Т.С. Ремоделирование левых камер сердца у больных хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Сборник научно-практических работ «Современные диагностические и лечебные технологии в амбулаторной практике». – Барнаул, 2013. – С. 207-211.
6. Морозова, Т.С. Оценка гепатопортального кровотока при хронических вирусных гепатитах и циррозе печени /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Сборник научно-практических работ «Современные диагностические и лечебные технологии в амбулаторной практике». – Барнаул, 2013. – С. 202-206.
7. Морозова, Т.С. Особенности гепатопортальной гемодинамики при хронических диффузных заболеваниях печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Сборник научных работ «Современные диагностические технологии на службе здравоохранения». – Омск, 2013. – С. 81-84.
8. Морозова, Т.С. Показатели клеточного иммунитета у больных хроническими диффузными заболеваниями печени, ассоциированными с HCV-инфекцией /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Сборник научных работ «Современные диагностические технологии на службе здравоохранения». – Омск, 2013. – С. 45-48.
9. Морозова, Т.С. Оценка структурно-функционального состояния левых камер сердца у больных хроническими вирусными заболеваниями печени /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Сборник научных работ «Современные диагностические технологии на службе здравоохранения». – Омск, 2013. – С. 92-95.
10. Морозова, Т.С. Оценка морфофункционального состояния левых отделов сердца у больных хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова, Н.А. Серов //Уральский медицинский журнал. – 2013. - № 3 (108). – С. 27-33.
11. Морозова, Т.С. Ультразвуковая диагностика синдрома портальной гипертензии у больных хроническими диффузными заболеваниями печени (обзор литературы) /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, Т.Н. Постникова, И.А. Гурикова //Уральский медицинский журнал. – 2013. - № 7 (112). – С. 118-128.
12. Морозова, Т.С. Характеристика цитокинового профиля Т-лимфоцитов периферической крови при хронических диффузных заболеваниях печени, ассоциированных с HCV-инфекцией /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Аллергология и иммунология. – 2013. – Т. 14, № 3. – С. 229-230.
13. Морозова, Т.С. Особенности структурно-функционального состояния сосудистой и эндотелиальной функции у больных хроническими вирусными заболеваниями печени /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова, Е.С. Бывальцева //Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. - № 4. – С. 118.
14. Морозова, Т.С. Особенности портального кровотока у больных хроническими вирусными заболеваниями печени /Т.С. Морозова, И.А. Гурикова, И.Ф. Гришина //Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров: материалы конференции ДиаМА. - Екатеринбург, 2013. – С. 92-96.
15. Морозова, Т.С. Ремоделирование сосудистой стенки и эндотелиальная дисфункция у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров: материалы конференции ДиаМА. - Екатеринбург, 2013. – С. 103-108.
16. Морозова, Т.С. Допплерографические показатели гепатопортальной гемодинамики при

- хронических гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2013. - № 4. – С. 118.
17. Морозова, Т.С. Характеристика структурно-функционального состояния сосудистой стенки и функции эндотелия у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, Г.Н. Постникова, И.А. Гурикова //Уральский медицинский журнал. – 2013. - № 8 (113). – С. 93-98.
18. Морозова, Т.С. Возможности дуплексного сканирования для оценки гепатопортальной гемодинамики у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Оралдын Ғылым жаршысы. – 2014. - № 3 (82). – С. 35-42.
19. Морозова, Т.С. Цитокиновый профиль больных хроническими гепатитами вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, Г.Н. Постникова, И.А. Гурикова //Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 69.
20. Морозова, Т.С. Оценка субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови при хронических диффузных заболеваниях печени, ассоциированных с HCV-инфекцией /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, Г.Н. Постникова, И.А. Гурикова //Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 70.
21. Морозова, Т.С. Особенности цитокинового статуса у больных циррозами печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, Я.Б. Бейкин, И.А. Гурикова //Аллергология и иммунология. – 2014. – Т. 15, № 1. – С. 71.
22. Morozova, T.S. Structure functional rates of left parts of the heart in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis of viral etiology /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова, О.В. Ерофеева //Современный научный вестник. – 2014. - № 11 (207). – С. 18-26.
23. Морозова, Т.С. К вопросу о диастолической функции левого желудочка у больных хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова, Е.В. Дружина //Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров: материалы конференции ДиаМА. - Екатеринбург, 2014. – С. 97-99.
24. Морозова, Т.С. Систолическая дисфункция левого желудочка у больных хроническими диффузными заболеваниями печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией /Т.С. Морозова, И.А. Гурикова, Е.В. Дружина, И.Ф. Гришина //Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров: материалы конференции ДиаМА. - Екатеринбург, 2014. – С. 100-103.
25. Морозова, Т.С. Характеристика структурно-геометрических показателей и типов ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров: материалы конференции ДиаМА. - Екатеринбург, 2014. – С. 109-111.
26. Морозова, Т.С. Роль доплерографии в оценке портальной гемодинамики при хронических гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров: материалы конференции ДиаМА. - Екатеринбург, 2014. – С. 112-115.
27. Морозова, Т.С. Оценка церебральной гемодинамики у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова, В.К. Табуев //Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров: материалы конференции ДиаМА. - Екатеринбург, 2014. – С. 104-108.
28. Морозова, Т.С. Анализ доплерографических показателей портального кровотока при хронических гепатитах и циррозах печени, ассоциированных с HBV, HCV-инфекцией /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Интер-медикал. – 2014. - № 2. – С. 36-41.
29. Морозова, Т.С. Структурно-геометрическая перестройка левого желудочка у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Евразийский союз ученых. – 2014. - № 5, часть 5. – С. 87-89.
30. Морозова, Т.С. Мозговой кровоток и цереброваскулярный резерв у больных хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2014. - № 5. – С. 31-35.
31. Морозова, Т.С. Особенности церебральной гемодинамики у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 15, № 6. – С. 859-865.
32. Морозова, Т.С. Функция эндотелия периферических артерий при хронических гепатитах и

- циррозах печени, ассоциированных с HBV, HCV-инфекцией /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 228.
33. Морозова, Т.С. Сравнительный анализ доплеровских показателей портального кровотока при хронических гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 229.
34. Морозова, Т.С. Типы ремоделирования левого желудочка сердца у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, Н.А. Серов, И.А. Гурикова //Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 236.
35. Морозова, Т.С. Содержание цитокинов в сыворотке крови при хронических вирусных гепатитах в зависимости от стадии фиброза печени /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, Н.А. Серов, И.А. Гурикова //Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 228.
36. Морозова, Т.С. Сравнительная оценка содержания цитокинов в сыворотке крови у больных циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, Н.А. Серов, И.А. Гурикова //Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 2. – С. 229.
37. Морозова, Т.С. Сравнительный анализ структурно-геометрических изменений левого желудочка сердца у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2015. - № 1, прилож. № 45. – С. 23.
38. Морозова, Т.С. Параметры портальной гемодинамики по данным ультразвуковой доплерографии у больных вирусным циррозом печени различной степени тяжести /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова, Н.А. Серов //Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров: материалы конференции ДиаМА. -Екатеринбург, 2015. – С. 98-101.
39. Морозова, Т.С. Состояние периферических артерий при хроническом гепатите и циррозе печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина //Врач. – 2015. - № 4. – С. 81-84.
40. Морозова, Т.С. Сравнительная оценка структурно-геометрических показателей левых камер сердца у больных вирусным циррозом печени различной степени тяжести /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова, Е.В. Дружина //Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров: материалы конференции ДиаМА. - Екатеринбург, 2015. – С. 101-104.
41. Морозова, Т.С. Сравнительная характеристика показателей систолической функции левого желудочка у больных циррозом печени, ассоциированным с HBV, HCV-инфекциями, различной степени тяжести /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова, Е.В. Дружина //Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров: материалы конференции ДиаМА. - Екатеринбург, 2015. – С. 104-107.
42. Морозова, Т.С. Изменение показателей диастолической функции левого желудочка у больных вирусным циррозом печени в зависимости от степени тяжести /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова, Е.В. Дружина //Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров: материалы конференции ДиаМА. - Екатеринбург, 2015. – С. 92-95.
43. Морозова, Т.С. Состояние системы цитокинов у больных хроническими гепатитами и циррозом печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина // Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров: материалы конференции ДиаМА. - Екатеринбург, 2015. – С. 140-143.
44. Морозова, Т.С. Изменение структурно-функциональных показателей левых отделов сердца у больных хроническим гепатитом и циррозом печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Журнал Сердечная недостаточность. – 2015. – Т.16, № 3 (90). – С. 171-178.
45. Морозова, Т.С. Характеристика вариантов ремоделирования левого желудочка сердца у больных циррозами печени вирусной этиологии различной степени тяжести /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 386.
46. Морозова, Т.С. Артериальный мозговой кровоток у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, по данным ультразвукового дуплексного сканирования /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина //Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 385-386.
47. Морозова, Т.С. Изменение системы цитокинов у больных вирусными циррозами печени в зависимости от степени тяжести /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Аллергология и иммунология. – 2015. – Т. 16, № 4. – С. 401.
48. Морозова, Т.С. Структурно-геометрические изменения левых камер сердца при хронических

вирусных заболеваниях печени /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Врач. – 2016. – № 2. – С. 59-61.

49. Морозова, Т.С. Показатели структурно-функционального состояния сосудистого русла у больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Материалы VII Международного конгресса «Кардиология на перекрёстке наук» совместно с XI Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку, XXIII ежегодной научно-практической конференцией «Актуальные вопросы кардиологии». – Нижний Новгород, 2016. – С. 158-159.

50. **Морозова, Т.С. Изучение концентрации цитокинов в сыворотке крови больных хроническими гепатитами и циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Уральский медицинский журнал. – 2016. - № 1 (134). – С. 96-99.**

51. Гурикова, И.А. Выявление изменений геометрии сердца и типов ремоделирования левого желудочка при хронических гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии /И.А. Гурикова, Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина //Материалы I Международной (71 Всероссийской) научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». - Екатеринбург, 2016. – Т.1. – С. 328-334.

52. **Морозова, Т.С. Изменения сосудистого русла при хроническом гепатите и циррозе печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Врач. - 2016. - № 6. – С. 74-76.**

53. Морозова, Т.С. Исследование состояния сосудистого русла у больных с циррозами печени вирусной этиологии различной степени тяжести /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова, В.К. Табуев //Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров: материалы конференции ДиаМА. – Екатеринбург, 2016. – С. 68-72.

54. **Морозова, Т.С. Выявление эндотелиальной дисфункции периферических артерий при вирусных циррозах печени различной степени тяжести по данным пробы постокклюзионной реактивной гиперемии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова, Е.В. Дружина //Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров: материалы конференции ДиаМА. – Екатеринбург, 2016. – С. 74-78.**

55. Морозова, Т.С. Состояние церебральной гемодинамики у больных циррозами печени вирусной этиологии различной степени тяжести /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова, В.К. Табуев //Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров: материалы конференции ДиаМА. – Екатеринбург, 2016. – С. 78-82.

56. Морозова, Т.С. Ультразвуковые доплеровские критерии портосистемного кровотока при циррозах печени различной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова, Е.В. Дружина //Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров: материалы конференции ДиаМА. – Екатеринбург, 2016. – С. 63-68.

57. **Морозова, Т.С. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных хроническими гепатитами в зависимости от этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 17, № 2. – С. 146-147.**

58. **Морозова, Т.С. Исследование ремоделирования сосудистого русла периферических артерий при вирусном циррозе печени /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина //Аллергология и иммунология. – 2016. – Т. 17, № 2. – С. 147.**

59. Морозова, Т.С. Диастолическая функция левого желудочка у больных хроническими гепатитами и циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Материалы V конференции Юга России Общероссийской общественной организации «Общество специалистов по сердечной недостаточности» «Хроническая сердечная недостаточность: современный взгляд на проблему». - Ростов-на-Дону, 2016. – С. 71-74.

60. Морозова, Т.С. Типы структурно-геометрической перестройки сосудистого русла при хронических вирусных заболеваниях печени /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – № 5, приложение № 48. - С. 64.

61. Морозова, Т.С. Сравнительная оценка показателей церебральной гемодинамики у больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – Т. 26. – № 5, прилож. № 48. - С. 64.

62. **Морозова, Т.С. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии хронических диффузных**

заболеваний печени (обзор литературы) /Т.С. Морозова //Уральский медицинский журнал. – 2016. - № 8 (141). – С. 145-152.

63. Morozova, T.S. The state of cerebral hemodynamics and cerebrovascular reactivity in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis, associated with HBV, HCV-infections /T.S. Morozova, I.F. Grishina, I.A. Guricova //British Medical Bulletin. – 2016. –Vol. 120. – Issue 1 (2), Desember. – P. 340-349.

64. Морозова, Т.С. Изучение влияния дисфункции эндотелия на структурно-геометрическое состояние левых камер сердца у больных хроническими вирусными гепатитами /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова, Е.В. Дружина //Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров: материалы конференции ДиаМА. - Екатеринбург, 2017. – С. 115-119.

65. Морозова, Т.С. Анализ показателей диастолической функции левого желудочка у больных хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова, Е.В. Дружина //Актуальные проблемы деятельности консультативно-диагностических центров: материалы конференции ДиаМА. - Екатеринбург, 2017. – С. 119-122.

66. Гурикова, И.А. Анализ показателей диастолической функции левого желудочка у больных хроническими вирусными заболеваниями печени /И.А. Гурикова, Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина //Материалы II Международной (72 Всероссийской) научно-практической конференции «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». –Екатеринбург, 2017. – С. 241-246.

67. Морозова, Т.С. Влияние дисфункции эндотелия на состояние диастолической функции левого желудочка у больных циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова // Аллергология и иммунология. – 2017. – Т. 18, № 1. – С. 56-57.

68. Морозова, Т.С. Анализ типов ремоделирования левого желудочка у больных вирусным циррозом печени в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 5, приложение № 50. - С. 61.

69. Морозова, Т.С. Структурно-функциональные изменения сердца при хронических вирусных заболеваниях печени (обзор литературы) /Т.С. Морозова //Уральский медицинский журнал. – 2017. - № 1 (145). – С. 78-86.

70. Морозова, Т.С. Влияние эндотелиальной дисфункции на состояние систолической функции левого желудочка у больных циррозами печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, И.А. Гурикова //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27, № 5, приложение № 50. - С. 61.

71. Морозова, Т.С. Влияние дисфункции эндотелия на состояние диастолической функции левого желудочка у больных циррозами печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 2. – С. 37.

72. Морозова, Т.С. Особенности портальной гемодинамики у пациентов с HBV, HCV-ассоциированными циррозами печени /Т.С. Морозова //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 5. – С. 53.

73. Морозова, Т.С. Оценка показателей спланхического кровообращения у больных вирусными циррозами печени в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий /Т.С. Морозова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 5. – С. 54.

74. Морозова, Т.С. Показатели систолической функции левого желудочка у больных HBV, HCV-ассоциированными хроническими гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий /Т.С. Морозова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 5. – С. 54.

75. Морозова, Т.С. Характеристика портального кровотока при HBV, HCV-ассоциированных хронических гепатитах /Т.С. Морозова //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – Т. 28, № 5. – С. 54.

76. Морозова, Т.С. Цитокиновый профиль при хронических диффузных заболеваниях печени (обзор литературы) /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина, О.П. Ковтун //Уральский медицинский журнал. – 2018. - № 13 (168). – С. 119-134.

77. Морозова, Т.С. Ремоделирование сосудистой стенки у пациентов с вирусными циррозами печени по данным дуплексного сканирования общей сонной артерии и пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией /Т.С. Морозова //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. –

2019. – Т. 29, № 5. – С. 51.

78. Морозова, Т.С. Влияние эндотелиальной дисфункции на состояние церебральной гемодинамики у больных циррозами печени вирусной этиологии /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 5. – С. 52.

79. Морозова, Т.С. Сравнительный анализ функционального состояния эндотелия периферических артерий при хронических гепатитах и циррозах печени, ассоциированных с HCV-инфекцией /Т.С. Морозова //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 5. – С. 52.

80. Морозова, Т.С. Структурно-геометрическое ремоделирование левых отделов сердца у больных хроническими гепатитами и циррозами печени, ассоциированными с HCV-инфекцией /Т.С. Морозова //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2019. – Т. 29, № 5. – С. 52.

81. Морозова, Т.С. Печёночная энцефалопатия: вопросы патогенеза, методы диагностики (обзор литературы) /Т.С. Морозова //Уральский медицинский журнал. – 2019. - № 2 (170). – С. 64-82.

82. Морозова Т.С., Гришина И.Ф., Перетолчина Т.Ф. Диагностика хронических диффузных заболеваний печени вирусной этиологии. Методические рекомендации. - Изд-во: ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Екатеринбург, 2020. – 23 с.

83. Морозова, Т.С. Особенности ремоделирования общих сонных артерий у пациентов с HCV-ассоциированными циррозами печени /Т.С. Морозова, И.Ф. Гришина //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 49.

84. Морозова, Т.С. Изменение портальной гемодинамики при HCV-ассоциированных циррозах печени /Т.С. Морозова //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 49.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВБА	– верхняя брыжеечная артерия
ВВ	– воротная вена
ВИР	– время изоволюмического расслабления
ВРВП	– варикозно-расширенные вены пищевода
ВСА	– внутренняя сонная артерия
ВЦП	– вирусный цирроз печени
ВЯВ	– внутренние яремные вены
ГМЛЖ	– гипертрофия миокарда левого желудочка
ДД	– диастолическая дисфункция
ИЖ	– индекс жёсткости
ИММЛЖ	– индекс массы миокарда левого желудочка
ИОТ	– индекс относительной толщины
ИРИ	– иммунорегуляторный индекс
ИСИР	– интегральный систолический индекс ремоделирования
ИС	– индекс сферичности
ИЦК	– индекс церебрального кровотока
ИЦР	– индекс цереброваскулярной реактивности
КДД	– конечно-диастолическое давление
КДНС	– конечно-диастолическое напряжение стенки
КДОи	– индекс конечно-диастолического объёма
КДР	– конечно-диастолический размер
КР	– концентрическое ремоделирование
КСМС	– конечно-систолический миокардиальный стресс
КСОи	– индекс конечно-систолического объёма
КСР	– конечно-систолический размер
КТ ГМЛЖ	– концентрический тип гипертрофии миокарда левого желудочка
ЛЖ	– левый желудочек
ЛП	– левое предсердие
ММЛЖ	– масса миокарда левого желудочка
ОПА	– общая печёночная артерия
ОСА	– общая сонная артерия

ОСК	– объёмная скорость кровотока
ПА	– позвоночная артерия
ПВ	– позвоночная вена
ПВД	– показатель внутричерепного давления
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СА	– селезёночная артерия
СВ	– селезёночная вена
СМА	– средняя мозговая артерия
ТЗСЛЖ	– толщина задней стенки левого желудочка
ТКИМ	– толщина комплекса интима-медиа
ТМЖП	– толщина межжелудочковой перегородки
УО	– ударный объём
ФВ	– фракция выброса
ФС	– фракция сократимости
ХВГ	– хронический вирусный гепатит
ХГ	– хронический гепатит
ХДЗП	– хронические диффузные заболевания печени
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЦП	– цирроз печени
ЦПД	– церебральное перфузионное давление
ЧС	– чревный ствол
ЭД	– эндотелиальная дисфункция
ЭД+	– нарушенная функция эндотелия периферических артерий
ЭД-	– сохранённая функция эндотелия периферических артерий
ЭТ-1	– эндотелин-1
ЭТ ГМЛЖ	– эксцентрический тип гипертрофии миокарда левого желудочка
ЭхоКГ	– эхокардиография
СІ	– индекс скопления
d	– дискриминантная (разделительная) функция
EDV	– конечно-диастолическая скорость
IFN γ	– интерферон-гамма
IL	– интерлейкин
НК	– естественные киллеры
PI	– пульсационный индекс Гослинга
PSV	– пиковая систолическая скорость
RI	– индекс резистентности Пурсело
TAMX	– усреднённая по времени средняя скорость кровотока
Th1- и Th2	– субпопуляции Т-хелперов первого и второго порядка
TNF- α	– фактор некроза опухоли альфа
V $_{max}$	– максимальная скорость кровотока
V $_{min}$	– минимальная скорость кровотока
τ	– напряжение сдвига на эндотелии

МОРОЗОВА
Татьяна Станиславовна

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ
КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ
ВИРУСНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета 21.2.074.02 (Д 208.102.02)
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России от 24.06.2021 г.

Подписано в печать 24.06.2021 г.

Формат 60 × 84 1/16. Усл. печ. л. 2,0. Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.