

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

МОРОЗОВА

Татьяна Станиславовна

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

3.1.18. Внутренние болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант –
доктор медицинских наук, профессор
Ирина Фёдоровна ГРИШИНА

Екатеринбург — 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....		5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....		17
1.1. Ультразвуковая диагностика синдрома портальной гипертензии у больных хроническими диффузными заболеваниями печени.....		17
1.2. Структурно-функциональные изменения сердца при хронических вирусных заболеваниях печени.....		33
1.3. Печёночная энцефалопатия: вопросы патогенеза, методы диагностики.....		48
1.4. Цитокиновый профиль при хронических диффузных заболеваниях печени.....		66
1.5. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии хронических диффузных заболеваний печени.....		86
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....		97
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов.....		97
2.2. Методы исследования.....		104
2.2.1. Инструментальные методы исследования.....		107
2.2.2. Лабораторные методы исследования.....		120
2.2.3. Статистическая обработка.....		121
Глава 3. ОСОБЕННОСТИ ПОРТАЛЬНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФФУЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ.....		123
Глава 4. ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ И ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С НВУ, НСУ-ИНФЕКЦИЕЙ.....		149
4.1. Результаты исследования структурно-геометрических показателей левых отделов сердца и вариантов ремоделирования левого желудочка у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии.....		150

	4.2. Результаты исследования показателей систолической функции у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией.....	158
	4.3. Результаты исследования показателей диастолической функции у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии.....	163
Глава 5.	ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ И ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ, АССОЦИИРОВАННЫХ С HBV, HCV-ИНФЕКЦИЕЙ.....	175
Глава 6.	ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ Т-ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ. КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА.....	203
Глава 7.	ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ И ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ И ВЛИЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА КАРДИОГЕМОДИНАМИКУ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА, МОЗГОВОЙ КРОВОТОК, СПЛАНХНИЧЕСКОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ.....	221
	7.1. Результаты исследования показателей эндотелиальной функции по данным пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией у больных хроническими гепатитами и циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией	221
	7.2. Результаты исследования показателей спланхнического кровообращения у больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий.....	231

7.3. Результаты исследования структурно-геометрических показателей левых камер сердца и вариантов ремоделирования левого желудочка при хронических гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий.....	239
7.4. Результаты исследования показателей систолической функции левого желудочка при хронических гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий.....	246
7.5. Оценка диастолической функции левого желудочка у больных хроническими гепатитами и циррозами печени, ассоциированными с HCV, HCV-инфекцией, в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий.....	250
7.6. Результаты исследования параметров церебральной гемодинамики при хронических гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий.....	259
7.7. Результаты исследования цитокинового профиля Т-лимфоцитов периферической крови у больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий.....	287
7.8. Персонализированная модель риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных хроническими вирусными заболеваниями печени.....	295
7.9. Результаты кластерного анализа у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени.....	300
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	306
ВЫВОДЫ.....	352
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	355
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	357
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	360

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Хронические гепатиты (ХГ) и циррозы печени (ЦП) вирусной этиологии остаются серьёзной социально-экономической и клинко-эпидемиологической проблемой здравоохранения в связи с их широкой распространённостью, неуклонным ростом заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста [44; 208; 264; 360], длительной утратой трудоспособности, инвалидизацией, частым развитием осложнений и высокой летальностью [28; 104; 164; 536].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается 300-350 миллионов носителей HBV-инфекции, из них около 3-х миллионов в России [279; 292]. Число инфицированных вирусом гепатита С в мире составило около 71 миллиона человек, в том числе около 4-х миллионов — в России [29; 410]. В общей структуре хронических вирусных гепатитов 80 % занимает хронический гепатит С [75], а HCV является этиологическим фактором в 40 % случаев цирроза печени [254; 380]. Кроме того, обращает на себя внимание, что среди регистрируемых больных с ХГ С в Российской Федерации 50 % — это лица моложе 40 лет [28; 44; 186]. При этом следует отметить, что для данной патологии характерно преимущественно бессимптомное течение на ранних этапах развития, склонность к прогрессированию с развитием портальной гипертензии [75; 253; 303; 321; 591], наблюдаемой, по данным ряда авторов, в среднем в 80 % случаев [42; 71; 221; 407; 462].

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 [152; 218; 460; 564]. 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 [98; 135; 248; 250; 297; 323; 328; 503; 572]. Доказано, что нарушения гепатопортальной гемодинамики запускают каскад вегетативных, нейрогуморальных и метаболических реакций, обуславливающих изменения центральной гемодинамики, что усугубляет расстройство внутривенного 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 [42; 157; 300; 361; 380; 416; 432; 514]. 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 [37; 62; 139; 169; 275; 311; 470].

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 [23; 180; 197; 262; 338; 392; 425; 487; 521; 522], 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 [204; 228; 266; 277; 311; 356; 359; 475; 538; 585; 593]. 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 [266; 342; 584], ранняя диагностика дисфункции миокарда у больных ХДЗП вирусной этиологии может способствовать профилактике развития тяжёлых сердечно-сосудистых осложнений и увеличить выживаемость данной категории больных [311; 356; 542; 548].

Подавляющее большинство исследований, в том числе отечественных, посвящено проблеме развития порто-системной энцефалопатии у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии, и прежде всего, при циррозах печени [84; 99; 171; 309; 418; 427; 541; 563; 586]. 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 [31; 160; 169; 310; 337; 344; 345; 346; 348; 391; 442; 489; 509].

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 [50; 54; 130; 204; 223; 274; 290; 326; 364; 371; 479; 591]. 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 [21; 22; 58; 81; 151; 177; 367; 378; 384; 439; 472; 569]. Известно, что гиперпродукция провоспалительных цитокинов вызывает повреждение печени и коррелирует с тяжестью течения цирроза печени [55; 129; 161; 176; 194;

289; 409; 420; 435]. Однако недостаточно изучены вопросы, касающиеся роли цитокинов в активации патологического процесса в печени, нарушении гепатопортального кровотока [59; 213; 227; 316; 443; 467]. 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 [255; 311; 356; 440; 446; 490; 519; 552; 567; 585]. 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 печёночно-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, 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 регрессионных уравнений и дискриминантного анализа автором доказана возможность (с высокой долей вероятности) математического прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ХДЗП вирусной этиологии и выделения фенотипов с высоким, средним или незначительным риском развития кардиоцеребральных 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 кардиocereбральных осложнений и обосновать дифференцированные подходы к их профилактике.

Внедрение результатов исследования

Принципы комплексного эхокардиографического обследования, ультразвукового дуплексного сканирования плечевой артерии, сосудов печёночно-селезёночного бассейна, ультразвукового исследования сосудистой системы головного мозга, динамического наблюдения при ХДЗП вирусной этиологии внедрены в работу врачей-гастроэнтерологов, кардиологов и терапевтов ГБУЗ СО «Центральная городская клиническая больница № 1 город

Екатеринбург», а также МАУ «Городская клиническая больница № 14» г. Екатеринбурга.

Результаты проведённого исследования используются в учебном процессе кафедры поликлинической терапии, ультразвуковой и функциональной диагностики, кафедры профилактической, семейной и эстетической медицины ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России. Разработаны методические рекомендации «Диагностика хронических диффузных заболеваний печени вирусной этиологии» (для гастроэнтерологов, участковых терапевтов, врачей общей практики).

Апробация работы

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

участием (9-11 октября 2017 г., г. Москва); XXV Объединённой Российской гастроэнтерологической неделе с международным участием (7-9 октября 2019 г., г. Москва); ежегодных научно-практических конференциях Екатеринбургского консультативно-диагностического центра.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 84 научные работы, из них 29 публикаций — в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации основных научных результатов диссертационных исследований.

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.

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.

Глава 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Ультразвуковая диагностика синдрома портальной гипертензии у больных хроническими диффузными заболеваниями печени

Наиболее частой причиной портальной гипертензии (ПГ) являются циррозы печени, ассоциированные с HBV и HCV вирусными поражениями печени [206; 258; 282; 380]. Портальная гипертензия является важным синдромом циррозов, выявляемым у 80 % пациентов этой категории [39; 40; 71; 218; 221; 328]. Значимость синдрома ПГ обусловлена развитием пищеводно-желудочного варикоза, печёночной гастропатии, асцита, энцефалопатии, артериальной гипоксемии, нарушением метаболизма эндогенных субстанций, гиперспленизма [41; 74; 250; 328; 503].

Портальная гипертензия является следствием патологического повышения гидростатического давления в портальной венозной системе и определяется градиентом давления между воротной веной и нижней поллой веной (нормальные показатели 4-5 мм рт. ст.) [71; 137; 198; 328]. Повышение этого показателя до 10-12 мм рт. ст. ведёт к возникновению осложнений ПГ. Эта величина является порогом клинической значимости [401; 503]. Основным фактором развития ПГ при ЦП является сопротивление портальному кровотоку различного уровня и локализации [35; 91]. Однако повышение портального давления создаётся и в результате возрастания потока крови из-за расширения внутриорганных сосудов, гиперволемии [39; 104; 380].

Расширение сосудов внутренних органов — наиболее важный фактор, поддерживающий гипердинамический тип кровообращения [401]. Увеличивается кровоток по непарной вене. Увеличение притока крови к слизистой оболочке желудка вызывает расширение её капилляров; при гастроскопии в слизистой оболочке желудка отмечаются застойные изменения [282]. Увеличение кровотока в ВВ повышает трансмуральное давление в варикозно-расширенных венах пищевода. Это увеличение происходит во всех венах — и в воротной, и в коллатеральных, но

количество крови, поступающее в печень, при этом уменьшается [91; 483]. В патогенезе портальной гипертензии основная роль принадлежит внутрипечёночным механизмам, которые подразделяют на синусоидные, пресинусоидные и постсинусоидные. Однако патогенетически разграничить их невозможно, так как цирротическая перестройка затрагивает все отделы микроциркуляторного русла печени, поэтому ПГ имеет сложный многофакторный механизм развития [198; 366; 396; 401; 433].

Синусоидный компонент развивается на уровне внутридольковых синусоидных капилляров, стенки которых в норме не имеют базальной мембраны и образованы плоскими эндотелиальными клетками с большими межклеточными промежутками. При ЦП в синусоидах активизируется образование коллагеновых волокон, что приводит к закрытию отверстий в их стенках и появлению базальной мембраны — капилляризации синусоидов. Коллаген откладывается в перисинусоидных пространствах Диссе, в результате развивается перисинусоидный фиброз. Кроме того, узлы регенерации и фиброзные септы сдавливают и нарушают нормальный ход синусоидов, что ещё больше затрудняет кровоток по ним [104; 206]. К пресинусоидным механизмам относятся как сдавление и деформация мелких ветвей ВВ с нарушением кровотока по ним, так и общее уменьшение их числа за счёт облитерации просвета вследствие выраженного перипортального фиброза. На пресинусоидальном уровне происходит формирование множества артериопортальных шунтов. В результате около трети объёма крови, проходящей через цирротически измененную печень, циркулирует, минуя синусоиды, что приводит к неэффективности органного кровотока [91; 282; 380]. По печёночным венам при циррозе оттекает лишь 13 % объёма крови, приходящей по воротной системе. Постсинусоидный компонент обусловлен центральным перивенулярным фиброзом, а также сдавлением и деформацией псевдодольками и фиброзными септами центральных, вокругдольковых и междольковых печёночных венул. Итогом фиброзирования печёночной ткани является выраженное сужение микроциркуляторного русла и, как следствие, значительное повышение внутрипечёночного сосудистого сопротивления [39; 71; 433].

Большое значение в развитии портальной гипертензии имеет компенсаторное перераспределение кровотока между системами воротной вены и печёночной артерии за счёт увеличения артериального притока. Оно происходит из-за образования артерио-портальных шунтов между ветвями печёночной артерии и ВВ и усугубляется внутрибрюшной артериолярной вазодилатацией. В результате печёночная артерия расширяется, скорость кровотока в ней увеличивается. В портальной системе также возрастает объёмный кровоток, а через многочисленные шунты из артериальной системы передается более высокое гидростатическое давление [90; 250].

По мере снижения портального давления вследствие развития коллатералей, сбрасывающих кровь из воротной вены в центральные, портальная гипертензия поддерживается увеличением кровотока в системе воротной вены за счёт гипердинамического типа кровообращения. Чем тяжелее печёочно-клеточная недостаточность, тем более выражен гипердинамический тип кровообращения. Кроме того, увеличивается сердечный выброс и развивается генерализованная вазодилатация. Артериальное давление сохраняется нормальным или снижается [282; 380]. Известно, что помимо необратимого компонента портальной гипертензии имеется целый ряд механизмов, вызывающих обратимое (функциональное) повышение сосудистого тонуса во внутриворотном русле [198; 281].

Поступление в кровь из повреждённых гепатоцитов вазоактивных веществ (гистамина, серотонина), циркулирующих вазодилататоров приводит к генерализованной вазодилатации и снижению общего периферического сопротивления сосудов. Неадекватная периферическая вазодилатация обуславливает компенсаторную активацию симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, повышение уровня антидиуретического гормона, следствием чего является увеличение объёма циркулирующей крови, ударного и минутного объёмов кровообращения [10; 42; 91].

При развитии гипердинамического циркуляторного статуса адаптационный ответ брюшной аорты на индуцированное кровотоком напряжение сдвига может быть связан с оксидативным стрессом. Выработка реактивных форм кислорода,

таких как супероксид и перекись водорода, являющихся токсическими продуктами метаболизма клетки, приводит к неспецифическому повреждению нуклеиновых кислот, белков, липидов и других её компонентов. Реактивные формы кислорода регулируют сосудистый тонус, чувствительность эндотелиальных клеток к кислороду, их рост, пролиферацию и апоптоз. Кроме того, они посредством факторов транскрипции вызывают экспрессию индуцибельных генов, ведущих к синтезу провоспалительных цитокинов, хемокинов, рецепторов хемокинов и адгезионных молекул, индуцируя воспалительный ответ. Увеличение содержания ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 в аорте как результат оксидативного стресса играет важную роль в индукции иммуноопосредованного системного сосудистого процесса при портальной гипертензии [39; 41].

Доказано, что лимфоотток от печени прямо пропорционален степени ПГ. В цирротически изменённой печени увеличено число лимфатических сосудов, они расширены, деформированы. Вследствие замедления внутripечёчного кровотока лимфообразование увеличено. Грудной лимфатический проток не в состоянии принять всю оттекающую от печени лимфу, и развивается внутripечёчный лимфостаз с повышением гидростатического давления в лимфатической системе печени. Это активизирует образование викарных лимфо-венозных анастомозов, и часть лимфы поступает в кровеносную систему, усугубляя портальную гипертензию. Часть лимфы из субкапсулярных сосудов печени просачивается в брюшную полость и возникает асцит [40; 401].

Патогенетическая цепочка портальной гипертензии может быть представлена следующими основными факторами: механическое препятствие оттоку крови — увеличение сопротивления портальных синусов за счёт развития соединительной ткани — образование коллатералей между бассейном воротной вены и системным кровотоком — развитие асцита — спленомегалия — печёночная (портосистемная) энцефалопатия [10; 104]. Компенсаторным механизмом, разгружающим портальный кровоток, является развитие порто-системных сосудистых коллатералей, которые перераспределяют кровь из системы воротной вены в систему нижней и верхней полых вен. Их можно

разделить на несколько основных групп в зависимости от локализации шунтирующих сосудов [71; 322; 366].

Наибольшее клиническое значение имеют гастроэзофагеальные коллатерали, к которым относятся вены нижнего отдела пищевода, кардии и дна желудка, шунтирующие кровь через *vv. oesophageales*, *v. gastrica dextra*, *v. gastrica sinistra*, *vv. gastricae breves* в нижнюю полую вену или через систему *v. azygos* в верхнюю полую вену [92; 152]. На скорость кровотока в воротной вене существенно влияет реканализованная пупочная вена, расположенная в структуре круглой связки печени, и отводящая кровь в варикозно расширенные вены вдоль внутренней и наружной поверхности брюшной стенки («внутренняя и наружная голова медузы») [219; 450; 465; 555]. По данным Seitz K. et al., «внутренняя голова медузы» встречается у 20 % больных с декомпенсированной ПГ при циррозе печени [366]. На направление кровотока в воротной вене влияет развитие спонтанных спленоренальных и спленоломбальных коллатералей, несущих кровь через левую почечную, левую надпочечниковую или поясничные вены в нижнюю полую вену. Развитые спленоренальные шунты состоят из множественных венозных сосудов и при большом сбросе крови приводят к гепатофугальному воротному кровотоку и значительному расширению левой почечной вены [92; 152].

Варикозное расширение геморроидальных вен может быть вызвано формированием системы каудально дренирующихся коллатералей между верхней и нижней брыжеечными венами с ретроградным кровотоком по ним в геморроидальное сплетение, а также в *v. ovarica*, *v. spermatica* и во внутреннюю подвздошную вену, однако их ультразвуковая визуализация маловероятна [571]. Следует отметить, что портосистемные коллатерали не позволяют полностью нормализовать портальное давление, поскольку сосудистое сопротивление в них оказывается выше нормального [71].

В последнее время во многих публикациях, как отечественных [65; 82; 86; 90; 123; 201; 219; 250], так и зарубежных [321; 429; 491; 503; 564] авторов, эхография рассматривается как ценный метод в диагностике заболеваний печени.

Выраженность изменений, определяемых при УЗИ, зависит от стадии портальной гипертензии. Большинство исследователей отмечают, что при вирусном гепатите как причине ПГ наблюдаются изменения размеров печени [82; 152]. По мере развития соединительной ткани наблюдается перестройка структуры паренхимы печени, которая становится диффузно неоднородной с множественными участками повышенной, средней или пониженной эхогенности. Суммарная эхогенность паренхимы обычно повышена, а в глубоких отделах печени наблюдается феномен затухания звука [109; 135; 219; 510]. Васильева М.А. и соавт. обнаружили у больных с портальной гипертензией диффузные изменения печени в виде равномерного или очагового повышения её эхогенности в 65 % случаев [24].

При ЦП в начальной стадии не наблюдается существенных отличий ультразвуковой картины от таковой при ХГ, в то время как в терминальной стадии наступают наиболее значимые изменения. По мере гибели печёночных клеток и развития на их месте соединительной ткани размеры долей уменьшаются, в первую очередь, за счёт правой доли и медиального сегмента левой доли. При этом хвостатая доля и латеральный сегмент левой доли компенсаторно увеличиваются. Контуры печени постепенно становятся неровными, бугристыми, капсула четко не дифференцируется. Эхогенность паренхимы повышается и она становится неоднородной, размеры участков неоднородности колеблются от 0,2 см до 2 см и более. Сосудистый рисунок паренхимы претерпевает значительные изменения: на периферии органа печёночные вены мелкого и среднего калибра не визуализируются, достаточно четко видны лишь «обрубленные» магистральные стволы печёночных вен. Значительно ухудшается визуализация ветвей воротной вены в области субсегментарных отделов [82; 83; 90; 123; 401].

Общепризнанными серозкальными критериями портальной гипертензии являются: увеличение диаметра внепечёночного отдела воротной вены более 13 мм и селезёночной вены (СВ) более 9-10 мм; округление поперечного среза воротной вены; отсутствие увеличения диаметра ВВ на вдохе, при пробе Вальсальвы, при физической нагрузке и после приёма пищи; наличие

портокавальных коллатералей; спленомегалия; асцит [90; 148; 250; 321; 366; 503]. Увеличение диаметра ВВ более выражено до развития портосистемных коллатералей [366], а при появлении последних размер портальной вены может возвращаться к нормальным значениям, что несколько снижает значимость этого признака [250]. Большинство авторов единодушны во мнении, что одного только диаметра ВВ недостаточно для диагностики портальной гипертензии, поскольку он очень вариабелен, и не определено точное место измерения, что увеличивает разброс нормальных значений [152; 366; 462].

Шипов О.Ю. отмечает невысокую чувствительность УЗИ в режиме серой шкалы для диагностики ЦП. Выделены два типа УЗ-признаков, позволяющих обнаружить ЦП с синдромом портальной гипертензии: безусловные и условные. К безусловным признакам были отнесены: неровность контура печени, извитой ход внутripечёчных сосудов, кровотока в параумбиликальной вене и обратное направление воротного кровотока. Эти признаки показали высокую специфичность, кроме того, они отражали прямые признаки ЦП и портальной гипертензии — процессы фиброзирования и регенерации паренхимы печени, шунтирование воротного кровотока. Наиболее полное представление об изменении сосудистого рисунка печени было получено при использовании режима 3-D. К условным признакам отнесены: спленомегалия, асцит, расширение вен воротной системы, снижение скорости воротного кровотока, повышение индекса резистентности печёночной артерии, изменённый кровоток в печёночных венах. За критерий формирования ЦП принималась совокупность не менее трёх условных УЗ-признаков [280].

Курзанцева О.М. подтверждает снижение ЛСК в воротной вене в режиме ЦДК при синдроме портальной гипертензии до 15 см/с и ниже. Показатели объёмной скорости кровотока (ОСК) в воротной вене оказались различны: при реканализации пупочной вены они могли быть нормальными или увеличивались. Значительно увеличивалась ОСК в селезёночной вене, особенно при наличии ВРВП, и в верхней брыжеечной вене. При большом портосистемном шунтировании через коллатерали гепатофугальный кровоток наблюдался в

селезёночной и воротной венах [124].

В литературе имеются данные о наличии связи между степенью снижения скорости кровотока в воротной вене и выраженностью варикозно расширенных вен пищевода и желудка [71; 148; 366]. Также показана положительная корреляция между величиной снижения портального кровотока и частотой желудочных кровотечений из варикозных вен [450]. В противоположность большинству авторов Vogt W. придерживается мнения, что при дуплексном сканировании воротной вены невозможно оценить риск развития кровотечений из варикозных вен пищевода и желудка [582].

Одной из важных задач двухмерного сканирования при портальной гипертензии является выявление и оценка кровотока в портокавальных коллатералях различных групп, особенно в гастроэзофагеальных анастомозах, реканализованной пупочной вене, спонтанных спленоренальных шунтах [83; 86; 317; 321; 322; 429; 462; 465; 503; 580]. Портосистемные коллатерали возникают при повышении давления в системе воротной вены более 10 мм рт. ст. [380; 571].

С помощью дуплексного ультразвукового исследования возможна отчётливая визуализация портокавальных коллатералей в области дна желудка, когда варикозно расширенные вены образуют извитые сосудистые сплетения между селезёнкой и куполом диафрагмы [580]. По характеристике Митькова В.В. [152], коллатерали имеют вид извитых гипоехогенных трубчатых структур небольшого диаметра с нечётко видимыми стенками, что создаёт определённые трудности для их выявления. Они располагаются в типичных для коллатералей местах: под нижним краем левой доли печени, в области ворот печени и селезёнки, ложа желчного пузыря, ворот почек. В работах, посвященных изучению внутрипечёночной портальной гипертензии при ХГ, доказано, что изменение гемодинамики в сосудах гепатопанкреатодуоденальной зоны является одним из основных патогенетических факторов данной проблемы [83; 152].

Наиболее точно при УЗИ можно выявить реканализацию параумбиликальной вены, наличие кровотока в которой является высокоспецифичным признаком портальной гипертензии при ЦП [135; 250].

Визуализация параумбиликальной вены значительно облегчается при исследовании передней брюшной стенки линейным датчиком в режиме цветного доплеровского картирования (ЦДК) [219]. Gupta D. et al. считают, что функционирование крупной параумбиликальной вены предупреждает формирование варикозного расширения вен пищевода (ВРВП) и снижает риск развития кровотечения из вен пищевода [362]. Другие авторы не разделяют их точку зрения, отмечая отсутствие зависимости степени ВРВП от функционального состояния параумбиликальной вены; кроме того, у больных с её реканализацией наблюдается больший функциональный класс по классификации Child-Turcotte-Pugh [152]. По мнению Berzigotti A., эти противоречия связаны с изолированной оценкой шунтирования воротного кровотока только по одному порто-кавальному анастомозу и недооценкой гемодинамической значимости других коллатералей, визуализация которых при УЗИ затруднена [321].

Спленомегалия и асцит являются дополнительными неспецифическими признаками портальной гипертензии [71; 221; 250; 366; 380; 503]. Минимальное количество жидкости в брюшной полости лучше выявляется в малом тазу, подпечёночном пространстве и в латеральных каналах в виде узкого анэхогенного пространства [86].

Большинство авторов признают, что более информативным методом оценки синдрома портальной гипертензии является ультразвуковая доплерография [63; 68; 86; 98; 122; 123; 295; 297; 321; 393; 462; 491; 582].

В настоящее время нет единого мнения в отношении характера изменений портального и артериального печёночного кровотока у больных вирусными ЦП. По данным ряда исследователей, при ЦП происходит значительная перестройка гемодинамики в венах портальной системы. Основными доплерографическими критериями, по которым оценивается кровоток в ВВ, являются максимальная систолическая скорость, средняя линейная скорость и объёмная скорость кровотока [86; 205; 321; 462; 491; 564]. У пациентов с ЦП отмечено снижение средней скорости портального кровотока [101; 148; 250], при этом «пороговым» значением средней скорости кровотока в ВВ является 16 см/с, что свидетельствует

о наличии портальной гипертензии [152]. Ряд авторов отмечают, что для пациентов с ЦП характерно также увеличение диаметра селезёночной вены, снижение линейной скорости, и увеличение объёмного кровотока по СВ, свидетельствующие о перераспределении венозного кровотока в сторону селезёнки [101; 250].

Результаты исследования, выполненные Perisic M., показали, что для цирроза печени вирусной этиологии характерно относительное сохранение артериального притока крови при значительном снижении портального кровотока [381]. По мнению других авторов, у пациентов с ВЦП наблюдается увеличение кровотока по печёночной артерии на фоне роста доли артериального притока по печёночной артерии [65; 250; 417]. Объёмный кровоток по ВВ, по мнению ряда исследователей, при ЦП поддерживается на высоком уровне [65; 250]. Ignee A. et al. придают данному параметру большое диагностическое значение и рекомендуют определять объёмную скорость кровотока (ОСК) как важный критерий, наиболее полно отображающий изменения кровотока в воротной вене [438]. По мнению Vogt W., определение ОСК по ВВ не даёт дополнительной информации, поскольку она имеет большой разброс нормальных значений, значительную погрешность измерения и малую воспроизводимость результатов [582]. Имеются сведения о том, что доплерографическим признаком портальной гипертензии при ЦП является аномальное направление кровотока в ВВ, которое можно регистрировать при цветном доплеровском картировании или импульсном доплере (ИД) [71; 135; 219; 321]. Под аномальным направлением воротного кровотока следует понимать его гепатофугальное (обратное) направление (синий цвет сигнала при ЦДК и расположение спектра кровотока под изолинией при ИД) [152]. В исследованиях, проведённых Seitz K., установлена прямая зависимость между гепатофугальным кровотоком и печёночной энцефалопатией [366].

В работе Камалова Ю.Р. и соавт. показано, что у пациентов с ЦП и проходимой околопупочной веной имело место достоверное увеличение диаметра ВВ, пульсационного индекса и индекса резистентности в собственной печёночной артерии, селезёночного индекса по сравнению с больными ЦП без проходимой

околопупочной вены. Это свидетельствовало о том, что данный вид спонтанного шунтирования не снижает степень выраженности портальной гипертензии. У больных ЦП без проходимой околопупочной вены не выявлено различий параметров печёночного кровотока в зависимости от стадии ЦП по Child-Turcotte-Pugh, а селезёночный индекс был достоверно выше только при ЦП на стадии Child C [87]. Кроме того, в исследованиях, проведенных рядом авторов [87; 92; 148; 226; 366; 450; 465; 503], имеются данные, касающиеся оценки портального кровотока у пациентов с циррозом печени, в частности, изменений кровотока в воротной вене в соответствии с клиническим разделением пациентов с ЦП на группы по Child-Turcotte-Pugh.

По мнению ряда авторов, основные изменения портального кровотока у пациентов с ХГ проявляются в увеличении диаметра ВВ, селезёночной вены, снижении линейной скорости кровотока по ВВ, СВ [68; 83; 123; 564]. По данным других исследователей [65], при ХГ отмечается тенденция к увеличению линейной скорости кровотока по СВ. Тогда как объёмный кровоток в ВВ может оставаться в пределах нормальных значений, а изменения артериального кровотока у больных ХГ выражаются в увеличении диаметра общей печёночной артерии (ОПА), селезёночной артерии (СА), увеличении объёмного кровотока по ОПА, тенденции к снижению объёмного кровотока по СА [123]. При этом в ряде исследований показано, что при ХГ с минимальной степенью активности индекс резистентности для собственно печёночной артерии (СПА) не отличается от нормальных показателей. При ХГ с умеренной и выраженной степенью активности, определяемой индексом гистологической активности, происходит повышение индекса резистентности в СПА [122; 123].

В исследовании, проведённом Иноятовой Ф.И. и соавт., показано, что при ХГВ основными признаками нарушения портального кровотока и формирования портальной гипертензии являются: расширение ВВ более 9 мм и селезёночной артерии более 7 мм, снижение линейных скоростей кровотока, повышение индексов сопротивления, снижение объёмного кровотока по чревному стволу, общей печёночной и селезёночной артериям, а также наличие спленомегалии [82].

В работах ряда авторов проведён сравнительный анализ изменений эхографической картины портальной системы в зависимости от активности процесса при ХГ. По их мнению, наиболее ранние изменения происходят в бассейне селезёночной вены. Уже при минимальной степени активности гепатита наблюдается достоверное увеличение её диаметра, а при повышении степени активности происходит дилатация вены со снижением в ней ЛСК [83; 249].

Степанова Н.А. отмечает, что изменения печёночного кровотока при ХДЗП возникают уже на ранних стадиях заболевания и предшествуют прочим нарушениям. В своих работах она констатирует, что при ХГ умеренной степени активности уже имеются признаки ПГ и наблюдается перераспределение кровотока через селезёнку. Диаметры верхнебрыжеечной вены и СВ при портальной гипертензии увеличиваются [235]. Средняя скорость кровотока в этих сосудах достоверно снижается [152].

Раевнева Т.Г. пришла к выводу, что показатель объёмного кровотока неинформативен при оценке стадии хронизации процесса при ХГ, а также значимость индекса резистентности как маркёра фиброза невысока. При развитии заболевания происходит снижение максимальной скорости потока крови в ВВ до 0,09-0,12 м / с. Этот показатель значительно ниже при выраженном фиброзе [201]. Максимальная скорость потока крови в ВВ при выраженном фиброзе печёночной ткани может и увеличиваться, что обусловлено наличием внутripечёночного портосистемного шунтирования крови на уровне микроциркуляторного русла [86].

При циррозе печени отмечено изменение кровотока в печёночных венах. Нормальный трёхфазный кровоток (HV0 тип) у таких больных регистрируется как бифазный (без ретроградного положительного пика — HV1 тип) или монофазный (с отсутствием отдельных осцилляций, связанных с фазами сердечного цикла — HV2 тип) [90; 152].

До настоящего времени нет единого мнения о характере изменения артериального кровотока при циррозе печени. По мнению ряда авторов [152; 226], ЦП сопровождается достоверным увеличением линейной, объёмной скорости кровотока по селезёночной артерии и чревному стволу. Некоторые исследователи

выявили увеличение диаметра, извитой ход печёночной артерии и увеличение скорости кровотока в ней [65; 250]. Другие исследователи отмечают тенденцию к снижению линейной скорости кровотока по печёночной артерии [82]. При ЦП любой этиологии большинство авторов определяют повышение сопротивления кровотоку в сосудах печени, проявляющееся повышением индекса резистентности в печёночной артерии [65; 83; 123; 368].

В результате исследования Якимовой В.Б. выявлено, что у больных ХГ изменения портопечёночной гемодинамики находятся в строгой зависимости от выраженности фиброзного процесса в ткани печени. Так, при ХГ со слабым фиброзом в печени происходит повышение скорости кровотока в ВВ (на 42 %) в сочетании с увеличением скорости кровотока в собственной печёночной артерии (на 38 %). ХГ с умеренным фиброзом характеризуется отсутствием значительных изменений гемодинамики, у больных ХГ с выраженным фиброзом определяется увеличение скорости кровотока в ВВ, СВ в сочетании с компенсаторной активацией кровотока в селезёночной артерии. Стадия формирования ЦП характеризуется увеличением скоростей венозного кровотока по ВВ и СВ в сочетании с усилением артериального кровотока по общей печёночной, собственной печёночной и селезёночной артериям [295].

В литературе имеются противоречивые сведения о взаимосвязи между ультразвуковыми, клиничко-лабораторными и морфологическими данными при ХГ [68; 82; 122]. В работах Дворяковской Г.М. и соавт. показано, что неоднородность паренхимы является при ХГ отличительным ультразвуковым признаком, зависит от этиологического фактора и соответствует морфологическим изменениям ткани печени. Наличие высокоэхогенных тяжистых структур, расположенных по ходу ВВ и её ветвей с ровными контурами, соответствует морфологическим признакам минимально выраженного фиброза, а неравномерно утолщенные структуры на фоне увеличения объёмного кровотока по сосудам портальной системы и увеличения индекса резистентности по сосудам чревного ствола — тяжёлому фиброзу. Специфических ультразвуковых признаков, характеризующих степень активности процесса, выявлено не было [32; 231].

По данным Заднепровской В.В., при ультразвуковом исследовании сосудов печёчно-селезёночного бассейна у больных ХГ С, ХГ В и ХГ алкогольной этиологии установлено, что наибольшую значимость в оценке прогрессирования хронизации процесса имеют следующие доплерографические критерии: показатели линейной скорости кровотока в ВВ и долевым ветвях, СВ, верхней брыжеечной вене, индексы периферического сопротивления в собственной печёночной артерии и её ветвях. Автором отмечено, что увеличение ЛСК в сосудах печёчно-селезёночного бассейна наиболее выражено при ХГ умеренной степени активности, при высокой степени активности происходит угнетение портального кровотока. При всех вариантах гепатитов артериальный приток увеличивается по чревному стволу и верхней брыжеечной артерии, начиная с первой стадии хронизации процесса. Угнетение артериального кровотока происходит, начиная с третьей стадии фиброзирования [68].

В результате проведённого исследования Куликов В.Е. определил, что у больных ХГ изменения параметров гепатопортальной гемодинамики возрастают с учётом повышения уровней аминотрансфераз. С увеличением степени активности ХГ показатели портальной гемодинамики изменяются за счёт снижения максимальной линейной скорости кровотока и повышения объёмной скорости кровотока по ВВ. Продемонстрировано, что наибольшая взаимосвязь между параметрами ОСК и уровнями АЛТ и АСТ выявляется у больных ХГ выраженной степени активности [122].

Согласно данным Никушкиной И.Н., у пациентов с ЦП уже на стадии А по Child-Turcotte-Pugh имеются достоверно худшие показатели портопечёночного кровотока, чем у пациентов с ХГ, при этом в самых неблагоприятных по течению группах (больные с HCV-инфекцией в ассоциации с алкогольным фактором и пациенты с микст-гепатитом В+С). Автором отмечено, что синдром портальной гипертензии при ХДЗП течёт стадийно, имея у больных ХГ и на начальных стадиях ЦП признаки компенсации (гиперкинетический тип портальной гемодинамики), а формирование гипокинетического типа печёночного кровотока является признаком формирующейся декомпенсации кровообращения печени.

Нарушения портального кровотока у больных ХДЗП взаимосвязаны с нарушениями центральной гемодинамики и системной микрогемодициркуляцией, выраженность изменений которых зависит, в свою очередь, от степени поражения печени [163].

В работе Кулюшиной Е.А. показано, что лучевая семиотика диффузных заболеваний печени отличается широкой вариабельностью. Наиболее характерным является изменение контуров, размеров, структуры печени, нарушение внутри- и внепечёночной гемодинамики, изменения в билиарном тракте, спленомегалия, асцит, поражение других органов брюшной полости и забрюшинного пространства [123].

По мнению Мехтизаде В.Б., к ранним ультразвуковым признакам сформировавшегося ЦП относятся спленомегалия, расширение селезёночной вены (более 0,8 см), развитие коллатерального русла. При прогрессировании заболевания нарастает структурная перестройка паренхимы печени, проявляющаяся неровностью контура и неоднородностью эхоструктуры, присоединяется асцит. К поздним УЗИ-признакам декомпенсированного ЦП, помимо стойкого асцита, можно отнести расширение ВВ, снижение скорости воротного кровотока и значительный диаметр реканализованной параумбиликальной вены [148].

С внедрением в практику контрастного УЗИ сосудов появилась надежда на существенную помощь в диагностике портальной гипертензии и ЦП. Важно, что контрастное усиление при УЗИ позволяет выявить нарушение кровотока уже на уровне мелких ветвей, чем обеспечивается ранняя диагностика заболевания [24; 248; 460; 582].

При анализе характера печёночно-воротного кровообращения у больных циррозом печени Левитан Б.Н. и соавт. [242] выделили пять типов портальной гемодинамики.

Первый — нормокинетический тип, при котором не выявлялось существенных изменений портальной гемодинамики; диаметр воротной вены, линейная и объёмная скорости кровотока оставались в пределах нормальных

значений. Кровоток в селезёночной вене и общей печёночной артерии не изменялся. К этой группе относились преимущественно больные ЦП класса А по Child-Turcotte-Pugh в стадии компенсации; явные клинические признаки портальной гипертензии у них отсутствовали.

Второй тип — гиперкинетический тип портальной гемодинамики с преимущественным увеличением параметров линейной скорости кровотока в ВВ. У этих пациентов было зарегистрировано увеличение параметров линейной скорости кровотока в ВВ при отсутствии или незначительном увеличении её диаметра. К этой группе относились больные ЦП класса А по Child-Turcotte-Pugh в стадии компенсации, но с наличием клинико-инструментальных признаков ПГ, в частности, с портосистемными коллатералями.

Третий тип — гиперкинетический тип портальной гемодинамики с преимущественным увеличением диаметра ВВ. Объёмный кровоток в воротной вене возрастал, главным образом, за счёт её расширения. Линейная скорость кровотока по ВВ при этом была незначительно снижена или оставалась неизменной. Несмотря на увеличение объёмного кровотока в ВВ, у большинства больных этой группы воротно-селезёночный венозный индекс снижался, то есть селезёночный венозный кровоток был увеличен в ещё большей степени. К этой группе относились, в основном, больные ЦП классов В и С, чаще в стадии декомпенсации; у большинства из них имелись признаки портальной гипертензии.

Четвёртый — гипокинетический тип портальной гемодинамики, который был наиболее распространённым. У этих больных значительно снижена линейная скорость кровотока в ВВ, что недостаточно компенсировалось увеличением её диаметра. Это приводило к уменьшению объёмного кровотока в ВВ. В большинстве случаев воротно-селезёночный венозный индекс при этом типе был снижен, что указывало на перераспределение кровотока в системе воротной вены по направлению селезёнки. К этой группе относились преимущественно больные ЦП классов В и С, чаще в стадии декомпенсации с явными признаками ПГ.

Пятый тип портальной гемодинамики — псевдонормокинетический. Объёмный кровоток в ВВ находился в нормальных пределах. В этой группе

зарегистрировано значительное уменьшение линейной скорости кровотока в ВВ при выраженном увеличении её диаметра. Воротно-селезёночный индекс у части больных этой группы был снижен, а у некоторых увеличен, что указывало на истощение компенсаторных возможностей селезёнки. Объёмный кровоток в общей печёночной артерии был повышен. К этой группе относились наиболее тяжёлые больные, главным образом класса С по Child-Turcotte-Pugh в стадии декомпенсации с явными признаками ПГ. Представленное деление изменений портальной гемодинамики на различные типы демонстрирует разнонаправленность изменений печёночного кровотока при ЦП, зависящих от стадии и тяжести заболевания.

Таким образом, можно отметить, что при достаточно чёткой определённости во взглядах на морфологическую картину ткани печени при хронических вирусных гепатитах и циррозах, сведения об особенностях гепатопортального кровотока при данной патологии носят фрагментарный и нередко противоречивый характер. Кроме того, значительная вариабельность показателей гепатопортального кровотока в работах различных исследователей подтверждает необходимость дальнейшего изучения данных комплексного ультразвукового исследования печени и гепато-портального кровотока при ХДЗП вирусной этиологии, что позволит диагностировать различные нарушения, прежде всего, на ранних стадиях заболевания.

1.2 Структурно-функциональные изменения сердца при хронических вирусных заболеваниях печени

В настоящее время известно, что среди внепечёночных проявлений хронического вирусного гепатита поражение сердца, во многом определяющее прогноз заболевания, составляет от 8 до 18,4 % [11; 23; 45]. Ягода А.В. и соавт. указывают на повышение уровня антимиокардиальных антител у каждого третьего больного хроническим гепатитом В (ХГВ), у половины пациентов с ХГ С (с преобладанием 3а генотипа HCV) и в 2/3 случаев ХГ В+С в стадии репликации вирусов [294]. Многие исследователи считают, что патология миокарда остаётся

зачастую нераспознанной, маскируясь другими поражениями. До сих пор нет однозначного мнения о патоморфологической основе кардиальных проявлений при хронических вирусных гепатитах [153].

Поражение сердца у больных хроническими вирусными гепатитами может быть обусловлено следующими причинами: прямое повреждающее действие на миокард; непрямой иммуноопосредованный путь; гемодинамические нарушения вследствие портальной гипертензии, системного васкулита; дисбаланс ряда нейрогуморальных факторов (дисбаланс эндотелиальных факторов, продукция провоспалительных цитокинов) [11; 153; 190].

Следует отметить, что иммуноопосредованный путь повреждения миокарда осуществляется при участии В-клеток, Т-клеток и макрофагов. Обнаружение (+) и (-) цепей HCV РНК в ткани миокарда у больных миокардитом, дилатационной кардиомиопатией и (+) цепей HCV РНК в миокарде больных гипертрофической кардиомиопатией, сочетающихся с HCV-инфекцией, позволяют обсуждать возможность репликации HCV в ткани миокарда [540]. Обсуждается также роль реакций клеточного иммунитета на тканевые антигены вируса и индуцированные им аутоантигены, значение иммунных комплексов в патогенезе поражения миокарда. Кроме того, отмечена роль цитокинов (продуцируемых активированными вирусом иммунными клетками), которые через механизм повышения продукции оксида азота вызывают отрицательный инотропизм и повреждение сердечной мышцы [341].

При проведении однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-пирофосфатом отмечается накопление препарата средней интенсивности, процесс носит диффузный характер, что свидетельствует о дистрофическом характере поражения миокарда при ХВГ [239]. При анализе ЭКГ у пациентов с ХВГ отмечаются патологические нарушения, характеризующиеся наличием синусовой брадикардии и нарушениями процессов реполяризации [11; 52]. Данные о состоянии процессов ремоделирования у больных ХВГ немногочисленны и противоречивы. Так, в исследовании, проведенном Потяженко М.М., при выполнении эхокардиографии было выявлено локальное нарушение

сократимости межжелудочковой перегородки, что, по мнению автора, могло свидетельствовать о развитии раннего миокардиосклероза как исхода воспалительного или дистрофического процессов в сердечной мышце [191]. В большинстве случаев, по мнению ряда авторов, происходит изменение геометрии левого желудочка, в частности, увеличение массы миокарда и индекса массы миокарда ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ [53; 122; 191; 197; 276].

В литературе имеются данные о сохраненной систолической функции у пациентов с хроническими вирусными гепатитами и чаще регистрируется эукинетический тип центральной гемодинамики [197]. При этом в ряде исследований содержится информация о наличии у пациентов с хроническими гепатитами вирусной этиологии нарушения диастолической функции ЛЖ [4; 53; 56; 122; 197; 239; 276]. По данным Чистяковой М.В. и соавт. (2014), установлено, что у пациентов с умеренной степенью активности и стадией фиброза хронического вирусного гепатита, осложнённого наличием умеренной лёгочной гипертензии (ЛГ), формируется нарушение функции диастолы правого желудочка (ПЖ). Выявленные корреляционные взаимосвязи указывают на возможность неблагоприятного влияния вирусного гепатита на функциональную способность кардиомиоцитов с формированием нарушения расслабления ПЖ и развитием ЛГ [272].

В работе Радаевой Е.В. (2018) показано, что у больных с биохимически активным хроническим вирусным гепатитом наблюдаются кардиогемодинамические нарушения, характеризующиеся гипертрофией миокарда левого желудочка, увеличением размеров левого предсердия, расширением диаметра ствола легочной артерии, нарушением диастолической функции обоих желудочков сердца. Признаки гипертрофии ЛЖ проявляются со 2 стадии фиброза. У 49 % больных ХВГ происходит изменение геометрии миокарда ЛЖ с формированием преимущественно концентрического ремоделирования [197].

В результате исследования Чистяковой М.В. и соавт. (2019) отмечено, что у

больных с ХВГ снижается глобальная систолическая функция ПЖ, нарушается диастолическая функция желудочков сердца, увеличивается индекс объёма левого предсердия, а также происходит расширение артерий и вен системы гепато-лиенального кровообращения. Выявлены корреляции между кардиогемодинамическими параметрами, показателями гепато-лиенального кровотока и вирусной нагрузкой [277].

Более широко изучалось поражение миокарда у больных циррозами печени. В настоящее время известно, что помимо системных нарушений микроциркуляции, ЦП ассоциируется с многочисленными нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы [180; 266; 359; 475; 548; 593]. Усиленная работа сердца, снижение артериального давления (АД), общего периферического сосудистого сопротивления у больных ЦП со временем приводит к ухудшению систолической и диастолической функций миокарда и даже к его электрической нестабильности [141; 497].

Тип сердечной дисфункции, который характеризуется угнетением контрактильной реактивности на стресс и / или изменениями диастолической релаксации с типичными электрофизиологическими проявлениями без какой-либо другой кардиальной патологии у пациентов с ЦП, принято обозначать как *цирротическая кардиомиопатия* [359; 475; 496; 588].

Известно, что основным патогенетическим механизмом гемодинамических изменений при ЦП является спланхническая артериальная вазодилатация под воздействием, в первую очередь, NO [350; 483; 493]. У пациентов с ЦП происходит формирование гиперкинетического типа кровообращения, характеризующегося повышением сердечного выброса, частоты сердечных сокращений (ЧСС) в сочетании со снижением сопротивления сосудистой стенки, вазодилатацией и снижением артериального давления [39; 141; 163; 311; 356; 584; 593]. Такие изменения центральной гемодинамики на начальных стадиях ХДЗП имеют компенсаторный характер, поддерживая внутрипечёночный кровоток и препятствуя снижению давления в воротной вене при развитии порто-системных коллатералей [518]. Однако уже на ранних этапах формирования ЦП это

способствует функциональной перегрузке миокарда и токсическому воздействию на миокард биологически активных веществ из-за шунтирования крови и функциональной недостаточности печени, что может приводить к дисметаболическим расстройствам и миокардиодистрофии [45; 282; 459; 554]. Считается, что гемодинамические нарушения развиваются на любых стадиях ХДЗП, но наиболее глубокие из них встречаются при декомпенсированном циррозе печени [46; 52; 85; 210].

Формирование портосистемных шунтов при ЦП приводит к диспропорции вазоконстрикторов и вазодилататоров. Поступая в избытке в системный кровоток, вазоактивные вещества (глюкагон, простагландин, аденозин, желчные кислоты, бактериальный липополисахарид, канабиониды, опиоиды), обладая выраженным гипотензивным эффектом, вызывают снижение постнагрузки. Тем самым они вторично приводят к активации симпатической нервной системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышению концентраций натрийуретического пептида, эндотелина-1 [355; 358; 415].

При циррозе печени в аорте и верхней брыжеечной артерии отмечается гиперактивность NOS (NO-synthase), наибольшие показатели которой отмечены у больных ЦП с асцитом. В основе этого феномена лежит эндотоксемия, которая через цитокиновый каскад стимулирует NOS эндотелия сосудов, увеличивая продукцию NO [180]. Тенденция к снижению эффективного артериального объёма и АД, а также повышенное количество NO-субстрата активируют выброс вазоактивных веществ (эндотелина-1, вазопрессина, активация РААС), которые как опосредованно — через задержку воды и натрия, так и напрямую — через специфические рецепторы, повышают минутный и ударный объёмы крови, сердечный индекс [311; 313; 356; 495; 538].

Синдром гипердинамической циркуляции приводит к формированию прямых и опосредованных кардиотоксических эффектов, в основе которых лежат: гиперкинетическая циркуляция во внутренних органах; симпатическая дисфункция (дефект β -адренорецепторов); диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ;

эндотоксемия (воздействие ФНО- α , желчных кислот, серотонина); дисэлектролитные нарушения (гипокалиемия) [266; 585].

В ответ на перегрузку сердца объёмом изменяются структура и функции сердца, развиваются фиброз стромы и дилатация полостей с изменением геометрических характеристик желудочков и развитием ремоделирования миокарда [136; 265; 271; 356; 554]. Согласно данным Эхо-КГ, у больных ЦП выявляется увеличение размеров камер сердца и толщины стенок левого и правого желудочков [33; 53; 85; 93; 122; 180; 275]. По мнению ряда исследователей, изменения в системе кровообращения только в редких случаях приводят к развитию сердечной недостаточности [85; 88].

Несмотря на нормальные или повышенные показатели сердечного выброса у пациентов с ЦП в покое, при физической нагрузке фракция выброса ЛЖ у них увеличивается в значительно меньшей степени, чем у здоровых лиц [565]. В ряде исследований было показано, что при физической нагрузке у пациентов с ЦП увеличивается конечное диастолическое давление в левом желудочке и уменьшаются ударный объём и фракция выброса ЛЖ, что свидетельствует о неадекватном ответе на повышение давления наполнения желудочков [265; 311]. На скрытую дисфункцию ЛЖ у больных циррозом печени в виде увеличения КДО и снижения ФВ после физической или фармакологической нагрузки указал в своей работе Маммаев С.Н. [141]. Кроме того, в исследовании, проведённом Калачевой Т.П., была установлена связь между снижением сократительной способности ЛЖ и тяжестью заболевания, а также проявлениями портальной гипертензии [85]. В литературе имеются сведения о тенденции в ряде случаев к снижению фракции выброса ЛЖ у пациентов с циррозом печени [53; 163]. Напротив, Куликов В.Е. выявил высокие значения фракции выброса у пациентов с данной патологией [122].

Эхокардиографическое исследование с использованием тканевого доплера позволило выявить значительное увеличение КДО и уменьшение пиковой систолической скорости и систолической деформации левого желудочка [459].

В работе Altekin R. et al. (2014) проводилось сравнение систолической функции ЛЖ с помощью speckle-tracking-эхокардиографии среди пациентов с неалкогольным ЦП и здоровыми добровольцами. Выявлено снижение продольной деформации ЛЖ у пациентов с циррозом печени, что, вероятно, свидетельствует о субклинической дисфункции левого желудочка [305].

При тяжёлом циррозе печени нарушение систолической функции ассоциировано с развитием гепаторенального синдрома вследствие выраженной вазодилатации, артериальной гипотензии, снижения почечного кровотока и активации РААС [470]. Arroyo V. и Fernandez J. (2011) выявили более низкие сердечный выброс и АД у пациентов с гепаторенальным синдромом [313].

Поддержание нормальной сократительной способности представляется важным фактором для профилактики почечной дисфункции и развития гепаторенального синдрома при циррозе печени [502]. Krag A. et al. (2010) продемонстрировали значимую связь между степенью систолической и почечной дисфункции и выживаемостью пациентов с декомпенсированным ЦП [464].

Таким образом, систолическая дисфункция при циррозе печени является скрытой, однако может манифестировать под влиянием как физической, так и фармакологической нагрузки. С появлением новых эхокардиографических методик появились возможности для диагностики систолической дисфункции до развития клинической симптоматики. Сниженная систолическая функция может способствовать развитию почечной дисфункции [496; 539].

Ряд исследователей связывают нарушения центральной гемодинамики при циррозе печени с диастолической дисфункцией (ДД) ЛЖ, развитие которой приводит к снижению способности принимать достаточный объём крови ЛЖ во время диастолы [122; 357]. Рядом авторов по результатам ЭхоКГ приводятся данные о выявлении ДД ЛЖ у 30-60 % больных циррозом печени, которая не связана с возрастом, полом и этиологией заболевания [85; 203; 271; 497]. К основным признакам диастолической дисфункции ЛЖ у больных ЦП относят: снижение коэффициента E/A, замедление раннего диастолического

трансмитрального наполнения и удлинение периода изоволюмического расслабления ЛЖ по данным ЭхоКГ [356; 377; 470; 475; 584].

При циррозах печени диастолическую дисфункцию ЛЖ объясняют повышенной жёсткостью стенки миокарда, возникающей при гипертрофии миокарда, фиброзе и субэндотелиальном отёке [88; 356; 585]. Развитию гипертрофии миокарда может также способствовать повышенное потребление или задержка натрия у больных ЦП [265]. Кроме того, натрий усиливает фиброгенез, опосредованный альдостероном. Повышение концентрации натрия в фибробластах сопровождается усилением их митогенной активности и фиброгенеза. Предполагается, что высокое потребление натрия приводит к внутрисердечной выработке различных цитокинов, включая трансформирующий фактор роста (TGF) бета, который вызывает гиперпродукцию эндотелина-1, оказывающего прямое трофическое действие на миокард [350].

У пациентов с декомпенсированным ЦП выявлено увеличение концентрации предсердного натрийуретического пептида (ANP) — общепризнанного маркера перегрузки сердца объёмом [538]. По данным некоторых авторов, повышение уровня ANP и активация РААС коррелировали с диастолической дисфункцией ЛЖ у больных циррозом печени [332]. Пациенты с диастолической дисфункцией более чувствительны к изменениям объёма циркулирующей крови, например, при установке трансвенозных внутрипечёчных портосистемных шунтов (TIPS), используемых при лечении варикозного расширения вен пищевода и рефрактерного асцита. Снижение давления в системе воротной вены при TIPS может привести к увеличению диаметра левого предсердия и к увеличению давления заклинивания лёгочных капилляров, что указывает на то, что сердце больного ЦП неспособно адекватно ответить на увеличение преднагрузки [342]. Также имеются данные о том, что ухудшение диастолической функции ассоциировано с более медленным регрессом асцита [553].

Согласно данным Конышевой А.А. (2011, 2012), ранними признаками поражения сердца у больных заболеваниями печени вирусной этиологии

являются нарушение диастолической функции, гипертрофия миокарда ЛЖ и удлинение интервала QT [111; 203]. Диастолическая дисфункция наиболее выражена у пациентов с декомпенсированным ЦП, у которых, как правило, отмечается сочетание гипертрофии миокарда, нарушений сократительной функции, изменение объёмов камер сердца [311; 356; 548; 585]. Через несколько месяцев после установки трансвенозных внутривенных портосистемных шунтов увеличенные диастолические объёмы камер сердца нормализуются, однако сохраняется незначительная гипертрофия ЛЖ [553]. После трансплантации печени диастолическая функция ЛЖ может нормализоваться [356; 497; 584].

Касьяновой Т.Р. и соавт. (2012) показано, что у пациентов с циррозом печени изменения со стороны левых отделов сердца проявляются в виде систоло-диастолической дисфункции ЛЖ и носят умеренный характер. Наиболее значимые изменения в работе сердца, которые можно расценивать как проявления «цирротической кардиомиопатии», наблюдались у больных ЦП с гипокинетическим и «псевдонормокинетическим» типами портального кровотока [94].

Согласно данным Морозовой Е.И. и соавт. (2012), у 45 % больных поствирусным циррозом печени диагностировано нарушение диастолической функции ЛЖ. Авторы считают, что кардиогемодинамические нарушения прогрессируют по мере нарастания тяжести цирроза, что может быть связано с нарастанием портальной гипертензии, асцита и повышением внутригрудного давления. У больных вирусным ЦП развиваются структурные изменения миокарда, характеризующиеся увеличением размеров полостей сердца, преимущественно левого предсердия и развитием гипертрофии левого и правого желудочков. Установлено, что при ЦП тяжёлой степени чаще развивается концентрическая гипертрофия ЛЖ [88].

Nazar A. et al. (2013), выявили высокую частоту нарушения диастолической функции ЛЖ у пациентов с ЦП, не связанную с тяжестью печёночной и почечной патологии. Систолическая функция ЛЖ в покое была не изменена [502].

В результате проведённого исследования Чистякова М.В. и соавт. установили, что у больных вирусным ЦП без асцита наблюдается снижение сегментарной диастолической функции ЛЖ и сегментарное снижение потока быстрого наполнения правого желудочка, увеличение массы миокарда ЛЖ, полости левого предсердия, лёгочной артерии, артерий и вен спланхнического кровообращения. Данные изменения более выражены у больных с асцитом. Наличие асцита сопровождается увеличением давления в лёгочной артерии, снижением глобального и сегментарного продольного систолического стрейна с увеличением ЧСС, что приводит к увеличению минутного объёма, сердечного индекса. Диастолическая дисфункция желудочков способствует снижению сегментарного систолического стрейна [271].

Zardi E.M. et al. (2010) с помощью доплер-ЭхоКГ у пациентов с циррозом печени констатировали гипертрофию миокарда ЛЖ, нарушение релаксации ЛЖ, снижение отношения E / A, задержку раннего диастолического трансмитрального наполнения, а также снижение сократительной способности ЛЖ [355].

В результате исследования Samraio F. et al. (2013) выявили диастолическую дисфункцию в 40 % случаев. Эхокардиографические изменения не различались у пациентов с компенсированным и декомпенсированным ЦП и в зависимости от этиологии цирроза печени [568].

Механическое растяжение (перегрузка объёмом) ЛЖ активирует ренин-ангиотензиновую систему миокарда и увеличивает образование ангиотензина II в сердце. Взаимодействие ангиотензина II с AT₁-рецепторами запускает каскад реакций, включая изменение цитоплазматической концентрации Ca²⁺ и активацию протеинкиназы, которые в конечном итоге приводят к развитию гипертрофии кардиомиоцитов. Ангиотензин II усиливает также пролиферацию фибробластов и продукцию внеклеточного матрикса [350; 355; 515]. У больных декомпенсированным ЦП гипертрофию миокарда могут вызывать также эндотелин и норадреналин [265]. Следует отметить, что повышение уровней провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-6, IL-1 β , может способствовать развитию цирротической кардиомиопатии [296; 340; 594].

Рядом авторов выявлено изолированное поражение правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ) при ХДЗП [53; 85]. На начальной стадии формирования цирроза печени кроме дилатации левого предсердия нарастает давление в полости ПЖ и систолическое давление в лёгочной артерии, а на поздней стадии развивается дилатация ПЖ [85]. В литературе встречаются публикации, свидетельствующие о связи нагрузки на правые отделы сердца с развитием гипертрофии ПЖ, диастолической дисфункции ПЖ, изменениями показателя миокардиального стресса, увеличением толщины стенки правого желудочка у больных ЦП по сравнению с контролем [53; 88; 95; 275].

Вопросам нарушения центральной гемодинамики и ремоделирования сердца при ХДЗП посвятили свои работы ряд исследователей [27; 52; 88; 112; 272; 355; 497]. В литературных источниках приводятся данные о том, что в процессы ремоделирования сердца у пациентов с ХГ и ЦП вовлекаются левые и правые отделы сердца, включающие гипертрофию стенок левого и правого желудочков [53; 122; 271; 415].

В работе Морозовой Е.И. и соавт. (2012) показано, что у пациентов с ЦП вирусной этиологии чаще развиваются концентрическое ремоделирование и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. Авторами отмечена существенная роль нарушения энергетического метаболизма, проявляющаяся увеличением содержания неэстерифицированных жирных кислот в крови и сдвигом в системе АТФ-АДФ-АМФ, в формировании структурных изменений миокарда ЛЖ у больных поствирусным циррозом печени [27].

Денисов А.А. при обследовании пациентов с ХДЗП вирусной этиологии выявил, что у больных хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) с умеренной степенью активности структурно-функциональные изменения сердца проявляются развитием концентрического ремоделирования миокарда. При ХВГ высокой степени активности структурно-функциональные изменения сердца характеризуются развитием концентрической гипертрофии миокарда. У больных вирусным ЦП класса «В» по Child-Turcotte-Pugh изменения сердца проявляются

преобладанием концентрической гипертрофии миокарда, а при ЦП класса «С» — эксцентрической гипертрофии миокарда [53].

Согласно данным Чистяковой М.В. и соавт. (2013), у больных поствирусным ЦП наблюдается диастолическая дисфункция как левого (в 79 % случаев), так и правого (в 81 % случаев) желудочков. Нарушение функции диастолы зависит от выраженности нарушений эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии. У 11 % больных вирусным ЦП формируется нарушение продольной систолической функции ЛЖ и ПЖ. По мнению авторов, выявленные корреляционные взаимосвязи указывают на то, что кардиогемодинамические расстройства при ЦП связаны с эндотелиальной дисфункцией [273].

Необходимо подчеркнуть, что если по мнению одних исследователей при ХДЗП в патологический процесс вовлекается преимущественно правый желудочек и малый круг кровообращения [1; 53], то по мнению других в большей степени преобладают изменения ЛЖ [122]. При циррозе печени в стадии декомпенсации прогрессирующая дилатация камер сердца может приводить к сферической форме ЛЖ и ПЖ с повышением давления в лёгочной артерии [52].

К главным диагностическим критериям цирротической кардиомиопатии относятся:

– признаки систолической дисфункции: снижение ФВ менее 55 % и снижение прироста сердечного выброса в ответ на физическую нагрузку, фармакологическую стимуляцию;

– признаки диастолической дисфункции ЛЖ: $E/A < 1$, увеличение времени замедления скорости кровотока в фазу ранней диастолы более 200 мс, пролонгирование изоволюмической релаксации более 80 мс [180; 210; 228; 266; 311; 356].

Дополнительные критерии цирротической кардиомиопатии включают: удлинение интервала Q-T, уменьшение ожидаемой ЧСС на нагрузку, электромеханическую диссинхронию, гипертрофию миокарда, увеличение

размеров левого предсердия, увеличение концентрации в крови тропонина I и мозгового натрийуретического пептида [166; 340; 385; 389; 431].

Ультразвуковые изменения со стороны левых камер сердца у больных ЦП, характерные для цирротической кардиомиопатии, зависят от стадии компенсации портальной гипертензии и проявляются изменением массы миокарда желудочка, геометрии его полости и стенок, увеличением толщины стенок желудочка, а также перегрузкой левого предсердия [356; 548]. Наиболее неблагоприятные варианты ремоделирования ЛЖ — изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки и концентрическая гипертрофия миокарда. Их формирование сопровождается развитием наиболее тяжёлых нарушений диастолической функции ЛЖ — псевдонормализацией и рестриктивностью, которая ухудшается при асците и физической нагрузке [495]. Показатели трансмитрального кровотока (пики E и A, соотношение E / A) позволяют регистрировать диастолическую дисфункцию ЛЖ даже в покое [139; 296; 356; 497].

Структурно-функциональные изменения миокарда, лежащие в основе формирования цирротической кардиомиопатии, возникают вследствие нарушения проведения сигнала с рецепторов кальциевых каналов, β -адренорецепторов, повышения синтеза NO и CO, снижения текучести мембраны кардиомиоцитов и ряда других изменений, развивающихся при ЦП [141; 228; 584]. При циррозах печени наблюдаются нарушения в передаче β -адренергического сигнала, в том числе снижение плотности β -адренорецепторов и уровня Gs-протеина, подавление аденилатциклазы и последующее образование цАМФ [588].

У пациентов с циррозом печени было выявлено повышение активности эндоканнабиоидной системы. Эндоканнабиоиды, взаимодействуя с 1-м подтипом миокардиальных каннабиоидных рецепторов (CB-1), способны оказывать отрицательное инотропное действие [318; 515]. Кроме того, при ЦП увеличивается продукция NO и CO вследствие повышения активности индуцибельной NO-синтетазы и гемоксигеназы-1. Оба соединения приводят к повышению синтеза цГМФ, который через протеинкиназу G подавляет поток свободного Ca^{2+} внутрь клетки [296; 350; 355]. Снижение сократимости

кардиомиоцитов может быть связано с повышением концентрации ФНО- α , который подавляет адренергическую систему сердца, увеличивает содержание оксида азота в миокарде и вызывает изменение гомеостаза внутриклеточного Ca^{2+} . ФНО- α способствует апоптозу кардиомиоцитов, а также активирует металлопротеиназы и нарушает экспрессию их ингибиторов, возможно, способствуя ремоделированию сердца [311; 355]. Высказано предположение о роли ядерного фактора κB (NF κB) в патогенезе нарушения сократимости ЛЖ при циррозе печени. Показано, что ФНО-зависимая дисфункция миокарда опосредуется также NF κB [473]. По данным Wiese S. et al. (2014), у больных ЦП маркёры сердечной дисфункции (proANP, тропонин T) и воспаления (СРБ) достоверно связаны с тяжестью заболевания и степенью портальной гипертензии [340].

У больных циррозами печени часто обнаруживают удлинение интервала QT независимо от этиологии заболевания. Удлинение интервала QT ассоциируется с развитием желудочковых аритмий, в частности, с полиморфной желудочковой тахикардией по типу пируэт и внезапной сердечной смертью [139; 311; 524]. Выявлена связь между удлинением интервала QT и степенью тяжести цирроза печени по Child-Pugh. Длительность интервала QT может снизиться при нормализации функции печени, например, после трансплантации, а также при лечении β -адреноблокаторами [324; 524; 595].

В результате проведённого исследования Конышева А.А. с соавт. (2012) выявила удлинение интервала скорректированного QT более 0,44 мс у 6,1 % больных ХГ С и у 38 % пациентов с ЦП, ассоциированными с HCV-инфекцией. Продолжительность QT коррелировала с признаками диастолической дисфункции [56]. Zamirian M. et al. (2012) у 249 пациентов с декомпенсированным ЦП обнаружили нормализацию интервала QT после ортотопической трансплантации печени [595].

Для диагностики сердечной недостаточности при ЦП используется определение концентрации BNP и его N-концевого предшественника или мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP). Это связано с тем, что

клинические проявления ЦП маскируют признаки сердечной недостаточности, а определение биомаркёров может оказать существенную помощь в диагностике осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у больных циррозом печени [228; 327; 331; 518].

Так, по данным Saner F.H. et al. (2015), при обследовании пациентов с циррозом печени выявлено, что концентрация BNP оказалась значительно выше у больных с дисфункцией ЛЖ, чем без неё [434]. Ряд авторов указывают на связь BNP с тяжестью печёночного процесса при ЦП, с уровнем альбумина, факторов свёртывания крови, выраженностью портальной гипертензии, печёночной энцефалопатии, асцита [331; 495; 512].

Panagoroulou V. et al. (2013) связывают рост Nt-proBNP у пациентов с циррозом печени с перегрузкой правого желудочка. Исследователи отмечают, что Nt-proBNP является золотым стандартом биомаркёров при диагностике сердечной недостаточности и позволяет прогнозировать краткосрочную и долгосрочную смертность у больных с патологией сердечно-сосудистой системы [512].

До настоящего времени отсутствует единое мнение об изменениях со стороны сердечно-сосудистой системы после трансплантации печени. Одни авторы указывают на значительное улучшение показателей центральной гемодинамики с уменьшением размеров левых отделов сердца, снижением систолической и диастолической дисфункции ЛЖ [141; 474], в то время как другие, напротив, выявили ухудшение диастолической функции миокарда после операции [355].

Таким образом, результаты исследований, проведенных к настоящему времени, отличаются заметной противоречивостью, которая не позволяет сделать окончательный вывод по этому вопросу. Однако эффективность данных исследований может быть существенно повышена благодаря строгой унификации выявленных особенностей ремоделирования камер сердца при ХГ и ЦП вирусной этиологии. Дальнейшие исследовательские усилия могут быть направлены на разработку алгоритмов ведения пациентов с ХДЗП вирусной этиологии и профилактику развития кардиоваскулярных осложнений.

1.3 Печёночная энцефалопатия: вопросы патогенеза, методы диагностики

Печёночная энцефалопатия (ПЭ) является одним из грозных и прогностически значимых проявлений поражения печени на стадии цирроза [106; 335; 418; 442; 563]. Заболеваемость и распространённость ПЭ связаны с тяжестью печёночной недостаточности и портосистемным шунтированием (ПСШ) крови [106; 310; 535]. Установлено, что из всех осложнений цирроза печени именно ПЭ наиболее серьёзно ограничивает трудоспособность больных и их социальную адаптацию [10; 263; 309; 427]. Частота явной ПЭ на момент диагностики ЦП составляет 10-14 % в общей популяции [188], минимальная / скрытая печёночная энцефалопатия развивается у 20-80 % пациентов с ЦП [247; 427].

Печёночная энцефалопатия представляет собой нарушение функции головного мозга, вызванное печёночной недостаточностью и / или портосистемным шунтированием крови, которое проявляется широким спектром неврологических или психических нарушений от субклинических изменений до комы [106; 115; 145; 427]. В большинстве случаев печёночная энцефалопатия развивается под влиянием предрасполагающих (триггерных) факторов: желудочно-кишечные кровотечения, бактериальные, вирусные инфекции любой локализации, осложнение операции трансъюгулярного внутрипечёночного портосистемного шунтирования, нарушения электролитного баланса, массивный парацентез, передозировка диуретиков, избыточное употребление в пищу белка, приём лекарственных препаратов (производные бензодиазефина, барбитуровой кислоты, фенотиазина), оперативные вмешательства, почечная недостаточность [15; 79; 80; 179; 200; 247; 418].

В настоящее время наиболее распространённой патогенетической моделью печёночной энцефалопатии является «теория глии», в основе которой лежит нарушение гомеостаза астроцитов [187; 353; 427; 541]. Согласно этой теории, печёночно-клеточная недостаточность и ПСШ крови приводят к развитию аминокислотного дисбаланса и увеличению содержания в крови эндогенных

нейротоксинов. Это вызывает отёк и функциональные нарушения астроглии, в связи с чем повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), нарушаются процессы нейротрансмиссии, повышается активность ионных каналов и снижается обеспечение нейронов головного мозга АТФ и другими макроэнергетическими соединениями, что клинически проявляется симптомами печёночной энцефалопатии [76; 145; 198; 207]. Морфологическим подтверждением данного процесса является обнаружение в мозге больных с печёночной энцефалопатией так называемых астроцитов Альцгеймера II типа: клеток с гипохромными увеличенными ядрами и эксцентричным расположением ДНК и связанных с ней белков [304; 461]. Кроме того, ядра этих клеток содержат гликоген, чего не наблюдается у нормальных астроцитов [187; 562]. Указанные изменения ядра рассматривают как маркёр печёночной энцефалопатии [476].

Наиболее обоснованными теориями патогенеза печёночной энцефалопатии являются токсическая теория; теория ложных нейротрансмиттеров и теория нарушения обмена γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) [263]. Доказано, что основным эндогенным нейротоксином является аммиак [17; 145; 339; 427; 498; 508; 541]. Важнейшими органами, где образуется аммиак, являются: толстая кишка (в результате гидролиза белка и мочевины кишечной микрофлорой); скелетная мускулатура (пропорционально физической нагрузке); почки (продукция аммиака существенно повышается при гиперкалиемии); тонкая кишка (при распаде глутамин) [18; 76]. Обезвреживание аммиака осуществляется посредством двух основных механизмов: синтеза мочевины в печени и образования глутамин. Связывание аммиака с образованием мочевины происходит в орнитиновом цикле преимущественно в перипортальных гепатоцитах, при этом функционирование цикла поддерживается высокой активностью глутаминазы в последних и постоянным притоком аммиака по воротной вене [9; 18; 586]. При нарушении функции печени и метаболическом ацидозе у пациентов с циррозом почечная элиминация ионов аммония повышается до 70 % от всего образованного пула [573; 589].

Продемонстрировано, что плазменная концентрация аммиака связана со скоростью клубочковой фильтрации и уровнем сывороточного креатинина [573].

Синтез глутамина не является специфичным для печени; глутаминсинтетаза содержится также в мышцах и астроцитах головного мозга. В печени глутамин синтезируется небольшой популяцией перивенозных гепатоцитов, причём реакция может протекать при невысокой концентрации аммиака [520; 541]. Гипераммониемия, возникающая у больных ЦП и портосистемным шунтированием, обусловлена повышением всасывания аммиака в кишечнике, нарушением детоксикации аммиака в печени и уменьшением степени связывания аммиака в гипотрофичных скелетных мышцах [18; 333; 387; 418; 457; 461; 562]. При печёночной энцефалопатии в веществе головного мозга и цереброспинальной жидкости обнаруживают повышенное содержание метаболитов аммиака, особенно глутамина и α -кетоглутарата [175; 476]. Следует отметить, что гипераммониемия, превышающая на 25-50 % верхнюю границу нормы, не приводит к развитию энцефалопатии. Лишь при увеличении содержания аммиака в 1,5-2 раза наблюдается токсическое действие этого метаболита на ткань мозга [182]. Помимо нейротоксических, аммиак обладает универсальными цитотоксическими, в том числе и гепатотоксическими свойствами [308]. Так, в печени при наличии лишь стеатоза, ещё в отсутствие клинических проявлений воспаления и печёочно-клеточной недостаточности, аммиак индуцирует образование активных форм кислорода, снижает клеточный метаболизм и пролиферацию звёздчатых клеток, уменьшает активность эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), способствует усилению процессов фиброгенеза, нарушению внутрипечёночной гемодинамики и, соответственно, формированию портальной гипертензии [80; 308; 492].

Аммиак в неионизированной форме (1-3 % от общего количества аммиака крови) легко проникает через ГЭБ, стимулируя транспорт ароматических аминокислот в головной мозг, вследствие чего усиливается синтез ложных нейротрансмиттеров и серотонина [76; 115; 476; 525; 535]. В митохондриях идёт ферментативная реакция, в результате которой из аммония и α -кетоглутарата

образуется глутамин, усиленный синтез которого вызывает осмотический отёк в мозге и снижение содержания нейротрансмиттера глутамата [115; 198; 380]. Снижение концентрации глутамата нарушает обмен аминокислот и нейромедиаторов, в частности, синтез γ -аминомасляной кислоты. Повышение концентрации аммиака в крови сдвигает рН в щелочную сторону. Алкалоз увеличивает сродство гемоглобина к кислороду, что приводит к гипоксии тканей, накоплению CO_2 и гипоэнергетическому состоянию, к которому наиболее чувствительны нейроны головного мозга [333].

В астроцитах происходит превращение глутамата в глутамин с участием глутаминсинтетазы [16]. Высокий уровень азотистых продуктов способствует избыточному образованию свободных радикалов, в результате чего ещё в большей степени нарушается функциональное состояние астроцитов [175; 349; 562]. При печёночной энцефалопатии в астроцитах наблюдается увеличение концентрации глутамина, вещества с высокой осмолярностью, стимулирующего проникновение воды в клетку и внутриклеточный отёк [526]. К другим веществам, которые могут индуцировать отёк астроглии, относятся ФНО- α и бензодиазепины. При печёночной энцефалопатии, развивающейся в условиях хронической печёночной недостаточности, увеличение объёма астроцитов обычно не сопровождается повышением внутричерепного давления [423; 477]. При ЦП наблюдается изменение церебрального кровотока как следствие нарушения его ауторегуляции. Благодаря изменению просвета сосудов в мягкой мозговой оболочке в норме церебральный кровоток в значительной мере независим от системного артериального давления [125; 498]. Причины расстройств ауторегуляции церебрального кровотока изучены недостаточно. Вероятно, определённое влияние принадлежит перераспределению жидкости в глиальной ткани из внеклеточного пространства во внутриклеточное и гипоксии [18; 423]. Аммиак повреждает и нейроны, и астроциты, замедляет передачу сигнала нерву, опосредованную многочисленными системами медиаторов, и снижает энергетический метаболизм мозга [17].

В качестве кофактора аммиака в патогенезе печёночной энцефалопатии рассматривается также марганец. Считают, что марганец обладает нейротоксическим эффектом, опосредованным через экспрессию бензодиазепиновых рецепторов, ведущим к трансформации астроцитов в клетки Альцгеймера II типа [424; 486; 517]. Хроническая экспозиция марганца ведёт к снижению концентрации ГАМК в определённых областях мозга, в первую очередь, в *globus pallidus* [18; 477]. К группе эндогенных нейротоксинов, также участвующих в развитии печёночной энцефалопатии, относятся меркаптаны, являющиеся продуктами бактериального гидролиза в толстой кишке пищевых жиров и серосодержащих аминокислот (цистеин, метионин), в норме обезвреживающихся печенью [199; 380]. При формировании печёочно-клеточной недостаточности концентрация в крови меркаптанов увеличивается. Известно разрешающее воздействие метионина на развитие печёночной энцефалопатии у больных ХДЗП и уменьшение токсичности посредством угнетения интестинальной микробиоты [16; 339].

Также группу нейротоксинов составляют коротко- и среднецепочечные жирные кислоты, образующиеся при печёочно-клеточной недостаточности у пациентов с ХДЗП при неполном распаде жирных кислот под воздействием кишечной микробиоты [78; 263]. При развитии печёночной энцефалопатии повышается концентрация средне- и короткоцепочечных жирных кислот в крови [76; 199]. Дисбиоз толстой кишки у больных ХДЗП является триггерным фактором развития ПЭ [78; 149; 220].

Изменение морфофункционального состояния макрофагов синусоидов во многом обеспечивает реализацию патогенетических механизмов развития печёночной энцефалопатии. Установлено, что у больных ХГ с начальными проявлениями печёночной энцефалопатии микроциркуляторное русло печени и её синусоидальные капилляры подвержены реактивным изменениям [10; 380]. При этом происходит набухание эндотелиальной выстилки капилляров за счёт внутриклеточного отёка эндотелиоцитов, купферовские клетки приобретают вид

эпителиоидных клеток, наблюдается отёк, дистрофические процессы и апоптоз гепатоцитов [198; 206].

Поступающие в печень из системной циркуляции эндотоксины, воздействуя на клетки эндотелиальной выстилки синусоидов и гепатоциты, усугубляют их функциональную активность, что проявляется продукцией и высвобождением протеинов острой фазы воспаления, угнетением печёночного синтеза белков. Наблюдается синтез и секреция первичных медиаторов воспаления — интерлейкинов (IL-1 β , IL-6, IL-8), фактора некроза опухолей α (TNF- α) [115; 387; 402; 418; 520; 547]. В печёночных синусоидах происходит маргинация и адгезия нейтрофилов, экспрессия межклеточных адгезивных молекул. Эндотоксины и TNF- α индуцируют нейтрофилы к продукции ряда биологически активных молекул. При этом высвобождается большое количество перекиси водорода (H₂O₂), активных радикалов кислорода (O₂), эластазы [198; 520]. Под их влиянием наблюдается ингибирование активности каталазы пероксисом, угнетение гепатоцеллюлярной активности по нейтрализации перекиси водорода. Нарушение в гепатоцитах митохондриального дыхания способствует индукции гепатоцеллюлярного апоптоза. Клетки системы мононуклеарных фагоцитов генерируют активные формы кислорода (АФК), обладающие мощным антимикробным и цитотоксическим действием, запускают процессы свободно-радикального биологического окисления [69; 198; 418; 520; 537]. Высокие концентрации АФК способствуют нарушению целостности клеточных мембран гепатоцитов. Инактивация негативного воздействия АФК на ткани осуществляется антиоксидантной системой защиты (АОЗ) [115; 353; 402; 418; 520].

Выраженность процессов ПОЛ, параметров АОЗ, степени пероксидации липидных и белковых молекул у больных ХДЗП с проявлениями печёночной энцефалопатии способствуют снижению мощности ферментативного звена антиоксидантной системы, сдвигам окислительно-восстановительного потенциала в тиолдисульфидной системе в сторону окисления. Повышение пероксидации белков сочетается с увеличением содержания вторичных продуктов ПОЛ, что

влечёт за собой прогрессивное снижение активности ферментативного и неферментативного звена антирадикальной защиты, свидетельствующее об истощении её компенсаторных возможностей [10; 380].

Чрезвычайно широкий спектр активирующего действия цитокинов способствует повышению прокоагулянтной активности эндотелия, внутрисосудистой гиперкоагуляции — развитию сладж-синдрома на фоне системной гипокоагуляции, обусловленной тромбоцитопенией, нарушением плазменного звена коагуляции. Изменения процессов микроциркуляции в печени усугубляют процессы внутрипечёночной гемодинамики, что подтверждается данными реогепатографии, лазерной доплерографии [206; 325; 335; 380]. Доказано, что при печёночной энцефалопатии преобладают Т-хелперы 2 типа над клетками 1 типа. Высокие концентрации TNF- α , IL-1 β сочетаются с изменениями в интерфероновом статусе. У больных ХГ с печёночной энцефалопатией отмечается снижение продукции IFN- α / β , IFN- γ [325; 335]. Высокая активность цитокинов приводит к нарушению процессов захвата гепатоцитами из крови синусоидов желчных кислот, снижению активности K⁺-Na⁺-АТФ-азы, развитию внутриклеточного холестаза [198; 380].

В литературе имеются сообщения о роли системного воспалительного ответа и окислительного стресса в патогенезе печёночной энцефалопатии [165; 175; 334; 411; 437; 547; 551]. В ряде исследований было показано, что у пациентов с ХДЗП выраженность печёночной энцефалопатии не зависит ни от уровня аммониемии, ни от степени тяжести ХДЗП [471; 476]. Однако была выявлена положительная корреляция степени тяжести ПЭ с плазменными уровнями маркёров синдрома системного воспалительного ответа (ССВО): С-реактивным белком, TNF- α , IL-1 β , IL-6 [69; 349; 380; 537]. Эндотелиальные клетки, имеющие рецепторы к TNF- α и IL-1 β , принимают участие в каскаде реакций, которые в конечном счёте завершаются внутримозговым синтезом оксида азота и простагландинов [69].

Shawcross D.L. et al. выявили более высокие уровни сывороточных маркёров воспаления у пациентов с печёночной энцефалопатией по сравнению с

больными без энцефалопатии независимо от тяжести заболевания печени и уровня аммиака. Эти цитокины включают TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-18 [444]. Данные медиаторы потенцируют действие аммиака на ЦНС, что приводит к более высоким уровням глутамина и значительному набуханию мозга [589]. Действие провоспалительных медиаторов на мозг частично передаётся через циклооксигеназы (ЦОГ) в эндотелиальных клетках [387]. Под влиянием ССВО у больных ЦП в клетках микроглии активируется экспрессия белка, известного под названием «бензодиазепиновый рецептор периферического типа», что ведёт к увеличению митохондриального синтеза нейроактивных пептидов. Нейропептиды являются специфическими стимуляторами ГАМК-рецепторов, повышая ГАМК-ергический тонус в ЦНС [380; 562]. Необходимо подчеркнуть, что активно разрабатывается нейровоспалительная теория развития печёночной энцефалопатии, подчёркивающая важную роль глиальных элементов [183; 304; 333; 349; 476; 488]. В качестве возможной причины церебральных изменений при циррозе печени на фоне инфекции вирусом гепатита С также рассматривают воспалительные реакции, обусловленные персистенцией вируса [304; 421; 430].

Согласно теории ложных нейротрансмиттеров, повышенный катаболизм белка и повышенное использование в качестве источников энергии аминокислот с разветвлённой боковой цепью — валина, лейцина, изолейцина, сопровождается поступлением в кровь значительного количества ароматических аминокислот — фенилаланина, тирозина, триптофана, метаболизм которых осуществляется в печени [282; 329]. Снижение уровня аминокислот с разветвлённой цепью в плазме способствует пассажу в ЦНС и накоплению в ткани мозга ароматических аминокислот [76; 115; 198; 353; 562]. В результате метаболизм исходных соединений протекает альтернативным путём с накоплением в ЦНС ложных нейротрансмиттеров, что способствует развитию энцефалопатии [325; 335; 387; 511]. В патогенезе печёночной энцефалопатии играют роль изменения в системе истинных нейротрансмиттеров коры головного мозга и их рецепторов. В исследованиях показано повышение уровня серотонина в крови больных ЦП в

результате нарушения функции детоксикации печени и портосистемного шунтирования [325].

Повышенный тонус ГАМК-ергической ингибиторной нейротрансмиттерной системы при печёночной энцефалопатии связан со снижением активности ГАМК-трансаминазы в печени и портосистемным шунтированием крови [263; 282; 339; 402]. У пациентов с ЦП при печёночной энцефалопатии были зарегистрированы низкие концентрации цинка в сыворотке крови [182; 444; 546]. Дефицит цинка приводит к изменению уровня таких нейротрансмиттеров, как γ -аминомасляная кислота и норадреналин [183; 546].

Для диагностики печёночной энцефалопатии проводят психометрическое исследование, которое включает тест связи чисел, тест линий с определением количества ошибок, тест число-символ, оценивающих в совокупности концентрацию внимания, зрительное восприятие, скорость, точность движений, но не являются чувствительными и специфичными [241; 293; 579]. Компьютеризированные психофизиологические тесты (тест ингибиторного контроля (ICT), тест SCAN, тест Струпа, тест сенсомоторной реакции (CRT)), оценивающие быстроту и точность познавательных процессов, являются более чувствительными и специфичными в диагностике минимальной печёночной энцефалопатии [427; 468]. Среди инструментальных методов диагностики печёночной энцефалопатии выделяют электроэнцефалографию (ЭЭГ), метод вызванных потенциалов, компьютерную и магнитно-резонансную томографию (МРТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ), магнитно-резонансную спектроскопию, а также ультразвуковую доплерографию сосудов головного мозга [51; 175; 234; 319; 337; 391; 421; 476; 484; 562].

ЭЭГ отражает общую биоэлектрическую активность головного мозга и не позволяет объективно оценить когнитивные нарушения, не даёт информации об особенностях этих расстройств [106; 380; 383]. Изменения, выявляемые при проведении ЭЭГ, неспецифичны и могут наблюдаться при различных метаболических расстройствах: гипогликемии, гиперкапнии, уремии, нарушении электролитного обмена, гиповитаминозе В₁₂ [498].

Вызванные потенциалы головного мозга — метод более чувствительный, чем ЭЭГ. Метод обладает высокой специфичностью для выявления минимальной ПЭ и определяет функциональное состояние афферентных путей между стимулированными периферическими нервными окончаниями в тканях и корой головного мозга [469]. При стимуляции корковых и подкорковых нейронов слуховыми или зрительными раздражителями регистрируют электрические (вызванные) потенциалы. При печёночной энцефалопатии основные изменения касаются замедления интерпиковых латентностей, а также слуховых вызванных потенциалов мозгового ствола, зрительных и соматосенсорных вызванных потенциалов [234; 574].

Методы структурной нейровизуализации при печёночной энцефалопатии имеют ограниченную ценность: их в основном используют для исключения структурных повреждений головного мозга у больных ЦП [319; 476; 562]. Интенсивность МРТ-изменений не коррелирует со степенью выраженности печёночной энцефалопатии [304]. Повышение интенсивности сигнала при МРТ в T1-режиме визуализируется не только в области бледного шара: схожие изменения описаны в других областях головного мозга, включая пирамидную и экстрапирамидную системы, лимбическую область [304; 476]. Нужно подчеркнуть, что эксперты EASL / AASLD отмечают, что риск внутримозгового кровоизлияния в 5 раз выше у пациентов с печёночной недостаточностью [427]. Поскольку данное состояние часто протекает скрыто, то сканирование мозга следует включать в план диагностики печёночной энцефалопатии [365; 427]. При МРТ в T2-режиме нередко выявляют диффузные изменения сигнала, особенно в областях, окружающих цереброспинальные пути [304; 319]. При вирусном гепатите С, по данным МРТ головного мозга, выявляются обусловленные васкулитом гиперинтенсивные в T2-режиме очаги, локализованные преимущественно в глубинных отделах белого вещества полушарий мозга [51]. Атрофия коры головного мозга особенно выражена у больных с длительно персистирующей печёночной энцефалопатией [520].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с помощью меченых радиоактивными изотопами естественных метаболитов позволяет определить уровень обменных процессов в различных органах и тканях. Изучение обмена 18-^F-флюоридеоксиглюкозы и меченой воды позволило установить, что при печёночной энцефалопатии снижаются кровоток и утилизация глюкозы в определённых областях коры, ответственных за восприятие визуальных раздражителей и формирование ответной реакции на них [175; 319]. У больных с минимально выраженной печёночной энцефалопатией изменения локализовались в области угловой извилины, лобно-теменной коре и мозжечке [476]. Протонную магнитно-резонансную спектроскопию (МРС) применяют для оценки роли нарушений церебрального метаболизма при печёночной энцефалопатии [175; 421; 562]. Это особенно чувствительный метод выявления латентной ПЭ и оценки степени тяжести манифестной печёночной энцефалопатии [319; 421]. Отмечается повышение интенсивности сигнала T1 базальных ганглиев и белого вещества головного мозга, а также снижение отношения миоинозитол / креатин и повышение пика глутамина в сером и белом веществе головного мозга. Выраженность этих изменений коррелирует со степенью тяжести ПЭ [175; 349; 380; 484]. Ввиду высокой стоимости МРС редко применяется в повседневной практике.

Ультразвуковое доплеровское исследования сосудов головного мозга является методом выбора для скрининга и мониторинга печёночной энцефалопатии, позволяет по параметрам церебральной гемодинамики судить о степени выраженности ПЭ, не несёт лучевой нагрузки и относительно не дорогостоящий метод [117; 122; 154; 337; 365; 391]. У больных ЦП имеется тенденция к изменению параметров гемодинамики артерий головного мозга различной степени выраженности [31; 155; 344; 345; 348; 489; 509]. Доплеровское исследование средних мозговых артерий позволяет определить характерные для больных с печёночной энцефалопатией изменения церебральной гемодинамики в виде замедления линейной скорости кровотока и его асимметрии,

а также осуществлять динамическое наблюдение за течением ПЭ [116; 140; 278; 337; 509].

Согласно данным ряда авторов, у больных циррозами печени при ультразвуковом доплеровском исследовании мозгового кровообращения отмечено снижение кровоснабжения головного мозга, затруднение венозного кровотока, снижение скоростных показателей, увеличение показателей сосудистого сопротивления в большей степени в интракраниальных отделах при усугублении выраженности печёночной энцефалопатии [116; 154; 344; 345; 509].

В работе Куликова В.Е. и соавт. (2017) показано, что изменения церебральной гемодинамики при ЦП вирусной этиологии отмечаются уже на уровне экстракраниального отдела сонных артерий за счёт утолщения КИМ, развития гемисферной асимметрии и ассоциируются со стадиями печёночной энцефалопатии. При ЦП классов А, В и С наблюдалось увеличение линейной скорости кровотока (ЛСК) по средней мозговой артерии и гемисферной асимметрии ЛСК в сравнении с контролем. При увеличении стадии ПЭ увеличивалась гемисферная асимметрия кровотока по СМА, вызванная, с одной стороны, процессом атеросклероза, с другой — лабильностью сосудистого сопротивления за счёт вазоактивных веществ (NO, ЭТ-1), концентрация которых в крови часто повышается при ЦП. При этом углонезависимые показатели сосудистого сопротивления снижались и ассоциировались со степенью тяжести печёночной энцефалопатии и стадией компенсации ЦП. Авторами показано, что при увеличении уровней сывороточных цитокинов (ИЛ-6 и ФНО- α) выше референсных значений, наблюдаемых при ЦП класса С, в 21,4 % случаев отмечался гиперкинетический тип кровотока и, вероятно, имел компенсаторный механизм. В проспективном наблюдении подтверждением коморбидности ПЭ и дисциркуляторных нарушений при циррозах печени служил аутопсийный материал. При морфологическом исследовании со стороны артериального русла (мелкие интрацеребральные артерии) отмечались изменения деструктивного характера, которые проявлялись в утолщении внутренней оболочки, набухании эндотелиальных клеток. Выявлялись плазморрагии, истончение средней

мышечной оболочки вплоть до её полного исчезновения, деструкция мышечных клеток, наличие периваскулярного отёка и макрофагальной инфильтрации. Картина изменения сосудов венозного русла проявлялась полнокровием, сужением и склерозированием. В расширенных венах и венулах отмечались признаки полнокровия и стаза, лакунарные малые глубинные инфаркты, а также каскадные и пучковые артериоло-венулярные анастомозы. В нервной ткани вокруг и вблизи сосудов наблюдались выраженный отёк и признаки, характерные для гипоксии (лизис клеток с образованием «теней», разрыхление волокон и выпадение нервных клеток). Астроциты сохранялись или погибали в незначительной степени [169].

Фишман Б.Б. и соавт. (2017) установили, что у больных вирусными циррозами печени основным признаком дисциркуляторных нарушений при ультразвуковом исследовании церебральной гемодинамики была гемисферная асимметрия ЛСК за счёт изменений качественных и количественных параметров кровотока в сонных и средних мозговых артериях. Показано, что длительность теста Рейтана более 200 сек, наличие гемисферной асимметрии кровотока более 40 %, снижение скоростных параметров (максимальной и минимальной ЛСК ниже 80 см/с и 40 см/с соответственно) кровотока, а также индексов сосудистого сопротивления в бассейнах СМА меньше референсных значений ассоциируются с неблагоприятным прогнозом печёночной энцефалопатии. Авторами отмечено, что в зависимости от стадии ПЭ при КТ в головном мозге выявлялись усиление сосудистого рисунка, дилатация каналов диплоических вен, расширение борозд полушарий головного мозга и мозжечка, лейкоареоз различных типов, территориальные инфаркты и лакуны, расширение боковых желудочков, атрофия долей и коры полушарий. Продемонстрировано, что при дисциркуляторных нарушениях и снижении стадии компенсации ЦП отмечается увеличение степени когнитивных нарушений от способности к логическому мышлению, вниманию до дезориентации во времени и в пространстве [31].

По данным Macias-Rodriguez et al. (2015), при проведении транскраниальной доплерографии у пациентов с декомпенсированным ЦП было

отмечено повышение пульсационного индекса в СМА [345]. Oncel C. et al. (2016) у больных ЦП выявили снижение средней скорости кровотока в СМА и повышение показателей индекса резистентности, а также пульсационного индекса, по данным транскраниальной доплерографии. Кроме того, была установлена корреляция между параметрами RI и PI и баллом MELD. Значения индекса резистивности у пациентов с циррозом печени с асцитом были выше, чем у больных без асцита [509].

С помощью транскраниальной доплерографии Zhou Y. et al. (2016) установили, что у больных ЦП имело место снижение средней скорости кровотока по средней мозговой артерии, повышение показателей пульсационного индекса и индекса резистентности СМА. Определено повышение уровня аммиака крови у пациентов с ЦП, выявлены тесные корреляции между уровнем аммиака и параметрами церебральной гемодинамики [344].

В результате проведённого ультразвукового доплерографического обследования сосудов головного мозга у больных ЦП с проявлениями печёночной энцефалопатии Корсунская Л.Л. и соавт. выявили значительное затруднение венозного кровотока, снижение скоростных показателей и увеличение показателей сосудистого сопротивления в большей степени в интракраниальных отделах при усугублении выраженности печёночной энцефалопатии. Авторы полагают, что к отёку нейроглии у данной категории больных присоединяется также ишемия нейронов головного мозга, а вышеописанные изменения церебральной гемодинамики являются одним из патогенетических звеньев формирования ПЭ [116].

Малютин Г.С. (2008) при изучении церебральной гемодинамики у 61,2 % больных хроническим алкогольным гепатитом высокой активности констатировал наличие контрлатеральной гемисферной асимметрии максимальной ЛСК по СМА на фоне снижения индексов резистентности (RI) и пульсации, что указывало на системное снижение артериального сосудистого сопротивления микроциркуляторного русла. Кроме того, у 73,8 % пациентов с ХГ высокой активности отмечались извитости артерий и утолщения интимы до

образования атеросклеротических бляшек различных размеров, что вторично приводило к дальнейшему ухудшению церебральной гемодинамики и развитию хронической цереброваскулярной недостаточности. У 86,9 % больных ХГ минимальной и умеренной активности пульсовое кровенаполнение в бассейнах сонных и позвоночных артерий, а также тонус артерий среднего и мелкого калибров были в пределах нормы. У 13,6 % пациентов с ХГ высокой активности наблюдалось снижение тонуса артерий мелкого и среднего калибров. При ЦП на фоне печёночной энцефалопатии наблюдались нарушения микроциркуляции как в венозном, так и в артериальном русле. Снижение сосудистого сопротивления, линейных параметров кровотока, наличие гемисферной асимметрии приводили не только к дисциркуляторным нарушениям, но и к хронической цереброваскулярной недостаточности, тем самым ухудшая течение ПЭ. При проведении корреляции между стадиями печёночной энцефалопатии и параметрами артериального кровотока по СМА выявлено, что наличие гемисферной асимметрии максимальной ЛСК более 37 %, снижение максимальной (до 88 см/с) и минимальной (до 42 см/с) ЛСК, а также снижение RI более 0,44 усл. ед. указывали на неблагоприятный прогноз ПЭ [140].

По мнению Куликова В.Е. и соавт., при ультразвуковом дуплексном сканировании экстракраниальных артерий у больных ХГ вирусной этиологии отмечались различные нарушения движения крови по сосудам, наиболее часто за счёт извитости сонных артерий и экстравазальной компрессии позвоночных артерий. По форме встречались С-образная, S-образная и петлеобразная извитости. Нарушения периферического сосудистого сопротивления чаще всего возникали при нарушении регуляции сосудистого тонуса в виде вазодилатации и вазоконстрикции. Вазодилатация выявлялась преимущественно у пациентов с ХГ высокой активности и снижала периферическое сопротивление. Вазоконстрикция наблюдалась реже и сопровождалась затруднением оттока крови на периферию. Основным проявлением снижения эластичности сосудистой стенки артерий было утолщение КИМ с относительным увеличением систолической скорости кровотока. У 33,8 % больных ХГ высокой активности отмечена контрлатеральная

гемисферная асимметрия максимальной ЛСК по СМА при снижении индексов сосудистого сопротивления. Наблюдалась также сниженная эффективность коллатерального кровотока через соединительные артерии виллизиева круга. При ХВГ высокой активности в 38,8 % случаев выявляются бессимптомные изменения параметров церебральной гемодинамики и только в 23,2 % наблюдений имеют место клинические проявления, характерные для дисциркуляторной энцефалопатии [170].

При ультразвуковом исследовании экстракраниального отдела артерий головного мозга больных ЦП с проявлениями печёночной энцефалопатии Моисеева Е.О. (2011) выявила аномалии сосудистой системы мозга в виде нарушения хода каротидных и позвоночных артерий без нарушения локальной гемодинамики. Экстравазальная компрессия позвоночных артерий встречалась в 37,7 % случаев. Нарушения эластичности артерий проявлялись утолщением КИМ и наличием мелких атеросклеротических бляшек в просвете каротидных артерий. В бассейне СМА первого порядка обеих гемисфер определены статистически значимые отличия гемодинамики в сравнении с контролем и межгрупповых значений в виде снижения максимальной и минимальной ЛСК, индексов резистентности и пульсативности, контрлатеральной гемисферной асимметрии максимальной ЛСК соответственно стадиям печёночной энцефалопатии. Ранними ультразвуковыми признаками нарушения параметров церебральной гемодинамики при ЦП являются изменения скоростных параметров и контрлатеральная гемисферная асимметрия кровотока более 20 %. Для диагностики печёночной энцефалопатии по стадиям необходим алгоритм, сочетающий клиническое обследование, психометрические тесты, а также комплекс ультразвуковой доплерографии и дуплексного сканирования артерий головного мозга с дальнейшим дифференцированным подходом назначения инструментальных методов [154].

По данным некоторых исследователей, транскраниальное дуплексное сканирование — высокоинформативный метод для ранней диагностики изменений церебральной гемодинамики у больных с печёночной энцефалопатией

и для определения стадии ПЭ. У 72 % больных ЦП развивается бессимптомное течение цереброваскулярной недостаточности. При сравнении показателей ультразвуковой доплерографии у больных с различными стадиями печёночной энцефалопатии наблюдается снижение эластичности стенок сосудов, снижение скорости кровотока, пульсаторного индекса и индекса резистентности в большей степени у лиц с проявлением ПЭ III стадии. При исследовании скорости кровотока по вене Розенталя выявлены достоверно значимые изменения - скорость возрастала с усугублением выраженности печёночной энцефалопатии. При этом изменения скорости кровотока в вене Розенталя были более выражены в сравнении с позвоночными венами, где кровоток менее вариабелен и в меньшей степени может компенсироваться за счёт коллатералей [155; 156].

Рядом авторов показано, что при циррозах печени в подгруппах Child A, B, C наибольшая гемисферная асимметрия максимальной ЛСК по СМА отмечалась при нарушении объёмной скорости кровотока (ОСК) преимущественно по воротной вене в подгруппе Child C. Была выявлена следующая закономерность: наибольшая корреляционная зависимость между асимметрией ЛСК по СМА и параметрами ОСК наблюдалась по воротной вене, меньшая — по селезёночной вене. Наличие окольного шунтирования при ЦП приводит к эндотоксикозу головного мозга, развитию печёночной энцефалопатии и нарушению системы микроциркуляции. Степени возможных взаимосвязей между параметрами церебральной и портальной гемодинамики зависят от класса ЦП и уровня давления в портальной системе [34].

Русин В.И. и соавт. установили, что у больных ЦП с признаками печёночной энцефалопатии наблюдается дисфункция эндотелия, что проявляется снижением показателей как эндотелийзависимой вазодилатации, так и эндотелийнезависимой вазодилатации плечевой артерии по данным пробы реактивной гиперемии. Выявлена прямая зависимость между ухудшением показателей эндотелиальной дисфункции и выраженностью клинических проявлений печёночной энцефалопатии [215].

При изучении артериального кровообращения головного мозга у больных вирусными ЦП с наличием и отсутствием варикозно расширенных вен пищевода различной степени исследователями установлено, что статистически достоверных изменений параметров гемодинамики в бассейнах внутренних сонных артерий не наблюдалось. Однако между первой и второй группами больных ЦП в бассейнах СМА выявлены достоверные нарушения гемодинамики в виде гемисферной асимметрии максимальной ЛСК, снижения максимальной, минимальной линейной скорости кровотока и индекса резистентности. Данные изменения указывали на снижение сосудистого сопротивления, наличие дисциркуляторных нарушений в артериальном русле, венозный застой и на развитие хронической цереброваскулярной недостаточности. Подтверждением служили морфологические изменения от минимальных до необратимых, выявленные у части больных циррозом печени с ВРВП при аутопсии [160].

В исследованиях последних лет показано, что печёночная энцефалопатия протекает на фоне дисциркуляторных изменений и хронической цереброваскулярной недостаточности, при этом усугубляется течение основного заболевания. Статистически достоверные нарушения параметров церебральной гемодинамики наблюдаются в интракраниальном отделе за счёт гемисферной асимметрии кровотока и протекают на фоне сохранённой величины фракции выброса ЛЖ сердца с тенденцией к развитию гипердинамического синдрома. Гемисферная асимметрия кровотока отмечается за счёт лабильности сосудистого сопротивления, процесса атеросклероза и анатомического хода артерий. Изменения параметров церебральной гемодинамики проходят этапность нарушений, зависят от стадии компенсации цирроза и глубины изменений показателей кровотока в гепатопортальном русле [169; 171].

Таким образом, имеющиеся литературные данные об особенностях мозгового кровотока, возможных причинах и механизмах, лежащих в основе развития нарушений церебральной гемодинамики у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии, малочисленны и противоречивы, не разработаны оптимальные методы

ранней диагностики данных нарушений, что является предпосылкой для проведения дальнейших исследований.

1.4 Цитокиновый профиль при хронических диффузных заболеваниях печени

Течение и прогноз хронических гепатитов и циррозов печени в значительной степени определяются состоянием иммунного статуса организма, причём на всех этапах иммунного ответа активное участие в нём принимают цитокины, которые осуществляют регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий [100; 129; 299; 302; 384; 435; 439; 545]. При хронизации воспалительного процесса с участием цитокинов происходит повреждение ткани печени, активация фиброгенеза, стимуляция неоангиогенеза и механизмов рубцевания [236; 298; 378; 403; 569]. Продолжительный синтез цитокинов может стать инициатором прогрессирования патологического процесса в печени [236; 380]. В формировании некроза гепатоцитов и прогрессировании ЦП значительную роль играют иммунологические нарушения, обусловленные дисфункцией купферовских клеток, синтезирующих провоспалительные цитокины [158]. Определение цитокинового статуса при хронических заболеваниях печени имеет важное значение для определения прогноза, так как уровень цитокинов отражает интенсивность регенераторных процессов в печени и прогрессирование болезни [189; 236; 268; 299; 406; 409; 443; 467; 523].

Цитокины — низкомолекулярные белки, которые продуцируются и секретируются преимущественно активированными клетками иммунной системы и участвуют в развитии иммунных реакций по клеточному или гуморальному типу. Вырабатываясь транзиторно, они имеют короткий полупериод жизни и действуют в очень низких концентрациях, связываясь с высокоаффинными рецепторами на поверхности клеток-мишеней [105]. Цитокины не обладают специфичностью в отношении антигенов и являются медиаторами межклеточных коммуникаций, регулируя силу и продолжительность иммунного ответа и

воспалительного процесса, участвуя в гемопоэзе, в трансплантационном и противоопухолевом иммунитете [259]. Цитокины представляют собой целостную систему, основными компонентами которой являются клетки-продуценты, сам белок-цитокин, воспринимающий его рецептор, и клетка-мишень [105; 222].

Цитокины характеризуются следующими общими свойствами:

- синтезируются в процессе реализации механизмов естественного или специфического иммунитета;
- проявляют свою активность при очень низких концентрациях (порядка 10^{-11} ммоль/л);
- служат медиаторами иммунной и воспалительной реакций и обладают аутокринной, паракринной и эндокринной активностью;
- действуют как факторы роста и факторы дифференцировки клеток;
- образуют регуляторную сеть, в которой отдельные элементы обладают синергическим или антагонистическим действием;
- обладают плейотропной (полифункциональной) активностью [100].

Описано, что при ХВГ в связи с персистенцией вирусов нарушается продукция и уровни цитокинов [347; 380]. Установлено, что механизмы Т-клеточного ответа зачастую не способны контролировать репликацию вируса. Фактически именно Т-клеточное истощение вместе со снижением пролиферативных способностей и нарушением продукции цитокинов и может приводить к персистенции вирусной инфекции [158; 347]. В условиях неэффективной элиминации вируса гепатита В и вируса гепатита С при хронизации инфекционного процесса активированные лимфоциты изменённого фенотипа продуцируют цитокины профиброзного действия, которые в дальнейшем стимулируют фибробласты, клетки эндотелия, стеллациты к трансформации в миофибробласты и развитию фиброза печени [211; 380; 531].

Продукция цитокинов в норме отсутствует или минимальна. При активации клеток и появлении физиологических или патологических стимулов продукция этих аутокринных, паракринных и эндокринных молекул возрастает, тем самым регулируя клеточный ответ на внешние стимулы [100; 158; 380]. Цитокины имеют

каскадный характер действия, что объясняется индукцией выработки одним цитокином другого, а также синергизмом и антагонизмом во взаимодействии. Именно разбалансированность цитокиновой регуляции и нарушение равновесия альтернативных по биологической активности пулов молекул способствует развитию патологии [105].

Известно, что характер иммунного ответа при вирусных инфекциях зависит от доминирующего участия Т-хелперов 1 (Th 1), либо 2 (Th 2) типов, которые различаются по продуцируемым ими цитокинам и роли в стимулировании развития иммунного ответа: по Т-клеточному или гуморальному типу [48; 100]. Активация Th1-лимфоцитов, продуцирующих IFN- γ , IL-2, TNF- α и β , ведёт к стимуляции функций Т-лимфоцитов, натуральных киллеров и макрофагов и развитию иммунного ответа по Т-клеточному типу, который играет решающую роль в противовирусной защите организма. Однако поскольку при хронических формах инфекции полной элиминации вирусов не происходит, Th1 ответ играет, по-видимому, двойственную роль: с одной стороны, способствует подавлению репликации вируса, а с другой — опосредует иммунные механизмы повреждения печени [158; 380; 596]. При этом имеются основания полагать, что механизмы, ответственные за элиминацию вируса и цитолиз гепатоцитов, могут быть различны. Так, например, продуцируемые цитотоксическими Т-клетками и макрофагами цитокины (IFN- γ , IL-2, TNF- α) способны ингибировать репликацию вирусов в инфицированных клетках нецитолитическим путём, то есть без разрушения гепатоцитов [211].

Th2-лимфоциты секретируют IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, стимулирующие преимущественно гуморальное звено иммунитета. Некоторые из них, в частности IL-4 и IL-10, оказывают противовоспалительное действие преимущественно за счёт подавления действия IFN- γ , усиливающего экспрессию антигенов HLA II класса на поверхности антигенпрезентирующих клеток. Th2-лимфоциты, выделяя провоспалительные цитокины, блокируют пролиферацию и активацию Th1-лимфоцитов, подавляя таким образом цитотоксические реакции и уничтожение возбудителя [211; 596]. Доминирование Th2 ответа при хронических формах

вирусных гепатитов ассоциировано со снижением противовирусного ответа и, как результат, прогрессией инфекции и развитием фиброза с последующей трансформацией в ЦП [158]. Было показано, что прогрессированию фиброза печени в немалой степени способствуют цитокины, связанные с CD4+ Th2 иммунным ответом (IL-4, IL-5, IL-13, IL-21), в то время как противофиброзными свойствами обладают Th1-ассоциированные цитокины — IFN- γ и IL-12 [172; 380]. В исследованиях отмечено, что естественные киллерные Т-лимфоциты (ЕКТ) вызывают фиброгенез в печени посредством выработки профиброзных цитокинов, таких как IL-4, IL-13 [566].

Нормальное функционирование иммунной системы строится на балансе Th1 и Th2-лимфоцитов. Нарушение этого баланса (иммунная девиация) играет важную роль в иммунопатогенезе вирусных гепатитов [73; 105; 211; 441; 596]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что преимущественное участие цитокинов, продуцируемых Th2-лимфоцитами, ассоциируется с персистенцией вируса, а продуцируемых Th1-лимфоцитами — со спонтанным выздоровлением при элиминации возбудителя [224]. Проведенные исследования показали относительное преобладание количества Th2 над количеством Th1 в воспалительных клеточных инфильтратах при хронизации острого гепатита С и обратное соотношение числа данных типов хелперных лимфоцитов и продуцируемых ими цитокинов в случае выздоровления. Сходные данные получены при изучении клеточных инфильтратов в печени больных ХГ, ассоциированным с HBV-инфекцией [48].

Гиперпродукция TNF- α при хронических инфекциях, вызванных персистирующими гепатотропными вирусами, является одним из основных механизмов активации инфекционного процесса при его переходе из латентного состояния в фазу клинических проявлений и свидетельствует о прогрессировании заболевания. Угнетение продукции TNF- α на стадии хронизации инфекционного процесса является результатом выраженной дисрегуляции иммунного ответа [48; 259]. Обострение ХГ, ассоциированных с HBV, HCV-инфекцией, сопровождается достоверным увеличением содержания в сыворотке данного цитокина. При ХГС

определяется повышенный уровень TNF- α с последующим его снижением после эффективного противовирусного лечения [77; 211; 482]. Иммуные нарушения при ХГС в основном сопряжены с дефектами Т-клеточного звена иммунитета, связанными с преимущественной активацией секреции цитокинов 2-го типа (IL-4 и IL-10). Эффективность противовирусного иммунитета, в первую очередь, связывают с активацией клеточного звена иммунитета, которое регулируется преимущественно цитокинами, синтезируемыми Т-хелперами 1 типа. Оксид азота относится к факторам клеточного иммунитета, его синтез стимулируется цитокинами 1-го типа [38; 206; 253; 380].

При ХВГ следует отметить прямую зависимость показателей уровней цитокинов от тяжести и прогрессирования заболевания [441]. Значительно повышенные показатели цитокинов отмечаются у больных с высокой активностью воспаления и выраженной степенью фиброза [19; 30; 73; 81; 126; 367; 443; 576]. Наблюдается корреляция увеличения концентрации провоспалительных цитокинов с выявлением РНК вируса гепатита С, повышением уровня АЛТ в сыворотке крови [5; 105; 177; 211; 212; 299; 301].

При хронической HCV-инфекции с клинически манифестировавшими формами болезни, с выраженной воспалительной инфильтрацией, интралобулярной дегенерацией, выраженным фиброзом, мостовидными некрозами в отсутствие маркёров активной вирусной репликации регистрируются более высокие уровни IL-1 β , IL-6, TNF- α по сравнению с больными с субклиническими проявлениями, с менее выраженным индексом гистологической активности. Повышение содержания IL-4, напротив, более часто отмечается при выявлении РНК вируса и может быть связано с неадекватностью реагирования иммунной системы [211; 224; 482]. Следует отметить, что профиль цитокинов при ХГС более вариабелен, чем при хронической HBV-инфекции. Кроме того, высказывается предположение, что для HCV-инфекции характерна периодическая смена хелперных реакций [138]. Один из механизмов участия про- и противовоспалительных медиаторов в патогенезе вирусных гепатитов связан со способностью цитокинов прямо или опосредованно участвовать в регуляции

гибели клеток печени. Было установлено, что экспрессия Fas-R на мембране гепатоцитов индуцируется рядом провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-2, IL-6, IFN- γ и TNF- α [370; 482].

Одним из проявлений стратегии ускользания гепатотропных вирусов, способных к длительной персистенции, от факторов иммунной защиты является прямое или опосредованное воздействие на иммунокомпетентные клетки. Антигенспецифические Т-лимфоциты служат главными детерминантами исходов острых и хронических заболеваний печени, поскольку, с одной стороны, они вовлекаются в механизмы ограничения антигенной активности на ранней стадии заболевания, а с другой, именно эти клетки определяют масштаб иммунопатологических реакций [73]. Анализ литературных данных показывает противоречивые, разнонаправленные результаты исследований: авторы отмечают повышение уровней CD3+, CD4+, CD8+-лимфоцитов в периферической крови при ХВГ [48; 550]. Вместе с тем в ряде работ демонстрируется значительное снижение данных показателей Т-клеточного звена иммунитета, что может отражать как повреждающее действие гепатотропных вирусов на лейкоциты, так и влияние системного действия провоспалительных цитокинов. При ХГС специфичные в отношении вируса гепатита С CD8+ Т-лимфоциты не отвечают на вирусные антигены и поэтому не продуцируют в достаточных количествах цитокины IL-2 и TNF- α , обладающие выраженными противовирусными и иммуностимулирующими эффектами [374].

По данным Усыченко Е.Н. и соавт. (2017), у больных ХГ С с меньшими изменениями показателей клеточного иммунитета (снижение содержания CD3+, CD4+, CD16+, CD19+) отмечается меньшая степень фиброза печени. У пациентов с более высоким содержанием CD8+ определяется более выраженный фиброз печени [252]. Существует несколько механизмов подавляющего влияния HBV и HCV на звенья иммунного ответа: истощение функциональной активности вирусспецифических цитотоксических Т-лимфоцитов в результате персистенции высоких концентраций вирусных антигенов; повышение активности регуляторных Т-клеток; способность HBV к существованию в форме устойчивой

внутриклеточной матрицы — ковалентно замкнутой циркулярной ДНК; мутации генома HCV, позволяющие «ускользнуть» от иммунного надзора; прямое действие белков HCV на Т-клетки [100; 120; 147].

Повреждение иммунокомпетентных клеток, ответственных за элиминацию вируса, в первую очередь, реализуется путём запуска апоптоза данных клеток. Установлено повышение количества CD95⁺-лимфоцитов в периферической крови больных ХГС и снижение уровня лимфоцитов, вступивших в активационный апоптоз. Увеличение количества Fas⁺-лимфоцитов — адекватная реакция, направленная на уничтожение клеток с персистирующими в них вирусами. Выявленные изменения могут быть результатом вирусиндуцированного срыва компенсаторных механизмов регуляции в системе иммунитета и преобладания антиапоптотического потенциала вируса гепатита С над защитными реакциями. Вызываемая «Т-клеточная анергия» в значительной степени способствует хронизации процесса. У больных ХГВ выявляются более высокие уровни лимфоцитов и Т-хелперных клеток, подвергшихся апоптозу, по сравнению с соответствующими показателями у здоровых лиц и у больных ХГС. Вирус гепатита С, вероятно, способен активно блокировать Fas-опосредованную гибель инфицированных клеток, что может приводить к длительной персистенции возбудителя [48; 89; 375].

В ряде работ показано, что при хронизации HCV-инфекции наблюдается слабый CD4⁺-Т-клеточный ответ и обратное соотношение числа Th (преобладание количества Th2) и продуцируемых ими цитокинов [354; 478]. Neuman M.G. et al. установили, что недостаток продукции IL-2 может способствовать хронизации HCV-инфекции [370]. Снижению активности Th1 типа и продуцируемых ими цитокинов может способствовать и достоверно высокий уровень противовоспалительного цитокина IL-4 в сыворотке крови больных ХГС. Совместно с IL-10 он вызывает клональную гипо- и анергию Th1, угнетает их антигенспецифическую пролиферацию, стимулирует гуморальный иммунитет, повышает активность Th2 и синтез продуцируемых ими цитокинов. Усиление активности Th2 типа и повышенный синтез IL-4 у больных ХГС

свидетельствует об активном участии последних в противовирусном иммунном ответе [105].

В работе Лазаревой А.С. и соавт. выявлено, что у больных ХГВ и ХГС с высокой активностью гепатита и выраженными морфологическими изменениями в печени отмечено достоверное снижение индуцированной вирусом Ньюкасла продукции ряда цитокинов — TNF- α , IFN- α , IFN- γ , IL-6. Это свидетельствует о снижении функциональной способности мононуклеаров периферической крови вырабатывать цитокины в ответ на вирусную инфекцию. В то же время ограничение продукции TNF- α при ХГВ и ХГС с выраженными очаговыми и перипортальными некрозами печени может рассматриваться как защитная реакция иммунитета, направленная на предотвращение необратимого повреждения органов и тканей [173].

Согласно данным Семёнова А.В. с соавт. (2015), определение содержания TNF- α в крови в динамике развития ХГС может быть использовано как дополнительный лабораторный критерий прогрессирования заболевания [214].

Сысоев К.А. и соавт. (2013) выявили в плазме крови больных ХГС повышение уровней провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α), увеличение содержания иммунорегуляторных цитокинов (IFN- γ , IL-9, IL-13). Разнообразие обнаруженных нарушений содержания в плазме крови цитокинов характеризует иммунный ответ при ХГС как ослабленный, сопровождающийся повышенной продукцией цитокинов как Th1-, так и Th2-типа [193].

При ЦП, по сравнению с фиброзом II-III стадии, на фоне подъёма уровня провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6 и IFN- γ увеличивается секреция IL-4, что свидетельствует о сопряженности прогрессии фиброза с активацией гуморального звена иммунной системы [55; 77]. С повышением концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных ассоциированы нарастание биохимической активности, выраженность синдромов цитолиза и холестаза, тяжесть цирроза и внепечёночные осложнения [110; 176; 298; 409; 420]. Показано также, что степень фиброза при ХДЗП вирусной этиологии ассоциирована с выраженностью дисфункции её эндотелия и значительным

повышением у больных продукции фактора роста эндотелия сосудов [312]. Существуют данные об активации цитокинового каскада при циррозах печени. В ряде исследований отмечается повышение сывороточной концентрации IL-2, IL-6, IFN- γ и TNF- α при ЦП [21; 55; 81; 409; 506]. При этом выявлена корреляция с параметрами воспалительного процесса (активность АЛТ, АСТ) и со степенью функциональных нарушений (протромбиновое время, концентрация сывороточного альбумина). Гиперпродукция провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6 вызывает повреждение печени и коррелирует с тяжестью течения хронических заболеваний печени [58; 408; 413; 575; 576]. По данным Elsing C. et al., активность патологического процесса при ЦП прямо коррелирует с уровнем провоспалительных цитокинов: TNF- α , IL-1 β и IL-6. Корреляционный анализ показал, что уровень IL-6 имеет значительную связь с показателями печёночного кровотока, а также с уровнем артериального давления и наличием асцита, что свидетельствует о роли IL-6 в развитии портальной гипертензии и гипердинамической циркуляции у больных ЦП. Есть предположение, что гиперинтерлейкинемия является следствием ЦП и его гемодинамических изменений, а не причиной их возникновения [386]. Пестренин Л.Д. и соавт. (2017) установили, что хронические заболевания печени на стадиях стеатоза, фиброза и цирроза сопровождаются активацией выработки TNF- α , IL-6 и васкулоэндотелиального фактора роста, что способствует прогрессированию поражения печени. При этом провоспалительные цитокины прямо коррелировали с маркёрами цитолиза и холестаза и обратно — с альбумином [177].

Следует отметить, что значение воспалительного ответа в патогенезе ЦП подтверждается ассоциацией между концентрацией некоторых провоспалительных цитокинов и хемокинов с характером прогрессирования и тяжестью заболевания, развитием внутripечёночных (стеатоза, гепатоцеллюлярной карциномы) и внепечёночных (энцефалопатия) осложнений [316; 336; 352; 376; 390; 412]. В исследованиях Останина А.А. и соавт. показано, что клетки крови больных ЦП характеризуются повышенной секрецией цитокинов из всех функциональных групп: про- / противовоспалительных

цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-10, IL-1ra), иммунорегуляторных цитокинов (IL-2, IL-4, IFN- γ , IL-5, IL-6, IL-9, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17), хемокинов и ростовых факторов. Усиление продукции многих цитокинов ассоциировано с тяжестью ЦП и вирусной этиологией заболевания. При декомпенсации ЦП наблюдается нарастание провоспалительной активности клеток крови [230].

В исследованиях показана роль цитокинов при хронических диффузных заболеваниях печени с развитием портальной гипертензии [22; 59; 110; 150; 420; 466; 507]. В частности, особое внимание в настоящее время уделяется влиянию цитокинов на течение, прогноз ЦП и его осложнений [55; 176; 177; 251; 267; 316; 351; 363; 379; 386].

В результате проведённого исследования Тонеевой М.А. и Куликовым В.Е. (2015) установлено, что при ЦП вирусной этиологии классов А и В по Child-Pugh наиболее значимые корреляционные взаимосвязи отмечались в воротной вене между максимальной линейной скоростью кровотока и IL-2. В селезёночной вене наиболее значимые взаимосвязи наблюдались между её внутренним диаметром и TNF- α , между максимальной линейной скоростью кровотока и IL-2, IL-6 при циррозе печени класса А, при ЦП класса С — между объёмной скоростью кровотока и IL-6 [244].

Согласно данным некоторых исследователей отмечено, что наиболее значимые корреляционные взаимосвязи наблюдаются между размерами левой доли печени и TNF- α при ЦП класса А. Со снижением компенсации ЦП отмечается снижение взаимосвязей между интерлейкинами (IL-2, IL-6) и размерами печени. Наименьшая динамика снижения взаимосвязей наблюдается между толщиной левой доли печени и IL-6 при ЦП классов А, В, С по Child-Pugh [245].

Цитокины участвуют в регуляции развития воспалительной реакции печёночной ткани, апоптоза и некроза клеток печени, развитии холестаза и фиброза, а также одновременно являются медиаторами регенерации повреждённой ткани [105; 189; 270]. TNF- α — ключевой провоспалительный цитокин системного действия, играющий важную роль в развитии болезней печени. Данный цитокин вырабатывается многими типами клеток:

мононуклеарными фагоцитами, В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами, естественными киллерными клетками, полиморфноядерными лейкоцитами, тучными клетками и базофилами, фибробластами, макрофагами, клетками Купфера, моноцитами, эндотелиальными клетками. Ограничение выработки TNF- α одним типом клеток может приводить к нарушению баланса между его позитивными и негативными воздействиями [12; 100]. Клетками-мишенями для данного цитокина служат лейкоциты, макрофаги, клетки эндотелия, эпителия, гладкой мускулатуры, печени и других тканей [575]. TNF- α — многофункциональный цитокин с выраженной плеiotропностью, регулирует интенсивность воспаления, иммунного ответа, активирует Т и В-лимфоциты, стимулирует синтез провоспалительных цитокинов, антигенов главного комплекса гистосовместимости, пролиферацию клеток эндотелия и гладкой мускулатуры. Имеет непосредственное отношение к мобилизации клеток в очаг инфекции, повышает фагоцитарную, цитотоксическую активность клеток, разрушающих инфицированные, опухолевые, дефектные клетки, индуцирует механизмы апоптоза [12; 420; 576].

TNF- α экспрессируется в двух формах: растворимой, обуславливающей патологические эффекты цитокина, и трансмембранной, определяющей его биологическую активность. TNF- α реализует свои свойства различными сигнальными путями: аутокринным, паракринным, механизмами обратной сигнализации или непосредственного воздействия на клетку [100; 128; 301; 575]. TNF- α индуцирует 5 различных типов сигналов, включающих в себя активацию ядерного фактора каппа В (NF- κ B — nuclear factor kappa B), активацию путей апоптоза. Провоспалительные эффекты TNF- α обеспечиваются за счёт NF- κ B регулируемых белков, таких как IL-6, IL-8, IL-18, хемокины, индуцированной синтазы оксида азота (iNOS), циклооксигеназы-2 (COX-2) и 5-липоксигеназы (5-ЛОХ) — всех основных медиаторов воспаления [12; 456; 482].

Таким образом, данный цитокин вовлечён в различные патофизиологические процессы и может выполнять как защитную, так и отрицательную функцию в организме [12; 100; 301]. TNF- α влияет на метаболизм гепатоцитов, запускает и пролонгирует механизмы воспаления и эндотоксиновой

агрессии, участвует в формировании неспецифического и специфического иммунного ответа на вирусы, регуляции жирового обмена в печени, процессах её регенерации, фиброза и цирроза [129; 397; 449]. Вследствие этого возникающие при ХГ и ЦП нарушения состояния TNF- α , а также дисбаланс во взаимодействии цитокина и факторов, участвующих в регуляции его биологической активности, может лежать в основе механизмов повреждения печени, оказывать влияние на течение и исход заболевания [19].

TNF- α , как и другие цитокины, является важным низкомолекулярным медиатором межклеточных взаимодействий [114]. Избыточный синтез моноцитами и макрофагами TNF- α приводит к усиленной выработке IL-1 β купферовскими клетками при репликации гепатотропных вирусов, а также индуцирует выработку IFN- γ . Установлено, что высокий уровень TNF- α характеризуется иммунологическими реакциями, опосредованными IFN- γ , и в конечном итоге — активацией Т-клеточного звена иммунитета, усилением активности натуральных киллеров (NK), росту и дифференцировке В-клеток [501]. TNF- α проявляет своё действие, связываясь с высокоаффинными мембранными рецепторами на поверхности клетки-мишени, что необходимо для последующих его биологических эффектов [128; 397; 549]. Роль TNF- α в развитии фиброза печени противоречива: с одной стороны TNF- α необходим для естественной пролиферации гепатоцитов в период регенерации печени, с другой стороны, обладает выраженным гепатотоксическим действием [404].

Рядом исследователей показано, что нарушение структуры печени с развитием в ней некротических и фибротических изменений связано с уровнем продукции TNF- α [30; 77; 299]. Считается, что гиперпродукция этого цитокина является одним из основных механизмов активации инфекционного процесса при его переходе из скрытого состояния в фазу клинических проявлений и свидетельствует о прогрессировании заболевания [260]. При этом одни авторы указывают на наличие достоверных взаимосвязей между значениями провоспалительных цитокинов и параметрами цитолиза [77; 189; 447]. Напротив, другие исследователи при вирусном поражении печени регистрировали

повышенные уровни TNF- α независимо от наличия и выраженности клинических проявлений, продолжительности заболевания, биохимических параметров и степени воспалительных изменений ткани печени [5]. Есть сведения о том, что содержание провоспалительных цитокинов у больных с низкой репликативной активностью вируса статистически значимо выше в сравнении с пациентами с высокой репликативной активностью при ХВГ [236].

В работе Левитана Г.Б. (2010) показано, что концентрации TNF- α при хронических вирусных гепатитах существенно выше, чем при алкогольных и смешанных (вирус + алкоголь) поражениях печени, при ЦП уровень TNF- α был значительно повышен независимо от этиологии заболевания [128].

Установлено, что TNF- α играет роль в патогенезе хронических гепатитов, ассоциированных с HBV, HCV-инфекцией [168; 189; 212; 236; 482]. По мнению ряда авторов, повышенные сывороточные уровни провоспалительных цитокинов соответствуют высокой степени воспаления и фибротических изменений в печёночной ткани [126; 299; 523]. В результате проведённого исследования И.А. Булатовой (2016), у пациентов с ХДЗП установлены значимые ассоциации степени плотности печени, по данным ультразвуковой эластографии, и значениями лабораторных параметров: гиалуроновой кислоты, альфа-фетопротеина, альбумина, TNF- α , IL-6, тромбоцитов, ферритина, васкулоэндотелиального фактора роста и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ). Автором показано, что стратификация стадий фиброза печени возможна по пороговым значениям гиалуроновой кислоты, альбумина, TNF- α и тромбоцитов [19].

В работе Ж.Б. Понежевой (2011) показано, что для ХГС характерно повышение уровней IL-1 β , IL-6, IL-4, IL-10, IL-12, TNF- α при значимом снижении концентрации IL-2 и индуцированной продукции интерферонов. Прямая корреляция уровней цитокинов IL-10, IL-12, IL-6, TNF- α с выраженностью стадии фиброза печени позволяет использовать эти показатели как дополнительные критерии прогрессирования ХГС. Прогрессирование ХГС сопровождается повышением уровня В-лимфоцитов (CD19+), всех групп иммуноглобулинов (IgA,

IgM, IgG), ЦИК и ещё большей депрессией киллерных механизмов цитотоксической активности (CD16+), повышением уровня NKT-клеток (CD3+CD56+) при незначительном снижении процессов апоптоза (CD3CD95+) и достоверным нарастанием концентраций TNF- α , IL-10, IL-12 [189].

Рядом исследователей выявлено, что цитокиновый статус больных ЦП вне зависимости от этиологического фактора характеризуется сходной активацией выработки провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6, противовоспалительного IL-4, а также гиперпродукцией VEGF и Г-КСФ, что способствует поддержанию воспалительного процесса, активации механизмов сосудистого ремоделирования, неоангиогенеза и прогрессированию поражения печени [25; 243; 289]. По мнению Булатовой И.А., сывороточный уровень цитокинов при циррозе отражает тяжесть поражения печени, что подтверждается выявленными взаимосвязями их с маркерами цитолиза, холестаза и белково-синтетической функции печени [21]. Проведённые исследования показали, что высокий уровень сывороточных провоспалительных цитокинов — TNF- α , IL-1, IL-6 с одновременным снижением уровня противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10, являются неблагоприятными прогностическими признаками ЦП, ведущими к развитию портальной гипертензии, асцита, печёночной энцефалопатии, полиорганной недостаточности [194; 251; 316; 363].

По мнению Конопля А.И. и соавт., провоспалительные цитокины являются медиаторами дисфункции миокарда при ЦП. Установлены прямые корреляционные связи у больных ЦП между ФВ левого желудочка и TNF α , IL-6, а также между диастолическим объёмом ЛЖ и уровнем IL-1 β [108].

По данным Вебера В.Р. и соавт. (2018), у пациентов с вирусными ЦП класса А при развитии анемии снижение количества эритроцитов ассоциируется с повышенными сывороточными уровнями IL-2 и IL-6, при ЦП класса С — с уровнем IL-2. При ЦП класса А уровни TNF α и IL-6 ассоциируются с показателями АЛТ и АСТ, при ЦП класса С значения трансаминаз связаны с концентрацией IL-2 и IL-6 [22].

IL-2 — плейотропный цитокин, который играет ключевую роль в формировании иммунного ответа и синтезируется Th1-клетками. Основными эндогенными «продуктами» IL-2 являются митоген- или антиген-активированные Т-лимфоциты CD4+ и CD8+. Данный цитокин запускает иммунный ответ и активирует факторы, участвующие в противовирусной защите, стимулирует пролиферацию и активацию натуральных киллеров, цитотоксических лимфоцитов, что выражается в способности индуцировать активность практически всех клонов цитотоксических клеток, а также повышает цитолитическую функцию Т-киллеров и NK-клеток [100; 299; 420; 576]. Кроме того, IL-2 увеличивает продукцию перфоринов и интерферона- γ Т-киллерами и NK-клетками, через активацию моноцитов и макрофагов может повышать синтез и секрецию TNF- α и IL-6, а также стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов в клетки-эффекторы [158; 198; 307; 380].

Считают, что наличие рецептора к IL-2 (CD25) служит одним из показателей морфофункциональной зрелости иммунокомпетентных клеток [222; 259]. Длительная стимуляция, в частности, антигенами вирусов, модифицированных, изменённых клеток аутологичных тканей, способствует дефициту IL-2, IL-2 ρ , развитию хронических воспалительных, аутоиммунных заболеваний и гепатоцеллюлярной карциномы [198; 206; 576]. Низкий уровень IL-2, IL-2 ρ , экспрессии CD25 на лимфоцитах периферической крови, наблюдаемый в ряде случаев при хронических вирусных заболеваниях печени, свидетельствует об угнетении, недостаточной напряжённости иммунного ответа, что затрудняет элиминацию ВГС, способствует их длительной персистенции в организме [380; 419]. IL-2 обеспечивает связь между иммунной, нервной и эндокринной системами [100; 196]. Нарушения, связанные с продукцией IL-2, приводят как к резкому снижению пролиферации Т-лимфоцитов, так и к их досрочному апоптозу и, как следствие, к развитию различных видов иммунодефицитов, увеличению аутореактивных клеток, повышению уровней IgG и IgE [211; 222; 299].

IL-4 — естественный ингибитор воспаления, продуцируется преимущественно Th2-клетками. Основные клетки-мишени — Т и В-лимфоциты, базофилы, нейтрофилы, тучные клетки, клетки печени. IL-4 ограничивает

распространённость и интенсивность воспаления, ингибирует синтез макрофагами провоспалительных IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 и TNF- α , образование высокоактивных метаболитов кислорода, азота [100; 158; 380; 583]. Данный цитокин стимулирует фибробласты, Т и В-лимфоциты, гуморальный иммунитет, синтез иммуноглобулинов, прежде всего IgG и IgE [189]. Таким образом, IL-4 оказывает противовоспалительное действие, что связано с его способностью ингибировать функции Т-хелперов 1 типа и угнетать продукцию IFN- γ и IL-2, что может быть одним из механизмов нарушения адекватного иммунологического реагирования при HCV-инфекции [48; 100; 299]. IL-4 обладает выраженным эффектом в отношении дендритных клеток. Взаимосвязь между содержанием данного цитокина и степенью фиброза печени можно трактовать как вклад Th2-ответа в активацию звёздчатых клеток — основных продуцентов коллагена в печени [193; 306].

Клетками-продуцентами эндогенного γ -интерферона являются Т-хелперы 1 типа и NK-клетки. Секреция IFN- γ происходит под влиянием практически любых антигенов. Рецепторы к IFN- γ имеются на поверхности большинства клеток организма, но их экспрессия различна на разных клетках. Высокоаффинные рецепторы имеют Т и В-лимфоциты, NK-клетки, моноциты, макрофаги, фибробласты, нейтрофилы, эндотелиальные и гладкомышечные клетки [100; 222; 566]. IFN- γ имеет ключевое значение в процессах иммунорегуляции, также оказывает противовирусный эффект, как и другие типы интерферонов. IFN- γ — мощный активатор макрофагов, усиливает их фагоцитарную, адгезивную, цитокинообразующую функцию [158; 253]. Данный цитокин активирует естественные клетки-киллеры, опосредует антителозависимую клеточную цитотоксичность, осуществляемую зрелыми гранулоцитами, способствует формированию клеточного иммунного ответа, а также является одним из факторов дифференцировки В-клеток. Важным действием IFN- γ является усиление экспрессии молекул HLA I и II классов на клеточной поверхности [48; 259]. В результате действия провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, IFN- γ) на поверхности эндотелиальных клеток и макрофагов экспрессируются молекулы межклеточной адгезии, хемокины, участвующие в процессах взаимодействия

эндотелиальных клеток и лейкоцитов. Данные цитокины усиливают процессы опсонизации, миграции лейкоцитов в очаг воспаления, адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов, регулируют хемотаксис лейкоцитов и процесс фагоцитоза микро- и макрофагами [100].

Совместно с TNF- α , IFN- γ участвует в регуляции иммунного надзора, контроля, направленного на устранение чужеродных субстратов из организма, вызывая синергичный эффект цитолиза, разрушение инфицированных, дефектных клеток, повышают цитотоксическую активность NK и Т-лимфоцитов. Повреждающее действие цитокинов обусловлено повышением активности циклооксигеназы, липооксигеназы с последующим образованием свободных радикалов в результате митохондриального транспорта и нарушения белкового синтеза. IFN- γ при взаимодействии с проапоптогенными факторами увеличивает гибель клеток путём активации механизмов апоптоза. Вместе с тем, наряду с TNF- α и IL-1, IFN- γ участвует в процессах поствоспалительной регенерации и репарации. Провоспалительные цитокины вызывают не только локальные, но и общие, системные реакции, характерные для воспаления [195; 222; 253]. Нарушение продукции IFN- γ может расцениваться как изменение субпопуляционного соотношения Т-хелперов в пользу преобладания Th2 и служит патогенетическим признаком неоптимальной стратегии иммунного ответа при HCV-инфекции [158; 259]. Однако в ряде работ показано увеличение содержания IFN- γ в периферической крови, что, по мнению авторов, способствует поддержанию воспалительного процесса в очаге поражения, увеличению цитотоксической активности клеток, инфильтрирующих поражённые ткани [48; 100]. Следует отметить, что наиболее вероятными факторами обратной регуляции фиброза печени считают IFN- γ -продуцирующие ЕК-клетки [590].

Согласно данным Тонеевой М.А. (2015), при ЦП вирусной этиологии классов А, В и С по Child-Pugh отмечено повышение сывороточных уровней IL-2 и TNF- α в пределах референсных значений, выше референсных значений — IL-6 при ЦП класса С. При уровнях цитокинов выше референсных значений у больных циррозами печени выявлено два типа портальной гемодинамики. Для ЦП классов А и В характерен гипокинетический тип портального кровотока, при ЦП класса С

— гипокинетический и гиперкинетический. Данный факт можно объяснить развитием варикозно расширенных вен различных калибров и эндотелиальной дисфункцией, дисбалансом уровня оксида азота, часто встречаемым при гиперцитокинемии [243].

Куликов В.Е. и соавт. (2016) выявили, что наиболее выраженные систоло-диастолические дисфункции миокарда отмечаются при вирусном ЦП класса С, с более высоким уровнем портального давления и на фоне высоких сывороточных концентраций IL-2, IL-6 и TNF- α , превышающих референсные значения. Отмечено, что наиболее неблагоприятными вариантами ремоделирования левого желудочка являются концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка и изолированная гипертрофия межжелудочковой перегородки [33].

В результате исследования, проведённого Стауриной Л.Н. (2013), установлено, что по мере нарастания гистологически регистрируемых признаков повреждения печени по шкале METAVIR у больных ХГВ и ХГС в крови регистрировались иммунологические сдвиги, которые в наибольшей степени касались субпопуляционного состава и функционального состояния CD56+ клеток (естественных киллеров (ЕК) и ЕКТ) и в меньшей степени — субпопуляций Т-хелперов и цитотоксических Т-клеток. При ХГВ наиболее значимыми для патогенеза фиброзных изменений были падение выработки IFN- γ , IFN- α и IL-12 как цитокинов противофиброзного действия. При ХГС на протяжении всех стадий отмечен высокий уровень IL-13, снижение IFN- γ , а также выраженный подъём уровня TNF- α на стадии предцирротических изменений (F3) [233].

В работе Куликова В.Е. с соавт. (2017) показано, что при ЦП вирусной этиологии (HBV, HCV и HCV+HBV) наблюдалось повышение уровней цитокинов IL-2, IL-6, TNF- α в сыворотке крови, по сравнению с контролем. При этом максимальное увеличение концентрации данных цитокинов в сыворотке крови выше референсных значений отмечено у 39,7 % больных вирусным ЦП (HCV+HBV), в фазе репликации, а также на стадиях субкомпенсации и декомпенсации при портальном давлении выше 300 мм вод. ст. [161].

В результате проведённого исследования содержания цитокинов (TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-4, IL-6 и IL-8) в сыворотках крови больных ХГС Азимовой С.М. и Дустовым А. (2014) установлен факт их гиперпродукции, в сравнении с контролем, за исключением IFN- α . Определено, что содержание цитокинов в РНК-положительных сыворотках крови больных ХГС было более высоким, чем в крови РНК-негативных больных, но статистически значимые эти различия получены лишь в отношении IL-8 и IFN γ [2]. По мнению Мироджова Г.К. и соавт. (2016), у больных ХГС с высокой степенью активности отмечается значительное повышение провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6 в сыворотке крови [151].

Следует отметить, что у пациентов с ЦП при печёночной энцефалопатии (ПЭ) преобладают Т-хелперы 2 типа над клетками 1 типа, что проявляется увеличением концентрации ЦИК, иммуноглобулинов классов М и G. Указанные изменения осложняют течение процесса в печени. Высокие концентрации TNF- α , IL-1 β сочетаются с изменениями в интерфероновом статусе. У больных хроническими гепатитами с ПЭ отмечается снижение продукции IFN- α / β , IFN- γ , повышение сывороточного интерферона. Высокая активность цитокинов приводит к нарушению процессов захвата гепатоцитами из крови синусоидов желчных кислот, снижению активности K⁺-Na⁺ АТФ-азы, развитию внутриклеточного холестаза. При этом в сыворотке крови повышалось содержание холестерина, желчных кислот, активности ГГТП, наблюдалось избыточное отложение компонентов желчи в печёночных клетках [198; 206; 380].

Shawcross D.L. et al. (2011) выявили более высокие уровни сывороточных маркёров воспаления у пациентов с печёночной энцефалопатией по сравнению с больными без ПЭ независимо от тяжести заболевания печени и уровня аммиака. Эти цитокины включают TNF- α , IL-1 β , IL-6 и IL-18 [444]. Данные цитокины потенцируют действие аммиака на ЦНС, что приводит к более высоким уровням глутамина и значительному набуханию мозга. Действие провоспалительных медиаторов на мозг частично передается через циклооксигеназы в эндотелиальных клетках [589].

Согласно данным Щёковой А.П. и соавт. (2019), у пациентов с HCV-ассоциированным ЦП, алкогольной и смешанной этиологии (алкогольной и

вирусной) наблюдалось повышение уровней провоспалительных цитокинов — TNF- α и IL-6. При ЦП разной этиологии достоверных различий в уровне цитокинов выявлено не было. Повышение выработки цитокинов коррелирует с тяжестью поражения при циррозе [289].

Хапман М.Э. и соавт. (2013) установили, что у 37,1 % больных ЦП вирусной этиологии класса В (по Child-Pugh) наблюдалось повышение продукции цитокинов IL-2, IL-6 и TNF- α больше диапазона референсных значений. Максимальное увеличение уровней цитокинов было выявлено у пациентов с вирусным ЦП (HCV+HBV) в фазе репликации. Авторы отмечают, что у больных ЦП класса В наибольшее повышение продукции из цитокинов выявлялось у IL-6, поэтому нельзя исключить его преимущественное влияние на интенсивность деструктивно-воспалительных процессов в печени и динамику прогрессирования заболевания [25]. В работе Куликова В. Е. и соавт. (2018) отмечено, что количественные соотношения и степени взаимосвязей между цитокинами определяются компенсацией вирусного ЦП. При этом корреляционные взаимосвязи наиболее выражены в виде обратной связи между TNF- α и IL-6 при ЦП класса А; в виде прямой связи — TNF- α и IL-2 при ЦП класса В. Доказано, что на фоне снижения компенсации ЦП отмечается повышение сывороточных уровней TNF- α , IL-2 и IL-6 [227].

Исследования Пулатовой С.Д. и соавт. (2016) показали, что у пациентов с вирусными ЦП, осложнёнными печёночной комой, наблюдалось достоверное повышение содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF- α в сравнении с контролем, что подтверждает их участие в патогенезе печёночной энцефалопатии [251].

Таким образом, данные литературы о результатах оценки цитокинового профиля при хронических вирусных заболеваниях печени весьма противоречивы, носят фрагментарный характер. Анализ литературных данных не дает возможности сделать однозначный вывод об участии иммунологических механизмов в развитии кардиоваскулярных осложнений у больных ХДЗП вирусной этиологии, что требует дальнейшего изучения.

1.5 Роль эндотелиальной дисфункции в развитии хронических диффузных заболеваний печени

В последнее время в мировой науке придаётся большое значение изучению влияния сосудистого эндотелия на развитие физиологических и патологических процессов в организме [20; 113; 181; 217; 371; 428; 578]. Согласно современным данным, эндотелиальная дисфункция (ЭД) играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, болезней органов дыхания, сахарного диабета, метаболического синдрома, хронического гепатита, цирроза печени и др. [60; 257; 283; 286; 291; 315; 451]. Эндотелий сосудов представляет собой непрерывный монослой эндотелиальных клеток, который является многофункциональным паракринным органом с многочисленными регуляторными функциями, непрерывно вырабатывающий огромное количество биологически активных веществ (БАВ) [20; 178].

Эндотелий сосудов выполняет барьерную функцию по поддержанию гомеостаза путём сохранения динамического равновесия ряда разнонаправленных процессов:

- а) тонуса сосудов (вазодилатация / вазоконстрикция);
- б) анатомического строения сосудов (синтез / ингибирование факторов пролиферации);
- в) гемостаза (синтез и ингибирование факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов);
- г) местного воспаления (выработка про- и противовоспалительных факторов) [237].

Под эндотелиальной дисфункцией понимают дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, ангиопролиферативных факторов (простациклин, тканевый активатор плазминогена, натрийуретический пептид, оксид азота (NO) и др.) и вазоконстрикторных, протромботических, пролиферативных факторов (эндотелин-1 (ЭТ-1), ангиотензин II, тромбоксан A₂ и др.) [20; 225; 428].

При заболеваниях печени, особенно при циррозе, ЭД вносит свой существенный вклад в формирование гемодинамических нарушений, в первую очередь, связанных с портальной гипертензией [54; 96; 192; 364; 428; 479; 572]. Процессы ремоделирования сосудистой системы печени тесно связаны с функциональной состоятельностью эндотелия [288]. Между печёночными синусоидами, выстланными эндотелиальными клетками, и гепатоцитами происходят сложные взаимодействия, что стимулирует ангиогенез и запускает внутripечёночные микроциркуляторные нарушения [113]. Изменения микроциркуляторного русла в печени при ЭД носят динамический характер за счёт преобладания вазоконстрикторного воздействия ангиоспастических факторов, что вызывает сокращение пресинусоидальных сфинктеров, отёк и набухание гепатоцитов [20; 428].

Одним из наиболее важных показателей функционального состояния эндотелия является эндотелин-1, действующий как мощный сосудосуживающий пептид, активно влияющий на состояние гемодинамики [96; 130; 287]. Различными авторами признана ведущая роль ЭТ-1 как вазоконстриктора при нейрогуморальном дисбалансе, что способствует пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, развитию дегенеративных процессов и фиброгенезу [41; 192; 428; 590]. При ЦП значительно увеличивается не только синтез ЭТ-1, но и плотность эндотелиновых рецепторов [560].

ЭТ-1 представляет собой полипептид с выраженной вазомоторной активностью, который образуется из своего предшественника — эндотелина В («большого эндотелина») под влиянием эндотелинпревращающего фермента. Помимо эндотелина-1 известны его изоформы — ЭТ-2 и ЭТ-3 [64].

Специфически связывают эндотелин три вида рецепторов: ЭТА, ЭТВ1 и ЭТВ2, находящиеся в сосудистой системе. Вазоконстрикторный эффект осуществляется через рецепторы ЭТА и ЭТВ2, которые локализируются в гладкой мускулатуре сосудов, тогда как рецепторы ЭТВ1, находящиеся в эндотелии, участвуют в процессе вазодилатации опосредованно, через усиление продукции NO и простаглицлина эндотелиальными клетками [10; 64]. Так как ЭТ-1 является

самым сильным из известных в настоящее время вазоконстрикторов, ему отводят ведущую роль в формировании локальных и системных сосудистых гипертензий [372]. При циррозе печени основным местом синтеза ЭТ-1 являются чувствительные к нему активированные звёздчатые клетки, а стимуляция рецепторов ЭТА приводит к их сокращению и пролиферации [39]. Результаты ряда исследований указывают на повышение уровня ЭТ-1 в крови у больных ХГ и ЦП, более выраженное в случаях цирротической трансформации [96; 285; 577].

Большое значение в регуляции сосудистого тонуса, системной и региональной гемодинамики имеет оксид азота [178; 181]. Он действует как на внутриорганном, так и на системном уровнях посредством стимуляции гуанилатциклазы, способствуя выработке сосудами циклического гуанозин-5'-монофосфата. NO синтезируется из L-аргинина посредством одной из трёх изоформ NO-синтаз (NOS): эндотелиальной NOS (eNOS), нейрональной NOS (nNOS) и индуцибельной NOS (iNOS) [184]. Активация eNOS способствует кратковременному синтезу NO в ответ на эндо- и экзогенные воздействия, а также на стимуляцию рецепторов, сопряженных с G-белком, агонистами типа ацетилхолина, брадикинина, катехоламинов. nNOS обнаружена в нейронах и клетках гладких мышц сосудов, её активность повышена в артериях брыжейки и в аорте. iNOS синтезируется de novo в макрофагах, гладкомышечных клетках сосудов, звёздчатых клетках печени, гепатоцитах после индукции провоспалительными цитокинами и / или липополисахаридами. Однажды экспрессированная iNOS в течение длительного периода времени продуцирует большое количество NO независимо от влияний каких-либо факторов [39; 407].

В противовес росту вазоконстрикторных стимулов, при ХДЗП повышается синтез вазодилатирующих веществ, в первую очередь, оксида азота, гиперпродукция которого инициируется ЭТ-1 [328; 428; 453; 485]. Повышение синтеза NO является причиной спланхической вазодилатации и гиперкинетической циркуляции, приводящей к прогрессированию портальной гипертензии [483; 572]. Вследствие активации обратимого сокращения различных элементов портопечёночного ложа возрастает динамический компонент

резистентности портальному кровотоку [458]. При этом основная определяющая этого динамического компонента — снижение синтеза NO в интрапечёночной циркуляции и значительное повышение в портальной вене [452; 458]. Следует отметить, что в эндотелиальных клетках синусоидов повреждённой печени из-за повышенной активации Rho-киназы снижается фосфорилиция серин / треонин протеинкиназы B (Akt), что существенно ингибирует Akt-eNOS сигнализацию. Было показано, что при ЦП вследствие подавления экспрессии ферментов цистатионин- γ -лиазы и цистатионин- β -синтазы увеличивается сывороточный уровень гомоцистеина. В итоге развивающаяся дисфункция эндотелия синусоидов способствует уменьшению биодоступности NO в печёночной микроциркуляции [39].

В организме NO играет роль вторичного мессенджера, мощного вазодилататора при регуляции тонуса сосудов и антимикробного агента [178; 181; 225]. Доказано, что активация макрофагов и нейтрофилов при воспалении сопровождается усиленным синтезом NO, коррелирующим с их цитостатическим и цитотоксическим действием [184]. Оксид азота, синтезируемый в печени при помощи eNOS, является важным фактором регуляции нормального печёночного кровотока [485]. Снижение экспрессии eNOS вызывает вазоконстрикцию и влияет на печёночную микроциркуляцию, ухудшая кровоснабжение в печени, а также участвует в регуляции прогрессирования фиброза печени [414]. В то же время повышенная экспрессия iNOS вызывает оксидативный стресс и способствует продукции провоспалительных цитокинов, что приводит к повреждению клеток [453; 578].

Существуют доказательства образования пероксинитрита у человека *in vivo* при ХГ и циррозе печени. Механизм повреждения, вызванный пероксинитритом, вовлекает многие факторы, включая инициирование ПОЛ и нитрирование тирозинсодержащих белков. При ХГ и ЦП уровень образующегося пероксинитрита у человека коррелирует со степенью повреждения печени [451; 479]. Посредством окисления арахидоновой кислоты пероксинитрит вызывает образование изопростанов, которые сходны по составу с простагландинами и

являются мощными почечными вазоконстрикторами. Самый сильный — F2 α -изопростан — может вызвать выброс эндотелина и почечную дисфункцию при циррозе печени путем воздействия на капиллярное кровообращение почек. Повышенный уровень F2 α -изопростанов коррелирует с тяжестью повреждения печени [395].

При хронических заболеваниях печени наблюдается значительное повышение Ca²⁺-независимой активности NOS с появлением индуцибельной изоформы в зонах цирроза. При этом происходят глубокие изменения в клеточном распределении eNOS, приводящие к транслокации её в ядра гепатоцитов. Факторы роста, такие как фактор роста эндотелиальных сосудов, вызывают ядерное перемещение eNOS в сосудистой эндотелии. Возможно, такое перемещение фермента характеризует хроническое воспаление печени и переход в цирроз [453; 454].

По данным различных авторов, считается, что увеличение концентрации NO в крови больных ХДЗП является на начальных этапах адаптивной реакцией, направленной на преодоление изменений портальной кровотока и сохранение нормальной внутрипечёночной микроциркуляции [355; 584]. По мере нарастания печёночной недостаточности гиперпродукция оксида азота носит уже не только приспособительный характер, обусловленный активацией eNOS эндотелия синусоидов, но и патологический, за счёт повышения синтеза iNOS в гладкомышечных клетках сосудов, при этом усугубляя степень эндотелиальной дисфункции [436; 560]. Дисбаланс в системе эндотелиальных медиаторов при ЦП коррелирует с его тяжестью, наличием асцита, что предполагает важную роль печёочно-клеточной недостаточности в возникновении дисфункции эндотелия [361; 428].

Повышенный уровень в крови вазоактивных веществ при ХДЗП оказывает негативное влияние не только на внутрипечёночную гемодинамику, но и имеет системное воздействие на организм с формированием патологических внепечёночных проявлений и синдромов, которые утяжеляют течение основного заболевания и ухудшают его прогноз. Так, результаты ряда исследований

указывают на значительное повышение ЭТ-1 в крови при формировании у больных ЦП такого осложнения, как гепатопульмональный синдром (ГПС) [62; 371]. Высказывается предположение, что увеличение выработки легкими NO при активации его эндотелином-1 играет основную роль в патогенезе внутрилёгочной вазодилатации у больных ЦП с ГПС [62; 534]. Возможно, что ГПС развивается в результате длительного воздействия на сосуды малого круга кровообращения биологически активных веществ, метаболизм которых в поражённой печени нарушен [103; 416]. Появлению стойкой вазодилатации в легких могут способствовать такие вазоактивные субстанции, как простагландин E1, NO, фактор некроза опухолей α (ФНО- α), предсердный натрийуретический фактор, вазоактивный интестинальный полипептид, субстанция P, кальцитонин, глюкагон, тромбоцитарный активирующий фактор [222; 416].

По мнению некоторых авторов, увеличение образования оксида азота при циррозе печени, вызванное низкоградиентной эндотоксемией, может служить медиатором гипердинамической циркуляции [572]. Эта гипотеза была подтверждена и на экспериментальных моделях, и у людей [532]. Возникновение нарушений при ЦП легли в основу «теории недонаполнения». Вазодилатационноопосредованные механизмы, лежащие в основе данной патологии, отвечают за движение Na^+ и воды в почках посредством активации барорецепторов и гуморальных антинатриеуретических механизмов [448]. Уменьшенный эффективный объём перфузии стимулирует рецепторы объёма, которые активируют ренин-ангиотензиновую и симпатическую системы, что в результате приводит к выбросу предсердного натрийуретического фактора. Эти изменения вызывают задержку ионов натрия почками и образование отёка и могут привести к снижению гломерулярной фильтрации и развитию гепаторенального синдрома [428; 572].

При хронических заболеваниях печени происходит повреждение эндотелиальных клеток печёночных синусоидов с последующей активацией печёночных мононуклеаров, приводящих к увеличению продукции цитокинов, свободных радикалов и коллагена, вследствие чего происходит изменение

фенестрированности синусоидов, коллагенизация пространства Диссе и нарастание внутривенного сосудистого сопротивления. В свою очередь, это ведёт к возникновению допечёночного сброса крови по естественным портокавальным анастомозам, что в совокупности с внутривенными и портоспечёночными шунтами обуславливает резкое уменьшение объёма кровенаполнения печени. Это приводит к развитию ишемии, некрозу печёночной ткани с последующим фиброзированием и нарушением архитектоники печени [10; 20; 428].

Уменьшенная способность печени депонировать в своём микроциркуляторном русле кровь вследствие её сброса по коллатеральным анастомозам, с одной стороны, приводит к повышению объёма циркулирующей крови, в результате чего увеличивается ударный объём сердца. С другой стороны, за счёт артериальной и капиллярной дилатации центральной сосудистой системы, связанной с компенсаторным увеличением выработки гемокapиллярами центральной системы кровообращения эндотелийзависимого NO, развивается тенденция к артериальной гипотонии. Это вызывает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной систем, высвобождение натрийуретического фактора, повышение синтеза норадреналина, ЭТ-1. Однако, как показали исследования, чувствительность сосудов к циркулирующим эндогенным вазоконстрикторам при портальной гипертензии значительно снижена [407].

Причинами гипердинамического состояния внутриорганного кровотока могут быть поступающие через сеть естественных портокавальных шунтов сосудорасширяющие вещества (глюкагон, адреномедуллин, простагландины, желчные кислоты) и увеличение выработки эндотелием местнодействующих вазодилататоров (NO, монооксид углерода, простагландин, эндотелийпроизведённый гиперполяризующий фактор, эндоканнабиноиды, сульфид водорода) [451; 452; 454; 466]. Циркулирующий эндотоксин при ЦП стимулирует гуанозин-5`-трифосфат-циклогидролазу I, которая, в свою очередь, генерирует образование тетрагидробиоптерина, кофактора активации eNOS, что

приводит к продукции NO в брыжеечном артериальном ложе. Факторами, запускающими экспрессию eNOS при портальной гипертензии, могут быть провоспалительные цитокины (ФНО α , интерлейкин-1, интерлейкин-6), эндотоксины, «напряжение сдвига» [493; 578].

Предполагается, что избыточная продукция NO приводит к уменьшению активности протеинкиназы и RhoA-киназы, вызывая нарушение полимеризации актина и фосфорилиции миозина, в дальнейшем способствуя снижению чувствительности гладких мышц сосудов к циркулирующим вазоконстрикторам. Нитрегические (nNOS-содержащие) нервы, расположенные вокруг сосудов, играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса, способствуя нейрогенной вазодилатации под влиянием NO. Повышенная экспрессия nNOS при участии белка теплового шока (Hsp90) в периваскулярных нейронах брыжеечных артерий может быть дополнительным фактором релаксации гладких мышц сосудов брыжейки при портальной гипертензии [39; 401]. Кроме того, важное значение в сохранении гемодинамических нарушений при ПГ придаётся перестройке сосудистого русла с развитием коллатеральной циркуляции и спланхической неоваскуляризации, что связано с активацией ангиогенеза. При этом среди основных его медиаторов рассматриваются васкулоэндотелиальный фактор роста (ВЭФР), тромбоцитарный фактор роста и плацентарный фактор роста [399; 400].

Изучению функционального состояния эндотелия при ХДЗП посвящены немногочисленные работы, мнения исследователей противоречивы [50; 72; 96; 113; 130; 204; 273; 285; 290; 364; 386; 479].

Согласно данным Щёковой А.П. и соавт. (2010), у пациентов с ХДЗП выявлены дисфункция и повреждение эндотелия, проявляющиеся снижением концентрации в крови NO, увеличением содержания ЭТ-1, ВЭФР, активности фактора Виллебранда и количества десквамированных эндотелиоцитов. При ХГ С зарегистрирована взаимосвязь параметров повреждения эндотелия — десквамированных эндотелиоцитов, ВЭФР и фактора Виллебранда с показателями холестаза. Степень дисфункции и повреждения эндотелия оказались существенно выше у больных ЦП, в сравнении с хроническим гепатитом, и

определялись выраженностью синдромов цитолиза, холестаза, печёчно-клеточной недостаточности и мезенхимального воспаления. Коэффициент де Ритиса, как непрямой маркёр фиброза печени, достоверно выше при ЦП, по сравнению с ХГ, и отчётливо взаимосвязан с уровнем ЭТ-1 и ВЭФР [286].

В работе Касьяновой Т.Р. и соавт. (2012) установлено, что у пациентов с ХГ и в большей степени с циррозом печени, по сравнению с контролем, наблюдалось достоверное повышение значений ЭТ-1 и NO. Установлена их прямая связь с активностью печёчного процесса и степенью функциональной недостаточности печени. Также выявлена прямая корреляционная связь между изучаемыми вазоактивными веществами и наиболее значимыми диагностическими параметрами портального кровотока, такими как диаметр селезёночной вены и конгестивный индекс [96].

По данным, приводимым Мироджовым Г.К. и соавт. (2012), отмечено, что повышенная продукция оксида азота у больных ЦП способствует дальнейшему прогрессированию портальной гипертензии и цирротического процесса [150].

Калачева Т.П. и соавт. (2016) пришли к выводу, что у пациентов с ЦП расстройства вазорегулирующей функции эндотелия взаимосвязаны с параметрами лёгочно-сердечной гемодинамики, функциональным состоянием правого желудочка и в большей степени выражены в группе больных лёгочной артериальной гипертензией. Показано, что нарушение сосудодвигательной функции эндотелия прогрессирует с утяжелением ЦП. Выявлена связь между доплер-эхокардиографическими параметрами лёгочного кровообращения и наличием дисфункции эндотелия у пациентов с циррозами печени различного генеза [204].

В результате исследования Щёкотов В.В. и соавт. (2011) установили, что выраженность эндотелиальной дисфункции и показателей фиброза в сыворотке крови при ЦП существенно выше, чем у здоровых лиц и больных хроническим гепатитом. При ХГ и ЦП в большинстве случаев продемонстрирована взаимосвязь показателей поражения эндотелия с прямыми и косвенными маркерами фиброза печени — гиалуроновой кислотой, коэффициентом де Ритиса,

тромбоцитами, гемоглобином, билирубином, СОЭ. Следовательно, содержание NO, ЭТ-1, васкулоэндотелиального фактора роста, активность фактора Виллебранда и количество десквамированных эндотелиоцитов в сыворотке крови может использоваться для дифференциации минимального и умеренного фиброза при ХГ и выраженного — при циррозе печени [285].

Чистякова М.В. и соавт. (2014) при обследовании пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии выявили нарушение эндотелийзависимой вазодилатации, зависящее от выраженности патологического процесса в печени. Наличие умеренной лёгочной гипертензии сопровождалось более выраженным нарушением сосудодвигательной функции эндотелия [274].

По данным Касьяновой Т.Р. и соавт., наибольший рост концентрации эндотелина-1 и оксида азота отмечен при циррозах печени с наличием асцита и ВРВП III-IV ст. [97].

В некоторых исследованиях изменения функционального состояния эндотелия при острых процессах в печени и на начальном этапе хронизации процесса рассматриваются как симптом, связанный с общей интоксикацией и воспалением, а в дальнейшем, при прогрессировании процесса в печени, эндотелиальная дисфункция начинает играть роль патогенетического фактора [20; 428].

Проблема эндотелиальной дисфункции при ХДЗП вирусной этиологии остаётся недостаточно изученной, мнения исследователей носят противоречивый характер. До настоящего времени не изучен вопрос, касающийся патогенетической зависимости гемодинамических нарушений при ХВГ и вирусных ЦП от состояния эндотелиальной функции. Вместе с тем 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.

Таким образом, представленные литературные данные свидетельствуют о том, что несмотря на имеющиеся исследования, свидетельствующие о

нарушениях гепатопортального кровотока, возникающих уже на ранних стадиях хронического патологического процесса в печени, до настоящего времени нет единого мнения об особенностях и прогностической значимости нарушений портального кровотока у больных хроническими гепатитами и циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, различной степени тяжести в развитии кардиоцеребральных осложнений. Результаты, полученные при изучении особенностей морфофункционального состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии, в целом носят неоднозначный характер, несмотря на значительное число исследований в этой области.

Имеющиеся в литературе сведения об особенностях мозгового кровотока, возможных причинах и механизмах, лежащих в основе развития нарушений церебральной гемодинамики у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии крайне малочисленны и носят явно противоречивый характер. В настоящее время отсутствуют единые представления о влиянии иммунологических сдвигов на процесс ремоделирования левых отделов сердца, портальную и церебральную гемодинамику у больных ХДЗП вирусной этиологии, что делает обоснованным проведение дальнейших научных исследований и в данном направлении. До настоящего времени остаётся неизученным вопрос, касающийся патогенетической роли эндотелиальной дисфункции, воспаления, цитокинпродуцирующей активности Т-лимфоцитов в развитии кардиоцеребральных осложнений при ХГ и ЦП вирусной этиологии.

Вместе с тем знание особенностей ремоделирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени и выделение факторов, способствующих развитию кардиоваскулярных осложнений у больных ХДЗП, имеет несомненный научный и практический интерес, так как позволяет спрогнозировать их развитие на доклиническом этапе, способствует прогнозированию течения заболевания, разработке алгоритмов ведения пациентов с данной патологией.

Глава 2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика обследованных пациентов

Настоящая работа выполнена в период 2011-2019 гг. на базе МБУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр» (главный врач — доктор мед. наук, проф. В.А. Серебренников), МАУ «Городская клиническая больница № 14» и МУ «Клинико-диагностический центр» (главный врач — доктор мед. наук, проф. Я.Б. Бейкин). Гистологические исследования проводились на базе морфологического отдела ЦНИЛ УГМУ.

В соответствии с целью исследования и для решения поставленных в нём задач было обследовано 294 пациента с хроническими диффузными заболеваниями печени (ХДЗП) вирусной этиологии, которые были разделены на две группы.

Первую группу составили 148 пациентов с хроническими гепатитами (ХГ), ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией (73 (49,3 %) мужчины и 75 (50,7 %) женщин), в возрасте от 25 до 55 лет (средний возраст — $37,53 \pm 1,92$ года).

Во вторую клиническую группу вошли 146 пациентов с вирусными циррозами печени (HBV, HCV), 75 (51,4 %) мужчин и 71 (48,6 %) женщина в возрасте от 27 до 55 лет (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. Пациенты с хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии не отличались по полу и возрасту от контрольной группы.

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 циррозом 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.

Развёрнутый клинический диагноз хронического гепатита и цирроза печени устанавливался на основании жалоб, клинико-anamnestической картины, результатов лабораторно-инструментальных методов исследования (согласно классификации хронических гепатитов (Лос-Анджелес, 1994 г.) и циррозов печени по Child-Turcotte-Pugh) [3]. О сформировавшемся циррозе печени свидетельствовало выявление при обследовании портальной гипертензии (расширение воротной вены более 13 мм и / или селезёночной вены более 8 мм), а также её осложнений (варикозного расширения вен пищевода, асцита), печёночной недостаточности (снижение уровня альбумина, протромбинового индекса, повышение билирубина). Наличие вирусного ЦП подтверждено у 62 больных результатами чрезкожной пункционной биопсии печени по Mengini, у 84 пациентов — при помощи эластометрии печени (F4 по Metavir). При постановке диагноза учитывались данные анамнеза: указание на перенесённый острый вирусный гепатит, гемотрансфузии, донорство, оперативные вмешательства, стоматологические процедуры. Диагноз ХВГ 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.

Критериями включения больных в исследование являлись:

– больные с хроническими вирусными гепатитами, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией;

– больные с вирусным циррозом печени с уточнением класса тяжести «А», «В», «С» [3];

– 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:

– хронические гепатиты и циррозы печени иной этиологии (алкогольной, аутоиммунной, лекарственной, метаболической);

– наличие ВИЧ-инфекции;

– злокачественные и доброкачественные опухоли печени, включая цирроз-рак печени;

– артериальная гипертензия;

– ишемическая болезнь сердца;

– миелопролиферативные и гематологические заболевания;

– эндокринные нарушения (метаболический синдром, сахарный диабет, нарушение функции щитовидной железы);

– воспалительные заболевания (острые и хронические в стадии обострения);

– внепечёночная обструкция воротной вены, связанная с последствиями хирургических вмешательств, тромбозом воротной вены, опухолевой патологией, врождёнными аномалиями развития, синдромом Бадда-Киари;

– возраст старше 55 лет.

Исключение у пациентов с ХДЗП артериальной гипертензии проводилось на основании отсутствия в анамнезе и за время наблюдения данных об эпизодах повышения АД и трёхкратного измерения АД в состоянии покоя (из исследования исключались лица с АД = 140 / 90 мм рт. ст. и выше).

Для исключения ишемической болезни сердца выполнялась программа обследования, состоящая из общеклинического осмотра, в ходе которого исключались лица с сердечно-болевым синдромом; регистрации ЭКГ в 12 отведениях; 24-часового Холтер-мониторирования ЭКГ в амбулаторных условиях на фоне привычных физических нагрузок.

Всем пациентам, вошедшим в исследование, с целью исключения сахарного диабета и дислипидемий проводилось соответствующее лабораторное исследование уровня глюкозы и липидного спектра сыворотки крови.

Следует отметить, что истинную продолжительность ХВГ и ВЦП не всегда удавалось установить достоверно в связи с наличием скрытых, безжелтушных форм хронического гепатита. Поэтому начало заболевания устанавливали либо с момента появления первых клинических симптомов заболевания, либо с момента регистрации лабораторных признаков поражения печени (повышение АЛТ, повышение концентрации билирубина). В группе ХГ вирусной этиологии давность заболевания колебалась от 2 до 13 лет, в группе ЦП — от 3 до 15 лет.

Тяжесть цирроза печени оценивали в соответствии с классификацией Child-Turcotte-Pugh [3] (таблица 1). С учётом данной классификации все больные ЦП были разделены на 3 подгруппы (класс А, В и С).

Таблица 1 — Классификация цирроза печени по Child-Turcotte-Pugh

Параметр	Баллы		
	1	2	3
Асцит	нет	небольшой	напряженный
Энцефалопатия	нет	1-2 ст.	3-4 ст.
Билирубин, мкмоль/л	< 34	35-51	> 51
Альбумин, г	> 35	28-35	< 28
ПТИ, % (протромбиновое время, свыше контроля, с)	> 70 (< 4)	50-70 (4-6)	< 50 (> 6)

- класс А — 5-6 баллов;

- класс В — 7-9 баллов;

- класс С — 10-15 баллов.

В подгруппу класса А отнесено 59 пациентов с вирусным ЦП (40,4 %), класса В — 53 (36,3 %) и класса С — 34 (23,3 %) больных.

Клиническая характеристика больных хроническими гепатитами вирусной этиологии представлена в таблице 2.

Из клинических проявлений в группе больных ХГ, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, чаще наблюдался астенический синдром — у 132 (89,2 %) пациентов, в виде общей слабости, повышенной утомляемости, снижения работоспособности. Болевой синдром отмечен у 87 (58,8 %) больных в виде умеренно выраженной боли в правом подреберье. Диспепсический синдром (тошнота, изменение или снижение аппетита) имел место у 63 (42,6 %) человек.

Таблица 2 — Клиническая характеристика больных хроническими гепатитами вирусной этиологии (HBV, HCV)

Клинические симптомы и синдромы	Количество больных n=148	Частота, %
Астенический синдром	132	89,2
Диспепсический синдром	63	42,6
Боль в правом подреберье	87	58,8
Гепатомегалия	93	62,8
Сосудистые звёздочки	40	27,0
Кожный зуд	19	12,8
Желтуха	11	7,4
Геморрагический синдром	21	14,2
Пальмарная эритема	24	16,2
Печёночный язык	19	12,8
Лихорадка	8	5,4

Гепатомегалия выявлена у 93 (62,8 %) пациентов. Печень выступала на 3-5 см из-под рёберной дуги, была умеренно болезненной при пальпации. Телеангиэктазии определены у 40 (27 %) больных, желтуха — у 11 (7,4 %) человек, геморрагический синдром — в 21 (14,2 %) случае, пальмарная эритема — у 24 (16,2 %) обследованных. У 19 из 148 пациентов (12,8 %) имел место кожный зуд, субфебрильная температура отмечена в 8 (5,4 %) случаях.

Клиническая характеристика больных циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, представлена в таблице 3.

У больных вирусными циррозами печени из клинических синдромов наиболее часто встречался астенический синдром — в 144 (98,6 %) случаях. У 110 (75,3 %) человек наблюдались диспепсические нарушения, которые были довольно разнообразными: тошнота, горечь во рту, снижение аппетита, отрыжка пищей, желчью.

Таблица 3 — Клиническая характеристика больных циррозами печени вирусной этиологии (HBV, HCV)

Клинические симптомы и синдромы	Количество больных n=146	Частота, %
Астенический синдром	144	98,6
Диспепсический синдром	110	75,3
Боль в правом подреберье	104	71,2
Геморрагический синдром	78	53,4
Гепатомегалия	110	75,3
Спленомегалия	91	62,3
Сосудистые звёздочки	68	46,6
Кожный зуд	51	34,9
Желтуха	74	50,7
Асцит	40	27,4
Пальмарная эритема	62	42,5
Уменьшение размеров печени	14	9,6
Лихорадка	25	17,1
Отёки на ногах	34	23,3
Энцефалопатия	47	32,2
Гинекомастия	19	13

Боль в правом подреберье в основном тупого характера отмечали 104 (71,2 %) пациента. Геморрагический синдром в виде десневых и носовых кровотечений, а у части больных — кожных геморрагий, выявлен у 78 (53,4 %) пациентов; желтушность кожных покровов и склер — у 74 (50,7 %) обследованных. Сосудистые звёздочки и печёночные ладони встречались в 68 (46,6 %) и 62 (42,5 %) случаях соответственно. Признаки эндокринных нарушений (гинекомастия)

отмечены у 19 (13 %) больных вирусным циррозом печени, кожный зуд наблюдался у 51 (34,9 %) больного.

Гепатомегалия выявлена у 110 (75,3 %) пациентов. При пальпации край печени выступал на 3-6 см из подреберья, был плотным и неровным. У 14 (9,6 %) пациентов с длительным течением ЦП определялось уменьшение размеров печени. Спленомегалия диагностирована у 91 (62,3 %) больного вирусным циррозом печени. У 25 (17,1 %) обследованных определено повышение температуры тела, преимущественно до субфебрильных цифр. Клинически асцит выявлялся у 40 (27,4 %) человек, отёки ног — у всех пациентов с декомпенсированным циррозом печени вирусной этиологии. Печёночная энцефалопатия различной степени выраженности выявлена у 47 (32,2 %) больных, в основном на стадии субкомпенсации и декомпенсации процесса.

Следует отметить, что у 66 (45,2 %) обследованных вирусными циррозами печени имели место сопутствующие заболевания в стадии ремиссии, структура которых представлена в таблице 4.

Таблица 4 — Структура сопутствующей патологии у больных вирусными циррозами печени

Нозологическая форма	Количество больных n=146	Частота, %
Хронический гастрит	36	24,7
Хронический панкреатит	23	15,8
Хронический некалькулёзный холецистит	7	4,8

Дизайн исследования планировался в соответствии с поставленными задачами, одобрен локальным этическим комитетом при МБУ «Екатеринбургский консультативно-диагностический центр». Исследование проводилось с соблюдением требований Хельсинкской декларации прав пациента.

2.2 Методы исследования

В соответствии с задачами исследования были изучены особенности гепатопортального кровотока, структурно-геометрические показатели левых отделов сердца, показатели систолической и диастолической функций, варианты структурной перестройки левого желудочка, а также проведена оценка эндотелиальной функции периферических артерий у больных ХГ и ЦП вирусной этиологии. Исследовано влияние эндотелиальной дисфункции на кардиогемодинамику левых камер сердца и спланхническое кровообращение у больных хроническими диффузными заболеваниями печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией.

Лабораторные исследования включали общий анализ крови, мочи, развёрнутый биохимический анализ крови с определением концентрации общего билирубина (конъюгированной и неконъюгированной фракций), активности aminotрансфераз (АЛТ, АСТ), ГГТП, щелочной фосфатазы, исследование холестерина, β -липопротеинов, триглицеридов, общего белка сыворотки крови и белковых фракций. Определение указанных параметров проводилось унифицированными методами исследования.

Маркёры инфицирования вирусом гепатита В (HBsAg, антиHBsAg, HBeAg, антиHBeAg, антиHBcor IgG и антиHBcor IgM), а также антитела к вирусу гепатита С (АНCV IgM, АНСV IgG) определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа с помощью тест-систем «Roche diagnostic systems» на иммуноаналитическом оборудовании фирмы «Hoffman la Roche» (Австрия). Выполнялась полимеразная цепная реакция (ПЦР) HCV RNA и HBV DNA в крови с использованием наборов фирмы «Литех» (Москва).

Проводилось гистологическое исследование гепатобиоптатов, полученных с помощью чрезкожной пункционной биопсии печени по Mengini. Биоптаты окрашивали гематоксилин-эозином по Ван Гизону, орсеином по Шиката для выявления HBsAg. Определяли индекс гистологической активности по Knodell et al. (1981 г.), а также индекс фиброза по Desmet (1995 г.) [104; 380].

Показатели лабораторных исследований у больных хроническими гепатитами, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, представлены в таблице 5.

Таблица 5 — Данные лабораторных исследований у больных хроническими гепатитами вирусной этиологии

Показатель	Количество больных n=148	Частота, %
Анемия	8	5,4
Повышение АЛТ	148	100,0
Повышение АСТ	74	50,0
Гипербилирубинемия	39	26,4
Повышение щелочной фосфатазы	19	12,8
Повышение ГГТП	48	32,4
Гипергаммаглобулинемия	66	44,6
Ускорение СОЭ	40	27,0

При исследовании общего анализа крови в группе пациентов с хроническим вирусным гепатитом анемия выявлена у 8 (5,4 %) больных, ускорение СОЭ — в 40 (27 %) случаях.

В группе больных ХГ вирусной этиологии небольшое повышение АЛТ (в 1,5-3 раза) отмечено у 71 (47,97 %) человека, умеренное повышение (уровень АЛТ составил от 3 до 10 норм) — у 77 (52,03 %). Гипербилирубинемия встречалась в 26,4 % случаев и, как правило, была умеренной. Повышение активности АСТ отмечено у 74 (50 %) больных, щелочной фосфатазы — у 19 (12,8 %) человек, ГГТП — у 48 (32,4 %) обследованных. Гипергаммаглобулинемия наблюдалась у 66 (44,6 %) больных (таблица 5).

По данным пункционной биопсии печени, у 71 (47,97 %) пациента установлен хронический гепатит минимальной активности, в 77 (52,03 %) случаях — умеренной активности. По данным эластометрии, фиброза печени не было (F0) у 26 (17,6 %) больных, фиброз печени F1 выявлен у 40 (27 %) пациентов, F2 — у 53 (35,8 %) и F3 — у 29 (19,6 %) обследованных (по шкале METAVIR).

Показатели лабораторных исследований у пациентов с вирусным циррозом печени представлены в таблице 6.

В группе пациентов с вирусным ЦП при исследовании общего анализа крови анемия отмечена в 21 (14,4 %) случае, лейкопения (менее $4,0 \times 10^9/\text{л}$) — в 19 (13 %) случаях, тромбоцитопения — у 55 (37,7 %) пациентов. Повышение СОЭ наблюдалось у 70 (47,9 %) обследованных.

Таблица 6 — Данные лабораторных исследований у больных вирусным циррозом печени

Показатель	Количество больных n=146	Частота, %
Анемия	21	14,4
Тромбоцитопения	55	37,7
Лейкопения	19	13,0
Повышение АЛТ	106	72,6
Повышение АСТ	105	71,9
Гипербилирубинемия	100	68,5
Повышение щелочной фосфатазы	38	26,0
Гипоальбуминемия	68	46,6
Повышение ГГТП	19	13,0
Гипергаммаглобулинемия	68	46,6
Повышение СОЭ	70	47,9

При биохимическом исследовании крови выявлен цитолитический синдром (повышение активности АЛТ — у 106 (72,6 %) больных, АСТ — у 105 (71,9 %)). Повышение концентрации билирубина в сыворотке крови отмечено у 100 (68,5 %) пациентов. Зарегистрированы признаки мезенхимально-воспалительного синдрома: гипергаммаглобулинемия имела место в 68 (46,6 %) случаях. У 38 (26 %) человек наблюдалось повышение активности щелочной фосфатазы, уровень ГГТП был повышен в 19 (13 %) случаях. О нарушении белковосинтетической функции печени свидетельствовала гипоальбуминемия (в 68 (46,6 %) случаях), а также снижение синтеза факторов свёртывания крови.

При фиброгастродуоденоскопии на стадии ЦП Child В варикозное расширение вен нижней трети пищевода (ВРВП) I-II степени выявлено у 35 (66,04 %) пациентов, при ЦП класса С ВРВП II-III степени наблюдалось в 34 случаях.

2.2.1 Инструментальные методы исследования

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости с доплерографией портальной системы

С целью изучения особенностей портального кровотока у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии было проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и импульсная доплерография с цветным доплеровским картированием сосудов брюшной полости. Исследование выполнялось строго натощак на ультразвуковом сканере «Vivid-7» (General electric, США) с использованием конвексного датчика с частотой 3,5 МГц по стандартной методике [152].

Ультразвуковые свойства печени и селезёнки (контуры, размеры и структура) оценивались в реальном масштабе времени в В-режиме. При проведении УЗИ органов брюшной полости обращалось внимание на размеры печени, определённые по стандартной методике (толщина правой и левой долей печени, косой вертикальный размер правой доли и кранио-каудальный — левой), эхо-плотность, однородность или неоднородность структуры печени, площадь селезёнки. Проводились следующие манипуляции:

- визуализация сосудов брюшной полости в В-режиме, оценка плотности стенок и эхогенности просвета, протяжённости доступного для визуализации участка сосуда;
- исследование сосуда в режиме цветного доплеровского картирования;
- получение оптимального расположения сосуда для определения характера кровотока в режиме импульсной доплерографии (ИД) синхронно с

ЭКГ, требующей соблюдения принципа параллелизма между УЗ-лучом и потоком крови.

При ИД и цветном доплеровском картировании сосудов брюшной полости изучались воротная и селезёночная вены (ВВ, СВ), чревный ствол (ЧС), верхняя брыжеечная артерия (ВБА), общая печёночная и селезёночная артерии (ОПА, СА). Для визуализации диаметра сосудов спланхического кровообращения: вен (воротной, селезёночной) и артерий (печёночной, селезёночной) датчик располагался перпендикулярно рёберной дуге и перемещался от мечевидного отростка до изображения ворот печени и в противоположном направлении до ворот селезёнки [86; 152].

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 (CI) как отношение площади поперечного сечения воротной вены к максимальной линейной скорости кровотока в ВВ с учётом коэффициента 0,57 [494].

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:

– пульсационный индекс (Goesling index — индекс Гослинга) — отношение разности максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока к средней скорости;

– индекс резистентности (Pourselo index — индекс Пурсело) — отношение разности максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока к максимальной систолической скорости.

Методы исследования плечевой артерии, проба с постокклюзионной реактивной гиперемией у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией

Для изучения особенностей ремоделирования сосудистого русла и оценки функции эндотелия периферических артерий при хронических гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии выполняли дуплексное сканирование плечевой артерии с тестом эндотелийзависимой вазодилатации по классической методике, предложенной D.S. Celermajer, в модификации О.В. Ивановой [229; 504]. Исследование проводилось на ультразвуковом аппарате «Vivid-7» (General electric, США).

На плечо накладывалась манжета сфигмоманометра. Для измерения диаметра сосуда использовался линейный датчик с частотой 7,5 МГц, снабжённый доплеровской функцией. Изображение оценивалось в одно- и двухмерном режимах. Датчик располагали в продольном направлении ниже места наложения манжеты на 2-10 см выше локтевой ямки. Определялся базальный диаметр сосуда как расстояние между проксимальным и дистальным по отношению к датчику сигналом. Стимулом, вызывающим реактивную гиперемию в плечевой артерии, являлась пятиминутная 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, выраженная в процентах. 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). Этот показатель позволяет учитывать выраженность дилататорной реакции в зависимости от силы гемодинамического удара. Напряжение сдвига на эндотелии (τ) вычисляли по формуле:

$$\tau = 4 \times \eta \times V / d, \quad (1)$$

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 [131].

Изучали эндотелийнезависимую вазодилатацию в пробе с нитроглицерином. После возвращения диаметра артерии к исходному (приблизительно через 7-10 мин) пациент сублингвально получал нитроглицерин в дозе 0,4 мг. Реакцию на нитроглицерин рассчитывали как разницу диаметров (%) на 1-й и 5-й минуте после приёма препарата. Нормальной реакцией считали дилатацию артерии на фоне приёма препарата ≥ 10 % от исходного диаметра. Меньшее значение считали патологическим, свидетельствующим о снижении эндотелийнезависимой вазодилатации. Одновременно оценивали начальную скорость кровотока и увеличение кровотока в ответ на пробу постокклюзионной реактивной гиперемии [131].

Методы исследования структурно-функционального состояния сосудистого русла у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени

Для оценки структурно-функционального состояния сосудистого русла у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии выполняли дуплексное сканирование общих сонных артерий (ОСА) в положении

пациента лёжа на спине после 10-минутного отдыха ультразвуковым сканером «Vivid 7» (General electric, США) линейными датчиками 5-12 МГц. Толщину сосудистой стенки оценивали при дуплексном сканировании экстракраниального отдела брахицефальных артерий путём измерения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ, мм). Измерение ТКИМ проводили по задней стенке в дистальной трети ОСА на расстоянии 1 см от бифуркации. В качестве нормальных значений ТКИМ принимались значения из рекомендаций Европейского общества кардиологов (2007), они соответствовали толщине стенки меньше 0,9 мм. Утолщению КИМ соответствовали значения 0,9-1,3 мм, а критерием бляшки обозначали ТКИМ больше 1,3 мм. АД на плечевой артерии измеряли дважды по стандартной методике, в расчёт принимали среднее САД, ДАД и пульсовое давление по двум измерениям. В М-режиме с синхронной записью ЭКГ измеряли просвет ОСА в систолу и диастолу. Для сравнения между группами использовали среднее значение, равное половине суммы систолического и диастолического диаметров (мм). Определяли относительную толщину стенки ОСА (ОТС, усл. ед.).

Для оценки эластичности ОСА использовали коэффициент растяжимости (КР) и индекс жёсткости (ИЖ). КР рассчитывали по формуле:

$$\text{КР} = 2 \times \Delta d / \Delta \text{ПД} / d \{10^3 \text{ кПа}\}, \quad (2)$$

где d — диаметр артерии;

Δd — изменение диаметра артерии в течение сердечного цикла;

$\Delta \text{ПД}$ — пульсовое артериальное давление [527].

ИЖ рассчитывали по формуле:

$$\text{ИЖ} = \log (\text{САД} / \text{ДАД}) // (\Delta d / d), \quad (3)$$

где d — диаметр артерии;

Δd — изменение диаметра артерии в течение сердечного цикла [463].

Рассчитывали модуль эластичности Петерсона «давление – напряжение» (мм рт. ст. на единицу относительной деформации):

$$E_p = \text{АДп} \times (\text{DD}) / (\text{SD}-\text{DD}), \quad (4)$$

где DD — диаметр артерии в диастолу;

SD — диаметр артерии в систолу;

АДп — пульсовое артериальное давление, рассчитанное как разница между систолическим и диастолическим артериальным давлением, мм рт. ст. [36].

Эластический модуль Юнга, позволяющий оценить эластико-тонические свойства артериальной стенки (мм рт. ст. на единицу относительной деформации), рассчитывали по формуле:

$$E_s = R / WT \times PP / CAS, \quad (5)$$

где R — радиус артерии;

WT — величина КИМ;

PP — пульсовое давление

CAS — изменение диаметра артерии за один сердечный цикл [131].

Из гемодинамических параметров внутрисосудистого кровотока анализировали усреднённую по времени среднюю скорость кровотока в ОСА (ТАМХ, см/с), индекс резистентности (RI, усл. ед.), пульсационный индекс (PI, усл. ед.) [131].

Определение типа ремоделирования ОСА в исследуемых группах проводили по методике Л.В. Мельниковой [146]:

– внутреннее концентрическое ремоделирование диагностировалось при утолщении стенки за счёт уменьшения внутреннего диаметра артерии;

– наружное эксцентрическое ремоделирование диагностировалось при наличии дилатации просвета и уменьшении относительной толщины стенки артерии;

– наружная концентрическая гипертрофия — при увеличении внутреннего диаметра ОСА вместе со значительным утолщением её стенки.

Эхокардиографическое исследование

Для изучения особенностей гемодинамических параметров всем пациентам, вошедшим в исследование, было проведено углублённое эхокардиографическое исследование левых отделов сердца.

Трансторакальное эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование выполнялось на ультразвуковом диагностическом аппарате «Vivid-7» (фирма GE, США), результаты регистрировались на принтере с тепловой фотобумагой. Использовался датчик с частотой 3,75 МГц по методике, рекомендованной Ассоциацией американских кардиологов (2015 г.), в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии (ASE), а также по рекомендациям Европейской эхокардиографической ассоциации как части Европейского кардиологического общества (ЕАЕ) [216; 528; 529].

Данная методика включает исследование в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка на уровне створок митрального клапана, исследование из апикального доступа с получением четырёхкамерного и двухкамерного изображения сердца. Оценка трансмитрального потока проводилась в режиме импульсного доплера по стандартной методике [426; 529].

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. Таким образом, в диссертации часть показателей представлена в виде индексов.

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 (КДР) левого желудочка (ЛЖ), (см);
- конечно-систолический размер левого желудочка (КСР), (см);
- толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖПдиаст.), (см);
- толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖдиаст.), (см);
- индекс сферичности левого предсердия (ИСЛП):

$$\text{ИСЛП} = \text{поперечный размер ЛП} / \text{продольный размер ЛП} \quad (6)$$

- поперечный размер ЛЖ в диастолу (ПРЛЖдиаст), (см);

- продольный размер ЛЖ в диастолу (ПрРЛЖдиаст), (см);
- индекс сферичности левого желудочка в диастолу (ИСЛЖдиаст.);

приближение ИСЛЖ к единице расценивалось как тенденция к изменению физиологической эллипсоидной модели левого желудочка в сторону сферической:

$$\text{ИСЛЖ диаст.} = \text{ПРЛЖдиаст.} / \text{ПрРЛЖдиаст.} \quad (7)$$

– масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывалась с помощью конвенционного метода, одобренного ASE [528]:

$$\text{ММЛЖ} = 0,8 \times (1,04 \times [(\text{ТМЖП диаст.} + \text{ТЗСЛЖ диаст.} + \text{КДР})^3 - (\text{КДР})^3] + 0,6 \text{ гр} \quad (8)$$

ММЛЖ считалась нормальной при значениях менее 215 г.

Для стандартизации ММЛЖ относили к величине площади поверхности тела больного, которая определялась с учётом значений роста и веса пациентов по номограмме Дюбуа; полученную величину обозначали как индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), (г / м²). За нормальные значения принимались цифры не более 95 г / м² для женщин и не более 115 г / м² — для мужчин [216].

В работе был использован способ оценки типа ремоделирования левого желудочка, основанный на рекомендациях Европейской эхокардиографической ассоциации (ЕАЕ) [528]. В основе данного метода лежит вычисление индекса относительной толщины (ИОТ) как отношения удвоенного показателя толщины ЗСЛЖ к КДР (за увеличение ИОТ принимались значения 0,42 и более) [216; 528]:

$$\text{ИОТ} = 2 \times \text{ТЗСЛЖ} / \text{КДР} \quad (9)$$

У пациентов с нормальными значениями показателя ИММЛЖ определялись следующим образом: нормальная геометрия ЛЖ — при ИОТ ≤ 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 левого желудочка оценивали по следующим показателям:

- конечный диастолический объём левого желудочка, индексированный к площади тела (КДОи), (мл / м²);
- конечный систолический объём левого желудочка, индексированный к площади тела (КСОи), (мл / м²);
- фракция выброса левого желудочка в систолу (ФВ), (%);
- фракция сократимости левого желудочка (ФС), (%);
- ударный объём, индексированный к площади тела (УОи), (мл / м²);
- конечный систолический меридиональный стресс (КСМС), (дин / см²), характеризующий силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки левого желудочка, который рассчитывался по методу R. Devereux [530]:

$$\text{КСМС} = \{0,98 \times (0,334 \times \text{КСР} \times \text{САД}) / \text{ТЗСЛЖ}_{\text{сист}} \times (1 + \text{ТЗСЛЖ}_{\text{сист}} / \text{КСР}) - 2\} \times 10 \quad (10)$$

- интегральный систолический индекс ремоделирования (ИСИР):

$$\text{ИСИР} = \text{ФВ} / \text{ИСЛЖ}_{\text{диаст.}} \quad (11)$$

По прямому аортальному потоку рассчитывались следующие показатели, характеризующие сократительную функцию левого желудочка:

- 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.), (м / с);
- пиковый градиент аортального потока (Ао пик. градиент).

Для оценки диастолического наполнения левого желудочка регистрировался трансмитральный поток. Оценка трансмитрального кровотока проводилась в режиме импульсного доплера из верхушечной четырёхкамерной позиции. С помощью режима импульсно-волнового доплера регистрировались следующие параметры диастолической функции левого желудочка [216; 422; 529]:

- пиковая скорость ранне-диастолического наполнения левого желудочка (скорость E), (м / с);
 - пиковая скорость поздне-диастолического наполнения левого желудочка (скорость A), (м / с);
 - интеграл пиковой скорости ранне-диастолического наполнения ЛЖ (интеграл E), (м);
 - интеграл пиковой скорости поздне-диастолического наполнения ЛЖ (интеграл A), (м);
 - общий интеграл трансмитрального потока (общий интеграл), (усл. ед.);
 - отношение интеграла поздне-диастолического наполнения к интегралу ранне-диастолического наполнения левого желудочка (интеграл A / интеграл E), (усл. ед.);
 - отношение интеграла ранне-диастолического наполнения левого желудочка к общему интегралу трансмитрального потока (интеграл E / общий интеграл), (усл. ед.);
 - отношение интеграла поздне-диастолического наполнения левого желудочка к общему интегралу трансмитрального потока (интеграл A / общий интеграл), (усл. ед.);
 - время изоволюмического расслабления левого желудочка — от окончания волны S' (показателя скорости продольной систолической экскурсии базального сегмента задней стенки левого желудочка) до начала волны E' (пиковой скорости раннего расслабления миокарда в области латеральной части фиброзного кольца митрального клапана) — (ВИР), (мс);
 - время замедления волны быстрого наполнения ЛЖ (время замедления пика E), (мс); снижение этого показателя ниже 120 мс соответствовало давлению заклинивания лёгочной артерии 20 мм рт. ст.;
 - конечно-диастолическое давление в полости левого желудочка (КДД), (мм рт.ст.) рассчитывали по уравнению Т. К. Stork et al. [505]:
- $$\text{КДД} = 1,06 + 15,15 \times \text{интеграл A} / \text{интеграл E}; \quad (12)$$
- конечное диастолическое напряжение стенки левого желудочка (КДНС),

(дин / см²) определяли по уравнению Лапласа [388]:

$$\text{КДНС} = \text{КДД} \times \text{КДР} / 4 \times \text{ТЗСЛЖ диаст.} \quad (13)$$

Для оценки степени искажения диастолического наполнения отдельно проводился анализ показателей активной релаксации (АР) и жёсткости левого желудочка. Фаза АР оценивалась по следующим показателям: пиковая скорость ранне-диастолического наполнения левого желудочка (скорость E), (м / с); интеграл пиковой скорости ранне-диастолического наполнения ЛЖ (интеграл E), (м); время изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИР), (мс) [529].

К показателям жёсткости относили показатели, характеризующие позднее диастолическое наполнение левого желудочка: пиковую скорость поздне-диастолического наполнения ЛЖ (скорость A), (м / с); интеграл пиковой скорости поздне-диастолического наполнения ЛЖ (интеграл A), (м); отношение интеграла поздне-диастолического наполнения левого желудочка к общему интегралу трансмитрального потока (интеграл A / общий интеграл), (усл. ед.); отношение интеграла поздне-диастолического наполнения ЛЖ к интегралу ранне-диастолического наполнения ЛЖ (интеграл A / интеграл E), (усл. ед.); время замедления пика E, (мс), КДД, (мм рт. ст.), КДНС, (дин / см²) [529].

Комплексное ультразвуковое исследование сосудистой системы головного мозга

Для оценки церебральной гемодинамики у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии было проведено комплексное ультразвуковое исследование сосудистой системы головного мозга с использованием алгоритма, предложенного Ю.М. Никитиным, согласно концепции построения сосудистой системы головного мозга на пяти структурно-функциональных уровнях [102; 162].

Исследование сосудов шеи (артерий и вен) проводили методом цветового дуплексного сканирования в положении пациента лёжа на спине после 10-минутного отдыха на ультразвуковом сканере «Vivid-7» (General electric, США)

линейными датчиками 5-12 МГц. Для лучшей визуализации и исключения компрессии сосудов применяли методику создания «гелевой подушки» — нанесение геля послойно высотой 1 см [14].

Исследование интракраниальных сосудов проводилось методом транскраниального цветового дуплексного сканирования на ультразвуковом сканере «Vivid-7» (General electric, США) линейными и фазированными датчиками 2,1-2,5 МГц.

Первый функционально-морфологический уровень включал общие сонные артерии (ОСА), внутренние сонные артерии (ВСА), позвоночные артерии (ПА).

Оценка состояния второго функционально-морфологического уровня включала исследование кровотока по средней мозговой артерии (СМА).

Для исследования сосудов третьего структурно-функционального уровня — микроциркуляторного русла — оценивали цереброваскулярный резерв (ЦВР) [162]. ЦВР, или гемодинамический резерв мозга, определяется уровнем реактивности мозговых сосудов [132].

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. Положительной (то есть нормальной) считали реакцию при ИЦР = 1,1-1,16; усиленной положительной — при ИЦР > 1,16; отрицательной — при ИЦР = 0,9-1,1; парадоксальной — при ИЦР < 0,9 [14]. Для изучения реактивности вен Розенталя выполняли пробу с сублингвальным введением 0,25 мг нитроглицерина. Динамическая оценка показателей кровотока осуществлялась на первой и пятой минутах после введения препарата [174].

Четвёртый морфо-функциональный уровень включал вены основания мозга (вены Розенталя), прямой синус.

Пятый структурно-функциональный уровень включал внутренние яремные вены (ВЯВ), позвоночные вены (ПВ). Исследование проводилось в положении лёжа и в ортостазе.

Перед началом исследования всем больным проводилась проба с отведением верхних конечностей для исключения синдрома компрессии сосудисто-нервного пучка при выходе из грудной клетки [284].

Оценивали структурное состояние сосудов: диаметры общей и внутренней сонных артерий, позвоночных артерий и вен, внутренних яремных вен, а также толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии. Исследовали скоростные показатели: максимальную систолическую скорость кровотока (V_{max} , см/с), конечную диастолическую скорость (V_{min} , см/с), усреднённую по времени среднюю скорость кровотока ($TAMX$, см/с), объёмную скорость кровотока (ОСК, мл / мин). Определяли параметры кровотока, отражающие степень резистентности (сопротивления) току крови части сосудистого русла, лежащего дистальнее места исследования: пульсационный индекс Гослинга (PI, усл. ед.) и индекс резистентности Пурсело (RI, усл. ед.).

Для интегральной оценки церебральной перфузии ультразвуковым методом использовали следующие показатели:

– Церебральное перфузионное давление (ЦПД) [533]:

$$\text{ЦПД} = V_0 / (V_0 - \text{EDV}) \times (\text{АДср} - \text{ДАД}), \quad (14)$$

где EDV — конечно-диастолическая скорость кровотока;

V_0 — исходная усреднённая по времени скорость кровотока;

АДср — среднее артериальное давление ($\text{АДср} = (\text{САД} - \text{ДАД}) / 3 + \text{ДАД}$);

САД — систолическое артериальное давление;

ДАД — диастолическое артериальное давление;

– Показатель гидродинамического сопротивления (ГДС) [533] = АДср / V_0 ;

– Индекс церебрального кровотока (ИЦК) [587]:

$$\text{ИЦК} = \text{ЦПД} / \text{ГДС} \quad (15)$$

– Показатель внутричерепного давления (ВЧД, индекс Клингельхофера) [394]:

$$\text{ВЧД} = \text{RI} \times \text{АДср} / V_0, \quad (16)$$

где RI — резистивный индекс Пурсело средней мозговой артерии.

2.2.2 Лабораторные методы исследования

Иммунологическое исследование

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 цитофлуориметрии 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», Франция) в комбинации с иономицином (1 μ g/ml, «Sigma», Франция). СРП определялся полуколичественным методом с использованием латексных тест-систем («Human», Германия).

Количественное определение эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови проводили методом ИФА на анализаторе StatFax (США) с использованием наборов BIOMEDICA GRUPPE (США) группы компаний ВСМ ЗАО «БиоХимМак». Для обеспечения максимальной чувствительности набор содержит очищенные поликлональные захватывающие антитела и моноклональные детектирующие антитела, специфичные к эндотелину.

На первом этапе анализа образец и детектирующие антитела одновременно вносятся в ячейки. Эндотелин, присутствующий в образце, связывается с захватывающими антителами в ячейках и образует сэндвич-комплекс с детектирующими антителами. После промывки ячеек вносится комплекс пероксидазы с антителами, обнаруживающий связанные антитела. После удаления несвязавшегося конъюгата в ячейки вносится ферментный субстрат. Интенсивность окраски прямо пропорциональна содержанию ЭТ-1 в стандарте / контроле / образце.

Методика проведения: кровь из локтевой вены забирали в пробирки Vacuette (Австрия) объёмом 2,7 мл с антикоагулянтом ЭДТА. Свежесобранные образцы ЭДТА-плазмы сразу после взятия помещались на лёд и центрифугировались 20 мин. при 3000 об. / мин. Перед анализом все образцы перемешивались, исследовались в дублях. После приготовления всех реагентов стандартов и контролей по инструкции в соответствующие ячейки стрипов вносили по 200 мкл образцов, стандартов и контролей, добавляли по 50 мкл детектирующих антител и инкубировали 24 часа при комнатной температуре под плёнкой. Затем содержимое ячеек промывали 5 раз 300 мкл промывающим буфером, добавляли по 200 мкл ферментного конъюгата во все ячейки и инкубировали под плёнкой 1 час при 37° С на шейкере-инкубаторе. После аналогичной промывки вносили в ячейки по 200 мкл субстрата и инкубировали 30 мин при комнатной температуре в темноте. Затем во все ячейки добавляли по 50 мкл стоп-раствора, перемешивали и определяли оптическую плотность ячеек при 450 нм с фильтром сравнения ≥ 620 нм. Концентрацию ЭТ-1 в плазме крови выражали в фмоль/л.

2.2.3 Статистическая обработка

Статистическая и математическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере 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 нами 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 выборками. 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. Оценка качества распознавания выполнялась с помощью ROC-анализа с оценкой показателя AUC. AUC в диапазоне > 0.9 указывает на высокое качество распознавания полученной математической модели. Для выделения фенотипов (кластеров) у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени использовался кластерный анализ методом k-средних.

Глава 3.

ОСОБЕННОСТИ ПОРТАЛЬНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ДИФФУЗНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

При оценке эхо-структуры паренхимы печени в группе больных хроническими гепатитами вирусной этиологии, по данным УЗ сканирования в «реальном масштабе времени» по двум параметрам — эхогенности (способности продуцировать отражённые эхосигналы) и затуханию УЗ-сигнала по глубине (уменьшению амплитуды УЗ-волны из-за абсорбции рассеивания и других причин) [86], выявлены две группы пациентов с крупнозернистым и среднезернистым видом эхогенности, с умеренным, вплоть до выраженного повышения интенсивности сигнала, с затуханием его на периферии. Эти изменения свидетельствовали о диффузном характере поражения паренхимы печени.

При стандартном УЗ морфометрическом исследовании состояния печени у пациентов с ХВГ, в сравнении со здоровыми лицами, выявлено статистически достоверное увеличение передне-заднего размера хвостатой доли печени от $16,86 \pm 1,63$ мм в группе контроля до $23,87 \pm 1,52$ мм у больных ХВГ; $p=0,002$. Кроме того, были зарегистрированы отличия и в площади селезёнки уже на стадии хронического вирусного гепатита. Так, значения площади селезёнки увеличились в среднем по группе до $40,13 \pm 1,73$ см² против $32,61 \pm 1,48$ см² в группе контроля; $p=0,001$.

Как видно из данных, представленных в таблице 7, в группах пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии наблюдалось статистически значимое увеличение диаметра воротной вены в сравнении с контролем ($9,58 \pm 0,34$ мм в контрольной группе, $12,06 \pm 0,37$ мм у пациентов с ХВГ и $13,56 \pm 0,35$ мм при ВЦП соответственно; $p < 0,001$), при этом у пациентов с вирусными циррозами печени значения этого показателя оказались достоверно выше, чем у больных ХВГ ($13,56 \pm 0,35$ мм и $12,06 \pm 0,37$ мм соответственно; $p=0,003$). Аналогичные результаты

были получены и в отношении диаметра селезёночной вены, которые также оказались достоверно больше у пациентов исследуемых групп в сравнении с контролем ($6,35 \pm 0,26$ мм в контрольной группе, $7,24 \pm 0,29$ мм у пациентов с ХВГ, $p=0,023$; и $9,08 \pm 0,37$ мм у больных ВЦП, $p < 0,001$), при этом статистически значимо выше у пациентов с вирусными циррозами печени, чем у лиц с ХВГ ($9,08 \pm 0,37$ мм и $7,24 \pm 0,29$ мм соответственно; $p < 0,001$).

Таблица 7 — Показатели кровотока в венах воротной системы у больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

Показатель	Контрольная группа n=60 (1)	Больные ХВГ n=148 (2)	Больные ВЦП n=146 (3)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Диаметр ВВ, мм	9,58±0,34	12,06±0,37	13,56±0,35	p<0,001	P<0,001	p=0,003
Vmax ВВ, см/с	24,14±1,06	23,96±1,31	17,26±1,10	p=0,915	p<0,001	p<0,001
Vmin ВВ, см/с	16,02±0,65	14,25±0,54	13,06±0,27	p=0,037	p<0,001	p=0,05
TAMX ВВ, см/с	20,08±1,10	19,30±1,43	15,13±1,14	P=0,666	p=0,002	p=0,023
ОСК ВВ, мл/мин.	920,51±20,74	917,37±20,55	960,12±21,93	p=0,914	p=0,191	p=0,156
Диаметр СВ, мм	6,35±0,26	7,24±0,29	9,08±0,37	p=0,023	P<0,001	p<0,001
Vmax СВ, см/с	21,30±1,02	18,20±0,68	14,99±0,73	p=0,012	p<0,001	p=0,001
Vmin СВ, см/с	14,77±0,62	14,34±0,70	12,47±0,48	p=0,646	P=0,004	p=0,029
TAMX СВ, см/с	18,05±0,75	15,53±0,61	13,70±0,54	p=0,01	p<0,001	p=0,025
ОСК СВ, мл/мин.	425,24±13,35	440,32±13,23	520,14±15,06	p=0,423	p<0,001	p<0,001
СІ, усл. ед.	0,06±0,006	0,08±0,007	0,13±0,02	p=0,031	p<0,001	p=0,019

По данным дуплексного сканирования, у больных хроническими вирусными гепатитами отмечена тенденция снижения интенсивности портального кровотока. Так, анализ значений скоростных показателей портального кровотока у пациентов исследуемой группы выявил достоверное снижение минимальной скорости кровотока по воротной вене в сравнении с контролем: от $16,02 \pm 0,65$ см/с — в контрольной группе до $14,25 \pm 0,54$ см/с — у пациентов с ХВГ; $p = 0,037$. Тогда как значения максимальной, TAMX и объёмной скоростей кровотока по ВВ у больных ХВГ статистически значимо не отличались от показателей в контрольной группе. При оценке кровотока по селезёночной вене у пациентов исследуемой группы обращало на себя внимание статистически значимое снижение, в сравнении с контролем, значений максимальной скорости кровотока ($21,30 \pm 1,02$ см/с — в контроле и $18,20 \pm 0,68$ см/с — в группе ХВГ; $p = 0,012$) в сочетании со

снижением ТАМХ ($18,05 \pm 0,75$ см/с — в контроле и $15,53 \pm 0,61$ см/с — в клинической группе; $p = 0,01$). Кроме того, следует отметить, что у пациентов с НВУ, НСУ-ассоциированными ХГ индекс скопления, характеризующий портальный кровоток в паренхиме печени, был достоверно выше, чем в контрольной группе ($0,08 \pm 0,007$ усл. ед. и $0,06 \pm 0,006$ усл. ед. соответственно; $p = 0,031$) (таблица 7).

У пациентов с ВЦП максимальная, минимальная скорости кровотока и ТАМХ по ВВ и СВ были достоверно ниже в отличие от контроля и группы лиц с ХВГ. Так, показатель ТАМХ по воротной вене снизился от $20,08 \pm 1,10$ см/с в контроле до $19,30 \pm 1,43$ см/с у пациентов с ХВГ, $p=0,666$; и до $15,13 \pm 1,14$ см/с при ВЦП, $p = 0,002$. Усреднённая по времени средняя скорость кровотока по селезёночной вене у пациентов с ВЦП также оказалась статистически значимо ниже, чем в контроле и группе лиц с ХВГ, и составила $13,70 \pm 0,54$ см/с против $18,05 \pm 0,75$ см/с в группе контроля и $15,53 \pm 0,61$ см/с — в группе пациентов с ХВГ, ($p < 0,001$ и $p = 0,025$ соответственно). Тогда как объёмная скорость кровотока по СВ при ВЦП превышала соответствующие значения в сравнении с пациентами контрольной группы ($520,14 \pm 15,06$ мл / мин и $425,24 \pm 13,35$ мл / мин соответственно; $p < 0,001$) и пациентами с ХВГ ($520,14 \pm 15,06$ мл / мин и $440,32 \pm 13,23$ мл / мин соответственно; $p < 0,001$). Такие же тенденции у больных НВУ, НСУ-ассоциированными ЦП прослеживались и в отношении высоких значений индекса скопления как в сравнении с контролем ($0,13 \pm 0,02$ усл. ед. и $0,06 \pm 0,006$ усл. ед. соответственно; $p < 0,001$), так и с пациентами, страдающими ХВГ ($0,13 \pm 0,02$ усл. ед. и $0,08 \pm 0,007$ усл. ед. соответственно; $p = 0,019$) (таблица 7).

Таким образом, в результате исследования установлено, что у пациентов с вирусными ЦП наблюдаются более выраженные изменения кровотока в венах воротной системы, чем у больных хроническими вирусными гепатитами.

Наиболее существенные изменения у пациентов с ХГ вирусной этиологии были получены при анализе артериального звена печёночного кровообращения (таблица 8). В результате исследования выявлено, что при ХВГ снижение значений объёмной скорости кровотока по общей печёночной артерии (от $579,48 \pm$

14,7 мл / мин — в контрольной группе до $489,92 \pm 14,94$ мл / мин — у пациентов с ХВГ; $p < 0,001$) сопровождалось ростом пульсационного индекса (от $1,36 \pm 0,09$ усл. ед. — в группе контроля до $1,81 \pm 0,10$ усл. ед. — у лиц с ХВГ; $p < 0,001$) и индекса резистентности ОПА (от $0,72 \pm 0,01$ усл. ед.— в контрольной группе до $0,77 \pm 0,02$ усл. ед. — при ХВГ; $p=0,026$). Картина изменения гепатопортальной гемодинамики свидетельствует о нарастании сопротивления внутрипечёночному кровотоку преимущественно по артериальной системе. Одновременно у больных ХГ, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, активно включается в циркуляцию селезёнка. Следует отметить, что у пациентов с ХВГ снижение объёмной скорости кровотока по ОПА сопровождалось увеличением ОСК по селезёночной артерии (от $769,46 \pm 18,1$ мл / мин — в контрольной группе до $848,72 \pm 19,05$ мл / мин — при ХВГ; $p=0,003$) и не отличимых от контроля показателях пульсационного индекса, а также индекса резистентности.

При сравнении групп пациентов с хроническими вирусными гепатитами по активности процесса в печени, согласно данным морфологического исследования гепатобиоптатов, выявлено, что наибольшие изменения наблюдались при ХВГ умеренной активности в сравнении с минимально активными хроническими вирусными гепатитами. Так, при ХГ вирусной этиологии умеренной активности объёмный кровоток по селезёночной артерии был статистически значимо выше, чем при ХВГ минимальной активности ($874,96 \pm 19,03$ мл / мин и $821,02 \pm 18,10$ мл / мин соответственно; $p = 0,042$) (рисунок 1).

В группе больных хроническими вирусными гепатитами с морфологически выявленным тяжёлым фиброзом отмечено статистически значимое нарастание линейных скоростей кровотока по селезёночной артерии (максимальной и ТАМХ) в сравнении с группой пациентов с ХВГ с минимально выраженным фиброзом. Так, V_{\max} в СА при ХВГ с выраженным фиброзом составила $83,98 \pm 2,02$ см/с против $78,03 \pm 2,10$ см/с при ХВГ с минимальным фиброзом, $p = 0,045$; ТАМХ в СА у больных ХВГ с выраженным фиброзом составила $57,82 \pm 1,15$ см/с, тогда как в группе пациентов с ХВГ с минимальным фиброзом — $54,13 \pm 1,22$ см/с, $p = 0,031$ (рисунок 2).

Таблица 8 — Показатели кровотока в спланхнических артериях у больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

Показатель	Контрольная группа n=60 (1)	Больные ХВГ n=148 (2)	Больные ВЦП n=146 (3)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Диаметр ОПА, мм	5,30±0,10	5,25±0,16	6,10±0,11	p=0,791	p<0,001	p<0,001
V _{max} ОПА, см/с	92,33±3,02	89,13±3,27	106,12±3,16	p=0,473	p=0,002	p<0,001
V _{min} ОПА, см/с	26,07±1,35	25,20±1,50	36,03±1,64	p=0,667	p<0,001	p<0,001
ТАМХ ОПА, см/с	59,16±2,34	57,89±2,06	70,67±2,65	p=0,684	p=0,001	p<0,001
ОСК ОПА, мл/мин.	579,48±14,7	489,92±14,94	630,62±15,28	p<0,001	p=0,017	p<0,001
PI ОПА, усл. ед.	1,36±0,09	1,81±0,10	1,55±0,03	p<0,001	p=0,047	p=0,013
RI ОПА, усл. ед.	0,72±0,01	0,77±0,02	0,75±0,01	p=0,026	p=0,035	p=0,372
Диаметр СА, мм	5,61±0,11	5,65±0,18	6,71±0,13	p=0,85	p<0,001	p<0,001
V _{max} СА, см/с	77,14±1,35	81,98±2,01	91,67±2,53	p=0,047	p<0,001	p=0,003
V _{min} СА, см/с	31,35±1,10	30,27±1,28	37,98±1,47	p=0,523	p=0,0004	p<0,001
ТАМХ СА, см/с	48,70±1,56	56,07±1,64	64,36±2,08	p=0,001	p<0,001	p=0,002
ОСК СА, мл/мин.	769,46±18,1	848,72±19,05	940,63±20,16	p=0,003	p<0,001	p=0,001
PI СА, усл. ед.	1,05±0,04	1,06±0,03	1,17±0,045	p=0,842	p=0,043	p=0,043
RI СА, усл. ед.	0,61±0,02	0,62±0,03	0,69±0,015	p=0,782	p=0,002	p=0,038
Диаметр ЧС, мм	6,70±0,11	6,65±0,12	7,07±0,10	p=0,759	p=0,014	p=0,008
V _{max} ЧС, см/с	128,53±2,47	126,50±2,64	139,46±3,17	p=0,575	p=0,007	p=0,002
V _{min} ЧС, см/с	42,33±1,40	41,24±1,36	48,20±1,75	p=0,577	p=0,009	p=0,002
ТАМХ ЧС, см/с	85,46±2,13	83,96±2,52	95,06±2,64	p=0,65	p=0,005	p=0,003
ОСК ЧС, мл/мин.	1225,6±21,3	1195,73±21,88	1301,2±23,97	p=0,329	p=0,019	p=0,001
PI ЧС, усл. ед.	1,29±0,03	1,27±0,04	1,32±0,05	p=0,69	p=0,607	p=0,436
RI ЧС, усл. ед.	0,67±0,02	0,66±0,03	0,70±0,02	p=0,782	p=0,29	p=0,268
Диаметр ВБА, мм	6,65±0,10	6,69±0,12	7,10±0,11	p=0,798	p=0,003	p=0,012
ТАМХ ВБА, см/с	58,13±2,23	57,29±2,34	66,14±3,06	p=0,795	p=0,036	p=0,022
PI ВБА, усл. ед.	3,49±0,10	3,22±0,17	2,71±0,14	p=0,173	p<0,001	p=0,021
RI ВБА, усл. ед.	0,93±0,02	0,92±0,02	0,88±0,03	p=0,724	p=0,167	p=0,268

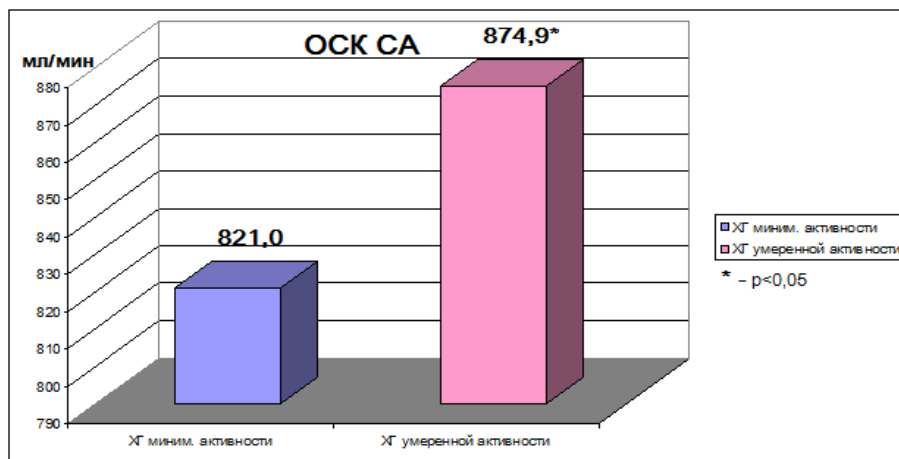


Рисунок 1 — Динамика показателя объёмной скорости кровотока по селезёночной артерии у пациентов с хроническими вирусными гепатитами минимальной и умеренной активности

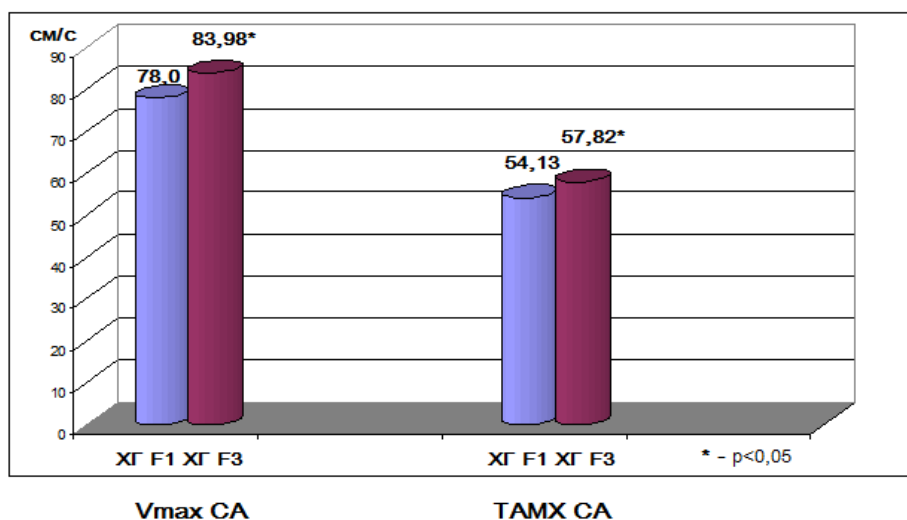


Рисунок 2 — Динамика показателей максимальной скорости кровотока и ТАМХ в селезёночной артерии у больных хроническими вирусными гепатитами с минимальным и выраженным фиброзом печени

Полученные результаты исследования показали, что гемодинамическая перестройка порто-артериальной системы печени начинается на стадии хронического вирусного гепатита и характеризуется снижением циркуляции в печени в основном за счёт артериального звена. Получены убедительные данные в пользу повышения сопротивления кровотоку по ОПА и снижения объёмной скорости кровотока по этому сосуду. Отмечено расширение внепечёночных

венозных стволов, сокращение оттока в портальную вену из селезёнки с одновременным увеличением притока крови по селезёночной артерии. Наблюдается активное включение селезёнки в патологический процесс. Регистрировали увеличение объёмного кровотока по СА, снижение линейных скоростей кровотока по селезёночной вене. Возможно, выявленные нами нарушения обусловлены наличием воспалительной инфильтрации портальных трактов, частичного сдавления синусоидов отёчными, дистрофически измененными гепатоцитами, а также влиянием вазоактивных медиаторов воспаления, продуцируемых клетками ретикулоэндотелиальной системы [433].

При исследовании кровотока в спланхических артериях у пациентов с вирусными циррозами печени также были выявлены изменения ряда показателей (таблица 8).

В группе пациентов с вирусными ЦП наблюдалось статистически значимое увеличение диаметров общей печёночной артерии, селезёночной артерии, чревного ствола и ВБА как в сравнении с контролем, так и с группой больных ХВГ. Так, диаметр СА увеличился от $5,61 \pm 0,11$ мм в группе контроля до $5,65 \pm 0,18$ мм у пациентов с ХВГ, $p = 0,85$; и до $6,71 \pm 0,13$ мм при ВЦП, $p < 0,001$. Аналогичные данные получены и в отношении значений диаметра ОПА ($5,30 \pm 0,10$ мм — в контроле и $6,10 \pm 0,11$ мм — в группе лиц с ВЦП; $p < 0,001$) и диаметра чревного ствола ($6,70 \pm 0,11$ мм — в контрольной группе и $7,07 \pm 0,10$ мм — у больных вирусными ЦП; $p = 0,014$). При этом значения диаметров ОПА, СА и ЧС в группе пациентов с HBV, HCV-ассоциированными ЦП оказались статистически значимо больше, чем при ХВГ ($6,10 \pm 0,11$ мм и $5,25 \pm 0,16$ мм соответственно; $p < 0,001$), ($6,71 \pm 0,13$ мм и $5,65 \pm 0,18$ мм соответственно; $p < 0,001$) и ($7,07 \pm 0,10$ мм и $6,65 \pm 0,12$ мм соответственно; $p = 0,008$). Максимальная, минимальная скорости кровотока и ТАМХ в ОПА, СА и чревном стволе при ВЦП были достоверно выше в отличие от контроля, а также группы лиц с хроническими вирусными гепатитами. Так, показатель ТАМХ в СА увеличился от $48,70 \pm 1,56$ см/с в группе контроля до $56,07 \pm 1,64$ см/с у пациентов с ХВГ, $p = 0,001$; и до $64,36 \pm 2,08$ см/с при ВЦП, $p < 0,001$. Значение

ТАМХ в ОПА в группе вирусных ЦП было достоверно выше как в сравнении с контролем ($70,67 \pm 2,65$ см/с и $59,16 \pm 2,34$ см/с соответственно; $p = 0,001$), так и с группой больных ХВГ ($70,67 \pm 2,65$ см/с и $57,89 \pm 2,06$ см/с соответственно; $p < 0,001$).

Как видно из данных, представленных в таблице 8, объёмная скорость кровотока по общей печёночной и селезёночной артериям при ВЦП достоверно возрастала в сравнении с контролем и группой больных ХВГ. Так, значения ОСК по СА увеличились от $769,46 \pm 18,1$ мл / мин в контрольной группе до $848,72 \pm 19,05$ мл / мин у пациентов с ХВГ, $p = 0,003$; и до $940,63 \pm 20,16$ мл / мин при ВЦП, $p < 0,001$. Показатель ОСК по чревному стволу в группе больных ВЦП оказался статистически значимо выше в сравнении с контролем ($1301,2 \pm 23,97$ мл / мин и $1225,6 \pm 21,3$ мл / мин соответственно; $p = 0,019$), а также с группой лиц с ХВГ ($1301,2 \pm 23,97$ мл / мин и $1195,73 \pm 21,88$ мл / мин. соответственно; $p = 0,001$). У больных ЦП вирусной этиологии усреднённая по времени средняя скорость кровотока по ВБА была достоверно больше по сравнению с контрольной группой ($66,14 \pm 3,06$ см/с и $58,13 \pm 2,23$ см/с соответственно; $p = 0,036$) и группой пациентов с ХВГ ($66,14 \pm 3,06$ см/с и $57,29 \pm 2,34$ см/с соответственно; $p = 0,022$). При этом пульсационный индекс по ВБА снизился от $3,49 \pm 0,10$ усл. ед. в контроле до $3,22 \pm 0,17$ усл. ед. в группе ХВГ, $p = 0,173$; и до $2,71 \pm 0,14$ усл. ед. у пациентов с ВЦП, $p < 0,001$. В группе лиц с вирусными ЦП индекс Гослинга оказался статистически значимо ниже, чем у больных ХВГ ($2,71 \pm 0,14$ усл. ед. и $3,22 \pm 0,17$ усл. ед. соответственно; $p = 0,021$).

В результате проведённого исследования установлено, что при вирусных циррозах печени наблюдались более выраженные изменения кровотока в спланхнических артериях по сравнению с больными хроническими вирусными гепатитами.

Представляло интерес оценить морфометрические показатели и особенности портального кровотока у больных циррозами печени, ассоциированными с НВV, HCV-инфекцией, в зависимости от степени тяжести.

У пациентов с вирусными ЦП класса А выявлено достоверное увеличение, по сравнению с контролем, передне-заднего размера левой доли печени ($67,04 \pm 2,28$ мм и $54,75 \pm 2,43$ мм соответственно; $p = 0,0003$), а также передне-заднего размера хвостатой доли печени ($32,23 \pm 1,94$ мм — у больных ВЦП класса А против $16,86 \pm 1,63$ мм — в контрольной группе; $p < 0,001$). Отмечено также статистически значимое увеличение размеров селезёнки ($70,12 \pm 3,28$ см² — у пациентов с ВЦП класса А против $32,61 \pm 1,48$ см² — в контрольной группе; $p < 0,001$).

Показатели кровотока в венах воротной системы у больных циррозами печени вирусной этиологии классов А, В и С (по Child-Turcotte-Pugh) представлены в таблицах 9, 10.

У пациентов с вирусными ЦП на стадии Child А зарегистрировано достоверное увеличение диаметра воротной вены в сравнении с показателями в группе контроля ($13,38 \pm 0,30$ мм и $9,58 \pm 0,34$ мм соответственно; $p < 0,001$), а также в группе лиц с ХВГ ($13,38 \pm 0,30$ мм и $12,06 \pm 0,37$ мм соответственно; $p = 0,006$). Диаметр селезёночной вены при ВЦП Child А оказался статистически значимо больше в сравнении с данными контрольной группы ($9,04 \pm 0,32$ мм и $6,35 \pm 0,26$ мм соответственно; $p < 0,001$) и с пациентами с ХВГ ($9,04 \pm 0,32$ мм и $7,24 \pm 0,29$ мм соответственно; $p < 0,001$). Следует отметить, что по данным ряда авторов, при циррозах печени воротная вена расширяется, её интима и медиальный слой из-за повышенного содержания коллагеновых волокон, гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток утолщаются, что существенно уменьшает эластичность сосудистой стенки [500; 592].

Таблица 9 — Показатели кровотока в венах воротной системы у больных вирусными циррозами печени в зависимости от классов тяжести по Child-Turcotte-Pugh

Показатель	Контрольная группа n=60 (1)	Больные ВЦП Child A n=59 (2)	Больные ВЦП Child B n=53 (3)	Больные ВЦП Child C n=34 (4)	P	P
Диаметр ВВ, мм	9,58±0,34	13,38±0,30	13,55±0,39	13,70±0,37	P _{1,2} <0,001 P _{1,3} <0,001 P _{1,4} <0,001	P _{2,3} =0,73 P _{2,4} =0,503 P _{3,4} =0,781
V _{max} ВВ, см/с	24,14±1,06	17,68±0,76	17,28±0,89	16,90±0,74	P _{1,2} <0,001 P _{1,3} <0,001 P _{1,4} <0,001	P _{2,3} =0,733 P _{2,4} =0,743 P _{3,4} =0,464
V _{min} ВВ, см/с	16,02±0,65	13,01±0,30	13,05±0,27	12,84±0,31	P _{1,2} <0,001 P _{1,3} <0,001 P _{1,4} <0,001	P _{2,3} =0,921 P _{2,4} =0,694 P _{3,4} =0,611
ТАМХ ВВ, см/с	20,08±1,10	15,32±0,67	15,17±0,78	14,86±0,54	P _{1,2} <0,001 P _{1,3} <0,001 P _{1,4} <0,001	P _{2,3} =0,884 P _{2,4} =0,594 P _{3,4} =0,745
ОСК ВВ, мл/мин.	920,51±20,74	958,4±21,24	964,1±21,76	967,20±21,71	P _{1,2} =0,204 P _{1,3} =0,15 P _{1,4} =0,123	P _{2,3} =0,852 P _{2,4} =0,773 P _{3,4} =0,92
Диаметр СВ, мм	6,35±0,26	9,04±0,32	9,11±0,35	10,35±0,3	P _{1,2} <0,001 P _{1,3} <0,001 P _{1,4} <0,001	P _{2,3} =0,883 P _{2,4} =0,004 P _{3,4} =0,009
V _{max} СВ, см/с	21,30±1,02	15,10±0,52	14,97±0,69	14,84±0,65	P _{1,2} <0,001 P _{1,3} <0,001 P _{1,4} <0,001	P _{2,3} =0,881 P _{2,4} =0,755 P _{3,4} =0,891
V _{min} СВ, см/с	14,77±0,62	12,57±0,38	12,40±0,36	12,42±0,33	P _{1,2} =0,003 P _{1,3} =0,001 P _{1,4} =0,001	P _{2,3} =0,746 P _{2,4} =0,766 P _{3,4} =0,967
ТАМХ СВ, см/с	18,05±0,75	13,72±0,50	13,68±0,45	13,66±0,51	P _{1,2} <0,001 P _{1,3} <0,001 P _{1,4} <0,001	P _{2,3} =0,953 P _{2,4} =0,933 P _{3,4} =0,977
ОСК СВ, мл/мин.	425,24±13,35	506,23±14,78	519,27±14,94	576,3±15,7	P _{1,2} <0,001 P _{1,3} <0,001 P _{1,4} <0,001	P _{2,3} =0,536 P _{2,4} =0,002 P _{3,4} =0,01
СІ, усл. ед.	0,06±0,006	0,13±0,01	0,13±0,012	0,17±0,01	P _{1,2} <0,001 P _{1,3} <0,001 P _{1,4} <0,001	P _{2,3} =1,00 P _{2,4} =0,006 P _{3,4} =0,01

Как видно из данных, представленных в таблицах 9 и 10, в группе больных вирусными ЦП класса А по Child-Turcotte-Pugh выявлено достоверное снижение линейных скоростей кровотоков в ВВ (максимальной, минимальной и ТАМХ) в отличие от показателей контроля, а также группы пациентов с ХГ, ассоциированными с НВV, НСV-инфекцией. Так, V_{max} в ВВ у больных ВЦП

класса А снижается до $17,68 \pm 0,76$ см/с против $24,14 \pm 1,06$ см/с — в группе контроля ($p < 0,001$); по сравнению с группой пациентов с ХВГ — $23,96 \pm 1,31$ см/с ($p < 0,001$). При ВЦП на стадии Child А выявлено существенное снижение линейных скоростей кровотоков по селезёночной вене. Максимальная скорость кровотока в СВ уменьшилась от $21,30 \pm 1,02$ см/с в контрольной группе до $15,10 \pm 0,52$ см/с — у пациентов с ВЦП класса А; $p < 0,001$. Необходимо подчеркнуть, что в группе пациентов с вирусными ЦП в стадии компенсации скорости кровотока в СВ (максимальная, минимальная и ТАМХ) были статистически значимо ниже, чем в группе больных хроническими вирусными гепатитами. Так, показатель ТАМХ по СВ снизился от $15,53 \pm 0,61$ см/с в группе ХВГ до $13,72 \pm 0,50$ см/с — у больных вирусными ЦП класса А; $p = 0,023$. В исследуемой клинической группе отмечено достоверное увеличение в сравнении с контролем объёмной скорости кровотока по селезёночной вене (от $425,24 \pm 13,35$ мл / мин — в группе контроля до $506,23 \pm 14,78$ мл / мин — у пациентов с ВЦП класса А; $p < 0,001$). При этом данный показатель у пациентов с ВЦП класса А статистически значимо возрастал по сравнению с группой больных хроническими вирусными гепатитами ($506,23 \pm 14,78$ мл / мин и $440,32 \pm 13,23$ мл / мин соответственно; $p = 0,001$) (таблица 10).

Как видно из данных, представленных в таблицах 11 и 12, в группе пациентов с компенсированным ВЦП зарегистрировано достоверное увеличение диаметра селезёночной артерии как в сравнении с контролем, так и с группой пациентов с ХГ вирусной этиологии. Так, диаметр СА у пациентов с ВЦП в стадии компенсации составил $6,38 \pm 0,15$ мм против $5,61 \pm 0,11$ мм в контроле, $p < 0,001$; в сравнении с группой больных ХВГ — $5,65 \pm 0,18$ мм, $p = 0,002$. При ВЦП класса А отмечено нарастание объёмного кровотока по СА до $902,8 \pm 19,1$ мл / мин против $769,46 \pm 18,1$ мл / мин — в контрольной группе; $p < 0,001$. При этом показатель объёмной скорости кровотока по селезёночной артерии у пациентов с ВЦП Child А оказался статистически значимо выше, чем у больных хроническими вирусными гепатитами ($902,8 \pm 19,1$ мл / мин и $848,72 \pm 19,05$ мл / мин соответственно; $p = 0,046$).

Таблица 10 — Показатели кровотока в венах воротной системы у больных хроническими вирусными гепатитами и вирусными циррозами печени классов А, В, С по Child-Turcotte-Pugh

Показатель	Больные ХВГ n=148 (1)	Больные ВЦП Child А n=59 (2)	Больные ВЦП Child В n=53 (3)	Больные ВЦП Child С n=34 (4)	Р 1-2	Р 1-3	Р 1-4
Диаметр ВВ, мм	12,06±0,37	13,38±0,30	13,55±0,39	13,70±0,37	p=0,006	p=0,006	p=0,002
V _{max} ВВ, см/с	23,96±1,31	17,68±0,76	17,28±0,89	16,90±0,74	p<0,001	p<0,001	p<0,001
V _{min} ВВ, см/с	14,25±0,54	13,01±0,30	13,05±0,27	12,84±0,31	p=0,046	p=0,048	p=0,025
ТАМХ ВВ, см/с	19,30±1,43	15,32±0,67	15,17±0,78	14,86±0,54	p=0,012	p=0,012	p=0,004
ОСК ВВ, мл/мин.	917,37±20,55	958,4±21,24	964,1±21,76	967,2±21,71	p=0,167	p=0,12	p=0,097
Диаметр СВ, мм	7,24±0,29	9,04±0,32	9,11±0,35	10,35±0,3	p<0,001	p<0,001	p<0,001
V _{max} СВ, см/с	18,20±0,68	15,10±0,52	14,97±0,69	14,84±0,65	p<0,001	p=0,001	p<0,001
V _{min} СВ, см/с	14,34±0,70	12,57±0,38	12,40±0,36	12,42±0,33	p=0,027	p=0,015	p=0,014
ТАМХ СВ, см/с	15,53±0,61	13,72±0,50	13,68±0,45	13,66±0,51	p=0,023	p=0,016	p=0,02
ОСК СВ, мл/мин.	440,32±13,23	506,23±14,78	519,27±14,94	576,3±15,7	p=0,001	p<0,001	p<0,001
СІ, усл. ед.	0,08±0,007	0,13±0,01	0,13±0,012	0,17±0,01	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Таблица 11 — Показатели кровотока в спланхнических артериях у больных вирусными циррозами печени в зависимости от классов тяжести по Child-Turcotte-Pugh

Показатель	Группа контроля n=60 (1)	Больные ВЦП Child A n=59 (2)	Больные ВЦП Child B n=53 (3)	Больные ВЦП Child C n=34 (4)	Р	Р
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
V _{max} 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
V _{min} 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
V _{max} 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
V _{min} 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

Продолжение таблицы 11

V _{max} ЧС, см/с	128,53±2,47	132,9±1,86	140,15±2,3	141,33±2,57	P _{1,2} =0,160 P _{1,3} <0,001 P _{1,4} <0,001	P _{2,3} =0,016 P _{2,4} =0,009 P _{3,4} =0,733
V _{min} ЧС, см/с	42,33±1,40	44,85±1,02	49,17±1,58	50,16±1,72	P _{1,2} =0,148 P _{1,3} =0,002 P _{1,4} <0,001	P _{2,3} =0,024 P _{2,4} =0,009 P _{3,4} =0,673
TAMX ЧС, см/с	85,46±2,13	89,90±1,61	96,81±2,10	97,03±2,34	P _{1,2} =0,099 P _{1,3} <0,001 P _{1,4} <0,001	P _{2,3} =0,01 P _{2,4} =0,014 P _{3,4} =0,944
ОСК ЧС, мл/мин.	1225,6±21,3	1256,9±21,0	1319,4±21,5	1382,8±21,4	P _{1,2} =0,298 P _{1,3} =0,002 P _{1,4} <0,001	P _{2,3} =0,04 P _{2,4} <0,001 P _{3,4} =0,04
PI ЧС, усл. ед.	1,29±0,03	1,28±0,06	1,26±0,08	1,42±0,03	P _{1,2} =0,882 P _{1,3} =0,726 P _{1,4} =0,003	P _{2,3} =0,842 P _{2,4} =0,04 P _{3,4} =0,065
RI ЧС, усл. ед.	0,67±0,02	0,66±0,04	0,62±0,01	0,75±0,01	P _{1,2} =0,823 P _{1,3} =0,027 P _{1,4} <0,001	P _{2,3} =0,334 P _{2,4} =0,032 P _{3,4} <0,001
Диаметр ВБА, мм	6,65±0,10	6,89±0,06	7,15±0,11	7,19±0,12	P _{1,2} =0,042 P _{1,3} =0,001 P _{1,4} <0,001	P _{2,3} =0,04 P _{2,4} =0,028 P _{3,4} =0,807
TAMX ВБА, см/с	58,13±2,23	56,76±2,51	67,43±2,1	68,10±2,45	P _{1,2} =0,684 P _{1,3} =0,003 P _{1,4} =0,003	P _{2,3} =0,001 P _{2,4} =0,002 P _{3,4} =0,836
PI ВБА, усл. ед.	3,49±0,10	2,86±0,08	2,48±0,09	2,47±0,09	P _{1,2} <0,001 P _{1,3} <0,001 P _{1,4} <0,001	P _{2,3} =0,002 P _{2,4} =0,002 P _{3,4} =0,938
RI ВБА, усл. ед.	0,93±0,02	0,89±0,01	0,86±0,01	0,84±0,02	P _{1,2} =0,076 P _{1,3} =0,002 P _{1,4} =0,002	P _{2,3} =0,036 P _{2,4} =0,028 P _{3,4} =0,374

Таким образом, на данной стадии заболевания выявлено существенное повышение роли селезёночной циркуляции 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.

Заслуживают внимания также изменения, происходящие в артериальной печёночной системе при ВЦП класса А. Выявлено увеличение диаметра общей печёночной артерии (от $5,30 \pm 0,10$ мм — в группе контроля до $5,86 \pm 0,12$ мм — у пациентов с ВЦП класса А; $p < 0,001$). Это определяло нарастание объёма кровотока по ОПА у лиц с ВЦП Child А в сравнении с группой больных ХВГ ($580,6 \pm 14,58$ мл / мин и $489,92 \pm 14,94$ мл / мин соответственно; $p < 0,001$). В отличие от стадии ХГ вирусной этиологии при ВЦП класса А зафиксировано увеличение ОСК по чревному стволу до $1256,9 \pm 21,0$ мл / мин против $1195,73 \pm 21,88$ мл / мин — у пациентов с ХВГ ($p=0,045$), при этом данные параметры достоверно не отличались от показателей контроля (таблицы 11, 12).

Таблица 12 — Показатели кровотока в спланхнических артериях у больных хроническими вирусными гепатитами и вирусными циррозами печени классов А, В, С по Child-Turcotte-Pugh

Показатель	Больные ХВГ n=148 (1)	Больные ВЦП Child А n=59 (2)	Больные ВЦП Child В n=53 (3)	Больные ВЦП Child С n=34 (4)	Р 1-2	Р 1-3	Р 1-4
Диаметр ОПА, мм	5,25±0,16	5,86±0,12	6,13±0,06*	6,14±0,07*	p=0,003	p<0,001	p<0,001
Vmax ОПА, см/с	89,13±3,27	99,97±2,32	106,78±2,51*	107,86±2,6*	p=0,007	p<0,001	p<0,001
Vmin ОПА, см/с	25,20±1,50	31,20±1,39	36,24±1,54*	37,35±1,36**	P=0,004	p<0,001	P<0,001
ТАМХ ОПА, см/с	57,89±2,06	65,53±2,11	71,79±2,25*	72,44±2,32*	p=0,01	p<0,001	p<0,001
ОСК ОПА, мл/мин.	489,92±14,94	580,6±14,58	640,7±15,6**	650,45±15,7**	p<0,001	p<0,001	p<0,001
PI ОПА, усл. ед.	1,81±0,10	1,41±0,08	1,55±0,03	1,56±0,04	P=0,002	P=0,014	P=0,021
RI ОПА, усл. ед.	0,77±0,02	0,725±0,01	0,76±0,009*	0,78±0,02*	P=0,045	P=0,649	P=0,724
Диаметр СА, мм	5,65±0,18	6,38±0,15	6,73±0,09*	6,79±0,04**	P=0,002	P<0,001	P<0,001
Vmax СА, см/с	81,98±2,01	87,79±2,10	93,85±2,06*	94,87±2,81*	p=0,047	p<0,001	p<0,001
Vmin СА, см/с	30,27±1,28	34,85±1,23	39,54±1,34*	39,62±1,46*	p=0,011	p<0,001	p<0,001
ТАМХ СА, см/с	56,07±1,64	60,67±1,30	65,28±1,32*	65,73±2,03*	p=0,029	p<0,001	p<0,001
ОСК СА, мл/мин	848,72±19,05	902,8±19,1	957,6±19,17*	1012,9±19,5***#	p=0,046	p<0,001	P<0,001
PI СА, усл. ед.	1,06±0,03	1,07±0,06	1,18±0,05	1,19±0,05	p=0,882	P=0,041	P=0,027
RI СА, усл. ед.	0,62±0,03	0,63±0,02	0,69±0,01**	0,72±0,01***#	p=0,782	P=0,028	P=0,002
Диаметр ЧС, мм	6,65±0,12	6,92±0,06	7,08±0,05*	7,24±0,06***#	p=0,045	P=0,001	p<0,001
Vmax ЧС, см/с	126,50±2,64	132,9±1,86	140,15±2,3*	141,33±2,57**	p=0,049	p<0,001	p<0,001
Vmin ЧС, см/с	41,24±1,36	44,85±1,02	49,17±1,58*	50,16±1,72**	p=0,035	p<0,001	p<0,001
ТАМХ ЧС, см/с	83,96±2,52	89,90±1,61	96,81±2,10*	97,03±2,34*	p=0,048	p<0,001	p<0,001
ОСК ЧС, мл/мин.	1195,73±21,88	1256,9±21,0	1319,4±21,5*	1382,8±21,4***#	p=0,045	p<0,001	P<0,001
PI ЧС, усл. ед.	1,27±0,04	1,28±0,06	1,26±0,08	1,42±0,03*	p=0,89	P=0,911	P=0,003

Продолжение таблицы 12

RI ЧС, усл. ед.	0,66±0,03	0,66±0,04	0,62±0,01	0,75±0,01*##	p=1,00	P=0,207	P=0,005
Диаметр ВБА, мм	6,69±0,12	6,89±0,06	7,15±0,11*	7,19±0,12*	p=0,138	P=0,005	P=0,004
ТАМХ ВБА, см/с	57,29±2,34	56,76±2,51	67,43±2,1**	68,10±2,45**	p=0,877	P=0,002	P=0,002
PI ВБА, усл. ед.	3,22±0,17	2,86±0,08	2,48±0,09**	2,47±0,09**	p=0,057	p<0,001	p<0,001
RI ВБА, усл. ед.	0,92±0,02	0,89±0,01	0,86±0,01*	0,84±0,02*	p=0,181	P=0,008	P=0,005

Примечание: * — $p < 0,05$ в сравнении с параметрами группы ВЦП Child A; ** — $p < 0,01$ в сравнении с параметрами группы ВЦП Child A; *** — $p < 0,001$ в сравнении с параметрами группы ВЦП Child A; # — $p < 0,05$ в сравнении с параметрами группы ВЦП Child B; ## — $p < 0,001$ в сравнении с параметрами группы ВЦП Child B.

Интегральный индекс скопления (CI), характеризующий портальный кровоток в паренхиме печени, оказался достоверно выше на стадии ВЦП Child A в отличие от показателя контроля ($0,13 \pm 0,01$ усл. ед. и $0,06 \pm 0,006$ усл. ед. соответственно; $p < 0,001$) (таблица 9).

Следовательно, на начальной стадии ЦП, ассоциированного с HBV, HCV-инфекцией, имело место компенсаторное увеличение просвета общей печёночной артерии, нарастание объёмов кровотока по селезёночной вене и артерии и снижение сопротивления в артериальном русле. Выявленные нами нарушения портальной гемодинамики, возможно, обусловлены повышенным синтезом вазоактивных веществ эндотелием на фоне высокого внутрипечёночного сопротивления, обусловленного на данной стадии, возможно, функциональным компонентом портальной гипертензии, который определяется сосудистым тонусом и регуляцией кровотока в органе повышенной контрактильностью миофибробластов [281; 328; 433].

При дуплексном сканировании с применением цветного картирования в группе пациентов с вирусными ЦП класса А у 12 (20,3 %) пациентов была выявлена реканализация пупочной вены, которая берёт своё начало от внутреннего конца главного ствола левой воротной вены. Обнаружение этого

признака является чётким критерием повышенного давления в системе воротной вены. У 14 (23,7 %) пациентов были обнаружены линейные извитые гипоэхогенные трубчатые структуры в области хвоста поджелудочной железы и полюсов селезёнки, возможно, обусловленные спонтанно образовавшимися порто-кавальными шунтами с левой почечной веной и венами забрюшинного пространства. В 4 (6,8 %) случаях эти структуры образовывали густую сосудистую сеть.

Таким образом, у пациентов с вирусными циррозами печени на стадии Child A присутствует перестройка гепатопортальной гемодинамики, проявляющаяся расширением стволов воротной и селезёночной вен, снижением линейных скоростей кровотока по воротной вене, увеличением диаметра общей печёночной артерии и объёмного кровотока по селезёночным сосудам. Определённое значение имеют косвенные морфометрические признаки гемодинамической перестройки, такие как увеличение размеров левой доли печени, размеров хвостатой доли печени и селезёнки.

В группе пациентов с вирусными ЦП класса В по Child-Turcotte-Pugh, согласно данным УЗ-сканирования, отмечено достоверное увеличение размеров хвостатой доли (ХД) печени (передне-задний размер ХД печени составил $38,18 \pm 2,04$ мм против $16,86 \pm 1,63$ мм в контрольной группе; $p < 0,001$) и передне-заднего размера левой доли печени (до $66,62 \pm 2,87$ мм в отличие от $54,75 \pm 2,43$ мм в группе контроля; $p = 0,002$). Край печени характеризовался закругленностью, бугристостью контуров. Печёночные вены выглядели извитыми, терминали их плохо визуализировались на периферии. Площадь селезёнки у пациентов с ВЦП на стадии Child В составила $90,32 \pm 3,82$ см² против $32,61 \pm 1,48$ см² в группе контроля; $p < 0,001$. При этом в группе больных ВЦП класса В показатель площади селезёнки оказался статистически значимо выше в сравнении с пациентами с ХВГ ($90,32 \pm 3,82$ см² и $40,13 \pm 1,73$ см² соответственно; $p < 0,001$), а также с группой лиц с ВЦП Child А ($90,32 \pm 3,82$ см² и $70,12 \pm 3,28$ см² соответственно; $p = 0,0001$). Тенденция увеличения диаметра магистральных венозных стволов, площади селезёнки отмечена и на стадии субкомпенсированного ЦП

вирусной этиологии. Неуклонный рост этих параметров характеризует переход процесса от стадии к стадии.

На данной стадии регистрировались изменения, связанные с повышением портального давления, проявившиеся у 27 (50,9 %) пациентов реканализованной умбиликальной веной. У 24 (45,3 %) больных обнаружены внепечёночные портокавальные коллатерали, при этом множественные коллатерали наблюдались у 8 (15,1 %) обследованных.

Как видно из данных, представленных в таблице 9, при исследовании портального кровотока у больных вирусными ЦП на стадии Child B выявлены достоверные изменения следующих показателей: снижение линейных скоростей кровотоков по венозным сосудам (ВВ, СВ), увеличение их диаметров, а также повышение индекса скопления (СИ) в сравнении с показателями контрольной группы. У пациентов с ВЦП на стадии субкомпенсации показатель диаметра воротной вены оказался статистически значимо больше как в сравнении с контролем ($13,55 \pm 0,39$ мм и $9,58 \pm 0,34$ мм соответственно; $p < 0,001$), так и с группой больных ХВГ ($13,55 \pm 0,39$ мм и $12,06 \pm 0,37$ мм соответственно; $p = 0,006$). Показатель диаметра селезёночной вены увеличился от $6,35 \pm 0,26$ мм в контрольной группе до $9,11 \pm 0,35$ мм у лиц с ВЦП Child B; $p < 0,001$. В группе субкомпенсированного ВЦП показатель диаметра СВ был достоверно выше, чем при ХВГ ($9,11 \pm 0,35$ мм и $7,24 \pm 0,29$ мм соответственно; $p < 0,001$) (табл. 9, 10).

Следует подчеркнуть, что при ВЦП класса B статистически значимых различий с аналогичными параметрами портального кровотока в группе пациентов с ВЦП на стадии Child A зарегистрировано не было. При субкомпенсированном ВЦП установлено статистически значимое снижение максимальной, минимальной скоростей кровотока и ТАМХ по ВВ в сравнении с контролем. Так, V_{\max} в ВВ уменьшилась от $24,14 \pm 1,06$ см/с в контрольной группе до $17,28 \pm 0,89$ см/с — у больных ВЦП класса B ($p < 0,001$); усреднённая по времени средняя скорость кровотока по ВВ снизилась от $20,08 \pm 1,10$ см/с в контроле до $15,17 \pm 0,78$ см/с — у лиц с ВЦП Child B ($p < 0,001$).

Согласно полученным данным, у больных ВЦП класса В наблюдалось достоверное снижение в отличие от контроля показателя V_{\max} в СВ ($14,97 \pm 0,69$ см/с и $21,30 \pm 1,02$ см/с соответственно; $p < 0,001$), минимальной скорости кровотока в СВ ($12,40 \pm 0,36$ см/с и $14,77 \pm 0,62$ см/с соответственно; $p = 0,001$), а также ТАМХ в селезёночной вене ($13,68 \pm 0,45$ см/с и $18,05 \pm 0,75$ см/с соответственно; $p < 0,001$). По данным ряда авторов, наблюдаемое при циррозах печени увеличение диаметра селезёночной вены и снижение скорости кровотока в ней свидетельствует о перераспределении венозного кровотока в сторону селезёнки и нарастании цирротического процесса [101; 433]. В группе больных ЦП вирусной этиологии класса В достоверных различий в сравнении с контрольной группой показателя объёмной скорости кровотока по ВВ не выявлено (таблица 9).

Тем не менее на стадии вирусного ЦП Child В отмечены статистически значимые изменения, отражающие, по данным дуплексного сканирования сосудов печёочно-селезёночного бассейна, развитие гипердинамического типа циркуляции, увеличение притока по крупным артериальным стволам из центрального русла. Как следует из таблицы 11, в группе пациентов с ВЦП Child В выявлено достоверное увеличение максимальной, минимальной скоростей кровотока и ТАМХ по чревному стволу как в сравнении с контролем, так и с группой больных ВЦП Child А. Так, ТАМХ по ЧС в группе пациентов с ВЦП Child В составила $96,81 \pm 2,10$ см/с против $85,46 \pm 2,13$ см/с в контроле, $p < 0,001$, в сравнении с параметрами группы больных ВЦП Child А — $89,90 \pm 1,61$ см/с, $p = 0,01$. У пациентов с субкомпенсированным вирусным ЦП наблюдалось нарастание объёма притока по ЧС (от $1225,6 \pm 21,3$ мл / мин — в контрольной группе до $1319,4 \pm 21,5$ мл / мин — у пациентов с ВЦП класса В; $p = 0,002$). При этом показатель ОСК по чревному стволу при ВЦП Child В был статистически значимо больше по сравнению с больными ВЦП Child А ($1319,4 \pm 21,5$ мл / мин и $1256,9 \pm 21,0$ мл / мин соответственно; $p = 0,04$). На стадии ВЦП Child В индекс резистентности по ЧС оказался достоверно ниже, чем в группе контроля ($0,62 \pm 0,01$ усл. ед. и $0,67 \pm 0,02$ усл. ед. соответственно; $p = 0,027$). Следует отметить,

что при вирусных ЦП класса В зарегистрировано статистически значимое увеличение ТАМХ по верхней брыжеечной артерии до $67,43 \pm 2,1$ см/с против $58,13 \pm 2,23$ см/с в группе контроля; $p = 0,003$. При этом индекс резистентности ВБА у пациентов с ВЦП класса В был достоверно ниже в сравнении с контролем ($0,86 \pm 0,01$ усл. ед. и $0,93 \pm 0,02$ усл. ед. соответственно; $p = 0,002$) (табл. 11). Такие преобразования кровотока (увеличение линейных скоростей при значимом снижении индекса резистентности) обеспечивают наибольший приток крови во внутриорганные сосуды из центрального русла.

Участие в гемодинамике селезёнки на данной стадии, проявляющейся её большими размерами, обуславливает увеличение сопротивления по селезёночной артерии (RI СА при ВЦП Child В $0,69 \pm 0,01$ усл. ед. против $0,63 \pm 0,02$ усл. ед. на стадии ВЦП Child А; $p = 0,008$), вероятно, это объясняется необходимым ограничением увеличенного притока артериальной крови к селезёнке до $957,6 \pm 19,17$ мл / мин. В сравнении с параметрами группы компенсированного ВЦП, при субкомпенсированном циррозе зарегистрировано статистически значимое увеличение диаметра СА, линейных скоростей кровотока, а также объёмной скорости кровотока по селезёночной артерии (таблица 11). Доказано, что при ЦП повреждённая интима селезёночной артерии утолщается, в неё прорастают гладкомышечные клетки (ГМК). Внутренняя эластическая мембрана расслаивается, причём входящие в её состав эластические волокна разрушаются. Беспорядочно расположенные в медиальном слое ГМК имеют различный размер, а содержание разделяющих их коллагеновых волокон так же, как и внеклеточного матрикса, значительно увеличивается, вызывая «коллагенизацию» сосудистой стенки, её утолщение и ригидность [559]. Селезёночная вена расширяется, её интима и медиальный слой за счёт повышенного содержания коллагеновых волокон, гипертрофии и гиперплазии ГМК утолщаются, что приводит к снижению эластичности сосудистой стенки [592].

Как следует из таблицы 11, в группе пациентов с вирусными ЦП класса В достоверно увеличиваются максимальная, минимальная скорости кровотока и ТАМХ по ОПА как в сравнении с контролем, так и с группой больных ВЦП

класса А. Так, усреднённая по времени средняя скорость кровотока в ОПА увеличилась от $59,16 \pm 2,34$ см/с в группе контроля до $65,53 \pm 2,11$ см/с у пациентов с ВЦП класса А, $p = 0,046$; и до $71,79 \pm 2,25$ см/с при ВЦП класса В, $p < 0,001$. При этом показатель ТАМХ по ОПА у больных ВЦП класса В был статистически значимо выше, чем у лиц с ВЦП класса А ($71,79 \pm 2,25$ см/с и $65,53 \pm 2,11$ см/с соответственно; $p = 0,045$). Отмечено достоверное возрастание объёмной скорости кровотока по ОПА при ВЦП Child В по сравнению с контрольной группой ($640,7 \pm 15,6$ мл / мин и $579,48 \pm 14,7$ мл / мин соответственно; $p = 0,005$) и группой больных ВЦП Child А ($640,7 \pm 15,6$ мл / мин и $580,6 \pm 14,58$ мл / мин соответственно; $p = 0,006$). При этом индекс резистентности ОПА при ВЦП класса В оказался статистически значимо больше по сравнению с контролем ($0,76 \pm 0,009$ усл. ед. и $0,72 \pm 0,01$ усл. ед. соответственно; $p = 0,004$), а также в отличие от группы пациентов с ВЦП класса А ($0,76 \pm 0,009$ усл. ед. и $0,725 \pm 0,01$ усл. ед. соответственно; $p = 0,011$). Следует отметить, что при ЦП в результате развития коллатеральной циркуляции снабжающий печень портальный кровоток снижается, а постоянство печёночной перфузии поддерживается за счёт т. н. печёночного артериального буферного ответа. Он позволяет поддерживать доставку кислорода к печени, обеспечивая защиту структуры и функции органа [41; 382]. Однако увеличенный кровоток в общей печёночной артерии со временем приводит к её ремоделированию и уменьшению эластичности [499].

Лучшей интерпретации ультразвуковых параметров портального кровотока может способствовать комплексный анализ качественных и количественных признаков. Необходима морфометрическая оценка левой, хвостатой доли печени, селезёнки, выявление признаков внепечёночного шунтирования. Важной является оценка количественных признаков: степень снижения линейных скоростей кровотока (максимальной, минимальной и ТАМХ) по ВВ, нарастание объёмного кровотока по чревному стволу, ТАМХ по ВБА, а также увеличение объёмного кровотока по селезёночным сосудам при повышении сопротивления по селезёночной артерии с одновременным снижением индекса резистентности по ЧС и верхней брыжеечной артерии.

При проведении анализа основных морфометрических показателей в группе пациентов с HBV, HCV-ассоциированными ЦП класса С в сравнении с показателями в группе ВЦП класса В отмечено достоверное уменьшение передне-заднего размера правой доли печени (данный параметр не нёс информативной значимости на предыдущих стадиях ВЦП). Так, передне-задний размер правой доли печени при ВЦП Child C составил $132,74 \pm 2,78$ мм против $113,16 \pm 2,31$ мм в контроле, $p < 0,001$; в сравнении с группой пациентов с ВЦП Child B — $154,67 \pm 3,02$ мм, $p < 0,001$. Зарегистрировано также статистически значимое увеличение передне-заднего размера левой доли печени у пациентов с ВЦП класса С до $74,50 \pm 2,55$ мм против $54,75 \pm 2,43$ мм в группе контроля, $p < 0,001$; в сравнении с группой больных ВЦП класса В — $66,62 \pm 2,87$ мм, $p = 0,043$. Показатель площади селезёнки при ВЦП класса С составил $92,21 \pm 3,14$ см² против $32,61 \pm 1,48$ см² в контрольной группе, $p < 0,001$. При этом в группе больных ВЦП класса С показатель площади селезёнки оказался достоверно больше, чем у пациентов с ХВГ ($92,21 \pm 3,14$ см² и $40,13 \pm 1,73$ см² соответственно; $p < 0,001$), а также у больных вирусными ЦП класса А ($92,21 \pm 3,14$ см² и $70,12 \pm 3,28$ см² соответственно; $p < 0,001$).

Контур печени выглядел крупно-бугристым, края долей напоминали «голову дельфина» [321; 380]. В подавляющем большинстве случаев — у 28 (82,35 %) человек выявлен асцит, реканализация пупочной вены отмечена у 19 (55,88 %) пациентов. Развитие внепечёночного коллатерального кровообращения максимально нарастает именно на этой стадии, что и характеризует клиническую картину заболевания в стадии ВЦП Child C и, возможно, обуславливает меньшее изменение количественных показателей портальной гемодинамики в сравнении с параметрами предыдущей стадии при отсутствии технической возможности учёта всех новообразованных шунтов. Коллатеральные сосуды внепечёночной локализации визуализировались у 15 (44,12 %) больных, сочетание умбиликального и внепечёночного шунтирования выявлено у 12 (35,3 %) пациентов, сочетание асцита и коллатералей — у 13 (38,24 %) человек. В четырёх случаях (11,76 %) реканализацию можно было заподозрить при аускультации в области пупка.

Как видно из данных, представленных в таблице 9, в группе пациентов с вирусными ЦП класса С отмечено достоверное увеличение диаметра воротной вены в сравнении с контрольной группой ($13,70 \pm 0,37$ мм и $9,58 \pm 0,34$ мм соответственно; $p < 0,001$). При этом диаметр воротной вены у пациентов с ВЦП класса С статистически значимо не отличался от показателя в группе больных ВЦП класса В ($13,70 \pm 0,37$ мм и $13,55 \pm 0,39$ мм соответственно; $p = 0,781$), а также при ВЦП класса А ($13,70 \pm 0,37$ мм и $13,38 \pm 0,30$ мм соответственно; $p = 0,503$). Объёмная скорость кровотока по воротной вене не имела достоверных отличий от параметров на предыдущих стадиях процесса. У больных декомпенсированным ВЦП наблюдалась тенденция снижения максимальной, минимальной скоростей кровотока и ТАМХ по ВВ в отличие от группы лиц с субкомпенсированным циррозом. На стадии ВЦП Child С зарегистрировано достоверное увеличение диаметра селезёночной вены как в сравнении с контролем ($10,35 \pm 0,3$ мм и $6,35 \pm 0,26$ мм соответственно; $p < 0,001$), так и с группой больных ВЦП Child В ($10,35 \pm 0,3$ мм и $9,11 \pm 0,35$ мм соответственно; $p = 0,009$) (рисунок 3).

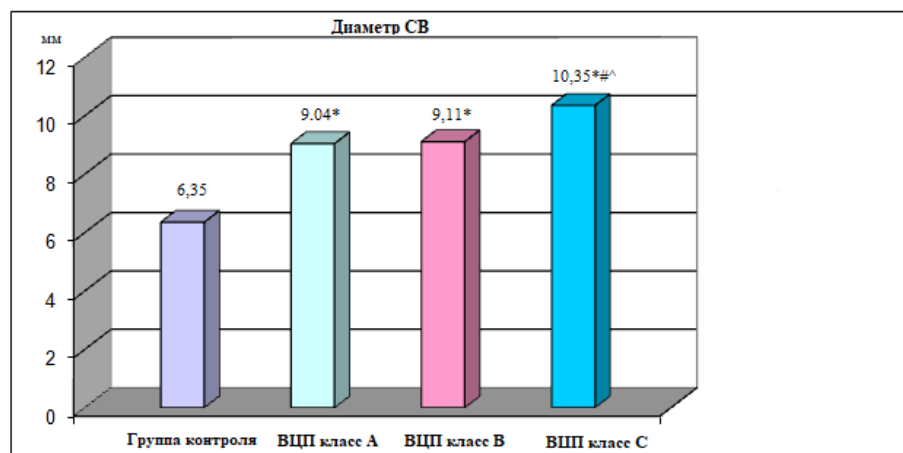


Рисунок 3 — Показатель диаметра селезёночной вены у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от классов тяжести по Child-Pugh (* $p < 0,001$ — статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля; # $p=0,004$ — статистическая значимость различий в сравнении с группой пациентов с ВЦП класса А; ^ $p=0,009$ — статистическая значимость различий в сравнении с группой пациентов с ВЦП класса В)

При декомпенсированном ВЦП показатель объёмной скорости кровотока по СВ оказался значимо больше, чем у больных ВЦП класса В ($576,3 \pm 15,7$ мл / мин и $519,27 \pm 14,94$ мл / мин соответственно; $p=0,01$) (рисунок 4).

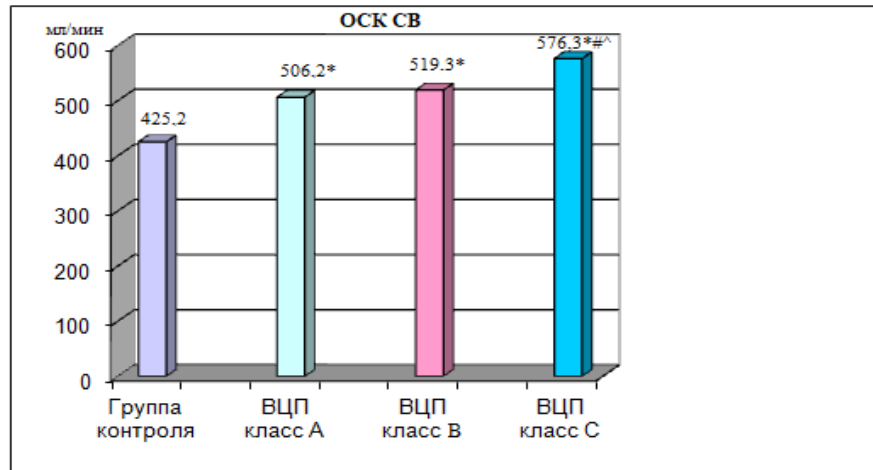


Рисунок 4 — Динамика показателя объёмной скорости кровотока по селезёночной вене у больных вирусными циррозами печени в зависимости от классов тяжести по Child-Turcotte-Pugh (* $p < 0,001$ — статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля; # $p=0,002$ — статистическая значимость различий в сравнении с группой пациентов с ВЦП класса А; ^ $p=0,01$ — статистическая значимость различий в сравнении с группой пациентов с ВЦП класса В)

Как видно из таблицы 11, у пациентов с ВЦП класса С наблюдается статистически значимое увеличение диаметра чревного ствола как в сравнении с контролем ($7,24 \pm 0,06$ мм и $6,70 \pm 0,11$ мм соответственно; $p < 0,001$), так и с группой больных ВЦП класса В ($7,24 \pm 0,06$ мм и $7,08 \pm 0,05$ мм соответственно; $p=0,044$). Существенным отличием субкомпенсированной и декомпенсированной стадий вирусного ЦП является достоверное повышение индекса резистентности чревного ствола до $0,75 \pm 0,01$ усл. ед. против $0,62 \pm 0,01$ усл. ед. в группе больных ВЦП класса В по Child-Turcotte-Pugh; $p < 0,001$. Объёмный кровоток по ЧС при ВЦП класса С значимо увеличивается до $1382,8 \pm 21,4$ мл / мин против $1225,6 \pm 21,3$ мл / мин в контроле; $p < 0,001$.

Следует отметить, что в группе пациентов с вирусными ЦП класса С

объёмный кровоток по чревному стволу достоверно возрастает в сравнении с группой лиц с ВЦП класса В ($1382,8 \pm 21,4$ мл / мин и $1319,4 \pm 21,5$ мл / мин соответственно; $p=0,04$) (рисунок 5).

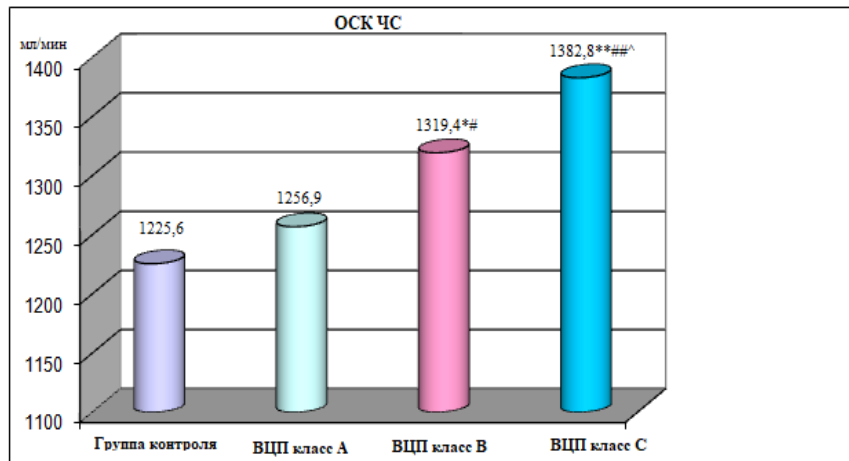


Рисунок 5 — Динамика показателя объёмной скорости кровотока по чревному стволу у больных вирусными циррозами печени в зависимости от классов тяжести по Child-Turcotte-Pugh (* $p=0,002$, ** $p < 0,001$ — статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля; # $p=0,04$; ## $p < 0,001$ — статистическая значимость различий в сравнении с группой пациентов с ВЦП класса А; ^ $p=0,04$ — статистическая значимость различий в сравнении с группой пациентов с ВЦП класса В)

Следует подтвердить необходимость комплексного подхода в оценке портальной гемодинамики на стадии ВЦП Child С, на которой качественные показатели гемодинамики имеют наибольшее значение и способствуют дифференцированной оценке изменений количественных параметров. Портоскальные коллатерали, асцит имеют диагностическое значение в комплексе с изменениями количественных показателей. Гепатопортальную гемодинамику декомпенсированного цирроза печени, ассоциированного с HBV, HCV-инфекцией, отличает от изменений параметров кровотока на предыдущей стадии ВЦП нарастание сопротивления по чревному стволу, увеличение объёмного кровотока по нему. При вирусных ЦП класса С отмечена общая тенденция снижения

линейных скоростей кровотока по воротной вене, увеличение диаметра селезёночной вены и объёмного кровотока по СВ в отличие от пациентов с ВЦП класса В. При ЦП вирусной этиологии на стадии Child С в сравнении с контрольной группой изменяются все показатели портального кровотока (таблицы 9, 11).

Таким образом, полученные нами результаты исследования свидетельствуют о том, что нарушения портальной гемодинамики наблюдаются уже на стадии хронического вирусного гепатита, определяются активностью процесса и степенью выраженности фиброза. При вирусных ЦП классов А и В (по Child-Turcotte-Pugh) отмечено нарастание изменений показателей портального кровотока, при ВЦП класса С имеет место изменение практически всех параметров гепатопортальной гемодинамики.

Глава 4.**ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО
СОСТОЯНИЯ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ И ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ,
АССОЦИИРОВАННЫМИ С HBV, HCV-ИНФЕКЦИЕЙ**

Рядом исследователей показано, что при хронических гепатитах в патологический процесс вовлекается сердечно-сосудистая система [11; 53; 122; 275]. При этом истинная частота поражения миокарда у больных ХГ вирусной этиологии до настоящего времени не установлена [11]. Известно, что у больных циррозами печени разной этиологии выявляется гипертрофия миокарда левого желудочка, формируются различные варианты ремоделирования левых камер сердца в зависимости от тяжести заболевания [93; 122; 265; 275; 355; 415; 495]. Многие авторы отмечают наличие при хронических диффузных заболеваниях печени систолической дисфункции левого желудочка, которая чаще проявляется на фоне физического или фармакологического стресса, а также развитие диастолической дисфункции ЛЖ [52; 141; 266; 276; 358; 470; 475; 497; 568]. Между тем имеющиеся в литературе данные о структурно-функциональном состоянии левых отделов сердца у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии носят фрагментарный характер и требуют уточнения [197; 204; 239; 554; 584].

В связи с этим целью нашего исследования на следующем этапе явилось изучение особенностей структурно-геометрических, систолических и диастолических параметров левых отделов сердца у 148 больных хроническими гепатитами, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, и у 146 пациентов — с циррозами печени В и С.

4.1 Результаты исследования структурно-геометрических показателей левых отделов сердца и вариантов ремоделирования левого желудочка у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

Нормальная геометрия левого желудочка является необходимым условием для адекватной работы сердца. Процесс ремоделирования сердца, в первую очередь, включает прогрессирующее увеличение массы миокарда, дилатацию полостей, а также изменение геометрических характеристик желудочков [209; 261]. Ремоделирование ЛЖ является мультимодальной реакцией миокарда на множество внешних или внутренних стимулов, имеющей сложную иерархию лежащих в её основе сдвигов на уровне миофиламентов, кардиомиоцитов, экстрацеллюлярного матрикса и целого желудочка [133; 557]. В литературе продолжает дискутироваться вопрос об адаптивном (компенсаторном) или патологическом характере процесса ремоделирования левых отделов сердца [43; 202].

При анализе состояния морфофункциональных показателей левых камер сердца у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии установлено, что структурно-геометрические параметры в исследуемых группах характеризовались, прежде всего, изменением формы левого предсердия и желудочка, стремлением последних к переходу от физиологической эллипсоидной модели в сторону сферической (таблица 13). Подтверждением этому могут служить данные, свидетельствующие о достоверном росте в группах пациентов с ХВГ и ВЦП при сопоставлении с контролем ИС ЛЖ в диастолу: от $0,58 \pm 0,02$ усл. ед. в контрольной группе до $0,66 \pm 0,03$ усл. ед. у пациентов с ХВГ, $p = 0,028$; и до $0,73 \pm 0,015$ усл. ед. у больных вирусным ЦП, $p < 0,001$. Следует подчеркнуть, что у пациентов с ХВГ значения вышеуказанного показателя оказались достоверно меньше, чем у больных ЦП, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией ($0,66 \pm 0,03$ усл. ед. и $0,73 \pm 0,015$ усл. ед. соответственно; $p=0,038$).

Аналогичные данные были получены и в отношении такого показателя геометрии левых отделов сердца, как индекс сферичности ЛП. ИС ЛП имел статистически значимо большие значения, в сравнении с контролем, как у пациентов с ХВГ ($0,63 \pm 0,02$ усл. ед. — в контроле и $0,68 \pm 0,01$ усл. ед. — в исследуемой группе; $p=0,026$), так и у больных ВЦП ($0,63 \pm 0,02$ усл. ед. — в контроле и $0,71 \pm 0,01$ усл. ед. — у пациентов клинической группы; $p < 0,001$).

Таблица 13 — Структурно-геометрические показатели левых отделов сердца у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

Показатель	Группа контроля n=60 (1)	ХВГ n=148 (2)	ВЦП n=146 (3)	Р 1-2	Р 1-3	Р 2-3
ИС ЛП, усл. ед.	$0,63 \pm 0,02$	$0,68 \pm 0,01$	$0,71 \pm 0,01$	$p=0,026$	$<0,001$	$p=0,035$
ИС ЛЖ диаст., усл. ед.	$0,58 \pm 0,02$	$0,66 \pm 0,03$	$0,73 \pm 0,015$	$p=0,028$	$<0,001$	$p=0,038$
ММЛЖ, г	$147,90 \pm 15,24$	$226,73 \pm 14,12$	$259,97 \pm 9,02$	$<0,001$	$<0,001$	$p=0,048$
ИММЛЖ, г/м ²	$79,35 \pm 4,12$	$115,04 \pm 3,02$	$123,98 \pm 3,23$	$<0,001$	$<0,001$	$p=0,044$
ТМЖП диаст., см	$0,90 \pm 0,01$	$0,96 \pm 0,02$	$1,02 \pm 0,02$	$p=0,008$	$<0,001$	$p=0,035$
ТЗСЛЖ диаст., см	$0,89 \pm 0,01$	$0,97 \pm 0,02$	$1,07 \pm 0,04$	$<0,001$	$<0,001$	$p=0,026$
ИОТ ЛЖ, усл. ед.	$0,38 \pm 0,01$	$0,40 \pm 0,03$	$0,41 \pm 0,01$	$p=0,527$	$p=0,035$	$p=0,752$
иКДР, см/м ²	$2,55 \pm 0,03$	$2,70 \pm 0,04$	$2,85 \pm 0,05$	$p=0,003$	$<0,001$	$p=0,02$
КДР, см	$4,58 \pm 0,04$	$4,80 \pm 0,05$	$4,98 \pm 0,06$	$<0,001$	$<0,001$	$p=0,022$
КСР, см	$2,69 \pm 0,05$	$2,70 \pm 0,06$	$2,72 \pm 0,08$	$p=0,898$	$p=0,751$	$p=0,841$

Рост ИС ЛП при ХДЗП вирусной этиологии указывает на то, что в процесс ремоделирования вовлекается не только левый желудочек, но и левое предсердие. При этом у пациентов с ВЦП значения вышеуказанного показателя оказались статистически значимо больше, чем у пациентов с хроническими вирусными гепатитами ($0,71 \pm 0,01$ усл. ед. и $0,68 \pm 0,01$ усл. ед. соответственно; $p = 0,035$).

Статистически значимо возросли в исследуемых клинических группах в сравнении с контролем и среднестатистические значения индекса массы миокарда левого желудочка: от $79,35 \pm 4,12$ г / м² в контрольной группе до $115,04 \pm 3,02$ г / м² у пациентов с ХВГ, $p < 0,001$; и до $123,98 \pm 3,23$ г / м² у больных ВЦП, $p < 0,001$. При этом следует отметить, что значения ИММЛЖ у пациентов с

вирусными ЦП достоверно превышали соответствующие величины ИММЛЖ у больных с хроническими вирусными гепатитами ($123,98 \pm 3,23$ г / м² и $115,04 \pm 3,02$ г / м² соответственно; $p = 0,044$) (рисунок 6).

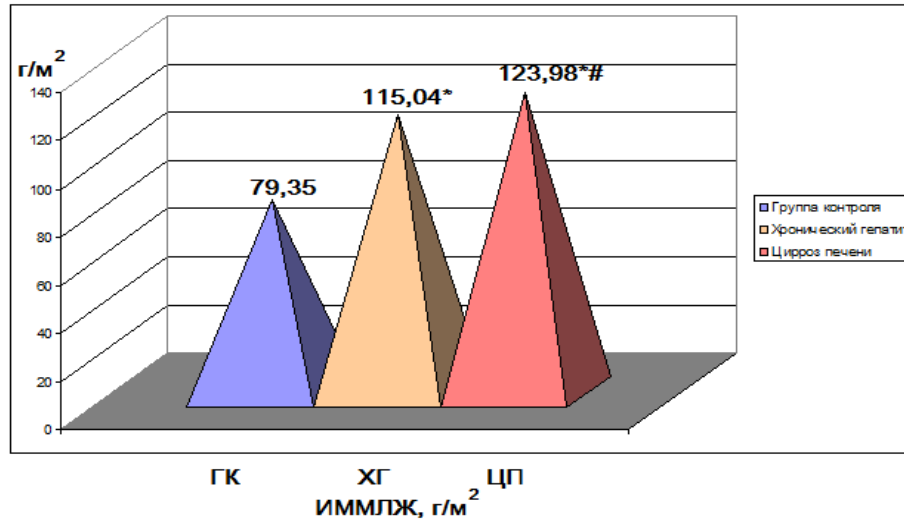


Рисунок 6 — Динамика показателя ИММЛЖ у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии (* $p < 0,001$ — статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля; # $p = 0,044$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ХВГ и ВЦП)

В группе пациентов с ЦП, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, зарегистрировано достоверное повышение значений толщины межжелудочковой перегородки в диастолу в сравнении с контролем ($1,02 \pm 0,02$ см и $0,90 \pm 0,01$ см соответственно; $p < 0,001$), у больных ХВГ данный показатель также достоверно увеличивался в отличие от контрольных значений ($0,96 \pm 0,02$ см и $0,90 \pm 0,01$ см соответственно; $p = 0,008$). При этом у больных вирусными циррозами печени ТМЖП в диастолу была статистически значимо больше, чем у пациентов с ХВГ ($1,02 \pm 0,02$ см и $0,96 \pm 0,02$ см соответственно; $p = 0,035$).

Как видно из данных, представленных в таблице 13, толщина задней стенки левого желудочка в диастолу у больных исследуемых групп достоверно возрастала в сравнении с контролем: от $0,89 \pm 0,01$ см в контроле до $0,97 \pm 0,02$ см при ХВГ, $p < 0,001$; и до $1,07 \pm 0,04$ см в группе с ВЦП, $p < 0,001$. При этом

показатель ТЗСЛЖ в диастолу у пациентов с вирусными ЦП оказался статистически значимо выше в сравнении с больными хроническими вирусными гепатитами ($1,07 \pm 0,04$ см и $0,97 \pm 0,02$ см соответственно; $p = 0,026$). В группе пациентов с вирусными циррозами печени зарегистрировано статистически значимое повышение значений показателя ИОТ левого желудочка в отличие от контроля ($0,41 \pm 0,01$ усл. ед. и $0,38 \pm 0,01$ усл. ед. соответственно; $p = 0,035$).

Изменение сферичности, увеличение индекса массы миокарда левого желудочка и значений индекса относительной толщины ЛЖ у пациентов клинических групп в сравнении с контролем сопровождались ростом значений конечно-диастолического размера левого желудочка, индексированного к площади поверхности тела: от $2,55 \pm 0,03$ см / м² у пациентов контрольной группы до $2,70 \pm 0,04$ см / м² у пациентов с HBV, HCV-ассоциированными ХГ, $p = 0,003$; и до $2,85 \pm 0,05$ см / м² в группе больных ВЦП, $p < 0,001$. При этом показатель ИКДР у пациентов с вирусными ЦП был достоверно выше в сравнении с группой лиц с ХВГ ($2,85 \pm 0,05$ см / м² и $2,70 \pm 0,04$ см / м² соответственно; $p = 0,02$). В группах больных ХВГ и ВЦП также отмечено достоверное повышение показателя КДР по сравнению с контролем (от $4,58 \pm 0,04$ см в контроле до $4,80 \pm 0,05$ см в группе ХВГ, $p < 0,001$; и до $4,98 \pm 0,06$ см при ВЦП, $p < 0,001$). Мы не выявили статистически значимых различий в значениях конечно-систолического размера левого желудочка у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии по сравнению с контрольной группой ($2,70 \pm 0,06$ см, $2,72 \pm 0,08$ см и $2,69 \pm 0,05$ см соответственно; $p > 0,05$). Однако установленная корреляционная связь между средними величинами конечно-систолического и конечно-диастолического размеров левого желудочка в исследуемых клинических группах ($r = 0,56$; $p < 0,01$ и $r = 0,59$; $p < 0,01$ соответственно) позволяет предположить, что при длительном течении патологического процесса вышеуказанный показатель может достигнуть достоверных различий в сравнении с контролем как в группе пациентов с ВЦП, так и в группе больных хроническими вирусными гепатитами.

Таким образом, в результате исследования установлено, что структурно-геометрические показатели при хронических диффузных заболеваниях печени вирусной этиологии характеризуются, прежде всего, изменением формы левого предсердия и желудочка — переходом от физиологической эллипсоидной модели в сферическую, что подтверждают статистически значимо большие значения показателей ИС ЛП и ИС ЛЖ в исследуемых клинических группах в сравнении с контролем, при этом в большей степени среди пациентов с вирусными циррозами печени ($p < 0,001$). Следует отметить, что «сферизация» левых камер сердца является не только ранним признаком повреждения сердца, но и пусковым моментом для развития ХСН [209; 261]. Изменение формы левого желудочка служит причиной увеличения меридианального напряжения стенки ЛЖ, тем самым создавая энергетическую нагрузку на сердце [133]. Кроме того, принимая во внимание увеличение, в сравнении с контролем, в изучаемых группах показателя ИММЛЖ, ИОТ ЛЖ в сочетании с достоверным ростом КДР ($p < 0,001$), можно предположить, что у больных ХВГ и ВЦП ведущими типами изменения геометрии левых отделов сердца является ремоделирование с формированием ГМЛЖ, преимущественно с развитием её эксцентрического типа — прогностически неблагоприятного варианта ремоделирования в плане быстрого прогрессирования ХСН.

В соответствии с классификацией А. Ganau [405], мы провели оценку частоты формирования различных вариантов структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца в изучаемых группах. В результате исследования установлено, что среди больных группы ЦП вирусной этиологии наблюдалось достоверное снижение числа случаев нормальной геометрии левого желудочка по сравнению с больными ХВГ (17,1 % случаев и 46,6 % случаев соответственно; $p < 0,01$) (таблица 14).

Таблица 14 — Типы структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

Тип ремоделирования	ВЦП n = 146 (1)	ХВГ n = 148 (2)	p 1-2
Нормальная геометрия	25 (17,1 %)	69 (46,6 %)	< 0,01
Концентрическое ремоделирование	13 (8,9 %)	27 (18,2 %)	< 0,05
Всего случаев ГМЛЖ, в том числе:	108 (74 %)	52 (35,2 %)	< 0,01
ЭТ ГМЛЖ	72 (49,3 %)	42 (28,4 %)	< 0,01
КТ ГМЛЖ	36 (24,7 %)	10 (6,8 %)	< 0,01

В группе пациентов с вирусными ЦП отмечено, что ремоделирование с развитием ГМЛЖ имело место в 74,0 % случаев, при этом в 49,3 % случаев с формированием эксцентрического типа ГМЛЖ. Концентрический вариант ГМЛЖ формировался реже — лишь в 24,7 % случаев. У 13 (8,9 %) больных ВЦП выявлено концентрическое ремоделирование ЛЖ (рисунок 7).

Напротив, среди пациентов с ХГ вирусной этиологии гипертрофия миокарда левого желудочка развивалась статистически значимо реже (в 35,2 % случаев), чем среди пациентов с ВЦП ($p < 0,01$). Концентрический вариант ГМЛЖ в группе лиц с ХВГ встречался также статистически значимо реже, чем при ВЦП (6,8 % случаев и 24,7 % случаев соответственно; $p < 0,01$). Среди вариантов ГМЛЖ в группе больных хроническими вирусными гепатитами превалировал эксцентрический тип (в 28,4 % случаев) (рисунок 8).

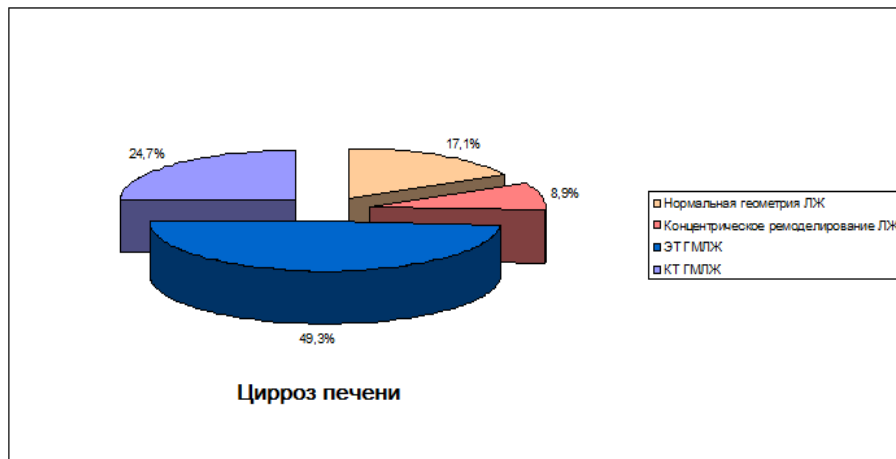


Рисунок 7 — Типы структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца у пациентов с вирусными циррозами печени

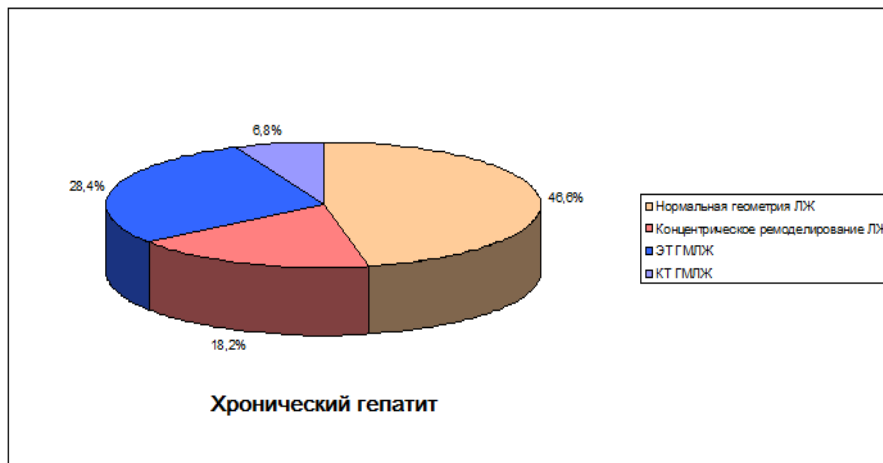


Рисунок 8 — Типы структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца у пациентов с хроническими вирусными гепатитами

Таким образом, представленные данные о структурно-геометрическом состоянии левых камер сердца у больных ХДЗП вирусной этиологии свидетельствуют о том, что ведущими типами изменения геометрии левых отделов сердца у пациентов изучаемых клинических групп является ремоделирование с формированием ГМЛЖ, преимущественно её эксцентрического варианта. Частое развитие эксцентрического типа ГМЛЖ при вирусных циррозах печени 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 HBV, HCV-ассоциированных ЦП происходит вследствие прогрессирующей спланхической артериальной вазодилатации [42; 516]. 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 [10; 141; 180; 495]. При дилатации ЛЖ вследствие перегрузки объёмом при ЦП усиливается синтез новых саркомеров, что приводит к элонгации миоцитов, которые располагаются последовательно относительно старых саркомеров и, как следствие, формируется эксцентрическая ГМЛЖ [134]. Следовательно, у пациентов с ЦП вирусной этиологии при перегрузке объёмом на фоне увеличения преднагрузки развивается дилатация ЛЖ, которая преобладает над увеличением его стенки. При этом необходимо отметить, что у больных ХВГ имелась явная тенденция к сохранению нормальной геометрии левых камер сердца и статистически значимо более редкому формированию гипертрофических вариантов ремоделирования левого желудочка (рисунок 9).

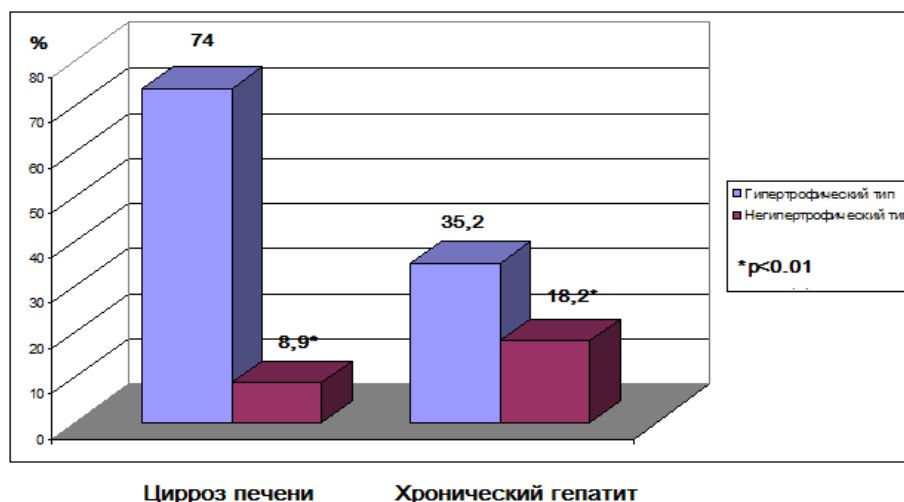


Рисунок 9 — Соотношение гипертрофических и негипертрофических типов структурно-геометрической перестройки миокарда левого желудочка у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

4.2 Результаты исследования показателей систолической функции у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией

Структурно-функциональное состояние левого желудочка, его систолическую функцию в настоящее время оценивают по изменению диастолических и систолических объёмов ЛЖ на основании геометрических моделей двухмерной ЭхоКГ, а также по ряду доплеровских характеристик потока изгнания крови из левого желудочка в аорту. В нашем исследовании оценка структурно-функционального состояния левого желудочка проводилась по индексированным к площади тела показателям: конечному диастолическому объёму ЛЖ (КДОи) и конечному систолическому объёму ЛЖ (КСОи), фракции выброса левого желудочка (ФВ), фракции сократимости ЛЖ (ФС), а также по пиковой скорости потока изгнания крови в аорту, времени нарастания потока изгнания, интеграла скорости потока изгнания крови в аорту, пиковому градиенту, конечному систолическому меридиональному стрессу (КСМС) и интегральному систолическому индексу ремоделирования (ИСИР).

При анализе характеристик систолической функции левого желудочка у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии были выявлены в той или иной степени выраженные её изменения (таблица 15). Об этом свидетельствовало статистически значимое увеличение в исследуемых группах в сравнении с группой контроля показателя КДОи. Так, у пациентов с ХВГ значения КДОи возросли в сравнении с контролем: от $48,11 \pm 1,42$ мл / м² до $58,16 \pm 2,02$ мл / м² при ХВГ, $p < 0,001$; и до $67,24 \pm 2,17$ мл / м² при ЦП, ассоциированном с HBV, HCV-инфекцией, $p < 0,001$. При этом показатель КДОи у пациентов с ВЦП был достоверно выше по сравнению с группой лиц с ХВГ ($67,24 \pm 2,17$ мл / м² и $58,16 \pm 2,02$ мл / м² соответственно; $p = 0,002$). У больных ВЦП отмечено статистически значимое повышение в отличие от контроля показателя КСОи ($18,39 \pm 0,71$ мл / м² и $16,40 \pm 0,66$ мл / м² соответственно; $p = 0,041$).

Таблица 15 — Основные параметры систолической функции левого желудочка у пациентов с 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
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
ФВ, %	69,14±0,58	71,12±0,71	68,23±1,22	p=0,032	p=0,501	p=0,042
ФС, %	36,05±0,52	39,69±0,61	38,11±0,50	p<0,001	p=0,005	p=0,046
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 пик. скор., м/ с	0,97±0,02	1,06±0,03	1,10±0,04	p=0,013	p=0,004	p=0,424
Ао инт. потока, м	0,219±0,04	0,212±0,03	0,203±0,04	p=0,889	p=0,778	p=0,857
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
Ао пик. градиент, мм рт. ст.	4,24±0,47	4,33±0,45	4,57±0,43	p=0,89	p=0,605	p=0,70
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	<0,001	p=0,039
КДОи/ИММЛЖ, усл. ед.	0,61±0,01	0,67±0,02	0,70±0,02	p=0,008	p<0,001	p=0,289

Следует отметить, что нами были выявлены статистически значимые различия, в сравнении с контролем, соотношения КДОи/ИММЛЖ как у пациентов с ХГ вирусной этиологии ($0,61 \pm 0,01$ усл. ед. и $0,67 \pm 0,02$ усл. ед. соответственно; $p = 0,008$), так и у больных вирусными ЦП ($0,61 \pm 0,01$ усл. ед. и $0,70 \pm 0,02$ усл. ед. соответственно; $p < 0,001$). Следовательно, у пациентов клинических групп наблюдалось преобладание дилатации левого желудочка над утолщением стенок.

У больных обеих клинических групп выявлены достоверные различия в сравнении с контролем в значениях ФС и УОи. Среднестатистическая величина ФС была достоверно выше в сравнении с контролем как у пациентов с ХВГ ($36,05 \pm 0,52$ % — в контрольной группе и $39,69 \pm 0,61$ % — у пациентов с ХВГ; $p < 0,001$), так и у больных ВЦП ($36,05 \pm 0,52$ % — в группе контроля и $38,11 \pm 0,50$ % — в группе ВЦП; $p = 0,005$). Следует отметить, что при вирусных ЦП показатель ФС был значимо ниже, чем в группе лиц с ХВГ ($38,11 \pm 0,50$ % и $39,69 \pm 0,61$ % соответственно; $p = 0,046$).

УОи как у больных ХВГ, так и при вирусных ЦП статистически значимо превышал аналогичный показатель контрольной группы ($32,07 \pm 0,89$ мл/м² в контрольной группе; $36,28 \pm 1,24$ мл/м² в группе ХВГ, $p = 0,006$; и $39,67 \pm 1,12$ мл/м² у больных ВЦП соответственно, $p < 0,001$). Однако если у пациентов с ВЦП изменение показателей ФС и УОи не сопровождалось достоверным изменением значений ФВ, то у пациентов с ХВГ выявлен достоверный его рост в сравнении с контрольной группой ($71,12 \pm 0,71$ % и $69,14 \pm 0,58$ % соответственно; $p = 0,032$).

Как следует из таблицы 15, наряду с изменениями объёмных показателей левого желудочка в диастолу, у больных обеих клинических групп имелись изменения в доплеровских показателях изгнания крови в аорту. Пиковая скорость аортального потока статистически значимо возрастала от $0,97 \pm 0,02$ м/с в контрольной группе до $1,06 \pm 0,03$ м/с в группе пациентов с ХВГ, $p = 0,013$; и до $1,10 \pm 0,04$ м/с в группе ВЦП, $p = 0,004$, а время ускорения аортального потока снижалось от $108,97 \pm 2,14$ мс в группе контроля до $100,12 \pm 2,25$ мс у больных ХВГ, $p = 0,005$; и до $93,02 \pm 2,17$ мс при вирусных циррозах печени, $p < 0,001$. При этом время ускорения аортального потока у больных ВЦП оказалось статистически значимо меньше, чем у пациентов с ХВГ ($93,02 \pm 2,17$ мс и $100,12 \pm 2,25$ мс соответственно; $p = 0,024$).

С целью выявления зависимости состояния систолической функции ЛЖ от изменений его структурно-геометрических показателей в исследуемых группах был проведен анализ значений параметра ИСИР, представляющего собой отношение фракции выброса ЛЖ к индексу сферичности левого желудочка. Следует отметить, что вышеуказанный показатель является более диагностически точным в плане оценки нарушения систолической функции левого желудочка, чем менее чувствительные общепринятые показатели оценки систолической функции левого желудочка, такие как ФВ, ФС, УОи.

Из представленных на рисунке 10 данных видно, что величина ИСИР оказалась статистически значимо ниже контрольных значений как у пациентов с ХВГ ($115,38 \pm 1,46$ усл. ед. и $107,40 \pm 2,18$ усл. ед. соответственно; $p = 0,003$), так и у больных вирусными ЦП ($115,38 \pm 1,46$ усл. ед. и $101,23 \pm 2,04$ усл. ед.

соответственно; $p < 0,001$). При сравнительном анализе значений этого показателя между клиническими группами также были выявлены различия: показатель ИСИР имел достоверно меньшие значения у пациентов с ВЦП, чем при хронических вирусных гепатитах ($101,23 \pm 2,04$ усл. ед. и $107,40 \pm 2,18$ усл. ед. соответственно; $p = 0,039$). Ввиду того, что данный производный показатель позволяет оценить контрактильность миокарда левого желудочка в зависимости от степени сферизации ЛЖ, выявленные отличия у пациентов с ХВГ и ВЦП, в сравнении с контрольной группой, могут свидетельствовать об имеющейся систолической дисфункции и неблагоприятных тенденциях в плане нарастания снижения насосной и сократительной функции левого желудочка по мере прогрессирования ремоделирования левых камер сердца. При этом можно ожидать более быстрое нарастание систолической дисфункции левого желудочка у пациентов с вирусными ЦП, имеющих более выраженные изменения геометрии левых камер сердца в сравнении с больными хроническими вирусными гепатитами.

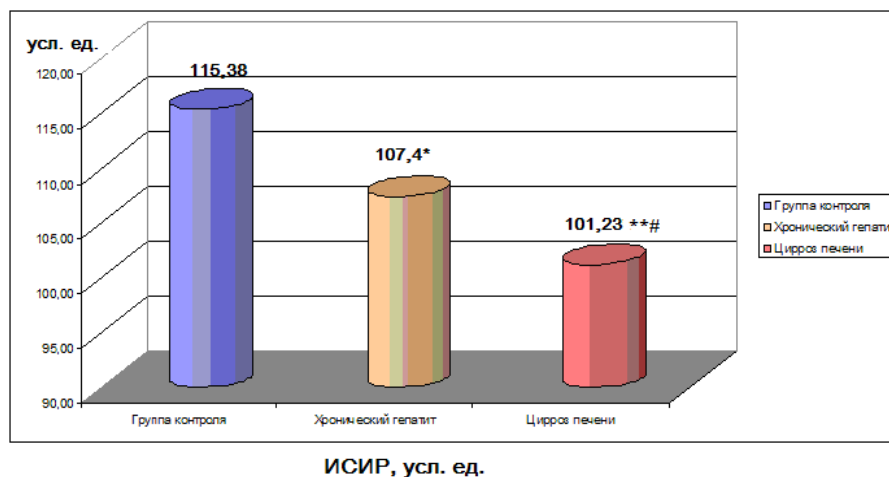


Рисунок 10 — Динамика показателя ИСИР у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии (* $p = 0,003$; ** $p < 0,001$ — статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля; # $p = 0,039$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ХВГ и ВЦП)

Результаты анализа значений показателя КСМС у пациентов исследуемых клинических групп позволили дать оценку степени напряжённости адаптационных механизмов текущего патологического процесса, затрагивающего внутрисердечную гемодинамику.

Как видно из данных, представленных на рисунке 11, показатель КСМС у пациентов с ВЦП оказался статистически значимо выше в сравнении с контрольной группой ($86,78 \pm 3,16$ дин / см² и $73,89 \pm 3,56$ дин / см² соответственно; $p = 0,007$), тогда как у пациентов с ХВГ значение этого параметра статистически значимо не отличалось от контроля; $p = 0,774$. При этом в группе больных HBV, HCV-ассоциированными ЦП показатель КСМС был достоверно выше по сравнению с пациентами с хроническими вирусными гепатитами ($86,78 \pm 3,16$ дин / см² и $75,25 \pm 3,11$ дин / см² соответственно; $p = 0,0098$).

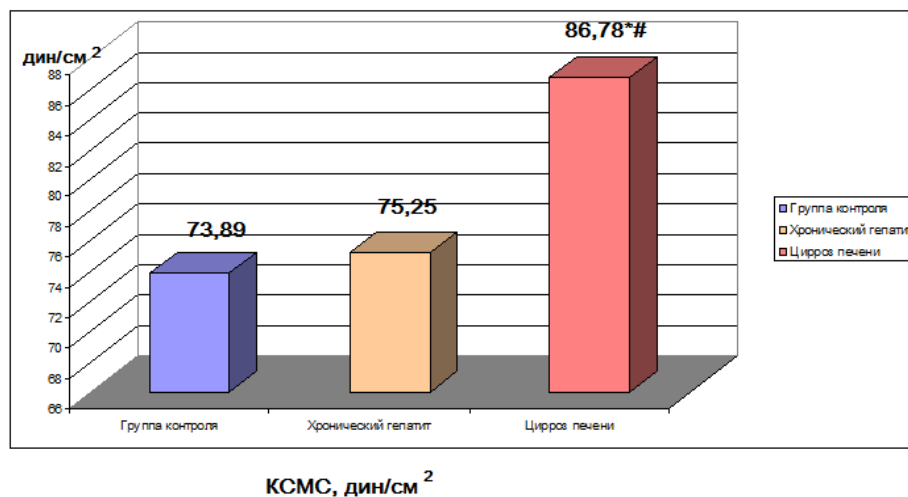


Рисунок 11 — Динамика показателя КСМС у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии (* $p = 0,007$ — статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля; # $p = 0,0098$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ХВГ и ВЦП)

Таким образом, у пациентов с ХВГ достоверный рост ИС ЛЖ в сочетании с ростом объёмных показателей левого желудочка, не отличимыми 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.

У пациентов с вирусными циррозами печени достоверный рост ИС ЛЖ в сочетании с ростом объёмных показателей КДОи, КСОи, КСМС при не отличимых 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.

4.3 Результаты исследования показателей диастолической функции у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

Сердечный цикл можно представить в виде следующих друг за другом фаз: систолическое сокращение, активное расслабление и диастолическое наполнение. Диастола представляет собой сложный гемодинамический процесс, находящийся под влиянием целого ряда факторов, включающих в себя релаксацию (расслабление) и жёсткость (податливость) миокарда левого желудочка, состояние систолической функции; размер предсердий и величину конечно-диастолического давления в левом желудочке [209; 261]. Изменение любого из этих компонентов может привести к возрастанию сопротивления наполнению левого желудочка во время диастолы, то есть к диастолической дисфункции [57]. Процесс релаксации можно условно разделить на пассивную релаксацию, когда процесс возвращения левого желудочка к первоначальным размерам и падение давления в нём происходит самостоятельно, и активную релаксацию, когда подобные изменения происходят под влиянием «накачивания» крови из левого предсердия. Во время активного расслабления кровь из предсердий в желудочки

сердца поступает по градиенту давления, который создаётся вследствие растяжения эластических элементов, подвергающихся сжатию во время предшествующей систолы [134].

Для изучения диастолической функции левого желудочка нами был проведён анализ ряда параметров, позволяющих, с одной стороны, дать оценку активной релаксации левых отделов сердца, а с другой, — жёсткости миокарда левого желудочка.

При исследовании состояния диастолической функции левого желудочка у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии обращали на себя внимание изменения ряда параметров, свидетельствующих о нарушении процессов активной релаксации левого желудочка (таблица 16). Согласно Европейским рекомендациям по ЭхоКГ (2008 г.), первостепенное значение в оценке диастолической функции левого желудочка имеют такие параметры, как скорость ранне-диастолического наполнения левого желудочка (Е), косвенно свидетельствующая о перепаде давления в левом желудочке, и ВИР, отражающее степень релаксации стенки левого желудочка.

Так, на нарушение фазы активной релаксации у пациентов исследуемых клинических групп указывало статистически значимое снижение в сравнении с контролем такого показателя, как скорость ранне-диастолического наполнения левого желудочка Е: от $0,84 \pm 0,01$ м/с в контрольной группе до $0,77 \pm 0,03$ м/с у пациентов с ХВГ, $p = 0,028$; и до $0,69 \pm 0,02$ м/с у больных ВЦП соответственно, $p < 0,001$, а также интеграла пиковой скорости ранне-диастолического наполнения ЛЖ, значения которого уменьшались по сравнению с контролем как у пациентов с ХВГ ($0,14 \pm 0,008$ м и $0,11 \pm 0,012$ м соответственно; $p = 0,039$), так и при вирусных ЦП ($0,14 \pm 0,008$ м и $0,10 \pm 0,015$ м соответственно; $p = 0,02$).

Снижение вышеперечисленных показателей сопровождалось статистически значимым ростом в исследуемых клинических группах в сравнении с контролем значения времени изоволюмического расслабления ЛЖ (от $66,43 \pm 1,36$ мс в контрольной группе до $85,62 \pm 1,22$ мс у пациентов с ХВГ и до $89,84 \pm 1,10$ мс в группе ВЦП соответственно; $p < 0,001$) (рисунок 12).

Таблица 16 — Показатели активной релаксации миокарда левого желудочка 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
Пиковая скорость E, м/с	0,84±0,01	0,77±0,03	0,69±0,02	p=0,028	p<0,001	p=0,027
Интеграл E, м	0,14±0,008	0,11±0,012	0,10±0,015	p=0,039	p=0,02	p=0,60
Инт. E/общ. инт., усл. ед.	0,63±0,01	0,59±0,015	0,58±0,02	p=0,028	p=0,026	p=0,69
ВИР, мс	66,43±1,36	85,62±1,22	89,84±1,10	p<0,001	p<0,001	p=0,011

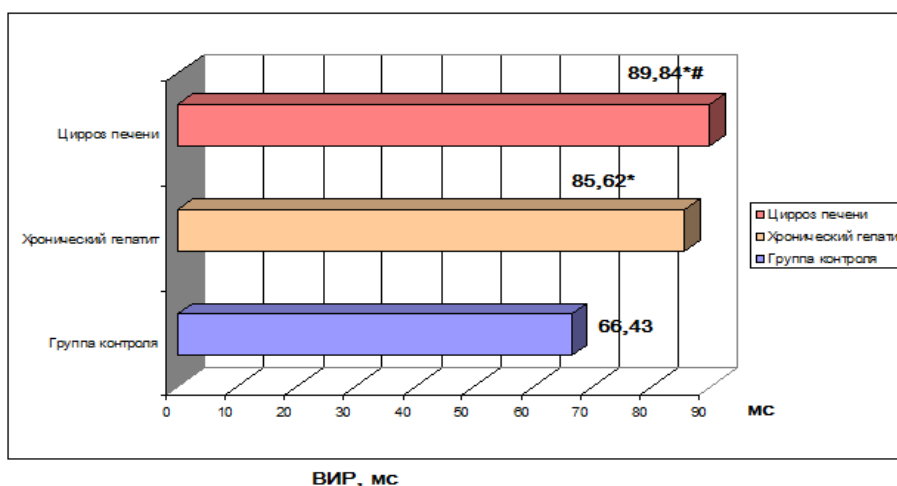


Рисунок 12 — Показатель ВИР у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии (*p < 0,001 — статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля; # p=0,011 — статистическая значимость различий между группами пациентов с ХВГ и ВЦП)

При этом выявленные изменения у пациентов обеих клинических групп сочетались с достоверным снижением соотношения интеграла скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка E к общему интегралу трансмитрального потока: от $0,63 \pm 0,01$ усл. ед. в группе контроля до $0,59 \pm 0,015$ усл. ед. у пациентов с ХВГ, $p=0,028$; и до $0,58 \pm 0,02$ усл. ед. в группе больных вирусными ЦП, $p=0,026$.

Таким образом, полученные данные указывают на то, что у пациентов с ХГ и ЦП, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, имеет место нарушение процессов активного расслабления миокарда левого желудочка. Однако достоверно большие значения ВИР у пациентов с вирусными циррозами печени, чем у больных ХВГ, свидетельствуют о диастолической дисфункции и более выраженном нарушении активной релаксации левого желудочка по варианту ригидного типа диастолической дисфункции ($89,84 \pm 1,10$ мс и $85,62 \pm 1,22$ мс соответственно; $p=0,011$).

Как видно из таблицы 17, основные и производные величины, характеризующие жёсткость миокарда левого желудочка, у больных ХГ и ЦП вирусной этиологии существенно отличались от значений в контрольной группе и свидетельствовали о снижении эластичности миокарда ЛЖ и повышении его жёсткости.

Наиболее чувствительными показателями, отражающими эластичность (жёсткость) миокарда левого желудочка, являются величина времени замедления потока E, которая статистически значимо снижалась от $180,35 \pm 3,72$ мс в контрольной группе до $151,68 \pm 4,10$ мс у пациентов группы ХВГ, $p < 0,001$; и до $140,25 \pm 3,13$ мс у больных группы ВЦП, $p < 0,001$, и значение интеграла активного наполнения левого желудочка в диастолу, которое также статистически значимо отличалось от контрольного у пациентов с вирусным ЦП ($0,08 \pm 0,002$ м и $0,09 \pm 0,003$ м соответственно; $p=0,006$). При этом в группе лиц с вирусными ЦП показатель времени замедления потока E оказался достоверно ниже, чем у больных ХВГ ($140,25 \pm 3,13$ мс и $151,68 \pm 4,10$ мс соответственно; $p=0,027$) (рисунок 13).

Два соотношения, достаточно часто используемые для оценки жёсткости левого желудочка: отношение интеграл А / интеграл E, тесно коррелирующее с конечно-диастолическим давлением в левом желудочке, и отношение интеграл А / общий интеграл трансмитрального потока, отражающее активный вклад предсердий в наполнение ЛЖ, достоверно возросли у больных ХВГ и ВЦП при сопоставлении с контролем. Так, соотношение интеграл А / интеграл E

увеличилось с $0,65 \pm 0,02$ усл. ед. в контрольной группе до $0,76 \pm 0,04$ усл. ед. у пациентов с ХВГ, $p=0,015$; и до $0,90 \pm 0,05$ усл. ед. при вирусных циррозах печени, $p < 0,001$.

Таблица 17 — Показатели жёсткости миокарда левого желудочка у пациентов с 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
Пиковая скорость А, м/с	$0,61 \pm 0,02$	$0,62 \pm 0,04$	$0,63 \pm 0,05$	$p=0,823$	$p=0,711$	$p=0,876$
Интеграл А, м	$0,08 \pm 0,002$	$0,081 \pm 0,003$	$0,09 \pm 0,003$	$p=0,782$	$p=0,006$	$p=0,035$
Инт. А/инт. Е, усл. ед.	$0,65 \pm 0,02$	$0,76 \pm 0,04$	$0,90 \pm 0,05$	$p=0,015$	$p < 0,001$	$p=0,029$
Инт. А/общ.инт., усл. ед.	$0,37 \pm 0,01$	$0,46 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,03$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p=0,167$
Время замедл. Е, мс	$180,35 \pm 3,72$	$151,68 \pm 4,10$	$140,25 \pm 3,13$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p=0,027$
КДД, мм рт. ст.	$10,43 \pm 1,08$	$13,97 \pm 1,34$	$17,88 \pm 1,36$	$p=0,041$	$p < 0,001$	$p=0,04$
КДНС, дин/см ²	$12,26 \pm 1,10$	$16,41 \pm 1,23$	$19,93 \pm 1,20$	$p=0,013$	$p < 0,001$	$p=0,041$

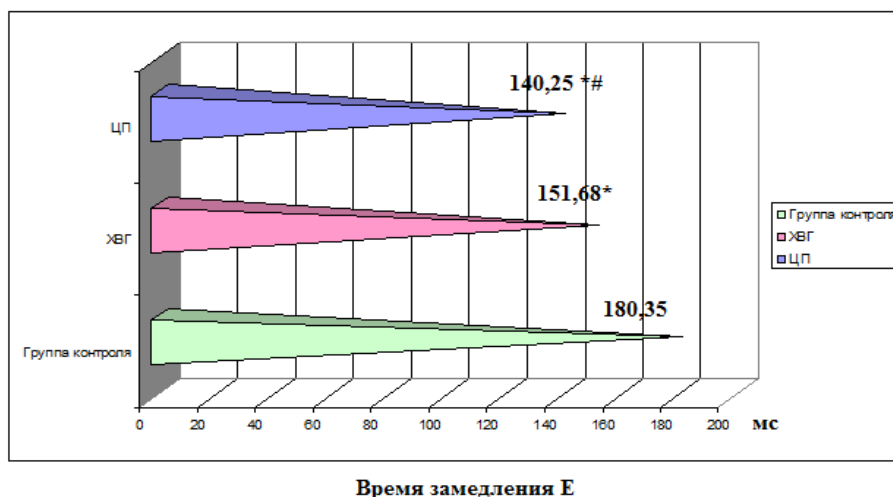


Рисунок 13 — Показатель времени замедления потока Е у больных HBV, HCV-ассоциированными хроническими гепатитами и циррозами печени (* $p < 0,001$ — статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля; # $p=0,027$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ХВГ и ВЦП)

Соотношение интеграл А / общий интеграл трансмитрального потока также статистически значимо возросло: с $0,37 \pm 0,01$ усл. ед. в группе контроля до $0,46 \pm 0,02$ усл. ед. у пациентов с ХВГ, $p < 0,001$; и до $0,51 \pm 0,03$ усл. ед. в группе больных ВЦП, $p < 0,001$. В группах пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии зарегистрировано достоверное повышение показателя КДД в сравнении с контрольной группой (от $10,43 \pm 1,08$ мм рт. ст. в контроле до $13,97 \pm 1,34$ мм рт. ст. у больных ХВГ, $p=0,041$; и до $17,88 \pm 1,36$ мм рт. ст. при ВЦП, $p < 0,001$). Показатель конечно-диастолического давления при вирусных ЦП оказался достоверно больше в сравнении с группой лиц с ХВГ ($17,88 \pm 1,36$ мм рт. ст. и $13,97 \pm 1,34$ мм рт. ст. соответственно; $p=0,04$) (рисунок 14).

Статистически значимые различия в сравнении с контролем выявлены в показателе конечно-диастолического напряжения стенки левого желудочка (КДНС), который отражает напряжение стенки ЛЖ в конце диастолы и свидетельствует о выраженности снижения эластичности миокарда левого желудочка. Значения вышеуказанного показателя оказались значимо выше в сравнении с контролем у пациентов обеих клинических групп: $12,26 \pm 1,10$ дин / см^2 — в контрольной группе, $16,41 \pm 1,23$ дин / см^2 — в группе ХВГ ($p=0,013$) и $19,93 \pm 1,20$ дин / см^2 — в группе вирусного ЦП ($p < 0,001$) (рисунок 14).

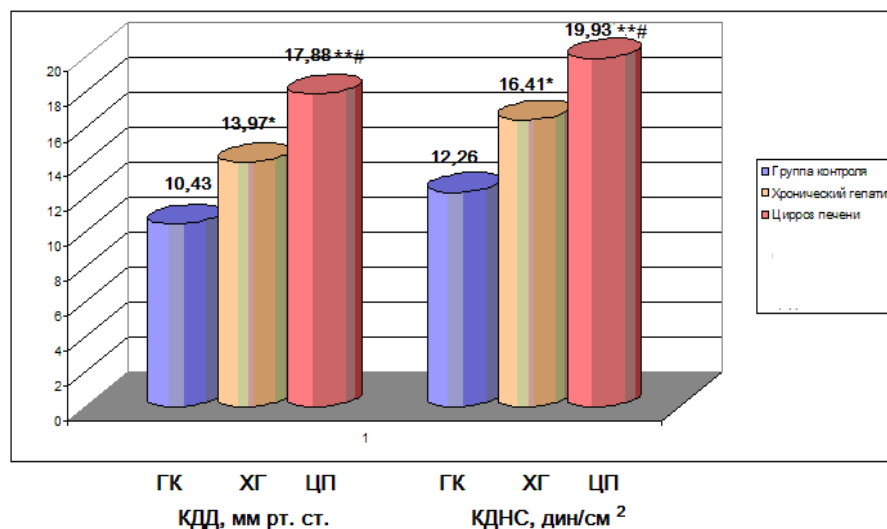


Рисунок 14 — Динамика показателей КДД и КДНС у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии (* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ — статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля; # $p < 0,05$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ХВГ и ВЦП)

При сравнительном анализе показателей жёсткости миокарда левого желудочка между больными исследуемых клинических групп установлено, что пациенты с вирусными циррозами печени имели достоверно большие значения соотношения интеграл А / интеграл Е в сравнении с больными ХВГ ($0,90 \pm 0,05$ усл. ед. и $0,76 \pm 0,04$ усл. ед. соответственно; $p=0,029$), а также КДНС ($19,93 \pm 1,20$ дин / см^2 и $16,41 \pm 1,23$ дин / см^2 соответственно; $p=0,041$). Это свидетельствовало о большей степени жёсткости миокарда левого желудочка у больных ВЦП, чем при хронических гепатитах вирусной этиологии.

Таким образом, представленные данные сравнительного анализа диастолической функции ЛЖ у пациентов с ХГ и ЦП, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, свидетельствуют о наличии у них диастолической дисфункции как с нарушением активной релаксации, так и повышением жёсткости миокарда левого желудочка. При этом следует отметить, что жёсткость миокарда ЛЖ оказалась в большей степени выражена у пациентов с вирусными циррозами печени, чем при хронических вирусных гепатитах.

При сравнительном анализе частоты формирования различных типов диастолической дисфункции (ДД) у пациентов с ХВГ и вирусными ЦП было выявлено, что в группе больных ХВГ нормальная диастолическая функция сохранялась в каждом втором случае (50,7 %), при циррозах печени — лишь в каждом четвёртом случае (24,0 %); $p < 0,01$ (таблица 18).

Вместе с тем у пациентов обеих клинических групп ДД формировалась преимущественно по гипертрофическому типу: у 73 (49,3 %) пациентов с ХВГ и у 85 (58,2 %) больных вирусными ЦП. Следует отметить, что частота формирования диастолической дисфункции у лиц с ВЦП возрастала в сравнении с таковой у больных ХВГ: в 76 % случаев и в 49,3 % случаев соответственно ($p < 0,01$). Кроме того, у пациентов с ЦП вирусной этиологии, в отличие от больных ХВГ, выявлялись псевдонормальный и рестриктивный типы диастолической дисфункции (в 10,3 % и 7,5 % случаев соответственно) (рисунок 15).

Таблица 18 — Типы диастолической дисфункции у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

Тип диастолической дисфункции	ХВГ n=148	ВЦП n=146
Нормальная диастолическая функция	75 (50,7 %)	35 (24,0 %)*
Гипертрофический тип ДД	73 (49,3 %)	85 (58,2 %)*
Псевдонормальный тип ДД	-	15 (10,3 %)
Рестриктивный тип ДД	-	11 (7,5 %)

Примечание: * — статистически значимые различия между группой пациентов с ВЦП и группой с ХВГ ($p < 0,01$).

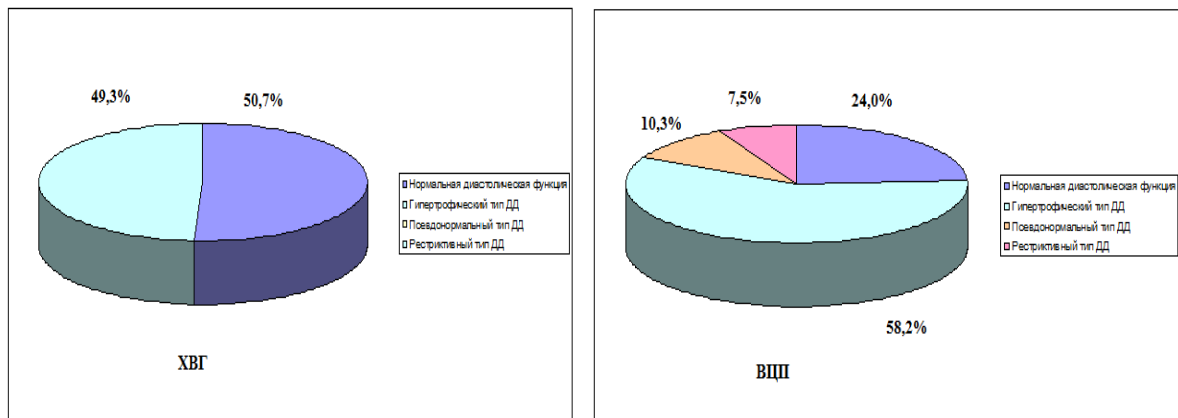


Рисунок 15 — Типы диастолической дисфункции у больных хроническими гепатитами и циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией

Таким образом, процесс структурно-геометрической перестройки левых камер сердца у пациентов с вирусными циррозами печени чаще, чем среди пациентов с хроническими вирусными гепатитами, протекает с формированием преимущественно гипертрофических типов ремоделирования левых отделов сердца и развитием миокардиальной недостаточности, искажением диастолического наполнения левого желудочка с вовлечением всех фаз диастолы, с нарушением процессов активной релаксации и значительным повышением жёсткости миокарда, с формированием в ряде случаев псевдонормального и рестриктивного типов диастолической дисфункции.

С целью уточнения влияния ремоделирования гепато-портального кровотока на структурно-функциональные показатели левых отделов сердца в группах больных ХГ и ЦП, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, нами был проведён корреляционный анализ.

На рисунках 16 и 17 представлены статистически значимые ($p < 0,05$) корреляционные связи между параметрами гепатопортального кровотока и структурно-геометрическими показателями ЛЖ в группах пациентов с ХВГ и ЦП.

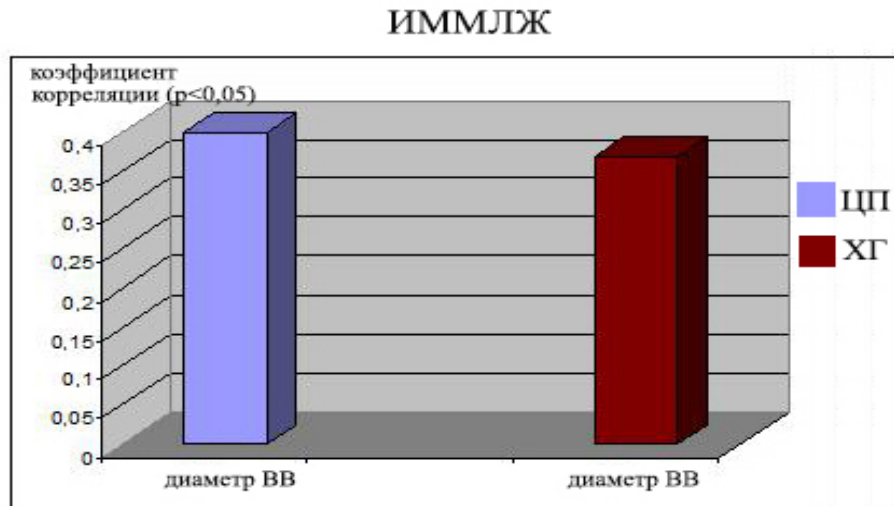


Рисунок 16 — Корреляционные связи между показателем диаметра воротной вены и показателем ИММЛЖ в группах больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

Представленные на рисунке 16 данные корреляционного анализа позволяют предположить, что в группах пациентов с ХВГ и вирусными ЦП по мере дилатации воротной вены будет нарастать гипертрофия миокарда левого желудочка.

Кроме того, при HBV, HCV-ассоциированных ХГ и ЦП выявлена положительная корреляционная связь между показателем ИСЛЖ в диастолу и диаметром воротной вены (рисунок 17), которая свидетельствует о тесной связи между дилатацией воротной вены и сферизацией левого желудочка. Увеличение диаметра воротной вены при вирусных ЦП коррелировало с показателем конечно-диастолического объёма, индексированного к площади тела ($r = 0,42$; $p < 0,05$). Выявленная корреляционная связь может указывать на то, что по мере роста значений диаметра воротной вены будет нарастать дилатация левых камер сердца и конечно-диастолическое напряжение стенки левого желудочка, и следовательно — развитие систолической и диастолической дисфункции.

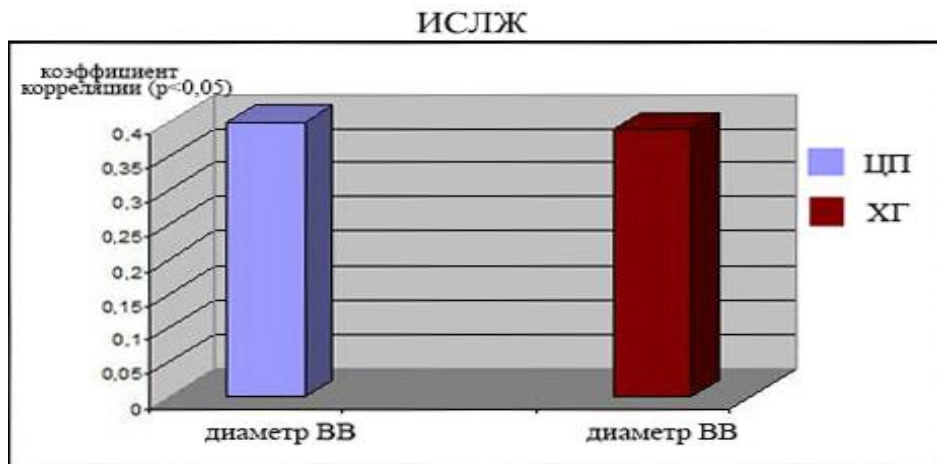


Рисунок 17 — Корреляционные связи между показателем диаметра воротной вены и показателем ИСЛЖ в группах пациентов с ХГ и ЦП, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией

Вполне ожидаемыми явились выявленные нами корреляционные связи между параметром портального кровотока (ТАМХ в воротной вене) и основными показателями систолической функции ЛЖ, такими как ИСИР и КСМС у пациентов с HBV, HCV-ассоциированными ЦП (рисунок 18), а также положительная корреляционная связь между показателями объёмной скорости кровотока по чревному стволу и ударным объёмом, индексированным к площади тела ($r=0,38$; $p < 0,05$), указывающих на тесную связь между изменениями портальной гемодинамики и систолической функцией левого желудочка.

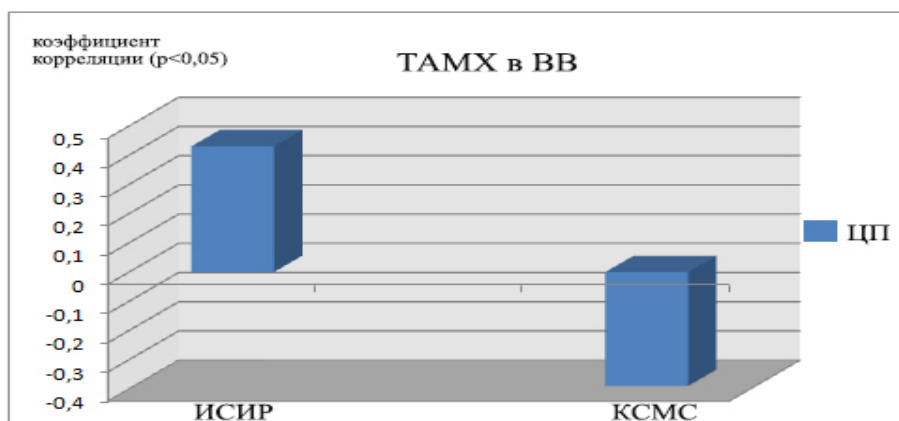


Рисунок 18 — Корреляционные связи между параметром усреднённой по времени средней скорости кровотока в воротной вене и показателями ИСИР и КСМС в группе пациентов с ЦП вирусной этиологии

Корреляционный анализ между основными показателями диастолической функции ЛЖ, позволяющими судить о релаксации и жёсткости ЛЖ (время изоволюмического расслабления, отношение интеграл А / интеграл Е), и показателями портального кровотока представлен на рисунках 19 и 20.

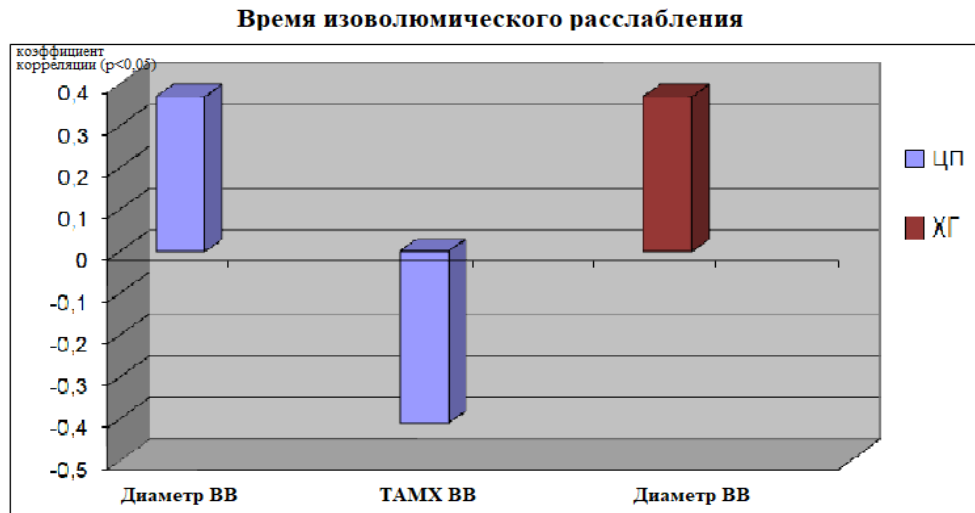


Рисунок 19 — Корреляционные связи между параметрами портального кровотока и показателем ВИР в группах больных ХГ и ЦП вирусной этиологии

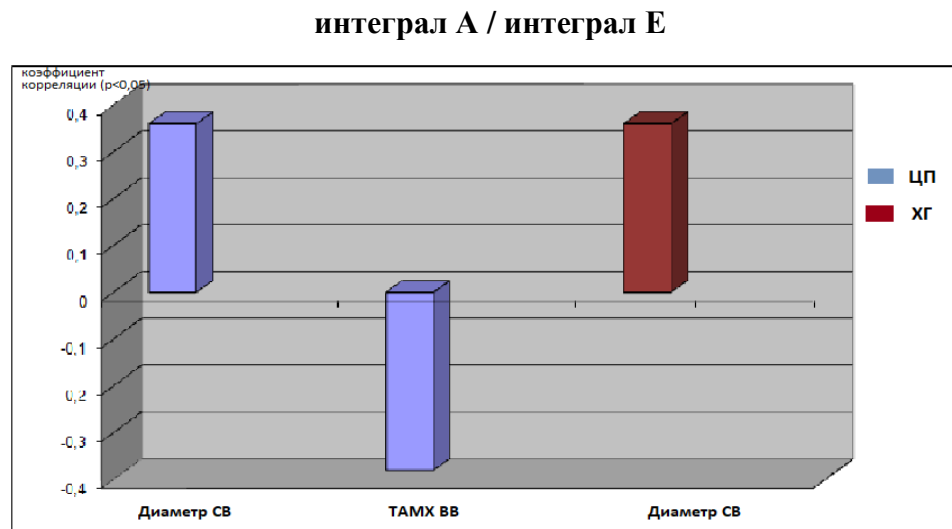


Рисунок 20 — Корреляционные связи между параметрами портального кровотока и отношением интеграл А / интеграл Е в группах пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии

Данные корреляционного анализа, представленные на рисунках 19 и 20, 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 воротной вены как у пациентов с ХВГ, так и при вирусных ЦП. В группе больных ЦП вирусной этиологии выявлена отрицательная корреляционная связь между показателем ВИР и усреднённой по времени средней скоростью кровотока в воротной вене. Повышение отношения интеграл А / интеграл Е коррелировало с увеличением диаметра селезёночной вены как у пациентов с ХВГ, так и при вирусных ЦП. В группе HBV, HCV-ассоциированными ЦП наблюдалась обратная зависимость между отношением интеграл А / интеграл Е и ТАМХ в воротной вене.

Представленные данные корреляционного анализа свидетельствуют о наличии чёткой взаимосвязи между параметрами портального кровотока и структурно-функциональными показателями левых камер сердца при хронических вирусных заболеваниях печени.

Таким образом, полученные данные о структурно-функциональном состоянии левых отделов сердца у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии позволяют расширить представления о патогенетических особенностях и взаимосвязях портального кровотока и ремоделированием левых камер сердца, а также наметить дальнейшие пути изучения вклада этих факторов в развитие, прежде всего, кардиоваскулярных осложнений у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии.

Глава 5.**ОСОБЕННОСТИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ
ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТАХ И ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С НВУ, НСУ-ИНФЕКЦИЕЙ**

В последние годы выполнен ряд эпидемиологических исследований, свидетельствующих о прогностической ценности жёсткости артерий при различных патологических состояниях [330; 561]. Установлено, что жёсткость крупных артерий является интегральным показателем сердечно-сосудистого риска [398; 581] и независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности [8; 66]. Известно патологическое повышение жёсткости центральных артерий при ИБС, хронических почечных заболеваниях, сахарном диабете, АГ, ревматоидном артрите [6; 185; 314; 330]. В литературе имеются сведения о том, что увеличение жёсткости сосудов связано со структурно-анатомическими изменениями в их стенках, характеризующимися диффузным фиброэластическим утолщением интимы с ремоделированием эндотелия, изменением экстрацеллюлярного матрикса с повышением содержания коллагена и его дезорганизацией, фрагментацией эластической мембраны, инфильтрацией стенок гладкими миоцитами, фиброзом и кальцификацией [240; 598]. Принято считать, что поражение внутренней оболочки сонных артерий является неблагоприятным предиктором изменения коронарных и церебральных артерий [119].

Ряд авторов объясняют развитие структурно-функциональных изменений артериальной системы при некоторых патологических состояниях имеющейся эндотелиальной дисфункцией сосудистой стенки. Дисфункция эндотелия с дефицитом оксида азота, повышением экспрессии эндотелиальных факторов роста, локальных вазоактивных веществ, протеинов и протеиназ матрикса может привести к сосудистому ремоделированию, повреждению структуры сосуда и, таким образом, способствовать развитию и прогрессированию патологических состояний [146; 167].

Учитывая клиническую значимость ранней диагностики церебральных гемодинамических нарушений у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии, а также с целью выявления возможной связи между ремоделированием сосудистой стенки, состоянием эндотелиальной функции, особенностями ремоделирования левых камер сердца и церебральной гемодинамикой при ХВГ и ВЦП на следующем этапе нашего исследования проведена оценка церебральной гемодинамики методом дуплексного сканирования.

При сравнительном анализе значений диаметра сонных артерий, абсолютных и относительных показателей кровотока в сосудах каротидного бассейна, составляющих первый структурно-функциональный уровень сосудистой системы головного мозга, у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии и в контрольной группе выявлены изменения ряда параметров.

В результате проведенного исследования нами установлены изменения структурных свойств ОСА в сравниваемых группах (таблица 19). Так, показатель толщины КИМ ОСА был достоверно выше в сравнении с контролем как у пациентов с ВЦП ($0,57 \pm 0,06$ мм и $0,89 \pm 0,04$ мм соответственно; $p < 0,001$), так и в группе больных хроническими вирусными гепатитами ($0,57 \pm 0,06$ мм и $0,76 \pm 0,05$ мм соответственно; $p = 0,016$). При этом у пациентов с вирусными ЦП значение ТКИМ оказалось статистически значимо больше по сравнению с больными ХВГ ($0,89 \pm 0,04$ мм и $0,76 \pm 0,05$ мм соответственно; $p=0,043$). При сравнительном анализе значений внутреннего диаметра ОСА в исследуемых клинических группах в сравнении с контролем наблюдалось достоверное его расширение, при этом в большей степени у пациентов с вирусными циррозами печени (в группе больных ХВГ — $6,49 \pm 0,28$ мм, при ВЦП — $7,15 \pm 0,17$ мм; $p=0,045$). Значения относительной толщины стенки ОСА оказались статистически значимо выше как у пациентов с ХВГ, так и в группе больных ВЦП по сравнению с контрольной группой, при этом в большей степени у последних ($p < 0,001$).

Таблица 19 — Основные параметры структурно-функционального состояния сосудистой стенки ОСА у пациентов с 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
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
ОТС, усл. ед.	0,12±0,01	0,15±0,01	0,18±0,01	P=0,035	p<0,001	P=0,035
ТАМХ, см/с	30,64±2,52	23,12±1,24	19,05±1,56	P=0,008	p<0,001	p=0,042
RI, усл. ед.	0,63±0,03	0,71±0,02	0,79±0,03	p=0,028	p=0,0002	p=0,027
PI, усл. ед.	0,58±0,07	0,77±0,06	1,10±0,14	p=0,041	p=0,0011	P=0,031
КР, 10 ⁻³ / кПа	44,79±4,23	34,02±1,15	30,12±1,37	P=0,015	P=0,001	P=0,03
ИЖ, усл. ед.	6,60±0,30	7,33±0,21	7,98±0,25	P=0,048	p<0,001	P=0,047
Модуль эластичности Петерсона, мм рт.ст.	270,36±11,38	311,24±12,02	348,39±12,40	P=0,014	p<0,001	P=0,032
Эластический модуль Юнга, мм рт. ст.	732,43±19,74	833,25±23,45	910,24±20,56	P=0,001	P<0,001	P=0,014

Следует отметить, что наблюдаемая дилатация ОСА у пациентов клинических групп сопровождалась явным снижением усреднённой по времени средней скорости кровотока по ОСА, при этом в большей степени среди пациентов с ВЦП ($30,64 \pm 2,52$ см/с в контрольной группе, $23,12 \pm 1,24$ см/с у пациентов с ХВГ, $p = 0,008$; и $19,05 \pm 1,56$ см/с у больных ВЦП, $p < 0,001$). Снижение усреднённой по времени средней скорости кровотока у пациентов клинических групп сопровождалось ростом индекса резистентности и пульсационного индекса в сравнении с контролем, при этом показатели RI и PI по ОСА у больных хроническими вирусными гепатитами оказались достоверно меньше, чем у пациентов с вирусными ЦП ($0,71 \pm 0,02$ усл. ед. и $0,79 \pm 0,03$ усл. ед. соответственно; $p=0,027$) и ($0,77 \pm 0,06$ усл. ед. и $1,10 \pm 0,14$ усл. ед. соответственно; $p = 0,031$). Вместе с тем следует отметить, что снижение кровотока в ОСА, сопровождаемое ростом значений индекса резистивности,

может свидетельствовать 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.

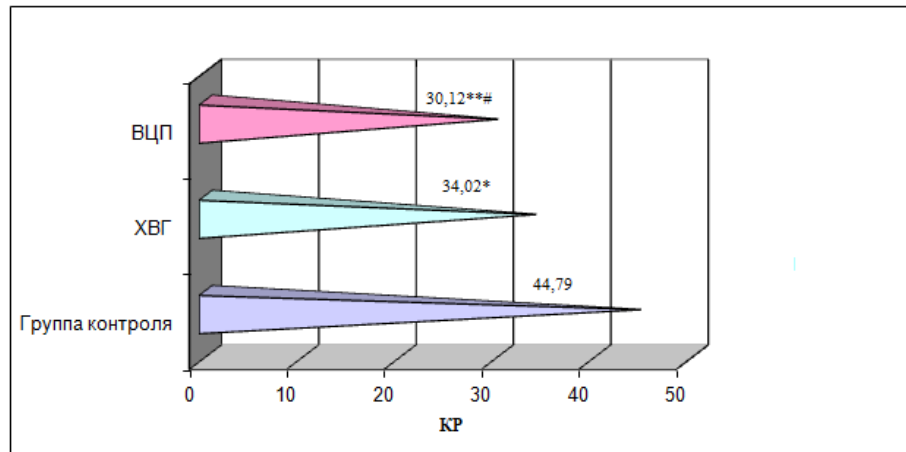


Рисунок 21 — Показатель коэффициента растяжимости ОСА в группах пациентов с HBV, HCV-ассоциированными хроническими гепатитами и циррозами печени (*p=0,015; **p=0,001 — статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля; #p=0,03 — статистическая значимость различий между группами пациентов с ХВГ и ВЦП)

Как видно из таблицы 19 и рисунка 21, эластические свойства стенки сонной артерии снижались с $34,02 \pm 1,15 \times 10^3$ / кПа у пациентов с ХГ вирусной этиологии до $30,12 \pm 1,37 \times 10^3$ / кПа в группе больных ВЦП, тогда как индекс жёсткости оказался статистически значимо выше в сравнении с контролем как у пациентов с хроническими вирусными гепатитами ($6,60 \pm 0,30$ усл. ед. и $7,33 \pm 0,21$ усл. ед. соответственно; $p = 0,048$), так и при вирусных циррозах печени ($6,60 \pm 0,30$ усл. ед. и $7,98 \pm 0,25$ усл. ед. соответственно; $p < 0,001$). При этом в группе лиц с HBV, HCV-ассоциированными ЦП индекс жёсткости был достоверно больше по сравнению с больными ХВГ (рисунок 22).

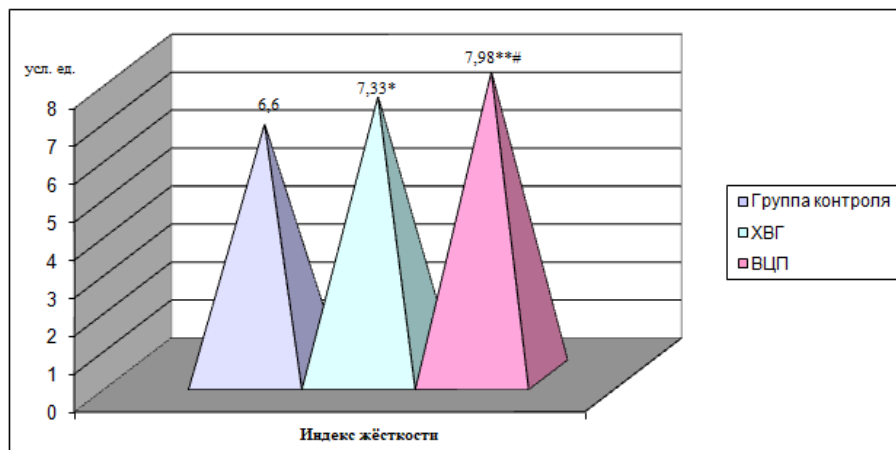


Рисунок 22 — Индекс жёсткости ОСА у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии (* $p=0,048$; ** $p < 0,001$ — статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля; # $p=0,047$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ХВГ и ВЦП)

Важно отметить, что в группе пациентов с хроническими вирусными гепатитами и ВЦП зарегистрировано достоверное повышение в отличие от контроля показателя модуля эластичности Петерсона ($348,39 \pm 12,40$ мм рт. ст. — у пациентов с ВЦП, $311,24 \pm 12,02$ мм рт. ст. — у больных ХВГ против $270,36 \pm 11,38$ мм рт. ст. — в контрольной группе; $p < 0,001$ и $p = 0,014$ соответственно). При этом модуль эластичности Петерсона у больных вирусными ЦП оказался статистически значимо выше по отношению к группе лиц с ХВГ ($348,39 \pm 12,40$ мм рт. ст. и $311,24 \pm 12,02$ мм рт. ст. соответственно; $p = 0,032$). При ХГ и ЦП, ассоциированных с HBV, HCV-инфекцией, наблюдалось также достоверное повышение в сравнении с контролем показателя эластического модуля Юнга ($833,25 \pm 23,45$ мм рт. ст. — у больных ХВГ, $910,24 \pm 20,56$ мм рт. ст. — у лиц с ВЦП против $732,43 \pm 19,74$ мм рт. ст. — в группе контроля; $p = 0,001$ и $p < 0,001$ соответственно) (таблица 19).

Полученные данные могут свидетельствовать о значимом снижении упруго-эластических свойств сосудистой стенки ОСА и повышении её жёсткости, в большей степени выраженных при вирусных циррозах печени по сравнению с больными хроническими вирусными гепатитами.

Известно, что под ремоделированием сосудистого русла понимают модификацию функции и морфологии сосудов под влиянием гемодинамических и негемодинамических (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, эндотелиальная дисфункция с нарушением обмена оксида азота и др.) факторов. Ремоделирование сосудов начинается обычно как адаптивный процесс в ответ на изменение условий гемодинамики или активности тканевых и циркулирующих гуморальных факторов. Длительно существующая адаптация сменяется нарушением структуры сосудов в ответ на повреждение, в том числе токсичными веществами и метаболитами, или изменение гемодинамической нагрузки. В последующем структурные повреждения сосудов проявляются нарушениями их функций (проводящей и / или демпфирующей), что последовательно ведёт к расстройству кровообращения органов и нарушению их функций [47; 49].

В результате проведённого исследования частоты формирования различных вариантов структурно-геометрической перестройки ОСА в исследуемых группах установлено, что у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии наблюдалось достоверное снижение числа случаев нормальной геометрии по сравнению с больными хроническими вирусными гепатитами (10,3 % случаев и 31,8 % случаев соответственно; $p < 0,01$) (таблица 20; рисунок 23, 24).

Таблица 20 — Типы структурно-геометрической перестройки ОСА у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

Тип ремоделирования ОСА	ХВГ n=148	ВЦП n=146	p 1-2
Нормальная геометрия	47 (31,8 %)	15 (10,3 %)	< 0,01
Концентрическое ремоделирование	15 (10,1 %)	26 (17,8 %)	< 0,05
Эксцентрическое ремоделирование	76 (51,4 %)	38 (26,0 %)	< 0,01
Концентрическая гипертрофия	10 (6,7 %)	67 (45,9 %)	< 0,01

Представленные данные о структурно-геометрическом состоянии ОСА у пациентов с вирусными ЦП свидетельствуют о том, что структурная перестройка формируется преимущественно с развитием её концентрической гипертрофии (в

45,9 % случаев), тогда как в группе лиц с ХГ, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, преобладает эксцентрическое ремоделирование (в 51,4 % случаев). Следует отметить, что у пациентов с вирусными циррозами печени достоверно чаще встречается концентрическое ремоделирование ОСА по сравнению с больными хроническими вирусными гепатитами (в 17,8 % случаев и в 10,1 % случаев соответственно; $p < 0,05$) (рисунок 23, 24).

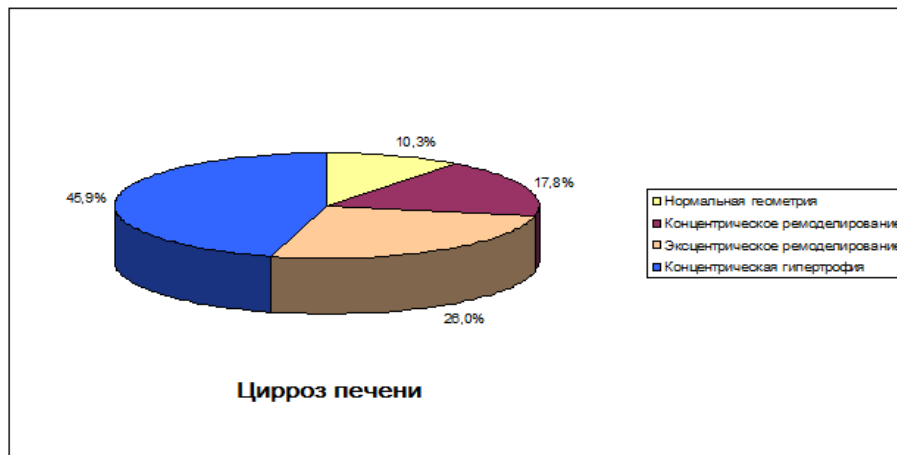


Рисунок 23 — Типы структурно-геометрической перестройки ОСА у пациентов с вирусными циррозами печени



Рисунок 24 — Типы структурно-геометрической перестройки ОСА у пациентов с хроническими вирусными гепатитами

По мнению ряда авторов, при формировании концентрической гипертрофии ОСА происходит утолщение КИМ за счёт утолщения эндотелия, усиление

миграции фибробластов и гладкомышечных клеток в среднюю оболочку сосуда, а также перестройка клеточных элементов и экстрацеллюлярного матрикса сосудистой стенки вследствие изменённой функциональной активности матриксных металлопротеиназ [47; 513; 558]. При эксцентрическом ремоделировании сосудистой стенки выявляют дегенеративные изменения медиа с повышением в ней уровня коллагена, фиброэластическое утолщение интимы, фрагментацию эластической мембраны с вторичным фиброзом и изменения экстрацеллюлярного матрикса [513].

При сканировании внутренних сонных артерий выявлено статистически значимое увеличение их диаметра в сравнении с контролем как у пациентов с хроническими вирусными гепатитами, так и при вирусных ЦП (таблица 21).

Так, значения показателя диаметра ВСА увеличились с $4,83 \pm 0,62$ мм в контрольной группе до $6,55 \pm 0,50$ мм у пациентов с ХВГ, $p = 0,032$; и до $7,66 \pm 0,25$ мм при ВЦП соответственно, $p < 0,001$. При этом значения диаметра ВСА оказались достоверно больше в группе пациентов с вирусными ЦП по сравнению с группой больных ХВГ ($7,66 \pm 0,25$ мм и $6,55 \pm 0,50$ мм соответственно; $p = 0,048$).

Наблюдаемая дилатация внутренних сонных артерий у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии сопровождалась достоверным снижением скоростных показателей кровотока в сравнении с контролем. Усреднённая по времени средняя скорость кровотока в ВСА при ХВГ уменьшилась до $23,28 \pm 1,36$ см/с против $30,45 \pm 2,63$ см/с в группе контроля; $p = 0,016$. ТАМХ в ВСА у пациентов с ВЦП составила $19,23 \pm 1,47$ см/с против $30,45 \pm 2,63$ см/с в контрольной группе; $p < 0,001$.

Следует отметить, что показатель ТАМХ в ВСА у лиц с ВЦП был статистически значимо меньше по сравнению с больными хроническими вирусными гепатитами ($19,23 \pm 1,47$ см/с и $23,28 \pm 1,36$ см/с соответственно; $p = 0,044$).

Таблица 21 — 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
	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
BCA	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
ПА	Диаметр, мм	3,39±0,25	3,45±0,62	3,99±0,16	P=0,928	P=0,045	P=0,399
	Vmax, см/с	43,64±6,23	44,52±6,38	45,27±5,49	P=0,921	P=0,844	P=0,929
	Vmin, см/с	16,12±1,19	19,87±1,47	20,96±2,10	P=0,049	P=0,046	P=0,671
	TAMX, см/с	27,03±1,02	29,99±1,04	31,89±2,13	P=0,043	P=0,041	P=0,423
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

В группе пациентов с ХГ, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией (таблица 22), отмечено достоверное повышение в сравнении с контролем индекса резистентности в ВСА ($0,72 \pm 0,02$ усл. ед. и $0,64 \pm 0,03$ усл. ед. соответственно; $p = 0,028$). При ХВГ зарегистрировано статистически значимое увеличение индекса Гослинга в ВСА по отношению к контролю ($1,04 \pm 0,04$ усл. ед. у пациентов с ХВГ против $0,91 \pm 0,05$ усл. ед. в контрольной группе; $p = 0,044$). В группе больных вирусными циррозами печени выявлен статистически значимый рост индекса резистентности в ВСА в отличие от группы контроля ($0,79 \pm 0,02$ усл. ед.

и $0,64 \pm 0,03$ усл. ед. соответственно; $p < 0,001$), при этом у пациентов с ВЦП индекс Пурсело в ВСА оказался достоверно выше по сравнению с группой лиц с хроническими вирусными гепатитами ($0,79 \pm 0,02$ усл. ед. и $0,72 \pm 0,02$ усл. ед. соответственно; $p = 0,014$).

Таблица 22 — Показатели значений индексов резистентности и пульсации 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	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	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	PI (усл. ед.)	0,80±0,06	0,79±0,05	0,97±0,06	P=0,898	P=0,046	P=0,022
	RI (усл. ед.)	0,54±0,08	0,53±0,07	0,55±0,09	P=0,925	P=0,934	P=0,86
СМА	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

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени 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 выраженные при ВЦП, что способствует формированию церебральной ангиопатии, приводящей, в том числе, к снижению реактивности мелких пенетрирующих сосудов и, как следствие, ограничению миогенного контура ауторегуляции. Об этом свидетельствуют выявленные у пациентов с вирусными циррозами печени 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 ТАМХ по внутренней сонной артерии и её диаметром ($r = -0,40$; $p < 0,05$).

Известно, что артерии вертебро-базиллярного бассейна в условиях сниженного кровотока по каротидному бассейну могут функционировать в качестве шунта, обеспечивающего сохранение регионарного кровотока головного мозга на достаточном уровне.

Как видно из таблиц 21 и 22, у пациентов с ХВГ имел место рост значений ТАМХ по ПА ($29,99 \pm 1,04$ см/с против $27,03 \pm 1,02$ см/с в группе контроля соответственно; $p = 0,043$) на фоне не отличимых от контроля параметров пульсационного индекса ($0,79 \pm 0,05$ усл. ед. против $0,80 \pm 0,06$ усл. ед. в контроле соответственно; $p = 0,898$), что свидетельствует о сохранённом резерве регуляции в вертебро-базиллярном бассейне на экстракраниальном уровне. Тогда как в группе больных вирусными ЦП наблюдаемая дилатация ПА ($3,99 \pm 0,16$ мм против $3,39 \pm 0,25$ мм в группе контроля соответственно; $p = 0,045$) в сочетании с ростом ТАМХ ($31,89 \pm 2,13$ см/с против $27,03 \pm 1,02$ см/с в группе контроля соответственно; $p = 0,041$) и пульсационного индекса ($0,97 \pm 0,06$ усл. ед. против $0,80 \pm 0,06$ усл. ед. в контроле соответственно; $p = 0,046$) 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.

Статистически значимые различия в сравниваемых группах были выявлены и в отношении скоростных показателей кровотока по средней мозговой артерии, составляющей второй структурно-функциональный уровень сосудистой системы головного мозга. У пациентов с хроническими гепатитами и ЦП вирусной этиологии имело место достоверное снижение усреднённой по времени средней скорости кровотока по СМА в сравнении с контролем (от $49,87 \pm 1,18$ см/с в контрольной группе до $45,21 \pm 2,02$ см/с при ХВГ, $p = 0,047$; и до $40,15 \pm 1,52$ см/с у больных ВЦП, $p < 0,001$). Показатели максимальной, минимальной скоростей кровотока по СМА в исследуемых клинических группах также оказались

статистически значимо меньше, чем в контроле. Следует отметить, что в группе больных вирусными ЦП наблюдалось более выраженное снижение скоростных параметров кровотока по СМА в сравнении с пациентами с HBV, HCV-ассоциированными ХГ. Так, показатель ТАМХ в СМА при ВЦП был достоверно ниже в отличие от группы лиц с ХВГ ($40,15 \pm 1,52$ см/с и $45,21 \pm 2,02$ см/с соответственно; $p = 0,046$). В условиях снижения скоростных показателей кровотока при сохранении нормальной ауторегуляции сосудов головного мозга мелкие резистивные сосуды должны реагировать вазоконстрикцией и, следовательно, повышением резистивных и пульсационных индексов [132]. Действительно, в ответ на снижение внутримозгового кровотока у пациентов с ХВГ происходило увеличение соответствующих индексов, что являлось адекватной реакцией, необходимой для поддержания нормальной перфузии тканей головного мозга. Так, пульсационный индекс и индекс Пурсело по СМА в группе больных ХВГ оказались статистически значимо выше по сравнению с контролем ($0,82 \pm 0,03$ усл. ед. и $0,72 \pm 0,04$ усл. ед. соответственно; $p = 0,047$) и ($0,66 \pm 0,02$ усл. ед. и $0,58 \pm 0,03$ усл. ед. соответственно; $p = 0,028$). В то же время в группе пациентов с ЦП вирусной этиологии мы обнаружили парадоксальную реакцию: при низких скоростных показателях кровотока по СМА наблюдалось достоверное снижение пульсационного индекса и индекса резистентности в сравнении с контролем ($0,59 \pm 0,05$ усл. ед. и $0,72 \pm 0,04$ усл. ед. соответственно; $p = 0,044$) и ($0,44 \pm 0,05$ усл. ед. и $0,58 \pm 0,03$ усл. ед. соответственно; $p = 0,017$).

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что у пациентов с хроническими вирусными гепатитами церебральный кровоток интракраниального отдела каротидного бассейна носит сохранённый регуляторный диапазон, тогда как у больных вирусными ЦП регистрируется нарушение миогенной ауторегуляции средней мозговой артерии. Подтверждением нарушения механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения при HBV, HCV-ассоциированных циррозах печени могут служить и выявленные нами в группе ВЦП значимая положительная корреляционная связь между индексом

резистентности СМА и ТАМХ по СМА ($r = 0,50$; $p < 0,05$), а также между пульсационным индексом СМА и ТАМХ по СМА ($r = 0,47$; $p < 0,05$).

Таким образом, в настоящем исследовании установлено, что у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени 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. На интракраниальном уровне, в бассейне СМА, у пациентов с хроническими вирусными гепатитами регистрировались компенсаторные реакции, направленные на поддержание адекватной церебральной перфузии, что свидетельствует о более широком диапазоне ауторегуляции средней мозговой артерии и имеющемся ремоделировании, носящем адаптивный характер. В то же время у пациентов с вирусными циррозами печени на интракраниальном уровне, в бассейне СМА, установлено 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 HBV, HCV-ассоциированными ЦП. Можно полагать, что дальнейшее прогрессирование вирусного цирроза печени может приводить к значительному ограничению артериального кровотока и церебральной гемодинамики, развитию и прогрессированию хронической сосудистой недостаточности головного мозга у изучаемой категории пациентов.

Для объективизации мозгового кровотока, помимо оценки морфофункционального состояния магистральных артерий, большое значение имеет определение цереброваскулярной реактивности как основного показателя резервов ауторегуляции мозговой гемодинамики. Доказано, что снижение цереброваскулярной реактивности служит наиболее точным прогностическим

критерием риска нарушений мозгового кровообращения [107]. Реактивность сосудов головного мозга изучали методом транскраниальной доплерографии на фоне сублингвального приёма 0,25 мг нитроглицерина (НТГ). У здоровых лиц приём нитроглицерина вызывает дилатацию основного ствола средней мозговой артерии, приводит к снижению пиковой систолической скорости кровотока по СМА в среднем на 15-20 % [14].

По данным таблицы 23, у пациентов с хроническими гепатитами, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, наблюдалось снижение ИЦР на 22,4 % и статистически значимое увеличение индекса резистентности по сравнению с контролем. В группе больных хроническими вирусными гепатитами выявлено снижение индекса резистентности при проведении пробы с нитроглицерином на 13,6 %, тогда как в контрольной группе отмечено снижение данного показателя на 10,3 %. Это подтверждает факт ремоделирования сосудов головного мозга с активацией компенсаторных механизмов у пациентов с ХГ вирусной этиологии.

Таблица 23 — Показатели индекса реактивности средней мозговой артерии у пациентов с 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
V _{max} исх., см/с	77,98±2,10	70,15±3,32	69,24±3,57	P=0,048	P=0,036	P=0,851
V _{max} после приёма НТГ, см/с	67,22±1,27	63,72±1,20	59,06±1,38	P=0,046	p<0,001	P=0,011
RI исх., усл. ед.	0,58±0,03	0,66±0,02	0,44±0,05	P=0,028	P=0,017	p<0,001
RI после приёма НТГ, усл. ед.	0,52±0,02	0,57±0,015	0,53±0,04	P=0,047	P=0,823	P=0,349
ИЦР, усл. ед.	1,16±0,07	0,90±0,07	0,87±0,05	P=0,009	p<0,001	P=0,728

В группе пациентов с вирусными ЦП обнаружено снижение, по сравнению с контролем, ИЦР на 25 % и увеличение индекса резистентности в тесте с нитроглицерином на 18,2 %, что указывает на истощение цереброваскулярного резерва и срыв 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, а также, вероятно, к изменениям ёмкости капиллярного русла вследствие уменьшения плотности артериол или капилляров данного сосудистого русла [132].

Необходимо подчеркнуть, что цереброваскулярная реактивность является динамической величиной, на которую оказывают влияние не только изменения артериальной гемоциркуляции, но и внутричерепное давление, состояние венозного оттока. На следующем этапе исследования был проведён анализ таких показателей, как церебральное перфузионное давление (ЦПД), внутричерепное давление, а также индекс церебрального кровотока (таблица 24).

Таблица 24 — 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

Как видно из представленных в таблице 24 данных, у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии установлено значимое снижение в сравнении с контролем церебрального перфузионного давления (от 83,72 ± 3,10 мм рт. ст. в контрольной группе до 76,04 ± 2,15 мм рт. ст. в группе ХВГ, p=0,043; и до 70,10 ± 2,03 мм рт. ст. при ВЦП, p < 0,001). При этом в группе лиц с вирусными ЦП показатель ЦПД оказался достоверно ниже по сравнению с больными хроническими вирусными гепатитами (70,10 ± 2,03 мм рт. ст. и 76,04 ± 2,15 мм рт. ст. соответственно;

$p=0,046$). Показатель внутричерепного давления увеличился с $0,59 \pm 0,01$ мм рт. ст. в группе контроля до $0,64 \pm 0,02$ мм рт. ст. у больных ХВГ, $p = 0,026$; и до $0,70 \pm 0,02$ мм рт. ст. при ВЦП, $p < 0,001$. При хронических вирусных заболеваниях печени повышение внутричерепного давления способствует ухудшению церебральной перфузии.

Обобщающим показателем при оценке мозговой гемодинамики является индекс церебрального кровотока, который должен оставаться стабильным для обеспечения адекватной церебральной перфузии. Установлено, что этот показатель был достоверно ниже, чем в группе контроля, как у пациентов с ХВГ ($52,41 \pm 2,32$ усл. ед. и $46,20 \pm 2,07$ усл. ед. соответственно; $p = 0,047$), так и при вирусных циррозах печени ($52,41 \pm 2,32$ усл. ед. и $41,21 \pm 1,40$ усл. ед. соответственно; $p < 0,001$). При этом более выраженное снижение индекса церебрального кровотока наблюдалось у лиц с вирусными ЦП в отличие от больных ХВГ ($41,21 \pm 1,40$ усл. ед. и $46,20 \pm 2,07$ усл. ед. соответственно; $p=0,047$). Выявленные изменения указывают на напряжение механизмов церебральной ауторегуляции, существенное ограничение гемодинамического резерва с сужением «коридора» допустимых изменений церебральной перфузии.

Для изучения реактивности вен Розенталя (ВР) выполняли пробу с сублингвальным введением $0,25$ мг нитроглицерина (НТГ). Динамическая оценка показателей кровотока осуществлялась на первой и пятой минутах после введения препарата [14].

При проведении пробы с нитроглицерином у пациентов контрольной группы выявлен достоверный рост значений линейной скорости кровотока по венам Розенталя с $12,02 \pm 0,93$ см/с в первую минуту пробы до $14,98 \pm 1,03$ см/с к пятой минуте ($p = 0,035$) и повышение индекса резистентности (с $0,48 \pm 0,02$ усл. ед. до $0,54 \pm 0,02$ усл. ед. соответственно; $p = 0,036$), что, по-видимому, направлено на предупреждение венозной гиперемии и достигается ускорением венозного кровотока [174]. В группе пациентов с ХГ вирусной этиологии, напротив, отмечено статистически значимое снижение как линейной скорости кровотока по венам Розенталя с $13,67 \pm 1,26$ см/с в первую минуту пробы до $9,68$

$\pm 0,97$ см/с к концу 5-й минуты ($p = 0,013$), так и уменьшение индекса резистентности (с $0,42 \pm 0,03$ усл. ед. до $0,33 \pm 0,03$ усл. ед. соответственно; $p = 0,035$), что свидетельствует о неадекватном функционировании миогенного механизма ауторегуляции. У пациентов с вирусными ЦП наблюдалось лишь достоверное снижение линейной скорости кровотока с $14,73 \pm 1,97$ см/с в первую минуту до $8,86 \pm 1,16$ см/с к 5-й минуте ($p = 0,011$) при практически неизменных значениях индекса резистентности на 1-й и 5-й минутах пробы ($0,44 \pm 0,06$ усл. ед. и $0,45 \pm 0,05$ усл. ед. соответственно; $p = 0,898$). Полученные результаты исследования подтверждают снижение цереброваскулярного резерва.

Таким образом, выявленные изменения параметров мозгового кровотока указывают на имеющуюся у больных хроническими вирусными заболеваниями печени церебральную микроангиопатию и артериопатию, в основе которых лежит развитие атеросклероза магистральных артерий и мелких пенетрирующих артерий и артериол. У больных хроническими вирусными гепатитами наблюдалось ремоделирование сосудистой стенки магистральных церебральных артерий, которое носит адаптивный характер и обеспечивает адекватные регуляторные реакции. При циррозах печени, ассоциированных с HBV, HCV-инфекцией, наблюдается снижение кровоснабжения головного мозга и истощение функционального сосудистого резерва.

Работами ряда исследователей доказано, что в патогенезе печёночной энцефалопатии, наряду с поражением артерий различного калибра, большое значение имеет нарушение венозного компонента церебральной гемодинамики [117; 154]. Организация венозного оттока от мозга во многом зависит от функциональных факторов: остаточного давления в капиллярах, давления в магистральных венах и правом предсердии, гравитационно-гидродинамических механизмов, интракраниального давления в окружающих венозное русло тканях [13]. Исследования показали, что сосудистое русло мозга реагирует на повреждение как единое целое, хотя реакция его звеньев (уровней) различна, поэтому оценку церебральной венозной гемодинамики необходимо проводить одновременно с артериальной [284]. Особенности венозной гемоциркуляции

способны оказывать влияние на состояние функционального цереброваскулярного резерва. Известно, что длительно существующая венозная дисциркуляция лежит в основе развития характерных клинических симптомов, приводящих к снижению работоспособности и ухудшению качества жизни пациентов [13].

В связи с этим на следующем этапе нашего исследования проведена интегрированная оценка венозного русла у пациентов клинических групп и в группе контроля. Для изучения венозного оттока по глубоким венам мозга, составившим четвёртый структурно-функциональный уровень мозговых сосудов, была проведена транскраниальная ультразвуковая доплерография базальной вены Розенталя и прямого синуса.

Как следует из таблиц 25 и 26, в группе пациентов с ХГ вирусной этиологии показатели усреднённой по времени средней скорости кровотока по базальной вене Розенталя и прямому синусу оказались статистически значимо выше в сравнении с контролем. Так, усреднённая по времени средняя скорость кровотока в вене Розенталя при ХВГ составила $9,98 \pm 1,03$ см/с против $7,05 \pm 1,02$ см/с в группе контроля ($p = 0,045$). Показатель ТАМХ в прямом синусе увеличился от $10,13 \pm 2,04$ см/с в контрольной группе до $15,98 \pm 2,10$ см/с у пациентов с ХВГ ($p = 0,047$). Значения пульсационного индекса интракраниальных венозных структур у пациентов с ХГ, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, напротив, были достоверно ниже в сравнении с контролем (PI вены Розенталя при ХВГ составил $0,40 \pm 0,02$ усл. ед. против $0,48 \pm 0,03$ усл. ед. в контроле, $p=0,028$; PI прямого синуса у лиц с ХВГ — $0,35 \pm 0,04$ усл. ед. против $0,45 \pm 0,03$ усл. ед. в контрольной группе, $p = 0,047$).

Полученные данные свидетельствуют о затруднении венозного оттока, возможно, — усилении коллатерального венозного оттока через глубокие вены мозга и повышении внутричерепного давления, приводящего к компрессии мостиковых вен, в результате чего нарушается венозный отток с поверхности мозга в верхний сагиттальный и поперечный синусы, а также ухудшается церебральная перфузия [102].

Таблица 25 — Показатели кровотока по вене Розенталя у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

Параметр	Группа контроля n=60 (1)	ХВГ n=148 (2)	ВЦП n=146 (3)	Р 1-2	Р 1-3	Р 2-3
Vmax, см/с	16,25±3,64	16,15±4,85	16,03±6,92	p=0,987	p=0,978	p=0,989
Vmin, см/с	12,32±1,31	15,96±1,27	12,36±3,15	p=0,047	p=0,99	p=0,29
ТАМХ, см/с	7,05±1,02	9,98±1,03	8,25±2,23	p=0,045	p=0,625	p=0,482
PI, усл. ед.	0,48±0,03	0,40±0,02	0,39±0,03	p=0,028	p=0,035	p=0,782

В группе пациентов с циррозами печени вирусной этиологии значения усреднённой по времени средней скорости кровотока по интракраниальным венозным структурам не отличались от контрольных на фоне статистически значимого снижения пульсационного индекса (до $0,39 \pm 0,03$ усл. ед. в вене Розенталя против $0,48 \pm 0,03$ усл. ед. в контроле, $p = 0,035$; и до $0,34 \pm 0,04$ усл. ед. в прямом синусе против $0,45 \pm 0,03$ усл. ед. в контрольной группе, $p = 0,029$). Это свидетельствует о формировании интракраниально-гемодинамического варианта венозной дистонии, недостаточности механизмов компенсации затруднённого венозного оттока и нарастании внутричерепной гипертензии [13].

Таблица 26 — Показатели кровотока по прямому синусу у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

Показатель	Группа контроля n=60 (1)	ХВГ n=148 (2)	ВЦП n=146 (3)	Р 1-2	Р 1-3	Р 2-3
Vmax, см/с	18,26±3,24	26,79±2,32	19,53±4,12	p=0,034	p=0,809	p=0,126
Vmin, см/с	14,35±1,65	19,78±2,12	16,68±5,73	p=0,045	p=0,696	p=0,612
ТАМХ, см/с	10,13±2,04	15,98±2,10	12,09±5,27	p=0,047	p=0,729	p=0,493
PI, усл. ед.	0,45±0,03	0,35±0,04	0,34±0,04	p=0,047	p=0,029	p=0,86

Вероятно, при хронических вирусных гепатитах ухудшение венозного оттока выполняет компенсаторную функцию за счёт увеличения времени нахождения крови в микроциркуляторном русле и улучшения экстракции кислорода из крови. У пациентов с HBV, HCV-ассоциированными ЦП данный

механизм утрачивает свою компенсаторную функцию. В основе венозной дистонии могут быть нарушения центральных регуляторных механизмов сосудистого тонуса, приводящие к функциональным расстройствам венозной гемодинамики. По мнению ряда исследователей, при длительном существовании венозной дистонии существенно изменяется мозговой метаболизм, нарастают явления циркуляторной гипоксии, которые приводят к дальнейшей аугментации венозного застоя и повышению внутричерепного давления [132; 246].

С другой стороны, физиологическим ответом на возрастание венозного давления является спазм и закрытие прекапиллярных сфинктеров с целью депрессии капиллярной фильтрации и профилактики отёка мозга. Сужение начинается с прекапиллярных артериол и ретроградно распространяется на более крупные артерии [269]. Можно предположить, что продолжительная венозная дисгемия способна потенцировать ремоделирование сосудов артериального русла головного мозга и нарушение резервов цереброваскулярной реактивности.

При исследовании состояния пятого структурно-функционального уровня сосудистой системы головного мозга оценивали гемодинамику по внутренним яремным и позвоночным венам у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии (таблицы 27, 28).

Как видно из представленных в таблице 27 и на рисунке 25 данных, у пациентов с ЦП, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, регистрировалось статистически значимое снижение максимальной скорости кровотока по ВЯВ как в сравнении с группой контроля ($20,17 \pm 1,53$ см/с и $28,99 \pm 2,02$ см/с соответственно; $p < 0,001$), так и с группой пациентов с хроническими вирусными гепатитами ($20,17 \pm 1,53$ см/с и $24,36 \pm 1,10$ см/с соответственно; $p = 0,027$). Индекс резистентности ВЯВ при ВЦП оказался достоверно выше в сравнении с контрольной группой ($0,82 \pm 0,02$ усл. ед. и $0,69 \pm 0,06$ усл. ед. соответственно; $p = 0,041$), а также с больными ХГ вирусной этиологии ($0,82 \pm 0,02$ усл. ед. и $0,70 \pm 0,04$ усл. ед. соответственно; $p = 0,008$).

В группе больных вирусными циррозами печени наблюдалось статистически значимое снижение усреднённой по времени средней скорости кровотока по внутренним ярым венам в сравнении с контрольной группой. Так, при ВЦП отмечено уменьшение ТАМХ по ВЯВ до $10,02 \pm 1,10$ см/с против $15,98 \pm 1,03$ см/с в контрольной группе ($p < 0,001$).

Таблица 27 — Показатели гемодинамики по внутренним ярым венам у пациентов с 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
Диаметр, мм	9,62±1,32	9,65±1,78	9,72±1,49	p=0,989	p=0,959	p=0,976
Vmax, см/с	28,99±2,02	24,36±1,10	20,17±1,53	p=0,045	p<0,001	p=0,027
Vmin, см/с	9,98±1,04	8,46±1,37	7,06±1,02	p=0,378	p=0,046	p=0,413
ТАМХ, см/с	15,98±1,03	13,04±1,05	10,02±1,10	p=0,047	p<0,001	p=0,048
ОСК, мл/мин.	164,45±19,12	172,27±18,62	178,72±16,21	p=0,769	p=0,569	p=0,794
RI, усл.ед.	0,69±0,06	0,70±0,04	0,82±0,02	p=0,875	p=0,041	p=0,008

При этом усреднённая по времени средняя скорость кровотока в ВЯВ у пациентов с ВЦП оказалась статистически значимо ниже, чем у больных ХГ вирусной этиологии ($10,02 \pm 1,10$ см/с и $13,04 \pm 1,05$ см/с соответственно; $p=0,048$) (рисунок 25). Полученные данные свидетельствуют не только о достаточно частом формировании недостаточности клапанного аппарата вен и снижении их тонуса, но и о венозном застое, а также развитии ангиопатии артерио-венозного типа при вирусных ЦП.

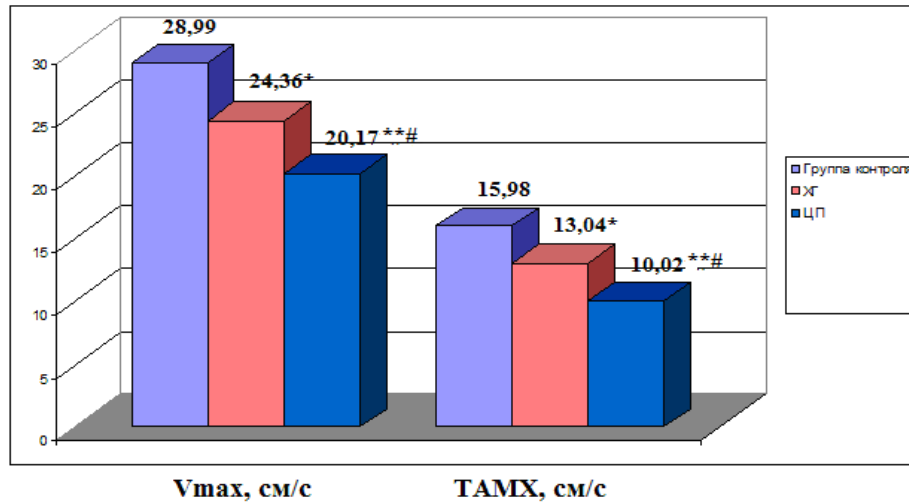


Рисунок 25 — Показатели максимальной и усреднённой по времени средней скорости кровотока по внутренним яремным венам в группах пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии (* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ — статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля; # $p < 0,05$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ХВГ и ВЦП)

Вполне закономерными явились изменения кровотока по позвоночным венам в исследуемых группах. Между позвоночными венами и системами наружных и внутренних яремных вен, венозными пазухами основания черепа имеется широкое анастомозирование, в связи с чем ПВ, являясь дополнительным путём оттока от мозга, рассматриваются в качестве разгружающей помпы [102].

В результате проведённого исследования установлено, что при ЦП вирусной этиологии наблюдалось достоверное повышение объёмной скорости кровотока по ПВ как в сравнении с контрольной группой ($15,98 \pm 1,13$ мл / мин и $6,48 \pm 2,12$ мл / мин соответственно; $p < 0,001$), так и с группой пациентов с ХГ, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией ($15,98 \pm 1,13$ мл / мин и $12,47 \pm 1,36$ мл / мин соответственно; $p=0,048$) (рисунок 26). Усреднённая по времени средняя скорость кровотока в ПВ у пациентов с вирусными ЦП оказалась статистически значимо ниже, чем в группе контроля ($11,04 \pm 1,03$ см/с и $13,97 \pm 1,02$ см/с соответственно; $p=0,045$) (таблица 28).

Таблица 28 — Показатели гемодинамики по позвоночным венам у пациентов с 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
Диаметр, мм	1,50±0,13	1,57±0,47	1,89±0,14	p=0,886	p=0,043	p=0,515
Vmax, см/с	22,84±1,22	20,29±1,42	19,15±1,17	p=0,175	p=0,03	p=0,536
Vmin, см/с	7,80±1,13	7,34±1,48	7,12±1,35	p=0,805	p=0,699	p=0,913
TAMX, см/с	13,97±1,02	12,72±2,61	11,04±1,03	p=0,656	p=0,045	p=0,549
ОСК, мл/мин.	6,48±2,12	12,47±1,36	15,98±1,13	p=0,018	p < 0,001	p=0,048
RI, усл. ед.	0,58±0,07	0,60±0,07	0,59±0,06	p=0,840	p=0,914	p=0,914

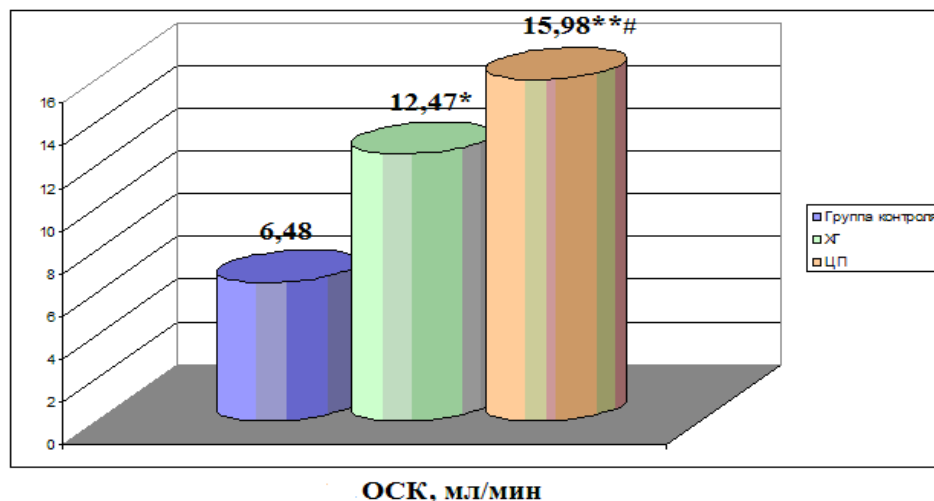


Рисунок 26 — Показатели объёмной скорости кровотока по позвоночным венам у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии (*p < 0,05; **p < 0,001 — статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля; #p < 0,05 — статистическая значимость различий между группами пациентов с ХВГ и ВЦП)

При проведении ортостатической пробы у пациентов с ХГ вирусной этиологии не выявлено различий в значениях индекса фазности венозного спектра в сравнении с контролем ($0,67 \pm 0,08$ усл. ед. и $0,69 \pm 0,07$ усл. ед. соответственно; $p = 0,851$), тогда как у больных вирусными ЦП в горизонтальном положении

величина индекса фазности спектра была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ($0,50 \pm 0,06$ усл. ед. и $0,69 \pm 0,07$ усл.ед. соответственно; $p = 0,041$). Подобную сглаженность спектра в горизонтальном положении у пациентов с ЦП, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, можно расценить как признак венозной дисциркуляции, свидетельствующий о замедлении венозного оттока по вертебральным путям.

У больных хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии имеются признаки нарушения венозного кровообращения и наличия интракраниального венозного застоя, что проявляется повышением скоростных параметров кровотока по вене Розенталя и прямому синусу и снижением скоростных показателей кровотока по внутренним яремным венам. Вероятно, причиной развития внутричерепной венозной дисциркуляции у пациентов с хроническими вирусными поражениями печени является гипертонус вен и нарушение их функциональных возможностей.

Таким образом, при хронических вирусных заболеваниях печени наблюдается целый комплекс изменений церебрального кровообращения, который может привести к явлениям как абсолютной, так и относительной церебральной недостаточности. Выявленные изменения параметров кровотока на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы головного мозга указывают на существующую у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии церебральную микроангиопатию и артериопатию, в основе которых лежит развитие артериосклероза магистральных артерий и мелких пенетрирующих артерий и артериол. Поражение мелких пенетрирующих сосудов мозга, приводящее к поражению белого вещества, характеризуется не только их стенозом, но и ареактивностью, в основе которой может лежать дисфункция эндотелия [481]. Это приводит к нарушению ауторегуляции мозгового кровообращения, обеднению гемодинамического резерва и сужению «коридора» допустимых изменений перфузии. В результате эндотелиальной дисфункции и развития артериосклероза мелкие сосуды утрачивают способность к расширению,

происходит функциональное разобщение основных элементов нейроваскулярных единиц, становится невозможным перераспределение перфузии в пользу активно работающих отделов мозга [127; 320]. Это, в свою очередь, приводит к их функциональной инактивации, а затем и к выраженным нарушениям мозгового кровотока, уменьшению цереброваскулярного резерва и развитию венозной мозговой дисциркуляции [543].

Максимальная выраженность и наименьшая возможность обратимости этих нарушений наблюдаются при циррозах печени, ассоциированных с HBV, HCV-инфекцией. Данная категория больных характеризуется исходным снижением кровоснабжения головного мозга, истощением функционального сосудистого резерва и развитием внутрисерпной венозной дисциркуляции.

В результате проведения корреляционного анализа установлено, что у больных вирусными ЦП определялись статистически значимые положительные связи между диаметром воротной вены и показателем индекса жёсткости ОСА ($r = 0,45$; $p < 0,05$), диаметром селезёночной вены и ИЖ ОСА ($r = 0,42$; $p < 0,05$), а также обратная взаимосвязь между параметром усреднённой по времени средней скорости кровотока в воротной вене и ИЖ ОСА ($r = -0,44$; $p < 0,05$) (рисунок 27). Кроме того, у пациентов с ЦП вирусной этиологии установлена положительная корреляционная связь между диаметром воротной вены и показателем толщины комплекса интима-медиа ОСА ($r = 0,40$; $p < 0,05$).

Представленные данные указывают, по нашему мнению, на патофизиологическую взаимосвязь между ремоделированием гепатопортального кровотока и формированием эксцентрическо-концентрического ремоделирования магистральных артерий у пациентов с HBV, HCV-ассоциированными циррозами печени.

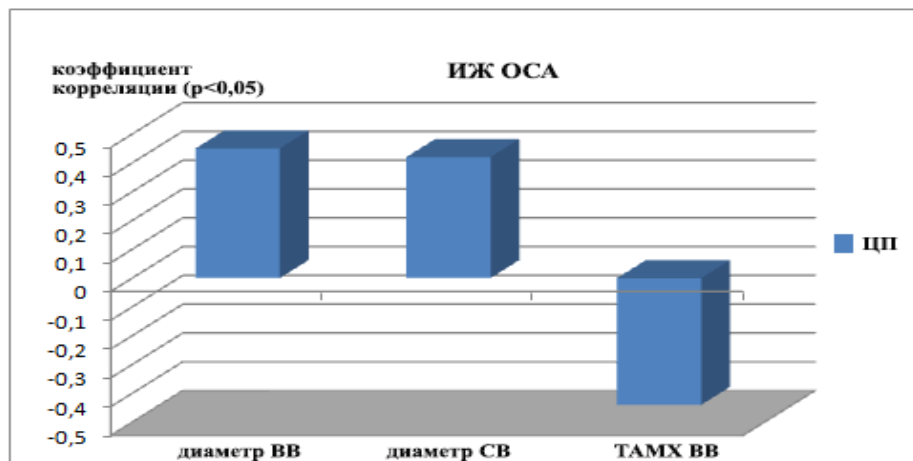


Рисунок 27 — Корреляционные связи между показателем индекса жёсткости ОСА и параметрами портальной гемодинамики в группе пациентов с циррозами печени вирусной этиологии

Необходимо отметить, что в группе пациентов с вирусными циррозами печени выявлена отрицательная корреляционная связь между показателями диаметра воротной вены и усреднённой по времени средней скорости кровотока в СМА ($r = -0,47$; $p < 0,05$), возможно, по мере увеличения диаметра воротной вены будет наблюдаться снижение величины ТАМХ в средней мозговой артерии.

Представленные на рисунке 28 данные корреляционного анализа подтверждают существование статистически значимых связей между значениями показателя ТАМХ в воротной вене и параметрами церебральной гемодинамики в группе пациентов с HBV, HCV-ассоциированными циррозами печени. Так, величина ТАМХ в воротной вене статистически значимо положительно коррелировала с индексом цереброваскулярной реактивности СМА. Снижение усреднённой по времени средней скорости кровотока в ВВ коррелировало со снижением индекса церебрального кровотока, являющегося обобщающим показателем при оценке мозговой гемодинамики. При циррозах печени, ассоциированных с HBV, HCV-инфекцией, 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 средней

мозговой артерии (рисунок 28). Проведённый корреляционный анализ показал, что у пациентов с вирусными циррозами печени нарушения портального кровотока сопровождались изменениями показателей церебральной гемодинамики.

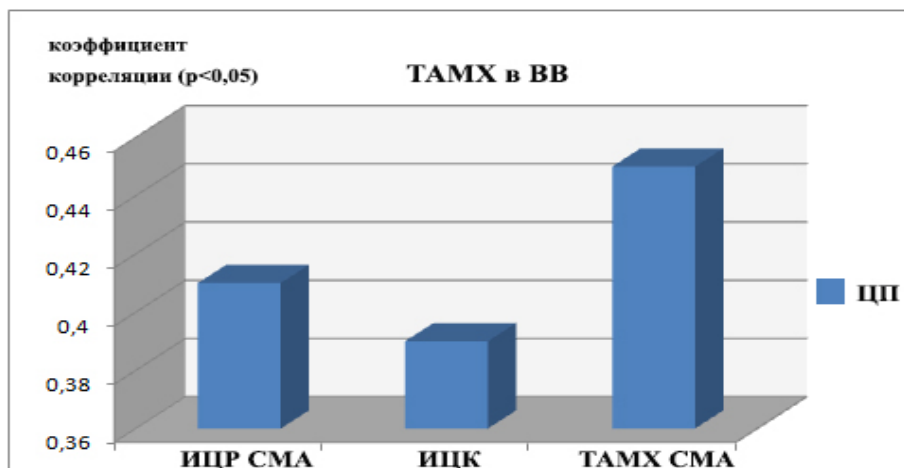


Рисунок 28 — Корреляционные связи между показателем усреднённой по времени средней скорости кровотока в воротной вене и параметрами церебральной гемодинамики в группе пациентов с HBV, HCV-ассоциированными циррозами печени

При проведении корреляционного анализа показателей церебральной гемодинамики и ЭхоКГ нами были выявлены определённые взаимосвязи в группе пациентов с циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией. 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 левого желудочка будет происходить снижение усреднённой по времени средней скорости кровотока в общей и внутренней сонных артериях.

На рисунке 29 представлены статистически значимые ($p < 0,05$) корреляционные связи между показателем систолической функции ЛЖ (ИСИР) и максимальной скоростью кровотока в СМА, а также ТАМХ в средней мозговой

артерии в группе пациентов с вирусными ЦП. Представленные на рисунке данные позволяют предположить, что по мере снижения систолической функции левого желудочка у больных HBV, HCV-ассоциированными ЦП будет происходить снижение максимальной и усреднённой по времени средней скорости кровотока в средней мозговой артерии. Увеличение показателя конечно-диастолического объёма, индексированного к поверхности тела, при вирусных циррозах печени коррелировало со снижением индекса цереброваскулярной реактивности СМА ($r = -0,35; p < 0,05$).

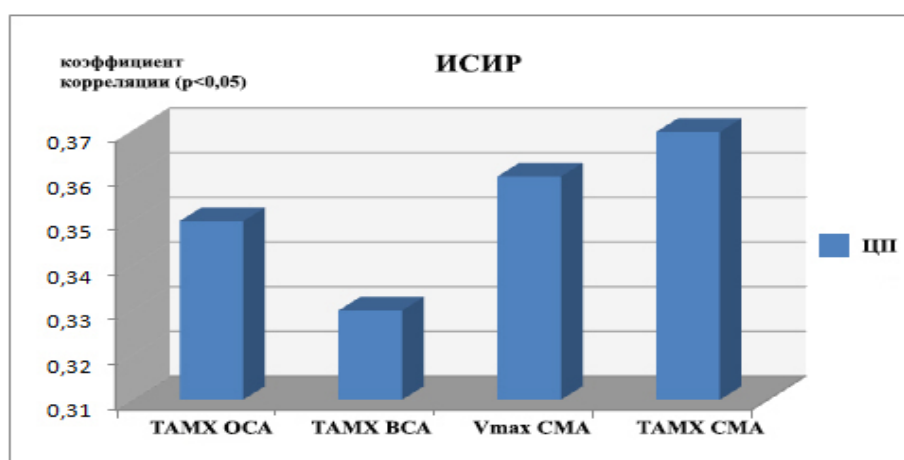


Рисунок 29 — Корреляционные связи между показателем ИСИР и параметрами церебральной гемодинамики в группе пациентов с циррозами печени вирусной этиологии

Таким образом, применение методологии системного подхода, основанного на инструментальных методах исследования церебральной гемодинамики, и выявленные взаимосвязи между портальным и церебральным кровотоком, а также ремоделированием левых камер сердца способствуют раскрытию закономерностей развития церебральных осложнений при ХДЗП вирусной этиологии и могут быть использованы в клинической практике для оптимизации этиопатогенетической терапии у пациентов с данной патологией.

Глава 6.**ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ
Т-ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПЕЧЕНИ.
КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ
ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА**

В отечественной и зарубежной литературе имеются публикации об участии цитокинов в патогенезе заболеваний внутренних органов, в частности, при заболеваниях печени и сердца [2; 25; 151; 161; 243; 255; 267; 386; 519; 556]. Важное место в развитии патологии сердца и печени отводится роли TNF- α [55; 58; 356; 446; 490; 556]. Предполагается, что провоспалительные цитокины играют роль в прогрессировании сердечной недостаточности, определяя интенсивность процессов ремоделирования миокарда и сосудов посредством регулирования уровня апоптоза [567]. Доказано, что TNF- α способствует повышению генерации свободных радикалов и является причиной интенсификации и усугубления процессов апоптоза эндотелия сосудов и инактивации оксида азота в эндотелии [118; 584]. Вероятнее всего эффекты TNF- α связаны с его способностью активировать синтез NO-синтазы, повышая тем самым содержание в тканях оксида азота [255; 355]. Увеличенное количество цитокининдуцированной формы NO может ухудшать функцию эндотелия, подавлять продукцию эндотелиального оксида азота и прямо угнетать сократительную функцию миокарда, оказывать прямое токсическое действие и отрицательное хронотропное действие на кардиомиоциты. Оксид азота активирует процессы фиброза, которые усиливают отрицательное инотропное действие NO на миокард, и вызывает геометрическое ремоделирование сердца [440; 552]. Рядом авторов установлена взаимосвязь дисфункции миокарда левого желудочка при циррозах печени вирусной этиологии с уровнями провоспалительных цитокинов сыворотки крови [33; 585]. Однако мнения исследователей носят противоречивый характер.

Цель следующего этапа нашего исследования состояла в оценке цитокинпродуцирующей функции Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов с ХГ и ЦП, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, и изучении корреляционных связей между уровнями цитокинов и структурно-функциональными показателями левых отделов сердца.

Оценка цитокинового профиля Т-лимфоцитов периферической крови при ХДЗП вирусной этиологии показала, что абсолютное содержание Т-лимфоцитов, синтезирующих TNF α , как спонтанно, так и в ответ на неспецифическую стимуляцию, достоверно повышено по отношению к показателям в контрольной группе (таблица 29).

Таблица 29 — Содержание TNF α -, IFN γ -, IL-2-, IL-4-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 α + спонт., 10 ⁹ /л	0,09±0,01	0,12±0,01	0,16±0,015	p=0,035	p _{1,3} <0,001 P _{2,3} =0,027
CD3+ / TNF α + стим., 10 ⁹ /л	0,84±0,08	1,02±0,04	1,11±0,02	p=0,045	P _{1,3} =0,001 P _{2,3} =0,045
CD3+ / IFN γ + спонт., 10 ⁹ /л	0,06±0,008	0,078±0,002	0,087±0,003	p=0,03	P _{1,3} =0,002 P _{2,3} =0,013
CD3+ / IFN γ + стим., 10 ⁹ /л	0,57±0,07	0,77±0,03	0,87±0,03	p=0,009	P _{1,3} =0,0001 P _{2,3} =0,019
CD3+ / IL2+ спонт., 10 ⁹ /л	0,05±0,007	0,07±0,006	0,09±0,008	p=0,031	P _{1,3} <0,001 P _{2,3} =0,046
CD3+ / IL2+ стим., 10 ⁹ /л	0,45±0,05	0,60±0,04	0,71±0,03	p=0,02	P _{1,3} <0,001 P _{2,3} =0,029
CD3+ / IL4+ спонт., 10 ⁹ /л	0,07±0,009	0,09±0,004	0,10±0,003	p=0,044	P _{1,3} =0,002 P _{2,3} =0,046
CD3+ / IL4+ стим., 10 ⁹ /л	0,09±0,010	0,113±0,003	0,125±0,005	p=0,029	P _{1,3} =0,002 P _{2,3} =0,04
CD3+IFN γ +(ст) / CD3+IL4+(ст)	6,81±1,02	9,48±0,82	11,96±0,90	p=0,043	P _{1,3} =0,0002 P _{2,3} =0,043

Так, в группах больных ХГ и ЦП, ассоциированных с HBV, HCV-инфекцией, отмечено достоверное увеличение уровня CD3+ / TNF α + (ст) лимфоцитов в сравнении с контролем: от $0,84 \pm 0,08 \cdot 10^9/\text{л}$ в контрольной группе до $1,02 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{л}$ при ХВГ, $p = 0,045$; и до $1,11 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ в группе ВЦП, $p = 0,001$. При этом содержание CD3+ / TNF α + (ст) лимфоцитов у пациентов с вирусными циррозами печени было статистически значимо выше, чем у больных ХВГ ($1,11 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ и $1,02 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,045$). Уровень CD3+ / TNF α + (сп) лимфоцитов при вирусных ЦП оказался достоверно выше как по сравнению с контролем ($0,16 \pm 0,015 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,09 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p < 0,001$), так и с группой пациентов с ХВГ ($0,16 \pm 0,015 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,12 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,027$). При хронических вирусных гепатитах также наблюдалось статистически значимое повышение показателя CD3+ / TNF α + (сп) в отличие от контрольной группы (до $0,12 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$ при ХВГ против $0,09 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$ в контроле; $p = 0,035$).

Следует отметить, что с повышением содержания CD3+ / TNF α + лимфоцитов в сыворотке крови больных хроническими вирусными заболеваниями печени ассоциированы нарастание биохимической активности, выраженность синдромов цитолиза и холестаза, тяжесть цирроза печени и внепечёночные осложнения [55; 110; 176; 298]. CD3+ / TNF α + влияет на метаболизм гепатоцитов, запускает и пролонгирует механизмы воспаления и эндотоксиновой агрессии, участвует в формировании неспецифического и специфического иммунного ответа на вирусы, регуляции жирового обмена в печени, процессах её регенерации, фиброза и цирроза [129; 397; 449]. Установлено, что высокий уровень CD3+ / TNF α + характеризуется иммунологическими реакциями, опосредованными IFN γ +, и, в конечном итоге, активацией Т-клеточного звена иммунитета, усилением активности натуральных киллеров [501]. По мнению ряда авторов, возникающее при хронических гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии нарушение продукции CD3+ / TNF α +, а также дисбаланс во взаимодействии цитокина и факторов, участвующих в регуляции его биологической активности, может лежать в основе механизмов

повреждения печени, оказывать влияние на течение и исход заболевания [30; 212; 299; 443]. Степень повышения содержания CD3+ / TNF α + в сыворотке крови при ХДЗП вирусной этиологии зависит от выраженности портальной гипертензии, гиперспленизма, печёночной энцефалопатии [128; 243].

Как видно из данных, представленных в таблице 29, при ВЦП отмечалось достоверное повышение уровня CD3+ / IL2+ (ст) лимфоцитов до $0,71 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ против $0,45 \pm 0,05 \cdot 10^9/\text{л}$ в контрольной группе; $p < 0,001$. При этом данный показатель у пациентов с ВЦП оказался статистически значимо выше, чем у больных ХВГ ($0,71 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,60 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,029$). У пациентов с ХГ вирусной этиологии зарегистрировано достоверное увеличение содержания CD3+ / IL2+ (ст) лимфоцитов в сравнении с контролем ($0,60 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,45 \pm 0,05 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,02$). Согласно полученным данным, в группах больных ХГ и ЦП вирусной этиологии наблюдалось достоверное повышение уровня CD3+ / IL2+ (сп) лимфоцитов в сравнении с контрольной группой (от $0,05 \pm 0,007 \cdot 10^9/\text{л}$ в контроле до $0,07 \pm 0,006 \cdot 10^9/\text{л}$ при ХВГ, $p = 0,031$; и до $0,09 \pm 0,008 \cdot 10^9/\text{л}$ у пациентов с ВЦП, $p < 0,001$). При этом показатель CD3+ / IL2+ (сп) у лиц с ВЦП был статистически значимо больше, чем в группе ХВГ ($0,09 \pm 0,008 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,07 \pm 0,006 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,046$).

Аналогичная картина наблюдалась в отношении содержания IFN γ -положительных Т-лимфоцитов: по сравнению с контрольной группой у пациентов с ХВГ и вирусными ЦП было отмечено увеличение их численности. Так, уровень CD3+ / IFN γ + (ст) лимфоцитов увеличился от $0,57 \pm 0,07 \cdot 10^9/\text{л}$ в контроле до $0,77 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ у больных ХВГ, $p = 0,009$; и до $0,87 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ при ВЦП, $p = 0,0001$. Абсолютные значения CD3+ / IFN γ + (сп) лимфоцитов возросли от $0,06 \pm 0,008 \cdot 10^9/\text{л}$ в группе контроля до $0,078 \pm 0,002 \cdot 10^9/\text{л}$ при ХВГ, $p = 0,03$; и до $0,087 \pm 0,003 \cdot 10^9/\text{л}$ у пациентов с ВЦП, $p = 0,002$. При этом в группе лиц с вирусными циррозами печени содержание CD3+ / IFN γ + (сп) и CD3+ / IFN γ + (ст) лимфоцитов оказалось статистически значимо больше, чем у больных ХВГ ($0,087 \pm 0,003 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,078 \pm 0,002 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,013$) и ($0,87 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,77 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,019$). Важно отметить, что увеличение

содержания CD3⁺ / IFN γ ⁺ лимфоцитов в периферической крови способствует поддержанию воспалительного процесса в печени, увеличению цитотоксической активности клеток, инфильтрирующих поражённые ткани [48; 100]. Провоспалительные цитокины усиливают процессы опсонизации, миграции лейкоцитов в очаг воспаления, адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов, регулируют хемотаксис лейкоцитов и процесс фагоцитоза макрофагами [100]. Согласно данным ряда исследователей, при циррозах печени вирусной этиологии наблюдается активация цитокинового каскада, отмечается повышение сывороточной концентрации TNF α , IL-2, IFN γ и IL-6 [21; 55; 81; 409; 506].

В результате исследования установлено, что у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии наблюдалось достоверное повышение содержания Т-лимфоцитов периферической крови как спонтанно, так и в ответ на неспецифическую стимуляцию синтезирующих IL-4 по отношению к показателям в контрольной группе. Так, спонтанная продукция Т-лимфоцитами CD3⁺ / IL4⁺ увеличилась от $0,07 \pm 0,009 \cdot 10^9/\text{л}$ в группе контроля до $0,09 \pm 0,004 \cdot 10^9/\text{л}$ у больных ХВГ, $p = 0,044$; и до $0,10 \pm 0,003 \cdot 10^9/\text{л}$ в группе лиц с ВЦП, $p = 0,002$. Уровень CD3⁺ / IL4⁺ (ст) лимфоцитов повысился от $0,09 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$ в группе контроля до $0,113 \pm 0,003 \cdot 10^9/\text{л}$ при ХВГ, $p = 0,029$; и до $0,125 \pm 0,005 \cdot 10^9/\text{л}$ у пациентов с ВЦП, $p = 0,002$. При этом абсолютные значения CD3⁺ / IL4⁺ (сп) и CD3⁺ / IL4⁺ (ст) лимфоцитов у пациентов с ВЦП были статистически значимо больше, чем при ХВГ ($0,10 \pm 0,003 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,09 \pm 0,004 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,046$) и ($0,125 \pm 0,005 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,113 \pm 0,003 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,04$) (таблица 29). Следует подчеркнуть, что цитокины, связанные с Th2 иммунным ответом (IL-4), способствуют прогрессированию фиброза печени [172; 380].

Кроме определения уровня цитокинпродуцирующих Т-лимфоцитов была проведена оценка соотношения CD3⁺ / IFN γ ⁺ (T1) и CD3⁺ / IL4⁺ (T2) лимфоцитов. Было установлено, что у пациентов исследуемых клинических групп отмечалось нарастание значения индекса CD3⁺IFN γ ⁺ / CD3⁺IL4⁺ в сравнении с контролем (от $6,81 \pm 1,02$ в контрольной группе до $9,48 \pm 0,82$ у пациентов с ХВГ, $p = 0,043$; и до $11,96 \pm 0,90$ при ВЦП, $p = 0,0002$). При этом показатель

CD3+IFN γ + / CD3+IL4+ в группе больных ВЦП оказался достоверно выше, чем у лиц с ХВГ ($11,96 \pm 0,90$ и $9,48 \pm 0,82$ соответственно; $p = 0,043$) (рисунок 30). Это свидетельствовало о смещении баланса про- и противовоспалительных механизмов в сторону провоспалительного компонента как отражения хронического воспалительного процесса при хронических гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии.

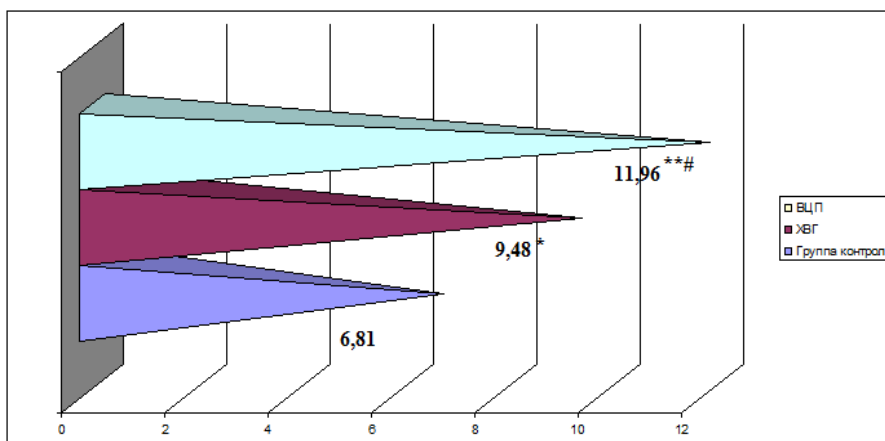


Рисунок 30 — Показатель CD3+IFN γ + / CD3+IL4+ у больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии (* $p=0,043$; ** $p < 0,0002$ — статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля; # $p < 0,043$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ХВГ и ВЦП)

Представляло интерес оценить изменение показателей клеточного иммунитета при хронических гепатитах и циррозах печени, ассоциированных с HBV, HCV-инфекцией.

Сравнительная характеристика показателей клеточного иммунитета в группах больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии и в контрольной группе представлена в таблице 30.

Таблица 30 — Показатели клеточного иммунитета у больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

Показатель	Контроль n=60 (1)	ХВГ n=148 (2)	ВЦП n=146 (3)	p 1-2	p
Т-лимфоциты (CD3+), 10 ⁹ /л	1,46±0,07	1,31±0,02	1,21±0,04	P=0,041	P _{1,3} =0,002 P _{2,3} =0,026
В-лимфоциты (CD19+), 10 ⁹ /л	0,22±0,015	0,26±0,01	0,29±0,011	P=0,028	P _{1,3} <0,001 P _{2,3} =0,045
Т-хелперы (CD3+CD4+), 10 ⁹ /л	0,88±0,04	0,78±0,02	0,73±0,05	P=0,026	P _{1,3} =0,02 P _{2,3} =0,354
Т-цитотоксические (CD3+CD8+), 10 ⁹ /л	0,47±0,02	0,52±0,01	0,53±0,01	P=0,026	P _{1,3} =0,008 P _{2,3} =0,48
NK-клетки (CD3- CD16+56+), 10 ⁹ /л	0,17±0,015	0,21±0,01	0,25±0,014	P=0,028	P _{1,3} <0,001 P _{2,3} =0,021
CD4 / CD8	1,87±0,09	1,5±0,05	1,38±0,03	p<0,001	P _{1,3} <0,001 P _{2,3} =0,04

Как следует из таблицы 30, у больных ХГ и ЦП вирусной этиологии отмечено достоверное снижение абсолютного содержания CD3+ лимфоцитов в сравнении с контролем (от $1,46 \pm 0,07 \cdot 10^9/\text{л}$ в группе контроля до $1,31 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ при ХВГ, $p = 0,041$; и до $1,21 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{л}$ у пациентов с ВЦП, $p = 0,002$). При этом значение показателя CD3+ в группе лиц с ВЦП оказалось статистически значимо ниже, чем у больных ХВГ ($1,21 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{л}$ и $1,31 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,026$). В группе пациентов с ХВГ наблюдалось достоверное снижение абсолютного содержания CD3+CD4+ лимфоцитов по отношению к показателям в контрольной группе ($0,78 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ при ХВГ против $0,88 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{л}$ в контроле; $p = 0,026$). При вирусных ЦП также выявлено значимое уменьшение данного показателя в сравнении с контролем ($0,73 \pm 0,05 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,88 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,02$). Достоверно низкая экспрессия CD3+CD4+ у больных HBV, HCV-ассоциированными ХГ и ЦП указывает на достаточно слабый пролиферативный ответ на антигены ВГС и ВГВ.

Абсолютные значения показателя CD3+CD8+ были достоверно больше по сравнению с контрольной группой как у пациентов с ХВГ ($0,47 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,52 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,026$), так и при вирусных ЦП ($0,47 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$

и $0,53 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,008$). В группе лиц с ХВГ зарегистрировано статистически значимое повышение уровня НК-клеток в отличие от контроля (от $0,17 \pm 0,015 \cdot 10^9/\text{л}$ в контрольной группе до $0,21 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$ при ХВГ, $p = 0,028$). При вирусных ЦП абсолютное содержание НК-клеток оказалось достоверно выше как по сравнению с контролем ($0,25 \pm 0,014 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,17 \pm 0,015 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p < 0,001$), так и с группой больных ХВГ ($0,25 \pm 0,014 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,21 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,021$). Следует отметить, что НК-клетки выполняют критическую роль в повреждении печени через эффекторные механизмы, вовлекая Т-лимфоциты и макрофаги в иммуноопосредованное воспаление печени [158; 189; 380]. Важное прогностическое значение при ХДЗП вирусной этиологии имеет иммунорегуляторный индекс (ИРИ) ($CD4 / CD8$) [142; 206]. В группе пациентов с ХВГ определялось достоверное снижение ИРИ в сравнении с контролем ($1,5 \pm 0,05$ и $1,87 \pm 0,09$ соответственно; $p < 0,001$). Отношение $CD4 / CD8$ у больных ВЦП было статистически значимо ниже как по сравнению с контролем ($1,38 \pm 0,03$ и $1,87 \pm 0,09$ соответственно; $p < 0,001$), так и с группой больных ХВГ ($1,38 \pm 0,03$ и $1,5 \pm 0,05$ соответственно; $p = 0,04$) (таблица 30).

Снижение ИРИ происходило за счёт снижения $CD4$ и значимого повышения $CD8$, что является характерным признаком при хронических вирусных заболеваниях печени. В результате проведённого исследования установлено, что у больных обеих клинических групп активизируется В-клеточное звено, на что указывают полученные данные о достоверно повышенном уровне В-лимфоцитов в сравнении с контролем. Так, абсолютное содержание $CD19+$ лимфоцитов увеличилось от $0,22 \pm 0,015 \cdot 10^9/\text{л}$ в группе контроля до $0,26 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$ у пациентов с ХВГ, $p = 0,028$; и до $0,29 \pm 0,011 \cdot 10^9/\text{л}$ при ВЦП, $p < 0,001$. При этом у пациентов с вирусными ЦП абсолютное содержание В-лимфоцитов было статистически значимо выше, чем у больных ХВГ ($0,29 \pm 0,011 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,26 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,045$).

При исследовании СРБ как маркера хронического воспалительного процесса и возможных сердечно-сосудистых осложнений можно отметить, что

уровень его был достоверно выше в группах больных ХГ и ЦП, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией в сравнении с контролем. Так, содержание СРБ увеличилось от $0,7 \pm 0,48$ нг / мл в контрольной группе до $2,92 \pm 0,76$ нг / мл в группе пациентов с ХВГ, $p = 0,014$; и до $7,43 \pm 0,88$ нг / мл при вирусных ЦП, $p < 0,001$. При этом показатель СРБ у пациентов с ВЦП оказался статистически значимо больше, чем у больных хроническими вирусными гепатитами ($7,43 \pm 0,88$ нг / мл и $2,92 \pm 0,76$ нг / мл соответственно; $p = 0,0001$). Известно, что СРБ относится к группе основных воспалительных белков, которые функционируют как неспецифический защитный механизм, участвующий в реакции на тканевое повреждение [143]. СРБ действует как составляющая врождённой иммунной системы, активируя классический патофизиологический путь фиксации комплемента и индуцируя фагоцитоз [480]. Повышение уровня СРБ сочетается с уменьшением экспрессии эндотелиальной NO синтетазы, что может истощать продукцию NO, а также способствует окислительной модификации ЛП-НП и индуцирует экспрессию активатора плазминогена [343]. СРБ оказывает патогенный эффект на сосуды, вызывая эндотелиальную дисфункцию [451]. В эксперименте было показано, что дефект в тканевом ингибиторе металлопротеиназ-3 (Timp3) приводит к неконтролируемой активации TNF- α -конвертирующего фермента, и, вследствие этого, — повышению уровня циркулирующего TNF- α [373].

В настоящее время увеличивается число доказательств, что есть взаимосвязь между воспалительным процессом и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [255; 355; 440; 490; 495; 552; 567]. Поскольку воспалительная реакция ассоциируется с выделением цитокинов, они могут играть важную роль в повреждении сосудов, индуцируя воспаление в них [445]. Цитокины оказывают высокоскоростные эффекты в кровеносных сосудах, действуя через эндотелиальные и гладкомышечные рецепторы сосудов. Были обнаружены рецепторы для TNF- α и IL-1 β на эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов [556].

Результаты корреляционного анализа показали существование статистически значимых коррелятивных связей между маркерами активности воспалительного процесса (СОЭ, СРБ) и CD3+ лимфоцитами, спонтанно продуцирующими TNF α , IFN γ и IL2 (таблица 31).

Таблица 31 — Коэффициенты корреляции между показателями цитокинового статуса и маркерами активности воспаления у больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

Показатель / коэффициент корреляции	ХВГ		ВЦП	
	СОЭ	СРБ	СОЭ	СРБ
CD3+ / TNF α + спонт., 10 ⁹ /л	0,32*	0,35*	0,41*	0,36*
CD3+ / IFN γ + спонт., 10 ⁹ /л	0,33*	-	0,34*	0,38*
CD3+ / IL2+ спонт., 10 ⁹ /л	-	0,37*	0,42*	0,35*

Примечание: * — коэффициент корреляции достоверен ($p < 0,05$).

Проведённый корреляционный анализ показал, что в группе пациентов с хроническими вирусными гепатитами установлена положительная корреляционная связь между показателем диаметра воротной вены и спонтанной продукцией CD3+ / TNF α + ($r = 0,39$; $p < 0,05$). В группе больных вирусными циррозами печени положительные корреляционные связи наблюдаются между показателем диаметра воротной вены и спонтанной продукцией CD3+ / TNF α + ($r = 0,50$; $p < 0,05$), диаметром селезёночной вены и CD3+ / IL2+ (сп) ($r = 0,42$; $p < 0,05$), а также выявлена обратная зависимость между показателем усреднённой по времени средней скорости кровотока в ВВ и CD3+ / TNF α + (сп) ($r = -0,41$; $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о влиянии цитокинпродуцирующей активности Т-лимфоцитов периферической крови на процесс ремоделирования спланхического кровообращения у больных ХДЗП вирусной этиологии.

Учитывая возможное участие иммунных механизмов в процессе ремоделирования левых камер сердца у больных ХДЗП вирусной этиологии, далее 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.

Как следует из таблицы 32, при вирусных циррозах печени установлены положительные корреляционные связи между величиной СРБ и такими эхокардиографическими показателями, как ИС ЛП и ИС ЛЖ. Это позволяет полагать, что при увеличении уровня СРБ в крови нарастает сферизация левых отделов сердца. Кроме того, можно предполагать, что при вирусных ЦП по мере увеличения активности воспалительного процесса будет нарастать гипертрофия ЛЖ, 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 ВЦП отрицательные статистически значимые корреляционные связи между маркерами воспаления (СОЭ, СРБ) и объёмными показателями левого желудочка в диастолу, что предполагает при нарастании воспаления преобладание процесса гипертрофии над процессом дилатации и, возможно, формирование смешанных концентрически-эксцентрических вариантов ремоделирования. При хронических вирусных гепатитах установлены значимые положительные корреляционные связи между маркерами воспаления и показателями ТЗСЛЖ диаст., ТМЖП диаст. и ИОТ ЛЖ (таблица 32).

Выявленные статистически значимые корреляционные связи между уровнями СОЭ, СРБ в крови и структурно-функциональными параметрами ЛЖ сердца дают основание предполагать участие воспалительных процессов в патогенезе ремоделирования левых камер сердца у больных ХГ и ЦП вирусной этиологии.

Таблица 32 — Коэффициенты корреляции между маркерами воспаления (СОЭ, СРБ) и структурно-функциональными параметрами левых отделов сердца у больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

Показатель / коэффициент корреляции	ХВГ		ВЦП	
	СОЭ	СРБ	СОЭ	СРБ
ИС ЛП	-	-	-	0,44*
ИС ЛЖ диаст.	-	-	-	0,48*
ТМЖП диаст.	0,40*	0,33*	0,45*	0,40*
ТЗСЛЖ диаст.	0,42*	0,35*	0,50**	0,38*
ИОТ ЛЖ	0,43*	0,37*	0,49*	0,35*
КДО _и	-	-	- 0,45*	- 0,37*
КДО / ИММЛЖ	-	-	- 0,44*	- 0,41*
КДО	-	-	- 0,40*	-

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

С целью уточнения участия возможных иммунологических механизмов, предположительно вносящих определённый вклад в ремоделирование левых отделов сердца у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени, на следующем этапе исследования мы предприняли попытку провести корреляционный анализ между цитокинпродуцирующей активностью Т-лимфоцитов периферической крови и структурно-функциональными показателями левых камер сердца в группах больных ХГ и ЦП, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией.

На рисунке 31 представлены статистически значимые ($p < 0,05$) корреляционные связи между цитокиновым профилем Т-лимфоцитов и структурно-геометрическим показателем ИММЛЖ в группах пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии.

Представленные на рисунке 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.

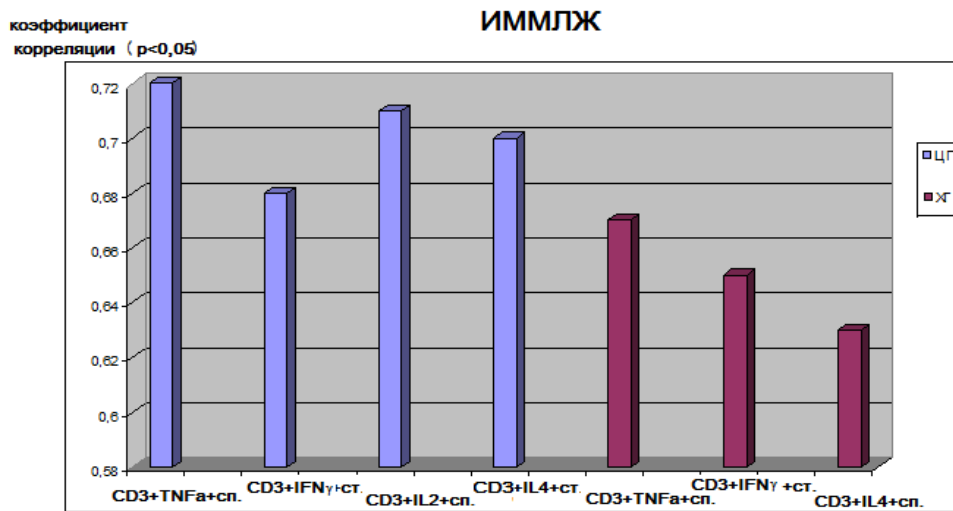


Рисунок 31 — Корреляционные связи между цитокиновым профилем Т-лимфоцитов и показателем ИММЛЖ в группах пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии

Как видно из результатов проведённого корреляционного анализа, между основными показателями систолической функции ЛЖ (ИСИР, КСМС) и цитокинпродуцирующей активностью Т-лимфоцитов, представленных на рисунках 32, 33, прогностическое значение может иметь и выявленная в группе пациентов с ВЦП отрицательная значимая корреляционная связь между увеличением содержания в периферической крови Т-лимфоцитов, спонтанно синтезирующих $TNF\alpha$, $IFN\gamma$, $IL2$, и показателем ИСИР, являющимся более диагностически точным в плане оценки нарушения систолической функции левого желудочка. При ХГ вирусной этиологии подобной корреляции не установлено, а выявлена прямая зависимость между снижением показателя ИСИР и иммунорегуляторным индексом, а также обратная зависимость между ИСИР и абсолютным содержанием НК-клеток (рисунок 32).

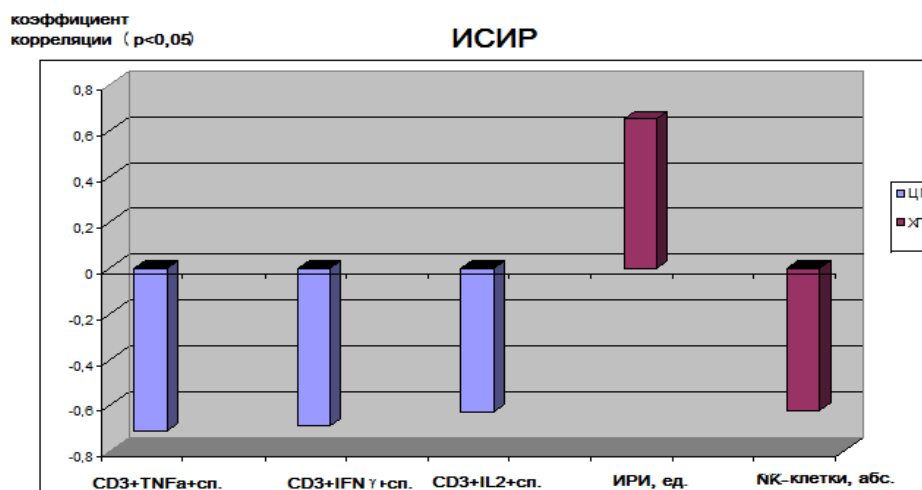


Рисунок 32 — Корреляционные связи между цитокиновым профилем Т-лимфоцитов, показателями иммуноцитогаммы и ИСИР в группах больных ХГ и ЦП вирусной этиологии

Особый интерес, с нашей точки зрения, могут представлять также данные корреляционного анализа при ХВГ и ВЦП между показателями КСМС ЛЖ и клеточного иммунитета (рисунок 33), которые свидетельствуют о том, что чем выше содержание Т-лимфоцитов, спонтанно синтезирующих провоспалительные цитокины Th1-профиля, тем быстрее будет рост напряжения давления на стенки ЛЖ, прогрессирование сферизации левого желудочка, срыв адаптационных механизмов с развитием систолической дисфункции, формирование преимущественно смешанных концентрически-эксцентрических вариантов ремоделирования и переход процесса адаптивной структурно-функциональной перестройки левых камер сердца в дезадаптивную.

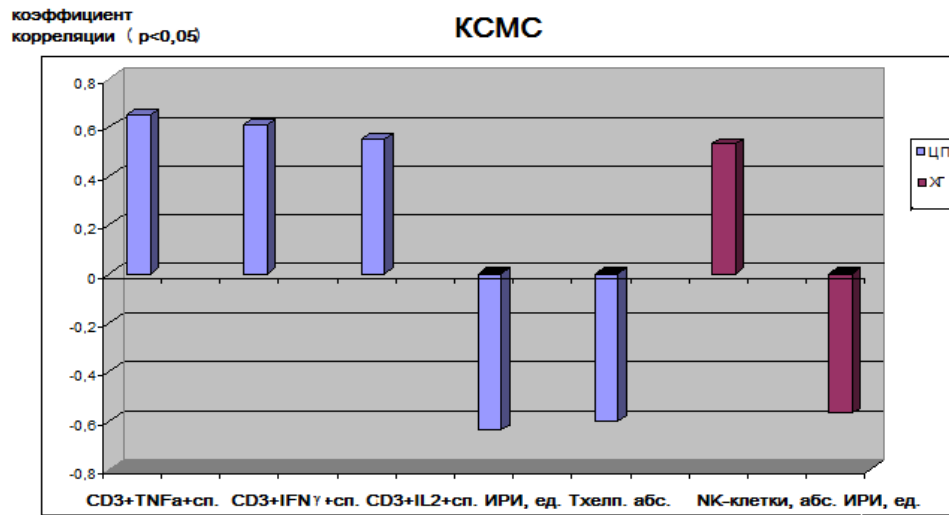


Рисунок 33 — Корреляционные связи между цитокиновым профилем Т-лимфоцитов, показателями иммуноцитогаммы и КСМС в группах больных ХГ и ЦП вирусной этиологии

Корреляционный анализ между основными показателями диастолической функции левого желудочка, позволяющими судить о релаксации и жёсткости ЛЖ (интеграл А, время замедления потока Е), и показателями клеточного иммунитета в группах больных ХВГ и ВЦП представлен на рисунках 34, 35.

Представленные на рисунках 34 и 35 данные корреляционного анализа подтверждают существование статистически значимых связей между значениями показателей, характеризующих степень нарушения релаксации и повышения жёсткости ЛЖ, и цитокиновым профилем Т-лимфоцитов периферической крови у больных ХВГ и вирусными ЦП. Так, величина интеграла А статистически значимо положительно коррелировала со спонтанной продукцией Т-клетками CD3+ / IL4+ и CD3+ / TNFα+ у пациентов с ЦП вирусной этиологии. В группе больных хроническими вирусными гепатитами выявлена положительная корреляционная связь между величиной показателя интеграл А и спонтанной продукцией Т-клетками CD3+ / IL2+.

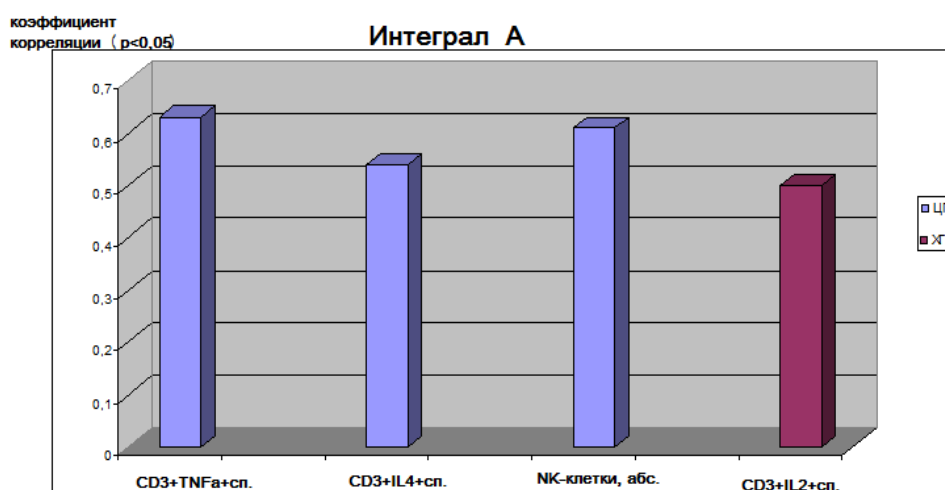


Рисунок 34 — Корреляционные связи между цитокиновым профилем Т-лимфоцитов, показателями иммуноцитогаммы и интегралом А в группах пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии

Снижение времени замедления потока Е при вирусных ЦП коррелировало с повышением содержания в периферической крови Т-лимфоцитов, спонтанно синтезирующих цитокины Th1- и Th2-профиля, абсолютным содержанием В-лимфоцитов. При хронических вирусных гепатитах наблюдалась обратная зависимость между временем замедления потока Е и количеством цитотоксических Т-лимфоцитов (рисунок 35).

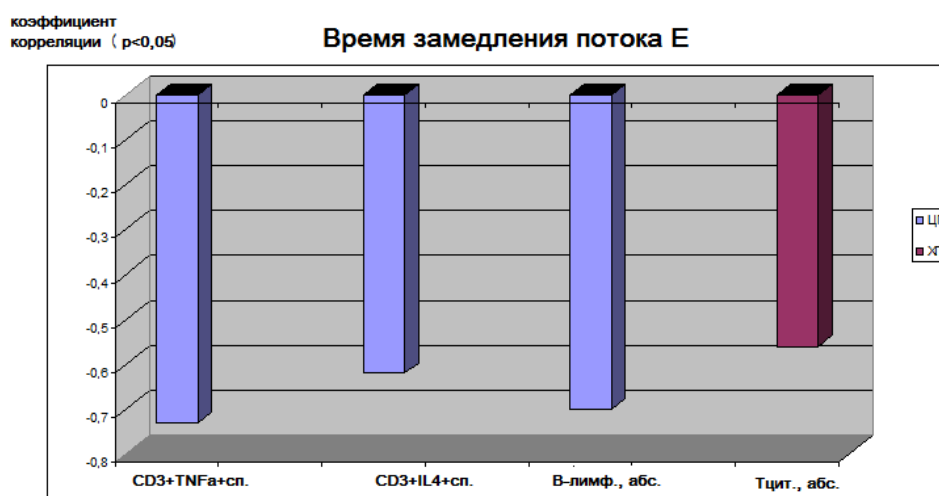


Рисунок 35 — Корреляционные связи между цитокиновым профилем Т-лимфоцитов, показателями иммуноцитогаммы и временем замедления потока Е в группах пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии

Таким образом, изменения параметров морфофункционального состояния левых отделов сердца при вирусных циррозах печени 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 хронических вирусных гепатитах 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 вирусными ЦП, указывают на активацию воспалительных механизмов в организме при ХДЗП вирусной этиологии, что вносит определённый вклад в развитие структурно-функциональных изменений левых отделов сердца. Это подтверждается наличием достоверных корреляционных связей между отдельными показателями иммунного ответа и морфофункциональными параметрами левых камер сердца при ВЦП: ИММЛЖ с $CD3^+ / TNF\alpha^+$ (сп), $CD3^+ / IFN\gamma^+$ (ст) и $CD3^+ / IL2^+$ (сп); ИСИР с $CD3^+ / TNF\alpha^+$ (сп), $CD3^+ / IFN\gamma^+$ (сп) и $CD3^+ / IL2^+$ (сп); КСМС с $CD3^+ / TNF\alpha^+$ (сп), $CD3^+ / IFN\gamma^+$ (сп) и $CD3^+ / IL2^+$ (сп); интегралом А с $CD3^+ / TNF\alpha^+$ (сп); временем замедления потока Е с $CD3^+ / TNF\alpha^+$ (сп).

В группе больных вирусными ЦП нами 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 индексом жёсткости ОСА ($r = 0,44$; $p < 0,05$). Можно предположить, что при циррозах печени 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 ОСА.

При проведении корреляционного анализа в группе больных HBV, HCV-ассоциированными циррозами печени были установлены взаимосвязи между

содержанием CD3+ / TNF α + (сп) лимфоцитов и показателем усреднённой по времени средней скорости кровотока в средней мозговой артерии ($r = -0,48$; $p < 0,05$), CD3+ / TNF α + (сп) и индексом цереброваскулярной реактивности СМА ($r = -0,50$; $p < 0,01$), CD3+ / IL2+ (сп) и индексом церебрального кровотока ($r = -0,38$; $p < 0,05$). Кроме того, была выявлена отрицательная корреляционная связь между содержанием CD3+ / TNF α + (сп) и показателем индекса церебрального кровотока ($r = -0,41$; $p < 0,05$).

Полученные данные косвенно указывают на возможную роль клеточного иммунитета, в частности его провоспалительного звена, в развитии изменений церебрального кровотока у пациентов с вирусными циррозами печени.

Таким образом, полученные нами данные дополняют информацию о влиянии иммунного воспаления, цитокинпродуцирующей активности иммунокомпетентных клеток на ремоделирование портального кровотока, левых камер сердца и церебральной гемодинамики при ХДЗП вирусной этиологии, что позволяет уточнить патогенетические механизмы, лежащие в основе прогрессирования данной патологии и развития кардиоваскулярных осложнений при ней.

Глава 7.

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ И ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ И ВЛИЯНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА КАРДИОГЕМОДИНАМИКУ ЛЕВЫХ КАМЕР СЕРДЦА, МОЗГОВОЙ КРОВОТОК, СПЛАНХНИЧЕСКОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ И ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ

7.1 Результаты исследования показателей эндотелиальной функции по данным пробы с постокклюзионной реактивной гиперемией у больных хроническими гепатитами и циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией

В настоящее время доказано, что повышение артериальной жёсткости связано с утолщением комплекса интима-медиа, эндотелиальной дисфункцией, гиперплазией гладкомышечных клеток (ГМК), увеличением содержания коллагена, деградацией эластина [26]. При этом ключевую роль играет дисфункция эндотелия, которая выявляется у больных хроническими гепатитами и ЦП вирусной этиологии. Следует отметить, что провоспалительные цитокины, выработка которых повышена при ХДЗП вирусной этиологии, стимулируют локальную продукцию С-реактивного белка в ГМК сосудов, который играет важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции [20; 198; 380]. Провоспалительные цитокины, дисфункция эндотелия, окислительный стресс, ангиотензин II и молекулы адгезии активируют матриксные металлопротеиназы (ММП), которые вызывают истончение и фрагментацию эластина и повышение жёсткости коллагена [570]. Своими коллагенолитическим и эластинолитическим эффектами ММП разрушают внеклеточный матрикс (ВКМ), соответственно создавая менее эффективный коллаген и поврежденные молекулы эластина. Дальнейшее разрушение базальной мембраны ВКМ и стимулирование хемотаксических агентов происходит посредством активации гелатиназ.

Ферментативная активность регулируется повышенной генной экспрессией, посттрансляционной активацией расщепления про-ММП белка, а также плазмином, тромбином и реактивными соединениями кислорода. Отложения хондроитинсульфата, гепаринсульфата, протеингликанов и фибронектина также могут уплотнять ВКМ и повышать жёсткость стенки сосуда. В связи с медленной скоростью гидролитического обновления коллаген особенно чувствителен к неферментативному гликозильрованию его межмолекулярных поперечных соединений. Это приводит к повышению содержания коллагена с более неорганизованным и дисфункциональным распределением волокон. Разрушение поперечных связей молекул эластина предрасполагает к минерализации кальцием и фосфором, что способствует увеличению артериальной жёсткости [67; 598]. Конечные продукты гликозильрования могут увеличить сосудистую жёсткость через ММП, способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, снижать эндотелий-зависимое расширение просвета, влиять на ангиогенезис и способствовать формированию атеросклеротических бляшек [131]. Активированные матриксные металлопротеиназы способствуют деградации базальной мембраны, усиливают миграцию ГМК и пролиферацию интимы [238].

В патогенезе хронических гепатитов и прогрессировании их в цирроз печени большое значение имеет нарушение внутripечёночной гемодинамики, что может быть связано с повреждением эндотелиальной выстилки синусоидов и дисфункцией эндотелия [20; 198; 303; 364; 428; 479]. В развитии многих патологических состояний роль дисфункции эндотелия очевидна, ряд исследователей объясняют развитие структурно-функциональных изменений артериальной системы имеющейся эндотелиальной дисфункцией сосудистой стенки [178; 274; 451; 597]. Дисфункция эндотелия с дефицитом оксида азота, повышением экспрессии эндотелиальных факторов роста, локальных вазоактивных веществ, протеинов и протеиназ матрикса может привести к сосудистому ремоделированию, повреждению структуры сосуда и, таким образом, способствовать развитию и прогрессированию патологических состояний [159; 286; 455; 479].

При изучении особенностей ремоделирования плечевой артерии у пациентов с ХГ и ЦП, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, наблюдалось утолщение комплекса интима-медиа плечевых артерий, выраженное в большей степени при циррозе печени, что в сочетании с умеренной дилатацией, снижением скорости кровотока в диастолу (EDV) и повышением пульсационного индекса указывает на более существенные структурные изменения сосудистой стенки плечевой артерии (таблица 33).

Так, показатель диаметра плечевой артерии увеличился от $3,79 \pm 0,02$ мм в контрольной группе до $3,87 \pm 0,03$ мм в группе ХВГ, $p = 0,028$; и до $4,10 \pm 0,08$ мм у пациентов с вирусными ЦП, $p < 0,001$. При этом в группе вирусного ЦП показатель диаметра плечевой артерии оказался достоверно больше, чем при ХВГ ($4,10 \pm 0,08$ мм и $3,87 \pm 0,03$ мм соответственно; $p = 0,008$). Показатель ТКИМ плечевой артерии у пациентов с ВЦП был статистически значимо выше как в сравнении с контролем ($0,46 \pm 0,01$ мм и $0,30 \pm 0,02$ мм соответственно; $p < 0,001$), так и с группой лиц с ХВГ ($0,46 \pm 0,01$ мм и $0,39 \pm 0,03$ мм соответственно; $p = 0,028$).

Как у пациентов с ХВГ, так и при вирусных ЦП наблюдалось достоверное снижение скорости кровотока в диастолу в плечевой артерии (от $3,42 \pm 0,40$ см/с в контроле до $2,31 \pm 0,33$ см/с у больных ХВГ, $p = 0,033$; и до $1,50 \pm 0,21$ см/с в группе ВЦП, $p < 0,001$). При этом в группе лиц с ВЦП отмечено более выраженное снижение показателя EDV, чем у пациентов с ХВГ ($1,50 \pm 0,21$ см/с и $2,31 \pm 0,33$ см/с соответственно; $p = 0,039$). Пульсационный индекс по ПА увеличился от $4,87 \pm 0,70$ усл. ед. в группе контроля до $6,79 \pm 0,42$ усл. ед. у пациентов с ХВГ, $p = 0,02$; и до $7,86 \pm 0,32$ усл. ед. в группе ВЦП, $p < 0,001$, при этом в большей степени у последних (таблица 33).

Результаты исследования эндотелийзависимых механизмов регуляции тонуса сосудов у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии представлены в таблице 34.

Таблица 33 — Особенности внутрисосудистого кровотока и параметров ремоделирования плечевой артерии у пациентов с 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
Диаметр плечевой артерии, мм	3,79±0,02	3,87±0,03	4,10±0,08	p=0,028	p<0,001	p=0,008
ТКИМ, мм	0,30±0,02	0,39±0,03	0,46±0,01	p=0,013	p<0,001	p=0,028
EDV, см/с	3,42±0,40	2,31±0,33	1,50±0,21	p=0,033	p<0,001	p=0,039
PI, усл. ед.	4,87±0,70	6,79±0,42	7,86±0,32	p=0,02	p<0,001	p=0,044

Исследование сосудодвигательной реакции у пациентов контрольной группы показало, что компрессионная проба с последующим восстановлением кровотока в плечевой артерии приводила к увеличению её просвета с $3,79 \pm 0,02$ мм до $4,71 \pm 0,03$ мм, что соответствует $24,27 \pm 1,30$ % от исходного диаметра артерии (таблица 34).

У пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии была выявлена эндотелиальная дисфункция. Так, проба постокклюзионной реактивной гиперемии не вызывала выраженной дилататорной реакции сосудов. У больных с хроническими вирусными гепатитами дилататорная реакция гладкомышечных клеток плечевой артерии имела место при возобновлении кровотока после окклюзии у 103 (69,59 %) пациентов, но при этом прирост диаметра плечевой артерии составил $11,10 \pm 1,47$ %, что достоверно меньше по сравнению с контролем — $24,27 \pm 1,30$ % ($p < 0,001$). Отсутствие реакции на пробу реактивной гиперемии имело место в 8 (5,41 %) случаях, а вазоконстрикторная реакция сосуда встречалась у 37 (25 %) человек. У пациентов с вирусными циррозами печени дилататорная реакция гладкомышечных клеток плечевой артерии имела место при пробе реактивной гиперемии в каждом третьем случае (33,56 %), при этом прирост диаметра плечевой артерии составил $6,58 \pm 1,53$ %, что достоверно меньше как в сравнении с группой контроля — $24,27 \pm 1,30$ % ($p < 0,001$), так и с группой пациентов с

ХВГ — $11,10 \pm 1,47$ % ($p = 0,034$). Частота случаев отсутствия реакции на пробу реактивной гиперемии наблюдалась в 25 (17,12 %) случаях, а вазоконстрикторные реакции встречались у 72 (49,32 %) пациентов (рисунок 36).

Таблица 34 — Результаты теста эндотелийзависимой вазодилатации у пациентов с хроническим гепатитом и циррозом печени вирусной этиологии

Показатель	Группа контроля n=60 (1)	ХВГ n=148 (2)	ЦП n=146 (3)	P 1-2	P 1-3	P 2-3
Исходный диаметр плечевой артерии, мм	$3,79 \pm 0,02$	$3,87 \pm 0,03$	$4,10 \pm 0,08$	$p=0,028$	$p<0,001$	$p=0,008$
Диаметр плечевой артерии после окклюзии, мм	$4,71 \pm 0,03$	$4,30 \pm 0,02$	$4,37 \pm 0,025$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p=0,03$
Потокзависимая дилатация, %	$24,27 \pm 1,30$	$11,10 \pm 1,47$	$6,58 \pm 1,53$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p=0,034$
Начальная скорость кровотока, см/с	$47,21 \pm 2,27$	$37,24 \pm 1,64$	$33,12 \pm 1,17$	$p<0,001$	$p<0,001$	$p=0,042$
Гиперемия увеличения кровотока, %	$135,80 \pm 15,82$	$204,26 \pm 14,38$	$140,12 \pm 16,23$	$p=0,002$	$p=0,849$	$p=0,003$
Эндотелин-1, фмоль/л	$0,31 \pm 0,05$	$0,62 \pm 0,08$	$0,92 \pm 0,07$	$p=0,001$	$p<0,001$	$p=0,005$

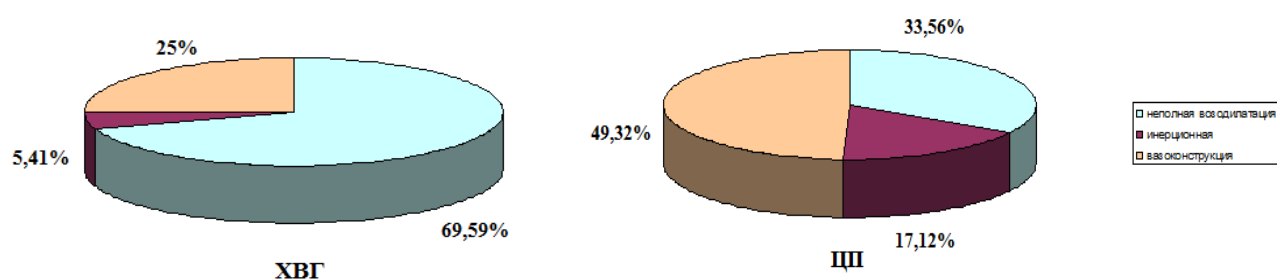


Рисунок 36 — Типы вазомоторной реакции у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии

Обращал на себя внимание и тот факт, что в ответ на повышение скорости кровотока в контрольной группе на $135,80 \pm 15,82$ % диаметр плечевой артерии

увеличился на $24,27 \pm 1,30$ %. У больных хроническими вирусными гепатитами скорость кровотока достоверно выше на $204,26 \pm 14,38$ %, а диаметр артерии увеличился лишь на $11,10 \pm 1,47$ %. Таким образом, при увеличении скорости кровотока в пробе постокклюзионной реактивной гиперемии у больных ХГ, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, не происходило соразмерного возрастания эндотелийзависимой вазодилатации. Это также может свидетельствовать о неполноценной вазодилатационной реакции плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемию. В группе пациентов с ВЦП не обнаружено достоверных различий в изменении скорости кровотока во время реактивной гиперемии по сравнению с контролем, однако диаметр артерии увеличился достоверно меньше — на $6,58 \pm 1,53$ %; $p < 0,001$, что указывает на более глубокие органические изменения в сосудистой стенке и выраженные нарушения в эндотелийзависимых механизмах регуляции тонуса сосудов.

Следовательно, показатели вазомоторной функции эндотелия по данным пробы с реактивной гиперемией оказались достоверно снижены как у пациентов с хроническими вирусными гепатитами, так и при вирусном циррозе печени по сравнению с группой контроля, при этом в большей степени у последних.

Анализируя плазменные концентрации эндотелина-1 у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии, можно констатировать элевацию этого пептида. Так, если у лиц контрольной группы с нормальной эндотелиальной функцией уровень эндотелина-1 плазмы крови составил $0,31 \pm 0,05$ фмоль/л, то у пациентов с ХВГ, имеющих по результатам пробы реактивной гиперемии преимущественно неполноценную вазодилататорную реакцию плечевой артерии, концентрация пептида оказалась достоверно выше в сравнении с контролем и составила $0,62 \pm 0,08$ фмоль/л; $p = 0,001$ (табл. 34; рис. 37). У больных вирусными ЦП и более выраженной эндотелиальной дисфункцией, имеющих как неполноценную вазодилататорную реакцию плечевой артерии, так и чаще регистрируемую парадоксальную вазоконстрикцию данного сосуда, уровень эндотелина-1 плазмы крови был равен $0,92 \pm 0,07$ фмоль/л, что достоверно выше, чем в контрольной

группе — $0,31 \pm 0,05$ фмоль/л; $p < 0,001$, а также в группе пациентов с хроническими вирусными гепатитами — $0,62 \pm 0,08$ фмоль/л; $p = 0,005$.

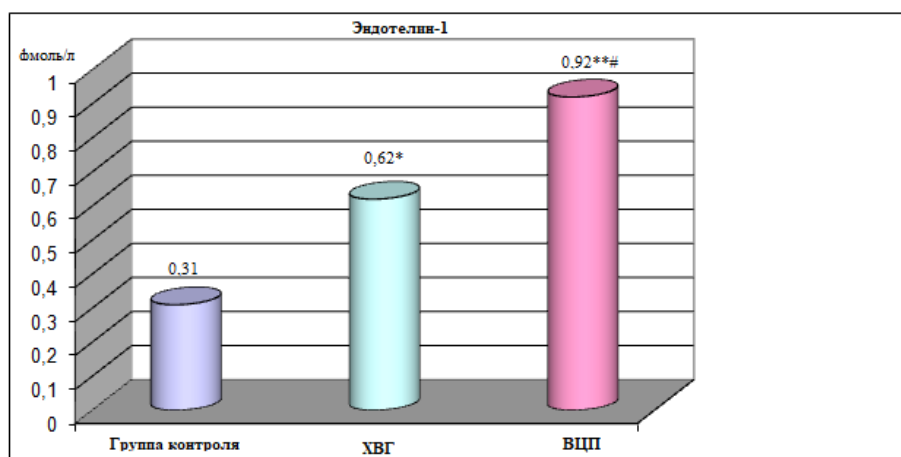


Рисунок 37 — Концентрация эндотелина-1 в плазме крови у больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии (* $p = 0,001$; ** $p < 0,001$ — статистическая значимость различий в сравнении с группой контроля; # $p = 0,005$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ХВГ и ВЦП)

Хронические процессы в печени приводят к истощению биосинтеза NO сосудистым эндотелием, что ведет к повышению внутрипечёночного давления как фактора развития ЦП [407]. Повреждённый эндотелий при ХДЗП синтезирует большое количество эндотелинов, вызывающих вазоконстрикцию, приводящих к развитию дисфункции эндотелия и значительным изменениям гемодинамики [303; 428]. Следовательно, недостаточная базовая выработка NO эндотелием при ХВГ и вирусных ЦП в сочетании с повышением концентрации эндотелина-1 указывает на дисбаланс соединений, влияющих на тонус сосудов, что приводит к нарушениям внутрипечёночной гемодинамики, повышению внутрипечёночного сопротивления, что, в свою очередь, ведет к развитию ишемии и некроза печёночной ткани с последующим её фиброзированием [285]. Согласно данным Булатовой И.А. и соавт., корреляционный анализ в группе больных хроническими вирусными гепатитами выявил достоверные взаимосвязи показателей

повреждения и дисфункции эндотелия (NO, ЭТ-1) с биохимическими маркерами цитолиза и холестаза. При ВЦП степень повреждения и дисфункции эндотелия достоверно определялась выраженностью синдромов цитолиза, холестаза, печёчно-клеточной недостаточности и мезенхимального воспаления. Таким образом, эндотелиальная дисфункция может рассматриваться как значимый патогенетический фактор развития и прогрессирования ХДЗП [20].

Следует отметить, что у пациентов с хроническими вирусными гепатитами чаще всего имеют место случаи неполной вазодилатации в ответ на реактивную гиперемия, при этом изменение реакций сосудов, очевидно, связано с изменением влияния эндотелийзависимых механизмов регуляции тонуса сосудов на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. У пациентов с вирусными ЦП при сохранении разнонаправленности эндотелийзависимых ответных реакций сосудов на пробу реактивной гиперемии происходит увеличение вазоконстрикторных реакций. Возможно, это связано с нарушением баланса влияний на сосудодвигательный аппарат со стороны оксида азота и эндотелина-1 с преобладанием воздействия последнего [178; 451; 479]. Учитывая это обстоятельство, а также редуцирование эндотелийзависимых вазодилататорных реакций сосудов на пробу реактивной гиперемии, очевидно, что продукция оксида азота в стенке сосудов у больных циррозами печени вирусной этиологии является недостаточной для компенсации возрастающих воздействий эндотелина-1. Это свидетельствует о существенных нарушениях в эндотелийзависимых механизмах регуляции тонуса сосудов и выраженных структурно-функциональных изменениях стенки артерий мышечного типа у больных с вирусными циррозами печени.

Об этом свидетельствовали также значения в исследуемых клинических группах показателя напряжения сдвига на эндотелии (τ) (таблица 35).

Таблица 35 — Показатель напряжения сдвига на эндотелии при проведении пробы постокклюзионной реактивной гиперемии у пациентов с 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
τ_0	0,44±0,07	0,39±0,04	0,25±0,05	P=0,536	P=0,028	P=0,03
τ_1	0,38±0,06	0,34±0,05	0,22±0,03	P=0,609	P=0,018	P=0,04

Как видно из таблицы 35, чувствительность плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии (τ_0) у пациентов с ЦП вирусной этиологии оказалась исходно снижена как в сравнении с контрольной группой ($0,25 \pm 0,05$ и $0,44 \pm 0,07$ соответственно; $p = 0,028$), так и с группой больных хроническими вирусными гепатитами ($0,25 \pm 0,05$ и $0,39 \pm 0,04$ соответственно; $p = 0,03$). Важно отметить, что к пятой минуте исследования выявленные тенденции сохранялись. Так, значение показателя напряжения сдвига на эндотелии у пациентов с ВЦП к пятой минуте исследования (τ_1) составило $0,22 \pm 0,03$, что достоверно ниже в сравнении с контрольной группой — $0,38 \pm 0,06$; $p = 0,018$, а также с группой больных хроническими вирусными гепатитами — $0,34 \pm 0,05$; $p = 0,04$.

Возможно, возникающие изменения в механизмах регуляции гладкомышечных клеток стенки сосуда у обследованных нами пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии приводят к развитию вазоконстрикторных реакций и ремоделированию сосудистого русла, которое у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии получает более выраженную морфологическую составляющую по сравнению с больными хроническими гепатитами, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией. Это, по-видимому, обусловлено более значимым повышением содержания в крови эндотелина-1, воздействие которого на гладкомышечные клетки сосудистой стенки у пациентов данной клинической группы становится доминирующим. Это

происходит на фоне снижения секреции оксида азота, влияние которого на сократительный аппарат сосудистой стенки становится недостаточным [20; 451].

В последние годы появилось много сведений, касающихся роли дисфункции эндотелия в патогенезе различных заболеваний, таких как ИБС, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь лёгких, сахарный диабет и т.д. [60; 217; 257; 283; 291; 315]. В патогенезе хронического гепатита 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 [140; 169; 215; 275; 428].

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 соответствии с целью и в зависимости от поставленных задач, на основании дуплексного сканирования артерий верхних конечностей с проведением теста эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), пациенты каждой из клинических групп были разделены на две подгруппы:

- 1-я подгруппа — с наличием эндотелиальной дисфункции периферических артерий (ЭД+);
- 2-я подгруппа — с сохранённой функцией эндотелия периферических артерий (ЭД-).

В группе пациентов с ХГ, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, эндотелиальная дисфункция имела место у 95 (64,2 %) больных; у 53 (35,8 %) пациентов функция эндотелия была сохранена.

В группе ЦП вирусной этиологии эндотелиальная дисфункция периферических артерий определялась у 111 (76,0 %) больных и отсутствовала у 35 (24,0 %) пациентов.

7.2 Результаты исследования показателей спланхического кровообращения у больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Как следует из данных, представленных в таблице 36, в группе пациентов с хроническими вирусными гепатитами с нарушением функции эндотелия отмечено статистически значимое увеличение диаметров воротной и селезёночной вен по сравнению с группой больных ХВГ с сохранённой функцией эндотелия. Так, показатель диаметра ВВ увеличился от $10,79 \pm 0,37$ мм у пациентов с ХВГ без эндотелиальной дисфункции до $12,05 \pm 0,38$ мм — у больных ХВГ с дисфункцией эндотелия ($p = 0,019$); показатель диаметра СВ повысился от $6,44 \pm 0,25$ мм в группе лиц с ХВГ с нормальной функцией эндотелия до $7,24 \pm 0,28$ мм при ХВГ с эндотелиальной дисфункцией периферических артерий; $p = 0,035$ (рисунок 38).

Таблица 36 — Показатели кровотока в венах воротной системы у больных хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Показатель	ХВГ ЭД- n=53 (1)	ХВГ ЭД+ n=95 (2)	P 1-2
Диаметр ВВ, мм	$10,79 \pm 0,37$	$12,05 \pm 0,38$	$P=0,019$
Vmax ВВ, см/с	$24,02 \pm 1,15$	$23,50 \pm 1,32$	$P=0,767$
Vmin ВВ, см/с	$15,71 \pm 0,76$	$14,22 \pm 0,79$	$P=0,176$
TAMX ВВ, см/с	$19,97 \pm 1,28$	$19,11 \pm 1,49$	$P=0,662$
ОСК ВВ, мл / мин.	$920,10 \pm 20,76$	$917,30 \pm 20,68$	$P=0,924$
Диаметр СВ, мм	$6,44 \pm 0,25$	$7,24 \pm 0,28$	$P=0,035$
Vmax СВ, см/с	$20,88 \pm 1,02$	$18,03 \pm 0,92$	$P=0,004$
Vmin СВ, см/с	$14,62 \pm 0,79$	$14,13 \pm 0,83$	$P=0,067$
TAMX СВ, см/с	$16,90 \pm 0,62$	$15,02 \pm 0,51$	$P=0,021$
ОСК СВ, мл / мин.	$430,56 \pm 13,24$	$439,83 \pm 13,45$	$P=0,624$

У пациентов с ХВГ с формированием эндотелиальной дисфункции показатели максимальной скорости кровотока и ТАМХ в селезёночной вене были достоверно ниже, чем у больных ХВГ без её формирования ($18,03 \pm 0,92$ см/с и $20,88 \pm 1,02$ см/с соответственно; $p=0,004$) и ($15,02 \pm 0,51$ см/с и $16,90 \pm 0,62$ см/с соответственно; $p=0,021$) (рисунок 39).

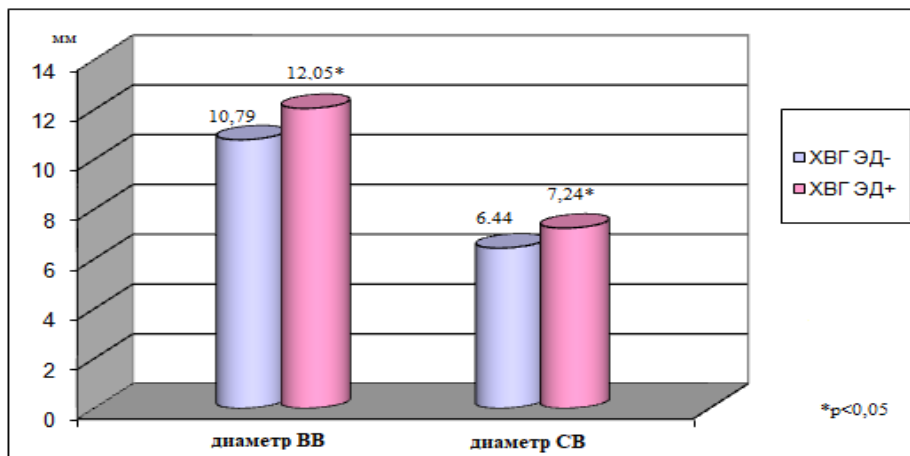


Рисунок 38 — Показатели диаметров воротной и селезёночной вен у больных хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий (* $p < 0,05$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ХВГ ЭД- и ХВГ ЭД+)

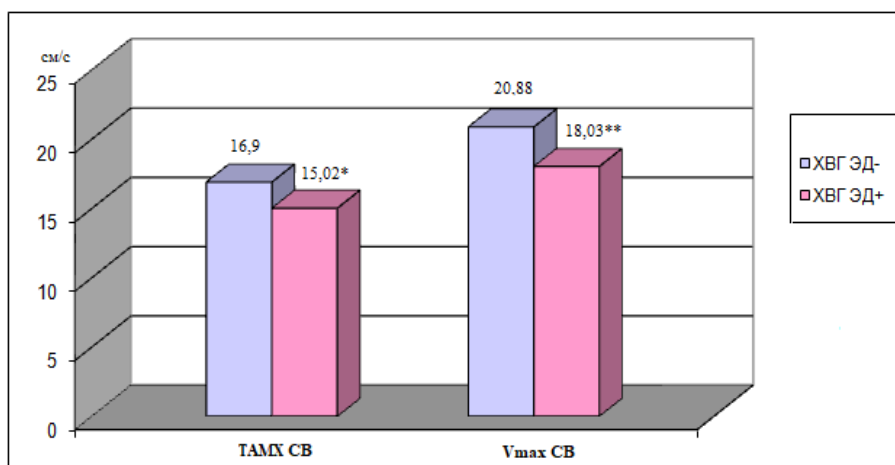


Рисунок 39 — Динамика показателей максимальной и усреднённой по времени средней скорости кровотока в селезёночной вене у пациентов с хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий (* $p=0,021$; ** $p=0,004$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ХВГ ЭД- и ХВГ ЭД+)

При изучении параметров кровотока в спланхических артериях у больных хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий выявлено достоверное повышение максимальной и усреднённой по времени средней скорости кровотока в селезёночной артерии у лиц с ХВГ и эндотелиальной дисфункцией в отличие от больных ХВГ без неё (таблица 37).

Так, показатель ТАМХ в селезёночной артерии увеличился от $52,10 \pm 1,51$ см/с в группе больных ХВГ без дисфункции эндотелия до $56,97 \pm 1,72$ см/с у пациентов с ХВГ и дисфункцией эндотелия; $p = 0,035$. Объёмная скорость кровотока по СА в группе лиц с ХВГ с эндотелиальной дисфункцией была статистически значимо больше, чем у больных ХВГ без неё ($855,96 \pm 19,10$ мл / мин и $803,10 \pm 18,04$ мл / мин соответственно; $p = 0,046$). Следует отметить, что у пациентов с хроническими вирусными гепатитами и дисфункцией эндотелия наблюдалось достоверное снижение объёмной скорости кровотока по общей печёночной артерии в сравнении с больными с сохранённой функцией эндотелия ($475,24 \pm 14,31$ мл / мин и $522,78 \pm 14,40$ мл / мин соответственно; $p = 0,021$).

Как видно из данных, представленных в таблице 38, у пациентов с HBV, HCV-ассоциированными ЦП с дисфункцией эндотелия выявлено статистически значимое увеличение диаметров воротной и селезёночной вен по сравнению с больными ВЦП без неё ($13,71 \pm 0,31$ мм и $12,82 \pm 0,30$ мм соответственно; $p = 0,041$) и ($10,30 \pm 0,38$ мм и $9,08 \pm 0,35$ мм соответственно; $p=0,02$).

Согласно полученным данным, в группе лиц с вирусными ЦП с эндотелиальной дисфункцией периферических артерий наблюдалось достоверное снижение максимальной, минимальной скоростей кровотока и ТАМХ в воротной вене в отличие от группы больных ВЦП с нормальной функцией эндотелия. Так, максимальная скорость кровотока в воротной вене уменьшилась от $17,98 \pm 0,68$ см/с в группе пациентов с ВЦП без эндотелиальной дисфункции до $16,02 \pm 0,62$ см/с — в группе больных ВЦП с дисфункцией эндотелия; $p = 0,035$.

Таблица 37 — Показатели кровотока в спланхнических артериях у пациентов с хроническими гепатитами вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Показатель	ХВГ ЭД- n=53 (1)	ХВГ ЭД+ n=95 (2)	P 1-2
Диаметр ОПА, мм	5,28±0,14	5,24±0,16	P=0,851
V _{max} ОПА, см/с	90,73±3,84	88,70±3,90	P=0,711
V _{min} ОПА, см/с	25,42±1,66	24,86±1,72	P=0,815
TAMX ОПА, см/с	58,02±2,55	56,80±2,68	P=0,742
ОСК ОПА, мл / мин.	522,78±14,40	475,24±14,31	P=0,021
PI ОПА, усл. ед.	1,60±0,07	1,83±0,08	P=0,032
RI ОПА, усл. ед.	0,73±0,01	0,78±0,02	P=0,027
Диаметр СА, мм	5,63±0,15	5,66±0,18	P=0,898
V _{max} СА, см/с	78,11±2,04	83,97±2,10	P=0,047
V _{min} СА, см/с	31,68±1,43	32,07±1,40	P=0,846
TAMX СА, см/с	52,10±1,51	56,97±1,72	P=0,035
ОСК СА, мл / мин.	803,10±18,04	855,96±19,10	P=0,046
PI СА, усл. ед.	1,05±0,04	1,07±0,05	P=0,755
RI СА, усл. ед.	0,62±0,03	0,63±0,04	P=0,842
Диаметр ЧС, мм	6,69±0,15	6,66±0,14	P=0,884
V _{max} ЧС, см/с	127,63±2,74	125,42±3,02	P=0,589
V _{min} ЧС, см/с	41,54±1,56	40,82±1,68	P=0,754
TAMX ЧС, см/с	84,37±3,11	82,90±3,10	P=0,738
ОСК ЧС, мл / мин.	1208,69±21,24	1193,61±21,75	P=0,621
PI ЧС, усл. ед.	1,28±0,09	1,26±0,10	P=0,882
RI ЧС, усл. ед.	0,66±0,02	0,65±0,03	P=0,782
Диаметр ВБА, мм	6,68±0,11	6,72±0,13	P=0,815
TAMX ВБА, см/с	58,04±2,56	56,93±2,28	P=0,747
PI ВБА, усл. ед.	3,29±0,13	3,14±0,15	P=0,451
RI ВБА, усл. ед.	0,92±0,02	0,90±0,03	P=0,58

Показатель усреднённой по времени средней скорости кровотока в ВВ снизился от $16,27 \pm 0,43$ см/с у пациентов с вирусными ЦП с сохранённой функцией эндотелия до $14,03 \pm 0,41$ см/с — у больных ВЦП с эндотелиальной дисфункцией; $p < 0,001$ (рисунок 40). У пациентов с вирусными циррозами печени с формированием эндотелиальной дисфункции показатели максимальной скорости кровотока и ТАМХ в селезёночной вене оказались статистически значимо ниже, чем при ВЦП без её формирования ($14,82 \pm 0,39$ см/с и $15,98 \pm 0,41$ см/с соответственно; $p = 0,042$) и ($13,56 \pm 0,33$ см/с и $14,53 \pm 0,34$ см/с соответственно; $p = 0,042$).

Объёмная скорость кровотока по селезёночной вене в группе лиц с ВЦП и дисфункцией эндотелия была достоверно выше, чем у больных вирусными ЦП без неё ($577,68 \pm 15,87$ мл / мин и $505,73 \pm 15,62$ мл / мин соответственно; $p = 0,002$) (таблица 38; рисунок 41).

Таблица 38 — Показатели кровотока в венах воротной системы у больных вирусными циррозами печени в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Показатель	ВЦП ЭД- n=35 (1)	ВЦП ЭД+ n=111 (2)	P 1-2
Диаметр ВВ, мм	$12,82 \pm 0,30$	$13,71 \pm 0,31$	P=0,041
Vmax ВВ, см/с	$17,98 \pm 0,68$	$16,02 \pm 0,62$	P=0,035
Vmin ВВ, см/с	$13,57 \pm 0,34$	$12,26 \pm 0,30$	P=0,005
ТАМХ ВВ, см/с	$16,27 \pm 0,43$	$14,03 \pm 0,41$	$p < 0,001$
ОСК ВВ, мл / мин.	$957,32 \pm 21,23$	$969,24 \pm 21,60$	P=0,694
Диаметр СВ, мм	$9,08 \pm 0,35$	$10,30 \pm 0,38$	P=0,02
Vmax СВ, см/с	$15,98 \pm 0,41$	$14,82 \pm 0,39$	P=0,042
Vmin СВ, см/с	$12,87 \pm 0,30$	$12,48 \pm 0,32$	P=0,375
ТАМХ СВ, см/с	$14,53 \pm 0,34$	$13,56 \pm 0,33$	P=0,042
ОСК СВ, мл / мин.	$505,73 \pm 15,62$	$577,68 \pm 15,87$	P=0,002

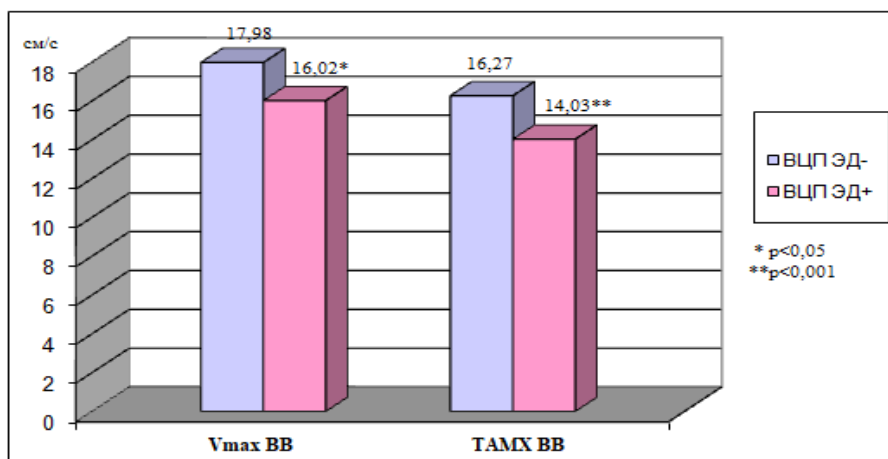


Рисунок 40 — Динамика показателей максимальной скорости кровотока и ТАМХ в воротной вене у больных вирусными циррозами печени в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий (* $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ВЦП ЭД- и ВЦП ЭД+)

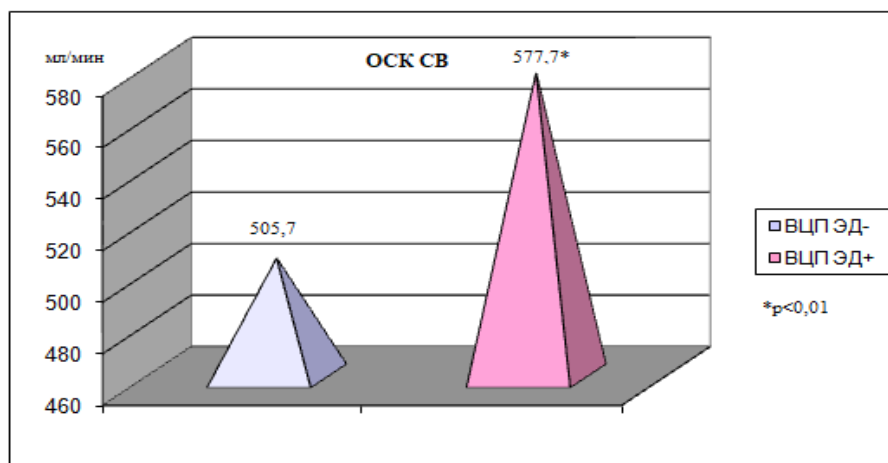


Рисунок 41 — Показатель объёмной скорости кровотока по селезёночной вене у пациентов с вирусными циррозами печени в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий (* $p < 0,01$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ВЦП ЭД- и ВЦП ЭД+)

В результате проведённого исследования показателей кровотока в спланхнических артериях у больных ХДЗП вирусной этиологии установлено, что в группе пациентов с ВЦП и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий наблюдалось статистически значимое увеличение диаметра общей печёночной артерии по сравнению с группой больных ВЦП без дисфункции эндотелия ($6,14 \pm 0,10$ мм и $5,80 \pm 0,11$ мм соответственно; $p = 0,024$) (таблица 39).

Следует отметить, что у пациентов с ЦП, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, с наличием эндотелиальной дисфункции выявлено достоверное увеличение диаметра чревного ствола в отличие от больных ВЦП без неё (от $6,90 \pm 0,11$ мм в группе пациентов с ВЦП без эндотелиальной дисфункции до $7,24 \pm 0,10$ мм в группе больных ВЦП с нарушением функции эндотелия; $p = 0,024$). Объёмная скорость кровотока по чревному стволу в группе лиц с вирусными ЦП и дисфункцией эндотелия оказалась статистически значимо больше, чем у пациентов с ВЦП без неё ($1383,85 \pm 21,30$ мл / мин и $1255,72 \pm 21,13$ мл / мин соответственно; $p < 0,001$) (рисунок 42). У лиц с вирусными ЦП с формированием эндотелиальной дисфункции зарегистрировано достоверное увеличение диаметра селезёночной артерии в отличие от пациентов с ВЦП без её формирования ($6,76 \pm 0,13$ мм и $6,39 \pm 0,12$ мм соответственно; $p = 0,039$). В группе больных ВЦП с дисфункцией эндотелия показатели максимальной, ТАМХ и объёмной скорости кровотока по селезёночной артерии были достоверно выше, чем при ВЦП без эндотелиальной дисфункции. Так, объёмная скорость кровотока по селезёночной артерии возросла от $925,24 \pm 19,28$ мл / мин у больных ВЦП без дисфункции эндотелия до $994,36 \pm 19,53$ мл / мин — при ВЦП с наличием эндотелиальной дисфункции; $p = 0,013$ (таблица 39).

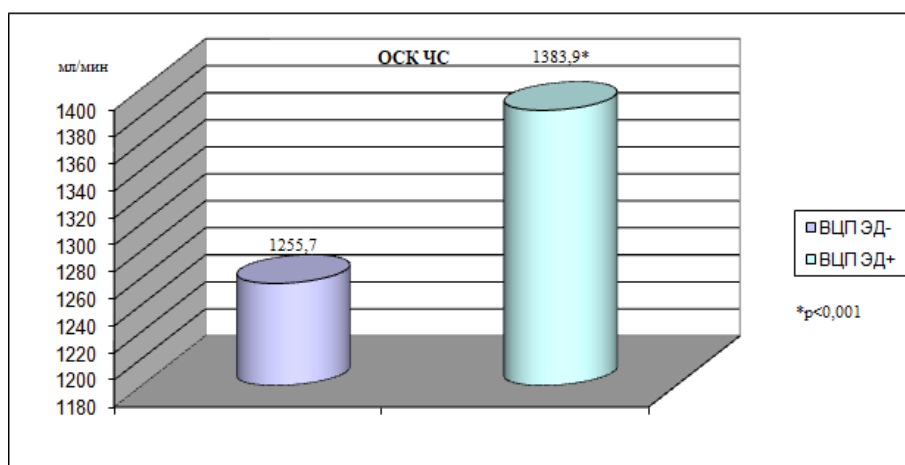


Рисунок 42 — Показатель объёмной скорости кровотока по чревному стволу у больных циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий (* $p < 0,001$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ВЦП ЭД- и ВЦП ЭД+)

Таблица 39 — Показатели кровотока в спланхнических артериях у больных циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Показатель	ВЦП ЭД- n=35 (1)	ВЦП ЭД+ n=111 (2)	P 1-2
Диаметр ОПА, мм	5,80±0,11	6,14±0,10	P=0,024
Vmax ОПА, см/с	99,34±3,25	107,96±3,29	P=0,064
Vmin ОПА, см/с	31,94±1,59	36,38±1,67	P=0,056
TAMX ОПА, см/с	65,32±2,85	72,93±3,12	P=0,074
ОСК ОПА, мл / мин.	599,87±16,97	648,13±17,70	P=0,051
PI ОПА, усл. ед.	1,40±0,08	1,56±0,09	P=0,186
RI ОПА, усл. ед.	0,73±0,03	0,78±0,03	P=0,241
Диаметр СА, мм	6,39±0,12	6,76±0,13	P=0,039
Vmax СА, см/с	87,74±2,25	94,86±2,36	P=0,031
Vmin СА, см/с	34,89±1,64	39,61±1,88	P=0,061
TAMX СА, см/с	60,12±1,73	65,72±2,05	P=0,039
ОСК СА, мл / мин.	925,24±19,28	994,36±19,53	P=0,013
PI СА, усл. ед.	1,07±0,05	1,19±0,06	P=0,127
RI СА, усл. ед.	0,64±0,03	0,72±0,03	P=0,061
Диаметр ЧС, мм	6,90±0,11	7,24±0,10	P=0,024
Vmax ЧС, см/с	133,47±2,96	140,20±3,08	P=0,117
Vmin ЧС, см/с	45,18±2,02	50,03±2,25	P=0,111
TAMX ЧС, см/с	89,76±3,77	97,04±3,69	P=0,17
ОСК ЧС, мл / мин.	1255,72±21,13	1383,85±21,30	p < 0,001
PI ЧС, усл. ед.	1,28±0,06	1,41±0,08	P=0,196
RI ЧС, усл. ед.	0,66±0,03	0,75±0,04	P=0,074
Диаметр ВБА, мм	7,03±0,10	7,14±0,12	P=0,482
TAMX ВБА, см/с	61,74±2,56	67,05±3,10	P=0,189
PI ВБА, усл. ед.	2,82±0,12	2,63±0,11	P=0,245
RI ВБА, усл. ед.	0,89±0,02	0,86±0,03	P=0,407

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о значимой роли эндотелиальной дисфункции в ремоделировании спланхического кровообращения при хронических вирусных заболеваниях печени.

7.3 Результаты исследования структурно-геометрических показателей левых камер сердца и вариантов ремоделирования левого желудочка при хронических гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

При анализе морфометрических показателей, характеризующих структурно-геометрическое состояние левого желудочка у пациентов с ХГ вирусной этиологии и наличием эндотелиальной дисфункции периферических артерий, выявлены изменения ряда параметров ЭхоКГ в сравнении с больными ХВГ с нормальной функцией эндотелия (таблица 40).

При сравнительном анализе морфометрических показателей, характеризующих геометрию левого желудочка, у пациентов с ХВГ установлено, что при наличии эндотелиальной дисфункции достоверно возросли в сравнении с подгруппой больных ХВГ без эндотелиальной дисфункции среднестатистические значения ИММЛЖ: от $109,62 \pm 2,54$ г / м² в подгруппе без эндотелиальной дисфункции до $120,87 \pm 3,10$ г / м² у пациентов с ХВГ и дисфункцией эндотелия периферических артерий; $p = 0,006$. Аналогичные изменения претерпевал и показатель толщины задней стенки левого желудочка в диастолу, который увеличивался от $0,93 \pm 0,02$ см у пациентов без эндотелиальной дисфункции до $0,99 \pm 0,02$ см в подгруппе больных ХВГ и дисфункцией эндотелия; $p = 0,036$. В группе больных ХВГ и нарушением функции эндотелия периферических артерий имел место достоверный рост толщины межжелудочковой перегородки в диастолу: от $0,92 \pm 0,02$ см — в группе ХВГ без эндотелиальной дисфункции до $0,98 \pm 0,015$ см — у пациентов с ХВГ и эндотелиальной дисфункцией; $p = 0,018$.

Таблица 40 — Структурно-геометрические показатели левых камер сердца у пациентов с хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Показатель	ХВГ ЭД- n=53 (1)	ХВГ ЭД+ n=95 (2)	P 1-2
ИС ЛП, усл. ед.	0,67±0,03	0,70±0,04	P=0,549
ИС ЛЖ диаст., усл. ед.	0,65±0,01	0,69±0,015	P=0,028
ММЛЖ, г	205,34±8,17	229,87±9,12	P=0,047
ИММЛЖ, г / м ²	109,62±2,54	120,87±3,10	P=0,006
ТМЖП диаст., см	0,92±0,02	0,98±0,015	P=0,018
ТЗСЛЖ диаст., см	0,93±0,02	0,99±0,02	P=0,036
ИОТ ЛЖ, усл. ед.	0,39±0,01	0,42±0,01	P=0,036
иКДР, см / м ²	2,64±0,04	2,75±0,03	P=0,029
КДР, см	4,72±0,03	4,85±0,05	P=0,027
КСР, см	2,71±0,11	2,73±0,09	P=0,888

Показатель КДР у лиц с ХВГ с формированием эндотелиальной дисфункции оказался статистически значимо выше в сравнении с больными ХВГ без дисфункции эндотелия ($4,85 \pm 0,05$ см и $4,72 \pm 0,03$ см соответственно; $p = 0,027$). Индекс относительной толщины стенки ЛЖ увеличивался от $0,39 \pm 0,01$ усл. ед. у больных ХВГ с нормальной функцией эндотелия до $0,42 \pm 0,01$ усл. ед. при ХВГ с эндотелиальной дисфункцией; $p = 0,036$.

Типы ремоделирования левого желудочка у пациентов с хроническими вирусными гепатитами в зависимости от наличия или отсутствия эндотелиальной дисфункции периферических артерий представлены в таблице 41 и на рисунке 43.

Таблица 41 — Типы ремоделирования левого желудочка у пациентов с хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Тип ремоделирования	ХВГ ЭД+ n=95	ХВГ ЭД- n=53
Нормальная геометрия	33 (34,8 %)	36 (67,9 %)*
Концентрическое ремоделирование	14 (14,7 %)	13 (24,5 %)*
ЭТ ГМЛЖ	38 (40 %)	4 (7,6 %)*
КТ ГМЛЖ	10 (10,5 %)	-

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении подгрупп ХВГ с эндотелиальной дисфункцией периферических артерий и без неё.

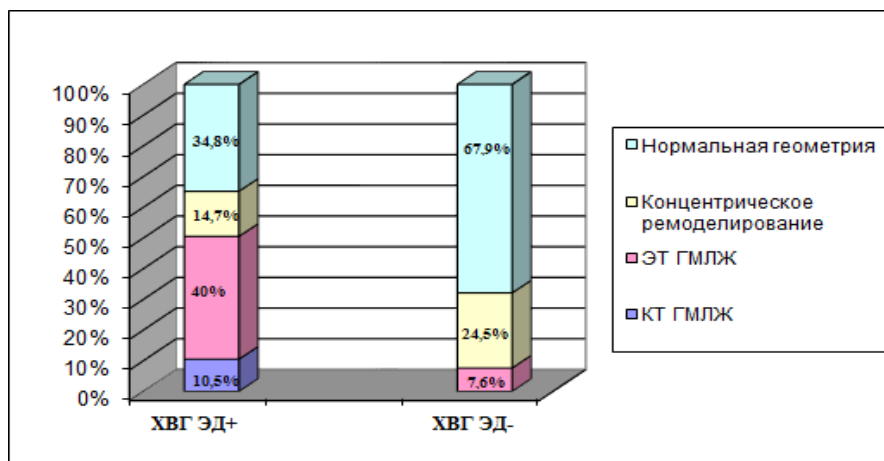


Рисунок 43 — Варианты ремоделирования левого желудочка у больных хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Нормальная геометрия ЛЖ чаще встречалась у пациентов ХВГ без эндотелиальной дисфункции: 36 случаев (67,9 %) против 33 случаев (34,8 %) соответственно ($p < 0,05$). Преобладающим типом структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца явилась эксцентрическая ГМЛЖ (40 % случаев при ХВГ с эндотелиальной дисфункцией против 7,6 % случаев при ХВГ без дисфункции эндотелия; $p < 0,05$). При этом следует отметить, что концентрическая ГМЛЖ в подгруппе больных ХВГ с эндотелиальной дисфункцией периферических артерий была зарегистрирована только в 10,5 % случаев, а в подгруппе ХВГ без нарушения функции эндотелия не определялась.

Сходные с ХВГ тенденции в изменении ЭхоКГ-параметров получены при изучении структурно-геометрического состояния левых отделов сердца у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии, имеющих эндотелиальную дисфункцию периферических артерий (таблица 42).

Так, у пациентов с вирусными ЦП и эндотелиальной дисфункцией в сравнении с группой больных ВЦП, но с сохраненной функцией эндотелия периферических артерий, оказались статистически значимо выше такие показатели, как ИС ЛП ($0,72 \pm 0,01$ усл. ед. у больных ВЦП с эндотелиальной дисфункцией и $0,69 \pm 0,01$ усл. ед. в группе пациентов с ВЦП и нормальной функцией эндотелия; $p = 0,036$), ИС ЛЖ в диастолу ($0,74 \pm 0,02$ усл. ед. у больных

ВЦП с эндотелиальной дисфункцией и $0,68 \pm 0,02$ усл. ед. в группе пациентов с ВЦП и нормальной функцией эндотелия; $p = 0,036$). Полученные данные свидетельствовали о более выраженном нарушении геометрии левых камер сердца с переходом к гемодинамически невыгодной сферической форме у пациентов с вирусными циррозами печени и эндотелиальной дисфункцией, чем у больных ВЦП и сохранённой функцией эндотелия периферических артерий.

Достоверные различия выявлены в значениях ИММЛЖ у пациентов с ВЦП и эндотелиальной дисфункцией в сравнении с больными той же клинической группы, но без эндотелиальной дисфункции, которые оказались значительно большими у пациентов с ВЦП и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий ($128,96 \pm 3,05$ г / м² и $118,20 \pm 2,67$ г / м² соответственно; $p=0,009$). Аналогичные данные получены и при сравнительном анализе показателя толщины задней стенки левого желудочка в диастолу, который также оказался достоверно большим у пациентов с эндотелиальной дисфункцией ($1,09 \pm 0,02$ см и $1,03 \pm 0,015$ см соответственно; $p = 0,018$).

Таблица 42 — Структурно-геометрические показатели левых камер сердца у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Показатель	ВЦП ЭД- n=35	ВЦП ЭД+ n=111	P 1-2
ИС ЛП, усл. ед.	$0,69 \pm 0,01$	$0,72 \pm 0,01$	$P=0,036$
ИС ЛЖ диаст., усл. ед.	$0,68 \pm 0,02$	$0,74 \pm 0,02$	$P=0,036$
ММЛЖ, г	$238,22 \pm 10,20$	$267,75 \pm 9,27$	$P=0,034$
ИММЛЖ, г / м ²	$118,20 \pm 2,67$	$128,96 \pm 3,05$	$P=0,009$
ТМЖП диаст., см	$0,98 \pm 0,02$	$1,04 \pm 0,02$	$P=0,036$
ТЗСЛЖ диаст., см	$1,03 \pm 0,015$	$1,09 \pm 0,02$	$P=0,018$
ИОТ ЛЖ, усл. ед.	$0,40 \pm 0,01$	$0,43 \pm 0,01$	$P=0,036$
иКДР, см / м ²	$2,80 \pm 0,03$	$2,92 \pm 0,05$	$P=0,041$
КДР, см	$4,86 \pm 0,04$	$4,99 \pm 0,05$	$P=0,044$
КСР, см	$2,74 \pm 0,09$	$2,76 \pm 0,11$	$P=0,888$

В сравниваемых подгруппах также были выявлены достоверные различия в значениях толщины межжелудочковой перегородки в диастолу ($1,04 \pm 0,02$ см при ВЦП с дисфункцией эндотелия и $0,98 \pm 0,02$ см у больных ВЦП без дисфункции эндотелия; $p = 0,036$). В группе больных ВЦП с формированием эндотелиальной дисфункции зарегистрировано достоверное повышение значений показателя ИОТ левого желудочка в сравнении с пациентами с ВЦП и нормальной функцией эндотелия ($0,43 \pm 0,01$ усл. ед. и $0,40 \pm 0,01$ усл. ед. соответственно; $p = 0,036$).

Статистически значимые различия между сравниваемыми подгруппами пациентов с вирусными циррозами печени в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий получены в значениях показателей диаметра левого желудочка в диастолу. Так, конечно-диастолический размер левого желудочка увеличивался от $4,86 \pm 0,04$ см у пациентов с вирусными ЦП без эндотелиальной дисфункции до $4,99 \pm 0,05$ см при наличии эндотелиальной дисфункции; $p = 0,044$.

Таким образом, при сопоставлении параметров, характеризующих структурно-геометрическое состояние левых камер сердца у пациентов с ЦП, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий оказалось, что больные с эндотелиальной дисфункцией имели статистически значимо большие значения ИС ЛП, ИС ЛЖ и КДР при достоверно больших значениях ТЗСЛЖ и ТМЖП в диастолу, чем лица с ВЦП без дисфункции эндотелия. Полученные данные позволяют предположить, что процесс структурной перестройки левых камер сердца при наличии эндотелиальной дисфункции периферических артерий протекает как с формированием ГМЛЖ, так и с дилатацией полости ЛЖ.

Анализ частоты формирования различных вариантов структурно-геометрического ремоделирования левого желудочка показал, что у пациентов с вирусными ЦП в обеих исследуемых подгруппах присутствуют все типы структурно-геометрической перестройки ЛЖ, однако частота их встречаемости варьировала (таблица 43; рисунок 44).

Так, среди пациентов с ВЦП и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий нормальная геометрическая модель левого желудочка сохранялась в 11 (9,9 %)

случаях. Среди вариантов структурно-геометрической перестройки с гипертрофией миокарда левого желудочка чаще, чем другие типы ремоделирования, встречался эксцентрический вариант ГМЛЖ (64 случая — 57,7 %). Частота выявления ЭТ ГМЛЖ статистически значимо превышала удельный вес концентрической ГМЛЖ в подгруппе больных ВЦП с эндотелиальной дисфункцией периферических артерий (в 57,7 % случаев и 26,1 % случаев соответственно; $p < 0,01$).

Таблица 43 — Типы ремоделирования левого желудочка у пациентов с вирусными циррозами печени в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Тип ремоделирования	ВЦП ЭД+ n=111	ВЦП ЭД- n=35
Нормальная геометрия	11 (9,9 %)	14 (40 %)*
Концентрическое ремоделирование	7 (6,3 %)	6 (17,1 %)*
ЭТ ГМЛЖ	64 (57,7 %) #	8 (22,9 %)*
КТ ГМЛЖ	29 (26,1 %)	7 (20 %)

Примечание: * — $p < 0,05$ при сравнении подгрупп ВЦП с эндотелиальной дисфункцией периферических артерий и без неё; # — $p < 0,01$ при сравнении типов гипертрофического ремоделирования в каждой подгруппе.

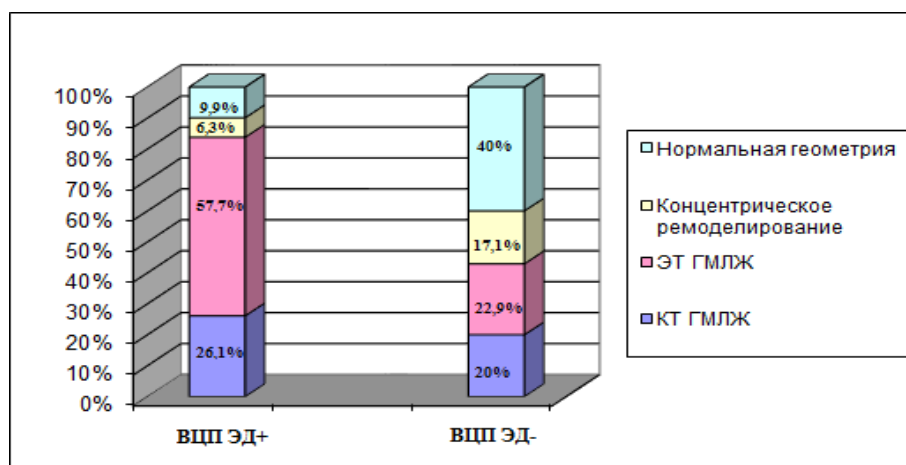


Рисунок 44 — Типы ремоделирования левого желудочка у больных циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

У больных ВЦП без эндотелиальной дисфункции нормальная геометрическая модель сохранялась в 40 % случаев, что достоверно выше, чем в подгруппе пациентов с ВЦП и наличием дисфункции эндотелия периферических артерий ($p < 0,05$). Также, как и среди больных ВЦП с нарушением функции эндотелия, выявлялись все типы ремоделирования ЛЖ, однако статистически значимо чаще по сравнению с больными с дисфункцией эндотелия определялось концентрическое ремоделирование левого желудочка: 17,1 % случаев по сравнению с 6,3 % случаев соответственно ($p < 0,05$). При этом в пределах указанной подгруппы очевидного преобладания того или иного варианта гипертрофического ремоделирования не отмечено.

Следует подчеркнуть, что пусковыми стимулами ГМЛЖ при циррозах печени могут быть эндотелин, норадреналин, ангиотензин II, локальные пептиды, стимулирующие рост клеток, а также факторы, вызывающие растяжение кардиомиоцитов. Взаимодействуя со специфическими рецепторами на мембране кардиомиоцитов, эти стимулы запускают каскад внутриклеточных сигнальных цепочек. В результате активируются гены раннего ответа, ответственные за синтез малых регуляторных протеинов, контролирующих транскрипцию других генов. За этим следует реэкспрессия фетальной генной программы, которая включает индукцию синтеза сократительных белков и неоконтрактильных протеинов, таких как предсердный натрийуретический фактор и β_2 -Na / K АТФ-аза [355; 495]. К другим факторам, оказывающим влияние на процесс ремоделирования, относят провоспалительные цитокины (TNF α и интерлейкины), продукцию оксида азота и оксидативный стресс, натрийуретические пептиды [358; 584].

**7.4 Результаты исследования показателей систолической функции
левого желудочка при хронических гепатитах и циррозах печени
вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния
эндотелия периферических артерий**

При исследовании структурно-функционального состояния левого желудочка у больных хроническими гепатитами вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий выявлены достоверные различия в ряде показателей, характеризующих систолическую функцию ЛЖ (таблица 44).

Таблица 44 — Показатели систолической функции левого желудочка у больных хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Показатель	ХВГ ЭД- n=53 (1)	ХВГ ЭД+ n=95 (2)	P 1-2
КДОи, мл / м ²	55,12±2,13	63,86±2,27	P=0,006
КСОи, мл / м ²	16,33±0,42	17,73±0,61	P=0,061
ФВ, %	70,24±0,76	69,36±0,77	P=0,417
ФС, %	39,58±0,62	40,12±0,68	P=0,558
УОи, мл / м ²	34,97±1,54	36,59±1,76	P=0,49
Ао пик. скор., м / с	1,04±0,05	1,10±0,06	P=0,443
Ао инт. потока, м	0,22±0,03	0,21±0,04	P=0,842
Ао вр. уск., мс	100,74±2,15	98,83±2,68	P=0,579
Ао пик. градиент, мм рт. ст.	4,30±0,31	4,38±0,34	P=0,862
КСМС, дин / см ²	73,90±2,05	81,87±2,24	P=0,01
ИСИР, усл. ед.	107,96±2,41	101,69±2,38	P=0,066
КДОи / ИММЛЖ, усл. ед.	0,63±0,02	0,69±0,02	P=0,036

Как следует из таблицы 44, при сравнительном анализе объёмных показателей у больных ХВГ с эндотелиальной дисфункцией и без неё статистически значимые различия зарегистрированы в значениях КДОи (63,86 ± 2,27 мл / м² и 55,12 ± 2,13 мл / м² соответственно; p = 0,006). При сравнении

показателя КСОи в подгруппе больных ХВГ с сохранённой функцией эндотелия и в подгруппе с ХВГ и эндотелиальной дисфункцией отмечена тенденция к увеличению данного параметра ($16,33 \pm 0,42$ мл / м² и $17,73 \pm 0,61$ мл / м² соответственно; $p = 0,061$). Это свидетельствовало о наличии у больных хроническими вирусными гепатитами с дисфункцией эндотелия периферических артерий дилатации левого желудочка.

Изменения объёмных показателей левого желудочка у пациентов с ХВГ с эндотелиальной дисфункцией в сравнении с больными ХВГ без неё сопровождались достоверным ростом показателя КСМС (от $73,90 \pm 2,05$ дин / см² в подгруппе ХВГ без эндотелиальной дисфункции до $81,87 \pm 2,24$ дин / см² у пациентов с ХВГ с дисфункцией эндотелия; $p=0,01$) (рисунок 45), а также тенденцией к снижению ИСИР ($107,96 \pm 2,41$ усл. ед. у пациентов с ХВГ с сохранённой функцией эндотелия и $101,69 \pm 2,38$ усл. ед. в подгруппе больных ХВГ с дисфункцией эндотелия; $p=0,066$), что может свидетельствовать о том, что наличие эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХВГ ведёт к росту преднагрузки на левый желудочек и, как следствие, возможно, раннему развитию ХСН при прогрессировании данной патологии.

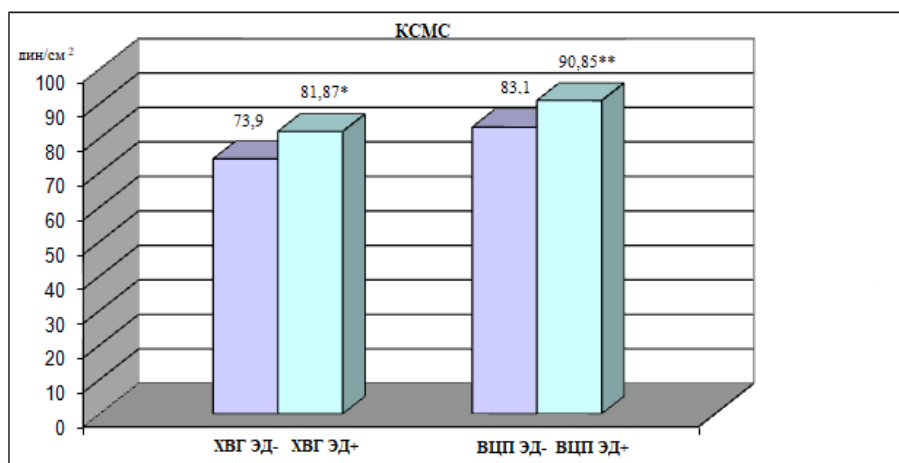


Рисунок 45 — Динамика показателя КСМС у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий (* $p=0,01$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ХВГ ЭД- и ХВГ ЭД+; ** $p=0,009$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ВЦП ЭД- и ВЦП ЭД+)

Анализ структурно-функционального состояния левого желудочка у пациентов с вирусными циррозами печени в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий выявил достоверные различия в ряде показателей, характеризующих систолическую функцию ЛЖ (таблица 45).

Такие эхокардиографические показатели, как КДОи и КСОи, отражающие состояние насосной функции левого желудочка, у пациентов с ВЦП и эндотелиальной дисфункцией были достоверно выше, чем в группе больных ВЦП без неё ($p < 0,05$).

Как видно из данных, представленных в таблице 45, достоверный рост объёмных показателей левого желудочка в группе больных ВЦП с эндотелиальной дисфункцией в сравнении с лицами с ВЦП без дисфункции эндотелия в сочетании с высокими значениями КСМС ($83,10 \pm 2,12$ дин / см^2 в подгруппе пациентов с ВЦП с нормальной функцией эндотелия и $90,85 \pm 2,03$ дин / см^2 у пациентов с эндотелиальной дисфункцией; $p = 0,009$) сопровождалось достоверным снижением времени ускорения аортального потока (от $93,85 \pm 2,16$ мс у пациентов с нормальной функцией эндотелия до $87,42 \pm 2,23$ мс у пациентов с эндотелиальной дисфункцией; $p = 0,04$) и значениями ИСИР (от $106,57 \pm 2,14$ усл. ед. у пациентов с ВЦП с сохранённой функцией эндотелия периферических артерий до $97,71 \pm 2,25$ усл. ед. в группе ВЦП с эндотелиальной дисфункцией; $p = 0,005$), что может свидетельствовать о снижении функциональной активности миокарда ЛЖ и более быстром развитии систолической дисфункции левого желудочка у пациентов с ВЦП с эндотелиальной дисфункцией (рисунок 45).

Таким образом, в результате проведённого исследования установлено, что наличие эндотелиальной дисфункции периферических артерий у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии приводит к более значимым изменениям в геометрии левых камер сердца, чем у пациентов без её формирования. Указанные изменения проявляются в виде нарастания дилатации полости левого желудочка, нарушения его геометрии с переходом к гемодинамически невыгодной сферической форме. При этом у больных HBV, HCV-ассоциированными ХГ и ЦП с дисфункцией

эндотелия формирование гипертрофии миокарда левого желудочка происходит за счёт увеличения ТМЖП и ТЗСЛЖ.

Таблица 45 — Показатели систолической функции левого желудочка у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Показатель	ВЦП ЭД- n=35 (1)	ВЦП ЭД+ n=111 (2)	P 1-2
КДОи, мл / м ²	65,04±1,42	69,97±1,76	P=0,031
КСОи, мл / м ²	16,96±0,84	19,25±0,72	P=0,04
ФВ, %	68,15±1,63	67,34±1,47	P=0,713
ФС, %	38,67±0,68	37,83±0,76	P=0,411
УОи, мл / м ²	38,12±1,17	41,68±1,24	P=0,039
Ао пик. скор., м / с	1,08±0,06	1,11±0,07	P=0,745
Ао инт. потока, м	0,20±0,04	0,19±0,05	P=0,876
Ао вр. уск., мс	93,85±2,16	87,42±2,23	P=0,04
Ао пик. градиент, мм рт. ст.	4,50±0,27	4,58±0,30	P=0,843
КСМС, дин / см ²	83,10±2,12	90,85±2,03	P=0,009
ИСИР, усл. ед.	106,57±2,14	97,71±2,25	P=0,005
КДОи / ИММЛЖ, усл. ед.	0,68±0,01	0,72±0,015	P=0,028

Структурная перестройка ЛЖ у больных ХДЗП вирусной этиологии с эндотелиальной дисфункцией, помимо ещё большего, чем у пациентов с нормальной функцией эндотелия расширения полости ЛЖ, ведёт и к большему росту КСМС, что в условиях повышенной постнагрузки часто обуславливает так называемое функциональное постнагрузочное разобщение и, как следствие, — снижение функциональной активности миокарда левого желудочка.

7.5 Оценка диастолической функции левого желудочка у больных хроническими гепатитами и циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

В процессе анализа морфометрических и структурно-геометрических особенностей у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии в зависимости от состояния функции эндотелия периферических артерий были выявлены элементы ремоделирования левых камер сердца, которые в соответствии с современными представлениями детерминируют процесс диастолического наполнения. Под воздействием таких стимулов, как повышенный гемодинамический стресс на стенку сердца или влияние эффекторов нейроэндокринных систем, развивается «диастолическая дисфункция», в основе которой лежит структурная и функциональная перестройка как кардиомиоцитарного, так и интерстициального компонентов миокарда. Следует отметить, что если в первом случае речь идёт, прежде всего, о нарушении активного расслабления, то во втором — о повышении жёсткости миокарда. Таким образом, в определении ремоделирования сердца оказываются задействованными оба основных фактора, ответственных за заполнение ЛЖ [57; 209].

В таблице 46 представлены основные параметры диастолической функции миокарда левого желудочка у больных ХВГ в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий.

При доплеровском исследовании трансмитрального кровотока у больных ХВГ с эндотелиальной дисфункцией в сравнении с больными ХВГ без её формирования выявлено достоверное снижение интеграла пиковой скорости пассивного наполнения левого желудочка в фазу диастолы ($0,10 \pm 0,01$ м и $0,13 \pm 0,01$ м соответственно; $p = 0,036$), уменьшение соотношения интеграл Е / общий интеграл потока ($0,59 \pm 0,011$ усл. ед. и $0,62 \pm 0,01$ усл. ед. соответственно; $p = 0,045$), а также значимое увеличение показателя ВИР ($88,84 \pm 1,28$ мс — у пациентов с ХВГ и эндотелиальной дисфункцией и $82,15 \pm 1,63$ мс — у больных

ХВГ без неё; $p = 0,002$), что указывало на нарушение фазы релаксации левого желудочка (рисунок 46).

Таблица 46 — Основные параметры диастолической функции миокарда левого желудочка у больных хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Показатель	ХВГ ЭД- n=53 (1)	ХВГ ЭД+ n=95 (2)	P 1-2
Пиковая скорость E, м / с	0,79±0,01	0,74±0,02	P=0,027
Пиковая скорость A, м / с	0,60±0,03	0,62±0,04	P=0,69
Интеграл E, м	0,13±0,01	0,10±0,01	P=0,036
Интеграл A, м	0,07±0,004	0,084±0,005	P=0,03
Инт. E / общ. инт., усл. ед.	0,62±0,01	0,59±0,011	P=0,045
Инт. A / инт. E, усл. ед.	0,71±0,05	0,89±0,04	P=0,006
Инт. A / общ. инт., усл. ед.	0,41±0,02	0,47±0,02	P=0,036
Время замедл. E, мс	159,86±3,45	150,10±2,27	P=0,019
ВИР, мс	82,15±1,63	88,84±1,28	P=0,002
КДД, мм рт. ст.	11,49±1,06	14,78±1,12	P=0,035
КДНС, дин / см ²	15,23±0,98	18,96±1,14	P=0,014

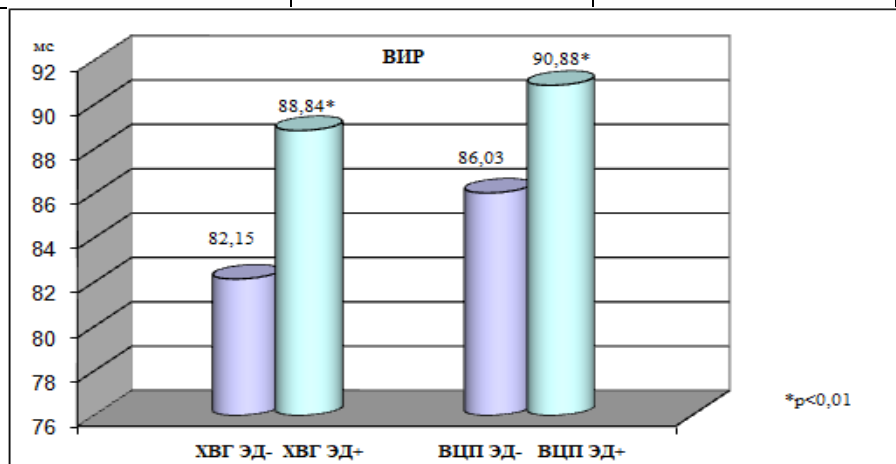


Рисунок 46 — Динамика показателя ВИР у пациентов с хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий (* $p < 0,01$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ХВГ ЭД- и ХВГ ЭД+; * $p < 0,01$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ВЦП ЭД- и ВЦП ЭД+)

Увеличение интеграла скорости активного наполнения левого желудочка в фазу диастолы (от $0,07 \pm 0,004$ м — в подгруппе ХВГ без эндотелиальной дисфункции до $0,084 \pm 0,005$ м — у пациентов с ХВГ с дисфункцией эндотелия; $p = 0,03$), соотношения интеграл А / интеграл Е (от $0,71 \pm 0,05$ усл. ед. до $0,89 \pm 0,04$ усл. ед. соответственно; $p = 0,006$), интеграл А / общий интеграл потока (от $0,41 \pm 0,02$ усл. ед. до $0,47 \pm 0,02$ усл. ед. соответственно; $p = 0,036$), а также рост показателя КДНС (от $15,23 \pm 0,98$ дин / см² — у пациентов с ХВГ без эндотелиальной дисфункции до $18,96 \pm 1,14$ дин / см² — при ХВГ с дисфункцией эндотелия; $p = 0,014$) (рисунок 47), позволили сделать вывод о том, что формирование эндотелиальной дисфункции у пациентов с хроническими вирусными гепатитами способствовало ухудшению диастолической функции левого желудочка в виде нарушения как релаксации, так и повышения жёсткости миокарда ЛЖ.

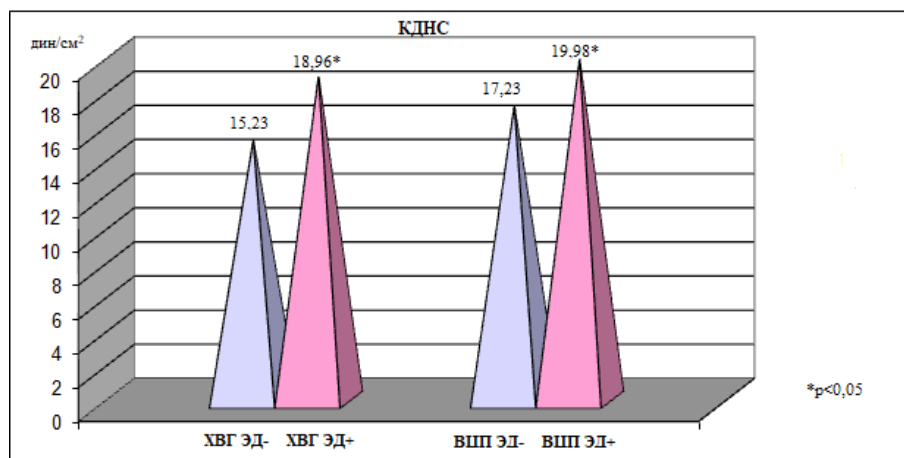


Рисунок 47 — Динамика показателя КДНС у больных хроническими гепатитами и циррозами печени, ассоциированными с НВV, HCV-инфекцией, в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий (* $p < 0,05$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ХВГ ЭД- и ХВГ ЭД+; * $p < 0,05$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ВЦП ЭД- и ВЦП ЭД+)

Типы диастолической дисфункции у пациентов с хроническими вирусными гепатитами в зависимости от наличия или отсутствия эндотелиальной дисфункции периферических артерий представлены в таблице 47.

Таблица 47 — Типы диастолической дисфункции у пациентов с хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Тип диастолической дисфункции	ХВГ ЭД+ n=95	ХВГ ЭД- n=53
Нормальная диастолическая функция	37 (38,9 %)	39 (73,6 %)*
Гипертрофический тип ДД	58 (61,1 %)	14 (26,4 %)*

Примечание: * — статистически значимые различия между группами пациентов с ХВГ ЭД+ и ХВГ ЭД- ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе частоты формирования диастолической дисфункции у пациентов с ХВГ в зависимости от функционального состояния эндотелия установлено, что в группе больных с дисфункцией эндотелия нормальная диастолическая функция сохранялась в 38,9 % случаев, тогда как у больных без эндотелиальной дисфункции — в 73,6 % наблюдений. Гипертрофический тип ДД у пациентов с ХВГ и эндотелиальной дисфункцией имел место в 61,1 % случаев, тогда как у лиц с нормальной функцией эндотелия — лишь у 14 (26,4 %) обследованных.

В таблице 48 представлены доплерографические показатели трансмитрального потока у больных вирусным циррозом печени с эндотелиальной дисфункцией и без её формирования. Данные, полученные при анализе показателей доплеровского трансмитрального потока у пациентов с ВЦП и эндотелиальной дисфункцией, свидетельствовали об имеющихся нарушениях диастолического наполнения левого желудочка.

Таблица 48 — Показатели активной релаксации миокарда левого желудочка у пациентов с вирусным циррозом печени в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Показатель	ВЦП ЭД- n=35 (1)	ВЦП ЭД+ n=111 (2)	P 1-2
Пиковая скорость E, м / с	0,73±0,01	0,68±0,02	P=0,027
Интеграл E, м	0,108±0,005	0,09±0,007	P=0,039
Инт. E / общ. инт., усл. ед.	0,59±0,01	0,56±0,01	P=0,036
ВИР, мс	86,03±1,14	90,88±1,26	P=0,005

Так, у пациентов с ЦП вирусной этиологии и эндотелиальной дисфункцией отмечено достоверное снижение в сравнении с больными без её формирования значений пиковой скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка E ($0,68 \pm 0,02$ м / с и $0,73 \pm 0,01$ м / с соответственно; $p = 0,027$) и интеграла пиковой скорости E ($0,09 \pm 0,007$ м и $0,108 \pm 0,005$ м соответственно; $p = 0,039$), что в сочетании со статистически значимым ($p = 0,005$) ростом у пациентов с циррозом печени и эндотелиальной дисфункцией, в сравнении с больными с нормальной функцией эндотелия значений показателя ВИР, свидетельствует об имеющейся у первых диастолической дисфункции с нарушением фазы активной релаксации (рисунок 46).

Ожидаемым у пациентов с ВЦП и эндотелиальной дисфункцией в сравнении с группой больных без её формирования оказался рост таких оценочных параметров диастолической функции левого желудочка, как соотношение интеграл A / интеграл E (от $0,78 \pm 0,04$ усл. ед. — в группе лиц с ВЦП с нормальной функцией эндотелия до $0,92 \pm 0,03$ усл. ед. — у больных циррозом с нарушением функции эндотелия; $p = 0,006$) и интеграл A / общий интеграл потока (от $0,47 \pm 0,01$ усл. ед. — у пациентов с ВЦП и нормальной функцией эндотелия до $0,51 \pm 0,01$ усл. ед. — в подгруппе больных ВЦП и эндотелиальной дисфункцией; $p = 0,005$), при достоверном снижении значений времени замедления пика E ($p = 0,019$) (таблица 49). Это указывало на более выраженную диастолическую дисфункцию левого желудочка у пациентов с ВЦП при формировании эндотелиальной дисфункции, обусловленную не только

нарушением релаксации, но и повышением жёсткости миокарда ЛЖ. При НВУ, НСУ-ассоциированных ЦП с дисфункцией эндотелия показатель КДД оказался статистически значимо выше, чем у больных ВЦП без неё ($17,95 \pm 1,10$ мм рт. ст. и $14,86 \pm 1,02$ мм рт. ст. соответственно; $p = 0,041$) (таблица 49).

В случае меридионального стресса в конце фазы диастолы желудочков установлено, что развитие ГМЛЖ приводит к его росту и следует параллельно характеру нарушения диастолического наполнения. Поэтому достоверно большие параметры меридионального стресса в конце диастолы (КДНС) оказались у пациентов с ВЦП и эндотелиальной дисфункцией, у которых имеются более выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка и нарушения диастолической функции ЛЖ, чем у пациентов с ВЦП и нормальной функцией эндотелия ($19,98 \pm 1,04$ дин / см^2 и $17,23 \pm 0,86$ дин / см^2 соответственно; $p = 0,043$) (рисунок 47). Этот факт важен, так как снижение релаксационных свойств гипертрофированного миокарда вследствие повышения его жёсткости влечёт за собой повышение миокардиального напряжения стенки ЛЖ в диастолу, что снижает адекватность перфузии миокарда кровью, особенно субэндокардиальных слоёв.

Таблица 49 — Показатели жёсткости миокарда левого желудочка у пациентов с вирусными циррозами печени в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Показатель	ВЦП ЭД- n=35 (1)	ВЦП ЭД+ n=111 (2)	P 1-2
Пиковая скорость А, м / с	$0,62 \pm 0,03$	$0,64 \pm 0,04$	$P=0,689$
Интеграл А, м	$0,08 \pm 0,005$	$0,087 \pm 0,004$	$P=0,276$
Инт. А / инт. Е, усл. ед.	$0,78 \pm 0,04$	$0,92 \pm 0,03$	$P=0,006$
Инт. А / общ. инт., усл. ед.	$0,47 \pm 0,01$	$0,51 \pm 0,01$	$P=0,005$
Время замедл. Е, мс	$147,89 \pm 2,65$	$139,18 \pm 2,52$	$P=0,019$
КДД, мм рт. ст.	$14,86 \pm 1,02$	$17,95 \pm 1,10$	$P=0,041$
КДНС, дин / см^2	$17,23 \pm 0,86$	$19,98 \pm 1,04$	$P=0,043$

Типы диастолической дисфункции у пациентов с вирусными циррозами печени в зависимости от наличия или отсутствия эндотелиальной дисфункции периферических артерий представлены в таблице 50.

Таблица 50 — Типы диастолической дисфункции у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Тип диастолической дисфункции	ВЦП ЭД+ n=111	ВЦП ЭД- n=35
Нормальная диастолическая функция	19 (17,1 %)	19 (54,3 %)*
Гипертрофический тип ДД	73 (65,8 %)	16 (45,7 %)*
Псевдонормальный тип ДД	11 (9,9 %)	-
Рестриктивный тип ДД	8 (7,2 %)	-

Примечание: * — статистически значимые различия между группами пациентов с ВЦП ЭД+ и ВЦП ЭД- ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе частоты формирования диастолической дисфункции у больных ВЦП в зависимости от функционального состояния эндотелия выявлено, что в группе пациентов с дисфункцией эндотелия нормальная диастолическая функция сохранялась в 17,1 % случаев, тогда как у лиц без эндотелиальной дисфункции — в 54,3 % наблюдений. Гипертрофический тип ДД у пациентов с ВЦП и эндотелиальной дисфункцией имел место в 65,8 % случаев, в то время как у больных с нормальной функцией эндотелия — у 16 (45,7 %) обследованных. Кроме того, у пациентов с ВЦП с дисфункцией эндотелия, в отличие от больных без неё, выявлялись псевдонормальный и рестриктивный типы диастолической дисфункции (в 9,9 % и 7,2 % случаев соответственно) (таблица 50).

Таким образом, при попарном сравнении клинических групп пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии и эндотелиальной дисфункцией и больных ХДЗП и сохранённой функцией эндотелия можно отметить определённое сходство в изменениях ряда показателей структурно-геометрического, структурно-

функционального состояния левых отделов сердца и диастолической функции левого желудочка.

Однако у пациентов с ЦП вирусной этиологии и эндотелиальной дисфункцией ремоделирование левых камер сердца чаще протекало с формированием гипертрофических типов структурно-геометрической перестройки левого желудочка, при этом с преобладанием эксцентрического варианта. Одной из причин частого развития гипертрофических типов ремоделирования ЛЖ у пациентов с вирусными ЦП и дисфункцией эндотелия может являться повышение хронической нагрузки на миокард вследствие увеличения жёсткости, а также за счёт дефицита оксида азота и повышения концентрации эндотелина-1 при развитии дисфункции эндотелия периферических артерий, который способствует росту мышечной массы и ускоряет процесс формирования ГМЛЖ. У пациентов с ВЦП и нормальной функцией эндотелия при отсутствии компонента дополнительной перегрузки левых камер сердца добавочным сопротивлением сосудистого русла лидирующее место среди основных типов геометрической перестройки левых отделов сердца принадлежало нормальной геометрии и концентрическому ремоделированию, тогда как гипертрофические типы встречались реже, чем среди пациентов с ВЦП и эндотелиальной дисфункцией. У пациентов с ХВГ и эндотелиальной дисфункцией достоверно чаще диагностировался эксцентрический вариант гипертрофии левого желудочка, чем среди пациентов с ХВГ и сохранённой функцией эндотелия. При этом следует отметить, что концентрическая ГМЛЖ у пациентов исследуемой группы встречалась сравнительно редко и практически не регистрировалась среди пациентов с сохранённой функцией эндотелия.

Одной из задач ГМЛЖ является компенсация возрастающей нагрузки на миокард в фазу как систолы, так и диастолы сердечного цикла [369]. Поддержанию сердечного выброса способствуют ГМЛЖ и механизм Франка-Старлинга. Перегрузка объёмом компенсируется благодаря соответствующей гипертрофии миокарда, которая нормализует напряжение на стенку ЛЖ и позволяет сохранять стабильную гемодинамику и фракцию выброса в течение

длительного времени [275]. У пациентов с вирусными ЦП и эндотелиальной дисфункцией в отличие от больных ВЦП и нормальной функцией эндотелия отмечена корреляционная связь между конечным диастолическим объёмом и ударным объёмом ($r = 0,37$; $p < 0,05$), однако рост объёмных показателей левого желудочка не приводил к увеличению фракции выброса, что свидетельствует о нарушении реализации зависимости Франка-Старлинга у пациентов с ЦП вирусной этиологии и эндотелиальной дисфункцией. Развитие дилатации полости левого желудочка, имевшее место у пациентов с ВЦП и эндотелиальной дисфункцией, является важным фактором повышения систолического меридионального стресса КСМС, что в сочетании с уменьшением времени ускорения аортального потока и снижением ИСИР может свидетельствовать о снижении функциональной активности миокарда левого желудочка и впоследствии следует ожидать снижение сократительной способности миокарда ЛЖ. У больных ВЦП и нормальной функцией эндотелия, имеющих достоверно меньшие значения КСМС и находящиеся в пределах нормы значения фракции выброса, могут указывать на то, что процесс структурной перестройки у них носит относительно адаптивный характер, направленный на сохранение нормальной гемодинамики. Изменения объёмных показателей левого желудочка у пациентов с ХВГ с эндотелиальной дисфункцией в сравнении с больными ХВГ без неё, сопровождаемые ростом показателя КСМС и тенденцией к снижению ИСИР, может свидетельствовать о том, что наличие эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХВГ ведёт к росту преднагрузки на левый желудочек, и, как следствие, возможно, раннему развитию ХСН при прогрессировании данной патологии.

Кроме того, следует отметить, что у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии наличие эндотелиальной дисфункции периферических артерий способствовало ухудшению диастолической функции левого желудочка в виде нарушения как релаксации, так и повышения жёсткости миокарда ЛЖ.

7.6 Результаты исследования параметров церебральной гемодинамики при хронических гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

При исследовании структурно-функционального состояния ОСА у больных хроническими гепатитами вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий выявлены достоверные различия в ряде показателей (таблица 51).

Как видно из таблицы 51, при сравнении показателя внутреннего диаметра ОСА в группе больных ХВГ с сохранённой функцией эндотелия и в группе лиц с ХВГ и эндотелиальной дисфункцией наблюдалось достоверное увеличение данного параметра ($6,01 \pm 0,17$ мм и $6,52 \pm 0,19$ мм соответственно; $p = 0,047$). В группе больных HBV, HCV-ассоциированными ХГ и эндотелиальной дисфункцией выявлено статистически значимое снижение усреднённой по времени средней скорости кровотока по ОСА в сравнении с пациентами с ХВГ без неё (от $24,39 \pm 1,10$ см/с в группе ХВГ без дисфункции эндотелия до $21,34 \pm 1,02$ см/с при ХВГ с эндотелиальной дисфункцией; $p = 0,044$). Значения относительной толщины стенки ОСА оказались достоверно выше при хронических вирусных гепатитах с наличием дисфункции эндотелия по сравнению с группой больных ХВГ без неё ($0,16 \pm 0,01$ усл. ед. и $0,13 \pm 0,011$ усл. ед. соответственно; $p = 0,045$). Зарегистрировано достоверное повышение индекса резистентности ОСА до $0,73 \pm 0,02$ усл. ед. у пациентов с ХГ вирусной этиологии и эндотелиальной дисфункцией в сравнении с больными ХВГ с сохранённой функцией эндотелия — $0,68 \pm 0,015$ усл. ед.; $p = 0,047$.

Аналогичные изменения отмечены и в отношении пульсационного индекса. Полученные данные свидетельствуют о более выраженных структурно-функциональных изменениях сосудистого русла у больных хроническими вирусными гепатитами с эндотелиальной дисфункцией в сравнении с пациентами с ХВГ и сохранённой функцией эндотелия.

Таблица 51 — Показатели структурно-функционального состояния сосудистой стенки ОСА у пациентов с хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Показатель	ХВГ ЭД- n=53 (1)	ХВГ ЭД+ n=95 (2)	p 1-2
Диаметр, мм	6,01±0,17	6,52±0,19	P=0,047
ТКИМ, мм	0,71±0,04	0,79±0,05	P=0,214
ОТС, усл. ед.	0,13±0,011	0,16±0,01	P=0,045
ТАМХ, см/с	24,39±1,10	21,34±1,02	P=0,044
RI, усл. ед.	0,68±0,015	0,73±0,02	P=0,047
PI, усл. ед.	0,71±0,02	0,79±0,03	P=0,028
КР, 10 ⁻³ / кПа	35,98±1,03	33,02±1,06	P=0,047
ИЖ, усл. ед.	7,01±0,20	7,59±0,21	P=0,047
Модуль эластичности Петерсона, мм рт. ст.	286,05±9,03	311,98±9,23	P=0,046
Эластический модуль Юнга, мм рт. ст.	785,31±16,15	832,87±17,34	P=0,047

Ожидаемым у пациентов с ХВГ и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий, в сравнении с группой больных без её формирования, оказалось снижение такого показателя, как коэффициент растяжимости ОСА (от $35,98 \pm 1,03 \times 10^{-3}$ / кПа — при ХВГ без дисфункции эндотелия до $33,02 \pm 1,06 \times 10^{-3}$ / кПа — у пациентов с ХВГ и эндотелиальной дисфункцией; $p=0,047$). При этом индекс жёсткости ОСА был достоверно выше у пациентов с ХВГ и дисфункцией эндотелия, чем у больных ХВГ без её формирования ($7,59 \pm 0,21$ усл. ед. и $7,01 \pm 0,20$ усл. ед. соответственно; $p = 0,047$) (рисунок 48).

В группе пациентов с ХВГ с наличием эндотелиальной дисфункции зарегистрировано достоверное повышение показателя модуля эластичности Петерсона до $311,98 \pm 9,23$ мм рт. ст. по сравнению с больными ХВГ без дисфункции эндотелия — $286,05 \pm 9,03$ мм рт. ст. ($p = 0,046$). Показатель эластического модуля Юнга при ХВГ с эндотелиальной дисфункцией оказался статистически значимо выше в отличие от группы лиц с ХВГ без неё ($832,87 \pm 17,34$ мм рт. ст. и $785,31 \pm 16,15$ мм рт. ст. соответственно; $p = 0,047$) (таблица 51).

Полученные данные свидетельствуют о снижении упруго-эластических свойств стенки ОСА и повышении её жёсткости у пациентов с хроническими вирусными гепатитами при формировании эндотелиальной дисфункции.

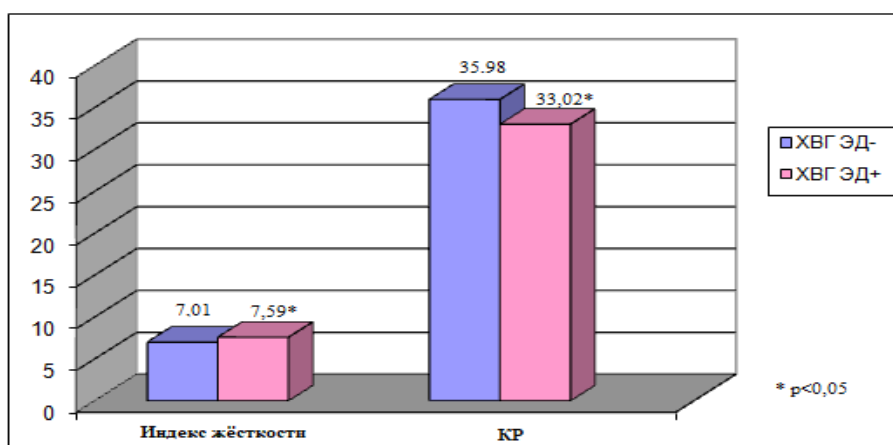


Рисунок 48 — Индекс жёсткости и коэффициент растяжимости ОСА у пациентов с хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий (* $p < 0,05$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ХВГ ЭД- и ХВГ ЭД+)

В результате проведённого исследования частоты формирования различных типов структурно-геометрической перестройки ОСА, в соответствии с классификацией Л.В. Мельниковой [146], в исследуемых группах установлено, что среди больных ХВГ с эндотелиальной дисфункцией достоверно чаще встречается эксцентрическое ремоделирование ОСА по сравнению с пациентами ХВГ без неё (в 58,9 % случаев и в 37,7 % случаев соответственно; $p < 0,01$) (таблица 52; рисунок 49, 50).

Таблица 52 — Варианты структурно-геометрической перестройки ОСА у пациентов с хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Тип ремоделирования ОСА	ХВГ ЭД- n=53 (1)	ХВГ ЭД+ n=95 (2)	p 1-2
Нормальная геометрия	29 (54,7 %)	18 (18,9 %)	< 0,01
Концентрическое ремоделирование	3 (5,7 %)	12 (12,7 %)	< 0,05
Эксцентрическое ремоделирование	20 (37,7 %)	56 (58,9 %)	< 0,01
Концентрическая гипертрофия	1 (1,9 %)	9 (9,5 %)	< 0,01

Концентрическое ремоделирование ОСА чаще наблюдалось у пациентов с ХВГ и эндотелиальной дисфункцией по сравнению с лицами с ХВГ без неё: 12 случаев (12,7 %) против 3 случаев (5,7 %) соответственно ($p < 0,05$). Среди больных ХВГ с дисфункцией эндотелия концентрическая гипертрофия ОСА выявлялось также достоверно чаще в сравнении с группой ХВГ без формирования дисфункции эндотелия периферических артерий (в 9,5 % случаев и в 1,9 % случаев соответственно; $p < 0,01$). Нормальная геометрия ОСА статистически значимо чаще определялась при ХГ вирусной этиологии с сохранённой функцией эндотелия - у 29 (54,7 %) пациентов (таблица 52).

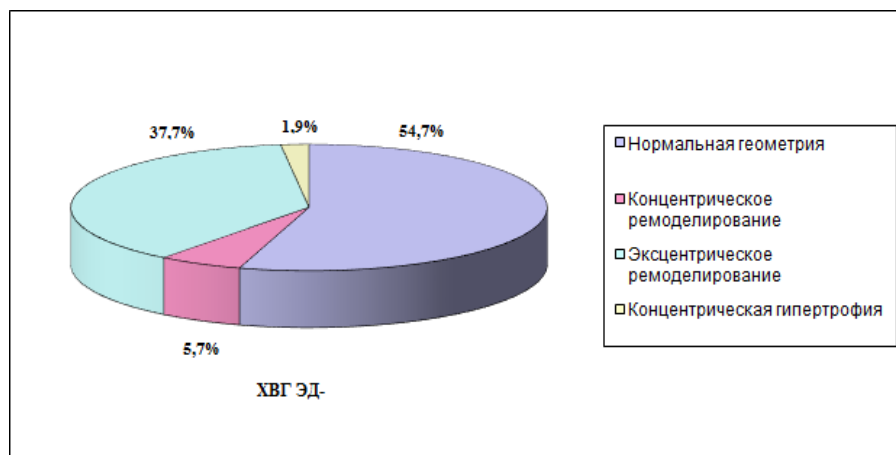


Рисунок 49 — Типы структурно-геометрической перестройки ОСА у пациентов с хроническими вирусными гепатитами с нормальной функцией эндотелия периферических артерий

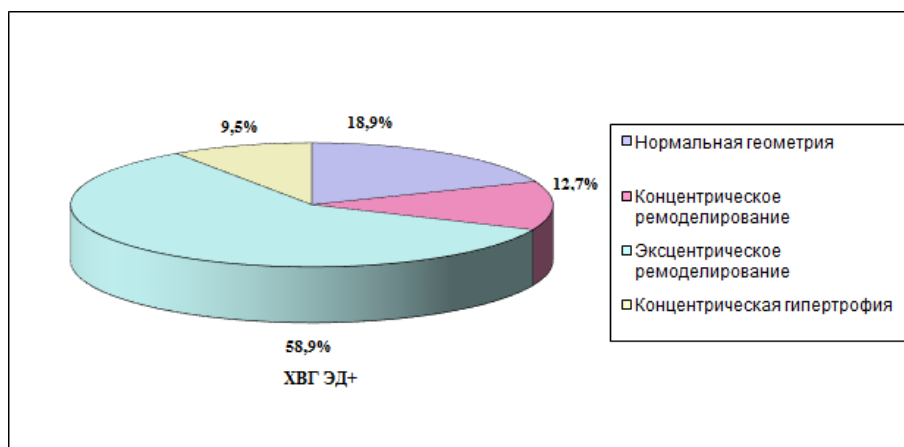


Рисунок 50 — Варианты структурно-геометрической перестройки ОСА у пациентов с хроническими вирусными гепатитами и дисфункцией эндотелия периферических артерий

При анализе показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние сосудистой стенки ОСА, у пациентов с ЦП вирусной этиологии и наличием эндотелиальной дисфункции периферических артерий выявлены изменения ряда параметров в сравнении с больными циррозами печени с нормальной функцией эндотелия (таблица 53).

Таблица 53 — Показатели структурно-функционального состояния сосудистой стенки ОСА у пациентов с вирусными циррозами печени в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Показатель	ВЦП ЭД- n=35 (1)	ВЦП ЭД+ n=111 (2)	p 1-2
Диаметр, мм	6,51±0,20	7,20±0,18	P=0,011
ТКИМ, мм	0,75±0,04	0,89±0,05	P=0,03
ОТС, усл. ед.	0,15±0,012	0,19±0,015	P=0,039
ТАМХ, см/с	21,92±1,23	18,16±1,32	P=0,039
RI, усл. ед.	0,69±0,04	0,79±0,03	P=0,047
PI, усл. ед.	0,70±0,12	1,14±0,18	P=0,044
KP, 10 ³ / кПа	34,03±1,47	29,87±1,38	P=0,041
ИЖ, усл. ед.	7,32±0,20	7,99±0,25	P=0,038
Модуль эластичности Петерсона, мм рт. ст.	334,02±7,11	358,89±10,1	P=0,046
Эластический модуль Юнга, мм рт. ст.	873,16±12,04	914,10±15,26	P=0,037

Как видно из данных, представленных в таблице 53, достоверные различия выявлены в значениях диаметра ОСА у пациентов с ВЦП и эндотелиальной дисфункцией в сравнении с больными ВЦП без дисфункции эндотелия, которые оказались значимо большими при ВЦП с наличием эндотелиальной дисфункции (7,20 ± 0,18 мм и 6,51 ± 0,20 мм соответственно; p = 0,011). В группе пациентов с ВЦП и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий отмечено статистически значимое снижение усреднённой по времени средней скорости кровотока по ОСА в сравнении с группой больных ВЦП с сохранённой функцией эндотелия (от 21,92 ± 1,23 см/с — в подгруппе пациентов с ВЦП и нормальной функцией эндотелия до 18,16 ± 1,32 см/с — при ВЦП с дисфункцией эндотелия; p = 0,039). Значения

относительной толщины стенки ОСА были статистически значимо выше у пациентов с ВЦП и эндотелиальной дисфункцией, чем в группе больных ВЦП без неё ($0,19 \pm 0,015$ усл. ед. и $0,15 \pm 0,012$ усл. ед. соответственно; $p = 0,039$).

У пациентов с HBV, HCV-ассоциированными ЦП с эндотелиальной дисфункцией в сравнении с группой больных ВЦП, но с сохранённой функцией эндотелия периферических артерий, оказался достоверно выше такой показатель, как ТКМ ($0,89 \pm 0,05$ мм у больных ВЦП с дисфункцией эндотелия и $0,75 \pm 0,04$ мм при ВЦП без неё; $p = 0,03$).

В группе больных вирусными циррозами печени с нарушенной функцией эндотелия наблюдался значимый рост индекса резистентности ОСА в сравнении с пациентами с ВЦП и нормальной функцией эндотелия (от $0,69 \pm 0,04$ усл. ед. — в подгруппе с ВЦП без эндотелиальной дисфункции до $0,79 \pm 0,03$ усл. ед. — при ВЦП с дисфункцией эндотелия; $p = 0,047$), а также достоверное повышение пульсационного индекса (от $0,70 \pm 0,12$ усл. ед. — при ВЦП без эндотелиальной дисфункции до $1,14 \pm 0,18$ усл. ед. — у больных ВЦП с дисфункцией эндотелия; $p = 0,044$). Следует отметить, что модуль эластичности Петерсона у больных ВЦП с нарушенной функцией эндотелия оказался статистически значимо выше, чем в группе лиц с ВЦП и сохранённой функцией эндотелия ($358,89 \pm 10,1$ мм рт. ст. и $334,02 \pm 7,11$ мм рт. ст. соответственно; $p = 0,046$). Эластический модуль Юнга также был достоверно больше у лиц с вирусными ЦП и эндотелиальной дисфункцией в сравнении с больными ВЦП без её формирования ($914,10 \pm 15,26$ мм рт. ст. и $873,16 \pm 12,04$ мм рт. ст. соответственно; $p = 0,037$) (таблица 53).

Полученные данные свидетельствуют о более выраженных структурно-функциональных изменениях артериальной стенки при HBV, HCV-ассоциированных циррозах печени с наличием эндотелиальной дисфункции в виде превалирования развития атеросклероза по сравнению с пациентами с ВЦП и нормальной функцией эндотелия.

В результате проведённого исследования установлено, что эластические свойства сонной артерии снижались от $34,03 \pm 1,47 \times 10^{-3}$ / кПа у пациентов с ВЦП с сохранённой функцией эндотелия до $29,87 \pm 1,38 \times 10^{-3}$ / кПа у больных ВЦП и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий; $p = 0,041$, тогда

как индекс жёсткости оказался статистически значимо выше при ВЦП с дисфункцией эндотелия в сравнении с подгруппой лиц с ВЦП без дисфункции эндотелия ($7,99 \pm 0,25$ усл. ед. и $7,32 \pm 0,20$ усл. ед. соответственно; $p = 0,038$) (рисунок 51).

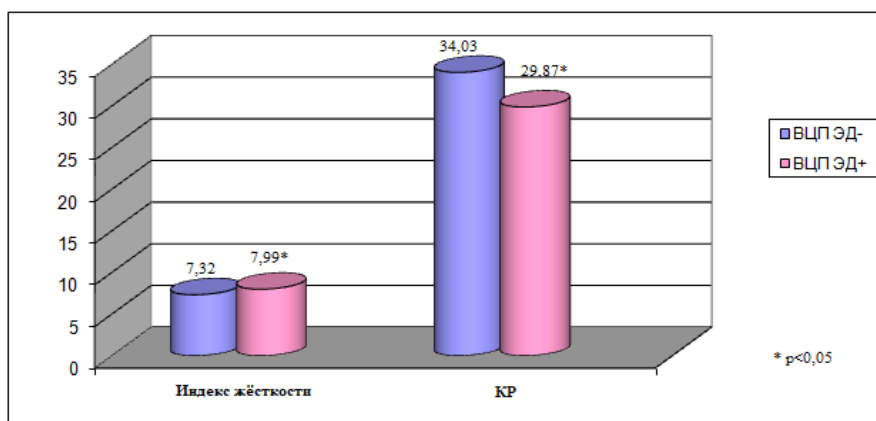


Рисунок 51 — Индекс жёсткости и коэффициент растяжимости ОСА у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий (* $p < 0,05$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ВЦП ЭД- и ВЦП ЭД+)

Таким образом, полученные данные убедительно свидетельствуют о более выраженном снижении эластичности стенки ОСА и повышении её жёсткости у пациентов с ЦП, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий по сравнению с больными циррозами печени без неё. Согласно данным ряда исследователей, нарушение функции эндотелия приводит к морфологическим изменениям стенки общей сонной артерии, о чём свидетельствует увеличение толщины комплекса «интима-медиа» ОСА, снижается эластичность сосудистой стенки, повышается её жёсткость, что способствует развитию и прогрессированию атеросклероза [7; 61; 144; 232]. Изменение функции и морфологии артерий возникает за счёт увеличения гемодинамической нагрузки и нейрогуморальной стимуляции. Развитие сосудистого ремоделирования происходит в результате пролиферации гладкомышечных клеток, фрагментации эластиновых волокон и увеличения содержания коллагена в меди, миграции моноцитов, лимфоцитов, цитокинов,

факторов роста в интиму, что, в итоге, приводит к утолщению КИМ. Вследствие перестройки клеточных элементов и экстрацеллюлярного матрикса снижается эластичность артерий и повышается жёсткость [256].

В результате исследования частоты формирования различных вариантов структурно-геометрической перестройки ОСА выявлено, что среди больных вирусными ЦП и наличием эндотелиальной дисфункции периферических артерий наблюдалось достоверное снижение числа случаев нормальной геометрии по сравнению с больными ЦП с нормальной функцией эндотелия (2,7 % случаев и 34,3 % случаев соответственно; $p < 0,001$) (таблица 54; рисунок 52, 53).

Таблица 54 — Типы структурно-геометрической перестройки ОСА у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Тип ремоделирования ОСА	ВЦП ЭД- n=35 (1)	ВЦП ЭД+ n=111 (2)	p 1-2
Нормальная геометрия	12 (34,3 %)	3 (2,7 %)	< 0,001
Концентрическое ремоделирование	5 (14,2 %)	21 (18,9 %)	< 0,05
Эксцентрическое ремоделирование	8 (22,9 %)	30 (27,0 %)	< 0,05
Концентрическая гипертрофия	10 (28,6 %)	57 (51,4 %)	< 0,01

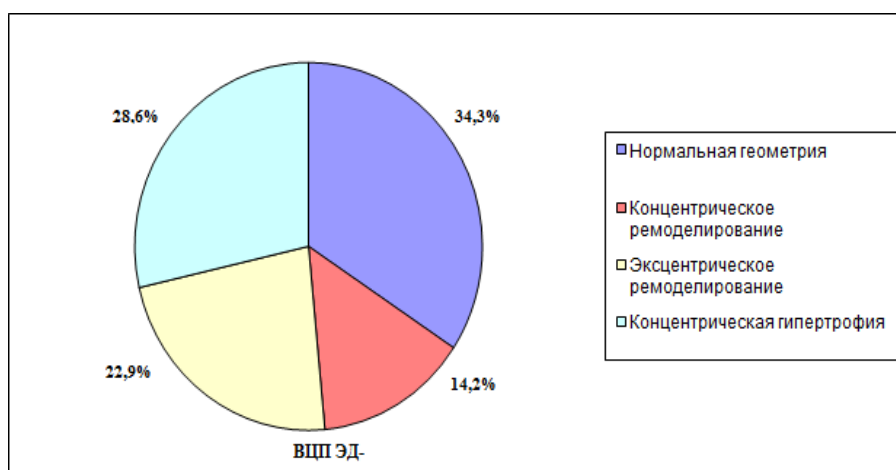


Рисунок 52 — Типы структурно-геометрической перестройки ОСА у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии с сохранённой функцией эндотелия периферических артерий

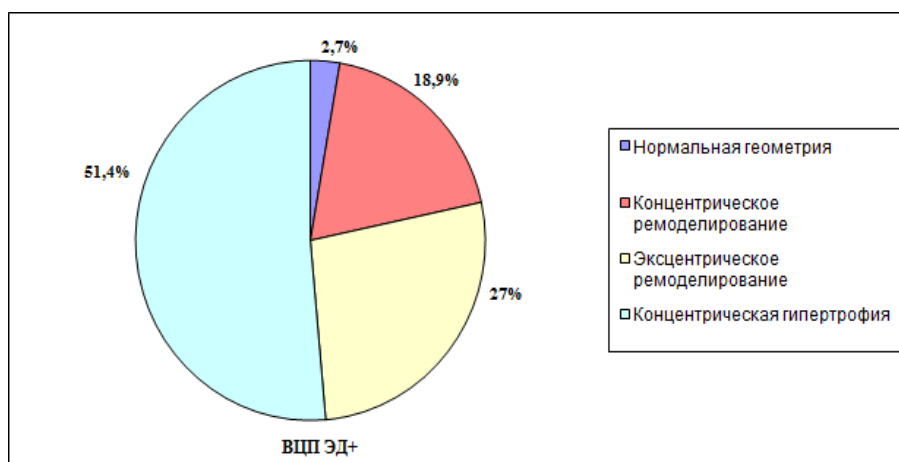


Рисунок 53 — Варианты ремоделирования ОСА у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии с дисфункцией эндотелия периферических артерий

Представленные данные о структурно-геометрическом состоянии ОСА в клинических группах свидетельствуют о том, что у пациентов с ЦП, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, и дисфункцией эндотелия достоверно чаще по сравнению с лицами с ЦП вирусной этиологии и сохранённой функцией эндотелия встречается концентрическая гипертрофия (51,4 % случаев и 28,6 % случаев соответственно; $p < 0,01$). В группе пациентов с ВЦП и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий эксцентрическое ремоделирование ОСА выявлялось в 30 (27,0 %) случаях, тогда как у больных ВЦП без дисфункции эндотелия — в 8 (22,9 %) наблюдениях ($p < 0,05$). Концентрическое ремоделирование ОСА при ВЦП с дисфункцией эндотелия регистрировалось статистически значимо чаще, чем у больных циррозом печени без дисфункции эндотелия (в 18,9 % случаев и в 14,2 % случаев соответственно; $p < 0,05$). Следует отметить, что полученные данные убедительно свидетельствуют о влиянии дисфункции эндотелия на структурно-геометрическую перестройку сосудистой стенки ОСА у больных циррозами печени вирусной этиологии.

В процессе анализа показателей кровотока в сосудах каротидного бассейна и СМА, составляющих первый и второй функционально-морфологические уровни сосудистой системы головного мозга, у больных хроническими гепатитами вирусной этиологии в зависимости от состояния функции эндотелия периферических артерий были выявлены изменения ряда параметров.

Как следует из таблицы 55, у пациентов с хроническими вирусными гепатитами и эндотелиальной дисфункцией отмечалось статистически значимое увеличение диаметра внутренних сонных артерий в сравнении с больными ХВГ без дисфункции эндотелия. Так, диаметр ВСА при ХВГ с дисфункцией эндотелия составил $6,89 \pm 0,27$ мм против $6,15 \pm 0,23$ мм — у больных с нормальной функцией эндотелия; $p=0,039$.

Таблица 55 — Показатели мозгового кровотока первого и второго структурно-функциональных уровней у пациентов с хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

	Параметр	ХВГ ЭД- n=53 (1)	ХВГ ЭД+ n=95 (2)	p 1-2
ОСА	Диаметр, мм	6,01±0,17	6,52±0,19	P=0,047
	Vmax, см / с	43,58±1,24	40,12±1,22	P=0,049
	Vmin, см / с	20,42±1,13	17,21±1,15	P=0,048
	TAMX, см / с	24,39±1,10	21,34±1,02	P=0,044
ВСА	Диаметр, мм	6,15±0,23	6,89±0,27	P=0,039
	Vmax, см / с	42,43±1,28	38,72±1,25	P=0,04
	Vmin, см / с	19,38±1,07	16,32±1,10	P=0,048
	TAMX, см / с	24,98±1,10	21,82±1,14	P=0,048
ПА	Диаметр, мм	3,43±0,36	3,55±0,43	P=0,831
	Vmax, см / с	43,16±2,62	45,18±2,54	P=0,581
	Vmin, см / с	18,02±1,03	20,98±1,05	P=0,046
	TAMX, см / с	28,10±1,12	31,27±1,10	P=0,045
СМА	Vmax, см / с	73,47±1,54	69,04±1,50	P=0,041
	Vmin, см / с	33,79±1,30	30,11±1,32	P=0,049
	TAMX, см / с	47,48±1,56	43,06±1,47	P=0,041

Наблюдаемая дилатация внутренних сонных артерий при ХВГ с эндотелиальной дисфункцией сопровождалась достоверным снижением скоростных показателей кровотока в отличие от пациентов с ХВГ без неё (TAMX

ВСА при ХВГ с дисфункцией эндотелия до $21,82 \pm 1,14$ см/с против $24,98 \pm 1,10$ см/с у больных ХВГ с сохранённой функцией эндотелия; $p = 0,048$).

В результате проведённого исследования установлено, что в группе пациентов с ХГ вирусной этиологии и дисфункцией эндотелия отмечался достоверный рост индекса резистентности в ВСА по сравнению с больными ХВГ и нормальной функцией эндотелия периферических артерий ($0,74 \pm 0,015$ усл. ед. и $0,69 \pm 0,02$ усл. ед. соответственно; $p = 0,047$). Пульсационный индекс ВСА у пациентов с ХВГ с дисфункцией эндотелия также оказался достоверно выше, чем у больных ХВГ без её формирования ($1,05 \pm 0,03$ усл. ед. и $0,96 \pm 0,03$ усл. ед. соответственно; $p = 0,036$) (таблица 56).

Таблица 56 — Показатели значений индексов резистентности и пульсации у пациентов с хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

	Параметр	ХВГ ЭД- n=53 (1)	ХВГ ЭД+ n=95 (2)	p 1-2
ОСА	PI (усл. ед.)	$0,71 \pm 0,02$	$0,79 \pm 0,03$	$P=0,028$
	RI (усл. ед.)	$0,68 \pm 0,015$	$0,73 \pm 0,02$	$P=0,047$
ВСА	PI (усл. ед.)	$0,96 \pm 0,03$	$1,05 \pm 0,03$	$P=0,036$
	RI (усл. ед.)	$0,69 \pm 0,02$	$0,74 \pm 0,015$	$P=0,047$
ПА	PI (усл. ед.)	$0,79 \pm 0,06$	$0,78 \pm 0,05$	$P=0,898$
	RI (усл. ед.)	$0,53 \pm 0,05$	$0,52 \pm 0,04$	$P=0,876$
СМА	PI (усл. ед.)	$0,75 \pm 0,02$	$0,83 \pm 0,03$	$P=0,028$
	RI (усл. ед.)	$0,61 \pm 0,02$	$0,67 \pm 0,02$	$P=0,036$

Важно отметить, что при ХВГ с наличием эндотелиальной дисфункции определялась дилатация экстракраниальных сосудов и снижение скорости кровотока в них, сопровождаемое ростом индекса резистентности, что, возможно, свидетельствует о снижении упруго-эластических свойств артерий каротидного бассейна, но при этом сохраняющемся адаптивном характере ремоделирования сосудистой стенки и о сохранении системы ауторегуляции кровотока.

При анализе показателей, характеризующих кровотоки по позвоночным артериям, у пациентов с ХГ вирусной этиологии с наличием эндотелиальной дисфункции выявлены изменения ряда параметров в сравнении с больными хроническими гепатитами с нормальной функцией эндотелия периферических артерий.

Как видно из таблицы 55, усреднённая по времени средняя скорость кровотока по ПА при ХВГ с дисфункцией эндотелия оказалась статистически значимо больше, чем у пациентов с ХВГ без её формирования ($31,27 \pm 1,10$ см/с и $28,10 \pm 1,12$ см/с соответственно; $p = 0,045$). У больных ХВГ с нарушенной функцией эндотелия минимальная скорость кровотока по ПА также была достоверно выше по сравнению с группой лиц с ХВГ с сохранённой функцией эндотелия ($20,98 \pm 1,05$ см/с и $18,02 \pm 1,03$ см/с соответственно; $p = 0,046$).

Статистически значимые различия в сравниваемых группах отмечены и в отношении скоростных показателей кровотока по средней мозговой артерии, составляющей второй функционально-морфологический уровень сосудистой системы головного мозга. У пациентов с ХГ, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, и дисфункцией эндотелия имело место достоверное снижение усреднённой по времени средней скорости кровотока в сравнении с больными ХВГ без неё ($43,06 \pm 1,47$ см/с и $47,48 \pm 1,56$ см/с соответственно; $p=0,041$). При этом индекс резистентности СМА в группе лиц с ХВГ и эндотелиальной дисфункцией был значимо выше по сравнению с пациентами с ХВГ без её формирования ($0,67 \pm 0,02$ усл. ед. и $0,61 \pm 0,02$ усл. ед. соответственно; $p=0,036$). Определено также достоверное увеличение пульсационного индекса в СМА при ХВГ с нарушенной функцией эндотелия до $0,83 \pm 0,03$ усл. ед. в отличие от группы больных ХВГ с нормальной функцией эндотелия — $0,75 \pm 0,02$ усл. ед.; $p = 0,028$ (таблицы 55, 56).

Таким образом, в результате проведённого исследования установлено, что у пациентов с хроническими вирусными гепатитами с эндотелиальной дисфункцией периферических артерий наблюдается более выраженное ремоделирование сосудистого русла церебральных артерий по сравнению с больными ХВГ без дисфункции эндотелия: расширение просвета магистральных церебральных сосудов, снижение скорости кровотока в каротидном бассейне и

средней мозговой артерии, снижение эластичности сосудистой стенки, а также изменение сосудистого сопротивления.

Для оценки резервов ауторегуляции мозговой гемодинамики на следующем этапе нашего исследования определялась цереброваскулярная реактивность у больных хроническими вирусными гепатитами с различным функциональным состоянием эндотелия периферических артерий.

Как следует из таблицы 57, у пациентов с хроническими вирусными гепатитами с наличием эндотелиальной дисфункции периферических артерий выявлено снижение индекса цереброваскулярной реактивности по сравнению с контрольной группой на 25,9 %, тогда как у больных ХВГ с сохранённой функцией эндотелия ИЦР снизился лишь на 20,7 %. Показатель ИЦР при ХВГ с дисфункцией эндотелия был статистически значимо ниже, чем у больных ХВГ без её формирования ($0,86 \pm 0,02$ усл. ед. и $0,92 \pm 0,02$ усл. ед. соответственно; $p=0,036$). В группе пациентов с ХГ, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, и эндотелиальной дисфункцией индекс резистентности в тесте с нитроглицерином оказался достоверно меньше по сравнению с больными ХВГ без неё ($0,46 \pm 0,02$ усл. ед. и $0,58 \pm 0,03$ усл. ед. соответственно; $p=0,001$). Полученные результаты исследования подтверждают факт ремоделирования сосудов головного мозга с активацией компенсаторных механизмов при хронических гепатитах вирусной этиологии с наличием эндотелиальной дисфункции периферических артерий.

Таблица 57 — Показатели индекса реактивности средней мозговой артерии у пациентов с хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Параметр	Группа контроля n=60 (1)	ХВГ ЭД- n=53 (2)	ХВГ ЭД+ n=95 (3)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
V _{max} исх., см/с	77,98±2,10	73,47±1,54	69,04±1,50	P=0,086	<0,001	P=0,041
V _{max} после приёма НТГ, см/с	67,22±1,27	66,85±1,63	59,37±1,71	P=0,858	<0,001	P=0,002
RI исх., усл. ед.	0,58±0,03	0,61±0,02	0,67±0,02	P=0,407	P=0,014	P=0,036
RI после приёма НТГ, усл. ед.	0,52±0,02	0,58±0,03	0,46±0,02	P=0,10	P=0,036	P=0,001
ИЦР, усл. ед.	1,16±0,07	0,92±0,02	0,86±0,02	<0,001	<0,001	P=0,036

При сравнительном анализе показателей церебральной перфузии у пациентов с хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий выявлены изменения ряда параметров (таблица 58). В группе больных ХВГ с нарушенной функцией эндотелия отмечено достоверное снижение церебрального перфузионного давления до $75,10 \pm 1,25$ мм рт. ст. в сравнении с группой пациентов с ХВГ без её формирования — $79,67 \pm 1,54$ мм рт. ст.; $p = 0,023$.

Таблица 58 — Показатели церебральной перфузии у пациентов с хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Параметр	ХВГ ЭД- n=53 (1)	ХВГ ЭД+ n=95 (2)	p 1-2
Церебральное перфузионное давление, мм рт. ст.	$79,67 \pm 1,54$	$75,10 \pm 1,25$	$P=0,023$
Индекс церебрального кровотока, усл. ед.	$49,88 \pm 1,21$	$45,03 \pm 2,02$	$P=0,041$
Показатель внутричерепного давления, мм рт. ст.	$0,60 \pm 0,02$	$0,66 \pm 0,02$	$P=0,036$

Индекс церебрального кровотока, являющийся обобщающим показателем при оценке мозговой гемодинамики, у лиц с ХВГ и эндотелиальной дисфункцией был статистически значимо ниже, чем у больных ХВГ без неё ($45,03 \pm 2,02$ усл. ед. и $49,88 \pm 1,21$ усл. ед. соответственно; $p = 0,041$). Установлено достоверное повышение показателя внутричерепного давления при ХВГ с дисфункцией эндотелия до $0,66 \pm 0,02$ мм рт. ст. против $0,60 \pm 0,02$ мм рт. ст. — в группе больных ХВГ без неё; $p = 0,036$. Полученные данные указывают на напряжение механизмов церебральной ауторегуляции, ограничение гемодинамического резерва у пациентов с HBV, HCV-ассоциированными хроническими гепатитами с наличием эндотелиальной дисфункции.

Для оценки венозного оттока по глубоким венам мозга, составившим четвёртый структурно-функциональный уровень мозговых сосудов, была проведена транскраниальная ультразвуковая доплерография базальной вены

Розенталя и прямого синуса у больных HBV, HCV-ассоциированными ХГ с эндотелиальной дисфункцией периферических артерий и без её формирования.

Как видно из данных, представленных в таблице 59, у пациентов с ХГ вирусной этиологии и эндотелиальной дисфункцией зарегистрировано достоверное увеличение усреднённой по времени средней скорости кровотока по вене Розенталя до $11,67 \pm 1,25$ см/с в сравнении с группой лиц с ХВГ без неё — $8,02 \pm 1,21$ см/с; $p = 0,038$. При сравнении показателя ТАМХ по прямому синусу в группе больных ХВГ с сохранённой функцией эндотелия и в группе лиц с ХВГ и эндотелиальной дисфункцией отмечено статистически значимое увеличение данного параметра (от $13,21 \pm 1,73$ см/с — при ХВГ без дисфункции эндотелия до $18,49 \pm 1,84$ см/с — у больных ХВГ с формированием дисфункции эндотелия; $p = 0,038$). Установлено, что пульсационный индекс в вене Розенталя уменьшался от $0,46 \pm 0,025$ усл. ед. у пациентов с ХВГ без эндотелиальной дисфункции до $0,39 \pm 0,02$ усл. ед. — в группе больных ХВГ с дисфункцией эндотелия; $p = 0,03$. Индекс Гослинга прямого синуса при ХВГ с эндотелиальной дисфункцией также оказался статистически значимо ниже в сравнении с больными хроническими вирусными гепатитами с нормальной функцией эндотелия ($0,35 \pm 0,03$ усл. ед. и $0,43 \pm 0,02$ усл. ед. соответственно; $p = 0,028$).

Таблица 59 — Показатели кровотока по вене Розенталя и прямому синусу у пациентов с хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Параметр	Вена Розенталя			Прямой синус		
	ХВГ ЭД- n=53 (1)	ХВГ ЭД+ n=95 (2)	p 1-2	ХВГ ЭД- n=53 (1)	ХВГ ЭД+ n=95 (2)	p 1-2
V _{max} , см/с	15,02±1,03	17,98±1,07	P=0,048	23,11±2,03	28,97±2,10	P=0,047
V _{min} , см/с	13,11±1,14	16,35±1,12	P=0,045	17,16±1,40	21,30±1,35	P=0,035
ТАМХ, см/с	8,02±1,21	11,67±1,25	P=0,038	13,21±1,73	18,49±1,84	P=0,038
PI, усл. ед.	0,46±0,025	0,39±0,02	P=0,03	0,43±0,02	0,35±0,03	P=0,028

Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что при хронических вирусных гепатитах с наличием эндотелиальной дисфункции периферических артерий в сравнении с больными ХВГ без её формирования наблюдается более выраженное затруднение венозного оттока, возможно, усиление коллатерального венозного оттока через глубокие вены головного мозга и повышение внутричерепного давления. Это, в свою очередь, приводит к сдавлению мостиковых вен, в результате чего нарушается венозный отток с поверхности мозга в верхний сагиттальный и поперечный синусы, а также ухудшается церебральная перфузия [102].

Для оценки состояния пятого структурно-функционального уровня сосудистой системы головного мозга исследовали гемодинамику по внутренним яремным и позвоночным венам у больных хроническими гепатитами, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий.

В таблице 60 представлены показатели гемодинамики по внутренним яремным венам в группах пациентов с ХГ вирусной этиологии с наличием дисфункции эндотелия периферических артерий и с сохранённой функцией эндотелия.

Таблица 60 — Показатели гемодинамики по внутренним яремным венам у пациентов с хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Параметр	ХВГ ЭД- n=53 (1)	ХВГ ЭД+ n=95 (2)	p 1-2
Диаметр, мм	9,63±1,40	9,67±1,35	P=0,984
V _{max} , см/с	26,93±1,35	23,15±1,24	P=0,041
V _{min} , см/с	9,96±1,03	7,07±1,02	P=0,048
TAMX, см/с	15,79±1,23	12,15±1,20	P=0,036
ОСК, мл / мин.	170,26±17,62	176,32±18,30	P=0,812
RI, усл. ед.	0,70±0,025	0,72±0,03	P=0,609

У пациентов с хроническими вирусными гепатитами и эндотелиальной дисфункцией отмечено достоверное снижение, в сравнении с больными без её формирования, значений максимальной скорости кровотока по ВЯВ (от $26,93 \pm 1,35$ см/с — в группе лиц с ХВГ с нормальной функцией эндотелия до $23,15 \pm 1,24$ см/с — у больных ХВГ с нарушением функции эндотелия; $p = 0,041$). Показатель усреднённой по времени средней скорости кровотока по ВЯВ при ХВГ с наличием дисфункции эндотелия оказался статистически значимо ниже, чем у больных ХВГ без неё ($12,15 \pm 1,20$ см/с и $15,79 \pm 1,23$ см/с соответственно; $p = 0,036$) (рисунок 54).

Следовательно, при HBV, HCV-ассоциированных хронических гепатитах с наличием дисфункции эндотелия периферических артерий в отличие от больных ХВГ с сохранённой функцией эндотелия имеет место более частое формирование недостаточности клапанного аппарата вен и снижение их тонуса.

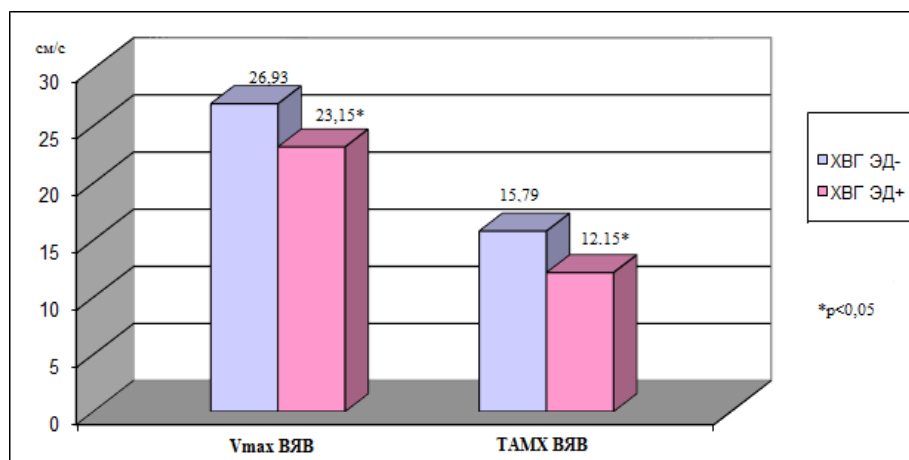


Рисунок 54 — Динамика показателей максимальной и усреднённой по времени средней скоростей кровотока по внутренним яремным венам у пациентов с хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий (* $p < 0,05$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ХВГ ЭД- и ХВГ ЭД+)

В таблице 61 представлены показатели гемодинамики по позвоночным венам у пациентов с хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий.

Таблица 61 — Показатели гемодинамики по позвоночным венам у пациентов с хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Параметр	ХВГ ЭД- n=53 (1)	ХВГ ЭД+ n=95 (2)	p 1-2
Диаметр, мм	1,53±0,34	1,58±0,40	P=0,924
Vmax, см/с	21,06±1,30	20,12±1,29	P=0,609
Vmin, см/с	7,66±1,41	7,15±1,38	P=0,796
TAMX, см/с	13,45±1,52	12,02±1,47	P=0,50
ОСК, мл / мин	9,24±1,43	13,49±1,32	P=0,031
RI, усл. ед.	0,59±0,06	0,60±0,05	P=0,898

При доплеровском исследовании кровотока по ПВ у больных хроническими гепатитами вирусной этиологии с нарушением функции эндотелия регистрировалось достоверное повышение объёмной скорости кровотока до $13,49 \pm 1,32$ мл / мин в сравнении с больными ХВГ с нормальной функцией эндотелия периферических артерий — $9,24 \pm 1,43$ мл / мин; $p=0,031$ (рисунок 55).

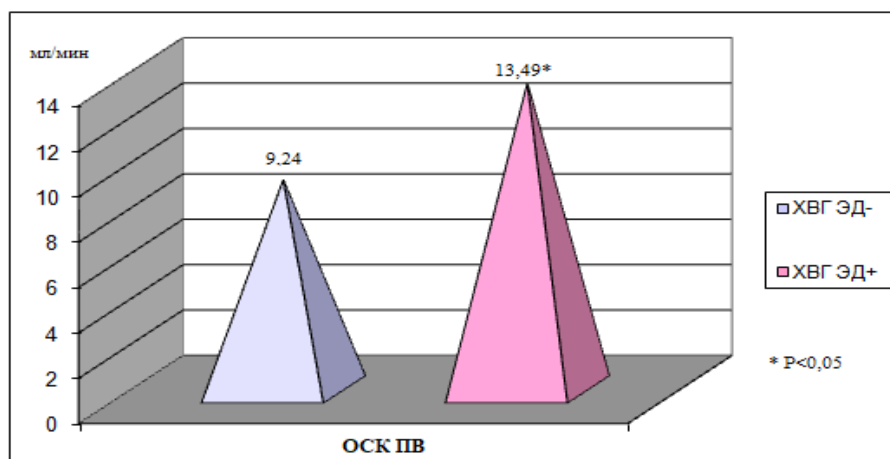


Рисунок 55 — Показатели объёмной скорости кровотока по позвоночным венам у пациентов с хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий (* $p < 0,05$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ХВГ ЭД- и ХВГ ЭД+)

Таким образом, у пациентов с хроническими вирусными гепатитами формирование эндотелиальной дисфункции вносит определённый вклад в изменения параметров кровотока на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы головного мозга.

При сравнительном анализе абсолютных и относительных показателей кровотока в сосудах каротидного бассейна и средней мозговой артерии, составляющих первый и второй структурно-функциональные уровни сосудистой системы головного мозга, у пациентов с вирусными циррозами печени в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий выявлены изменения ряда параметров.

Как видно из данных, представленных в таблице 62, у пациентов с ВЦП и эндотелиальной дисфункцией отмечалось статистически значимое увеличение диаметра внутренних сонных артерий в сравнении с больными ВЦП с сохранённой функцией эндотелия периферических артерий. Так, диаметр ВСА при ВЦП и дисфункции эндотелия составил $7,67 \pm 0,28$ мм, в группе пациентов с ВЦП без неё — $6,68 \pm 0,26$ мм; $p = 0,011$. Дилатация внутренних сонных артерий у пациентов с ВЦП и дисфункцией эндотелия сопровождалась достоверным снижением скоростных показателей кровотока в сравнении с больными ВЦП и нормальной функцией эндотелия периферических артерий. Усреднённая по времени средняя скорость кровотока в ВСА при ВЦП с дисфункцией эндотелия оказалась значимо меньше в сравнении с больными ВЦП без неё ($17,56 \pm 1,13$ см/с и $20,79 \pm 1,12$ см/с соответственно; $p = 0,044$). В группе лиц с ЦП, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, с нарушенной функцией эндотелия наблюдался статистически значимый рост индекса резистентности ВСА по сравнению с пациентами с ВЦП и нормальной функцией эндотелия ($0,81 \pm 0,04$ усл. ед. и $0,71 \pm 0,03$ усл. ед. соответственно; $p = 0,047$) (таблица 63). Индекс Гослинга в ВСА у больных ВЦП с дисфункцией эндотелия был достоверно больше, чем в группе пациентов с ВЦП без её формирования ($1,17 \pm 0,04$ усл. ед. и $1,03 \pm 0,05$ усл. ед. соответственно; $p = 0,03$).

Следовательно, дилатация ОСА и ВСА, снижение кровотока в ВСА, как и в общей сонной артерии, сопровождаемое ростом индекса резистентности, может указывать на более выраженное снижение упруго-эластических свойств артерий каротидного бассейна у пациентов с вирусными ЦП с эндотелиальной дисфункцией периферических артерий в сравнении с больными ВЦП и сохранённой функцией эндотелия.

При анализе показателей, отражающих кровотоки по позвоночным артериям, были выявлены изменения у пациентов с ЦП вирусной этиологии в зависимости от состояния функции эндотелия периферических артерий.

Таблица 62 — Показатели мозгового кровотока первого и второго структурно-функциональных уровней у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

	Параметр	ВЦП ЭД- n=35 (1)	ВЦП ЭД+ n=111 (2)	p 1-2
ОСА	Диаметр, мм	6,51±0,20	7,20±0,18	P=0,011
	Vmax, см / с	39,78±1,22	36,12±1,35	P=0,046
	Vmin, см / с	15,98±1,23	12,27±1,13	P=0,028
	TAMX, см / с	20,89±1,34	17,26±1,20	P=0,045
ВСА	Диаметр, мм	6,68±0,26	7,67±0,28	P=0,011
	Vmax, см / с	38,79±1,10	35,63±1,14	P=0,048
	Vmin, см / с	15,97±1,03	13,02±1,06	P=0,048
	TAMX, см / с	20,79±1,12	17,56±1,13	P=0,044
ПА	Диаметр, мм	3,50±0,22	4,16±0,24	P=0,045
	Vmax, см / с	43,21±1,03	46,48±1,26	P=0,046
	Vmin, см / с	19,54±2,11	20,94±2,18	P=0,645
	TAMX, см / с	28,63±1,20	31,98±1,15	P=0,046
СМА	Vmax, см / с	69,97±1,24	66,43±1,22	P=0,044
	Vmin, см / с	30,36±1,10	26,80±1,27	P=0,036
	TAMX, см / с	42,37±1,28	38,32±1,46	P=0,039

Как видно из таблицы 62, в группе больных ВЦП и эндотелиальной дисфункцией отмечено достоверное увеличение диаметра ПА в сравнении с больными ВЦП без её формирования ($4,16 \pm 0,24$ мм и $3,50 \pm 0,22$ мм соответственно; $p = 0,045$). Усреднённая по времени средняя скорость кровотока по ПА при ВЦП с дисфункцией эндотелия оказалась статистически значимо выше в отличие от пациентов с вирусными ЦП без неё ($31,98 \pm 1,15$ см/с и $28,63 \pm 1,2$ см/с соответственно; $p = 0,046$). В группе ВЦП с нарушением функции эндотелия значение максимальной скорости кровотока по ПА также было достоверно больше, чем у больных ВЦП с нормальной функцией эндотелия ($46,48 \pm 1,26$ см/с и $43,21 \pm 1,03$ см/с соответственно; $p = 0,046$).

В результате исследования зарегистрирован статистически значимый рост пульсационного индекса ПА от $0,88 \pm 0,03$ усл. ед. у пациентов с циррозом печени без дисфункции эндотелия до $0,98 \pm 0,04$ усл. ед. — при ВЦП с эндотелиальной дисфункцией периферических артерий; $p=0,047$ (таблица 63).

Таблица 63 — Показатели значений индексов резистентности и пульсации у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

	Параметр	ВЦП ЭД- n=35 (1)	ВЦП ЭД+ n=111 (2)	p 1-2
ОСА	PI (усл. ед.)	$0,70 \pm 0,12$	$1,14 \pm 0,18$	$P=0,044$
	RI (усл. ед.)	$0,69 \pm 0,04$	$0,79 \pm 0,03$	$P=0,047$
ВСА	PI (усл. ед.)	$1,03 \pm 0,05$	$1,17 \pm 0,04$	$P=0,03$
	RI (усл. ед.)	$0,71 \pm 0,03$	$0,81 \pm 0,04$	$P=0,047$
ПА	PI (усл. ед.)	$0,88 \pm 0,03$	$0,98 \pm 0,04$	$P=0,047$
	RI (усл. ед.)	$0,55 \pm 0,06$	$0,56 \pm 0,06$	$P=0,906$
СМА	PI (усл. ед.)	$0,67 \pm 0,03$	$0,58 \pm 0,03$	$P=0,036$
	RI (усл. ед.)	$0,49 \pm 0,02$	$0,43 \pm 0,02$	$P=0,036$

Статистически значимые различия в группах больных HBV, HCV-ассоциированными циррозами печени с различным функциональным состоянием

эндотелия были выявлены и в отношении скоростных показателей кровотока по средней мозговой артерии, составляющей второй структурно-функциональный уровень сосудистой системы головного мозга. У больных ВЦП с наличием эндотелиальной дисфункции отмечено достоверное снижение максимальной, минимальной скоростей кровотока и ТАМХ в СМА в сравнении с пациентами с ВЦП без её формирования. Так, ТАМХ по СМА при ВЦП с дисфункцией эндотелия составила $38,32 \pm 1,46$ см/с, в группе больных ВЦП с сохранённой функцией эндотелия — $42,37 \pm 1,28$ см/с; $p=0,039$. Значения индекса Пурсело в СМА у больных вирусными ЦП с эндотелиальной дисфункцией оказались статистически значимо меньше, чем у пациентов без неё ($0,43 \pm 0,02$ усл. ед. и $0,49 \pm 0,02$ усл. ед. соответственно; $p=0,036$). При циррозах печени с нарушенной функцией эндотелия зарегистрировано достоверное снижение пульсационного индекса СМА по сравнению с пациентами с ВЦП без неё ($0,67 \pm 0,03$ усл. ед. у пациентов с ВЦП без эндотелиальной дисфункции и $0,58 \pm 0,03$ усл. ед. — в подгруппе больных ВЦП с дисфункцией эндотелия; $p = 0,036$) (таблица 63).

В результате проведённого исследования установлено, что у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии и эндотелиальной дисфункцией происходило более выраженное ремоделирование сосудистого русла церебральных артерий, чем без неё: расширение просвета магистральных церебральных сосудов, снижение скорости кровотока в каротидном бассейне и средней мозговой артерии прямолинейного хода без гемодинамически значимых стенозов, а также снижение эластичности и повышение жёсткости сосудистой стенки и, как следствие, изменение сосудистого сопротивления и нарушение мозгового кровотока.

Как следует из таблицы 64, в группе пациентов с ЦП вирусной этиологии с дисфункцией эндотелия периферических артерий обнаружено снижение индекса цереброваскулярной реактивности на 28,4 % по сравнению с контролем ($p < 0,001$), тогда как у больных ВЦП с нормальной функцией эндотелия ИЦР снизился на 23,3 %. Показатель ИЦР при циррозах печени с дисфункцией эндотелия оказался статистически значимо ниже по сравнению с группой

больных ВЦП с сохранённой функцией эндотелия ($0,83 \pm 0,02$ усл. ед. и $0,89 \pm 0,02$ усл. ед. соответственно; $p=0,036$). У больных ЦП, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, и дисфункцией эндотелия индекс резистентности в тесте с нитроглицерином был статистически значимо выше в сравнении с группой пациентов с ВЦП без неё ($0,63 \pm 0,015$ усл. ед. и $0,58 \pm 0,02$ усл. ед. соответственно; $p=0,047$).

Таблица 64 — Показатели индекса реактивности средней мозговой артерии у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Параметр	Группа контроля n=60 (1)	ВЦП ЭД- n=35 (2)	ВЦП ЭД+ n=111 (3)	p 1-2	p 1-3	p 2-3
V _{max} исх., см/с	77,98±2,10	69,97±1,24	66,43±1,22	P=0,002	<0,001	P=0,044
V _{max} после приёма НТГ, см/с	67,22±1,27	63,03±1,49	56,30±1,73	P=0,035	<0,001	P=0,004
RI исх., усл. ед.	0,58±0,03	0,49±0,02	0,43±0,02	P=0,014	<0,001	P=0,036
RI после приёма НТГ, усл. ед.	0,52±0,02	0,58±0,02	0,63±0,015	P=0,037	<0,001	P=0,047
ИЦР, усл. ед.	1,16±0,07	0,89±0,02	0,83±0,02	<0,001	<0,001	P=0,036

Полученные данные свидетельствуют о том, что при ЦП вирусной этиологии с дисфункцией эндотелия наблюдаются более выраженные нарушения структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла, истощение цереброваскулярного резерва, срыв механизмов ауторегуляции, возможно, вызванных нарушениями механизмов регуляции вазомоторного тонуса. Это может приводить к увеличению вазоконстрикции или снижению сосудорасширяющих ответов, а также, вероятно, к изменениям ёмкости капиллярного русла [132].

Учитывая тот факт, что цереброваскулярная реактивность является динамической поликомпонентной величиной, на следующем этапе исследования был проведён анализ таких показателей, как внутричерепное давление, церебральное перфузионное давление и индекс церебрального кровотока у больных вирусными ЦП в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий.

В результате проведённого исследования установлено, что в группе больных ВЦП с эндотелиальной дисфункцией показатель церебрального перфузионного давления был достоверно ниже, чем у пациентов с HBV, HCV-ассоциированными ЦП без неё ($69,13 \pm 2,04$ мм рт. ст. и $75,84 \pm 2,17$ мм рт. ст. соответственно; $p=0,026$). У больных ВЦП с наличием дисфункции эндотелия отмечено статистически значимое снижение индекса церебрального кровотока по сравнению с лицами с вирусными ЦП и нормальной функцией эндотелия ($39,75 \pm 1,53$ усл. ед. при ВЦП с дисфункцией эндотелия и $44,03 \pm 1,24$ усл. ед. у больных ВЦП без эндотелиальной дисфункции; $p=0,031$).

Показатель внутричерепного давления у больных ВЦП с нарушенной функцией эндотелия оказался достоверно выше, чем в группе пациентов с ВЦП и сохранённой функцией эндотелия периферических артерий ($0,72 \pm 0,02$ мм рт. ст. и $0,65 \pm 0,02$ мм рт. ст. соответственно; $p=0,015$) (таблица 65).

Необходимо отметить, что у больных циррозами печени вирусной этиологии с эндотелиальной дисфункцией наблюдается более выраженное напряжение механизмов церебральной ауторегуляции, а также более существенное ограничение гемодинамического резерва с сужением «коридора» допустимых изменений церебральной перфузии, чем у пациентов с ВЦП и нормальной функцией эндотелия периферических артерий.

Таблица 65 — Показатели церебральной перфузии у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Параметр	ВЦП ЭД- n=35 (1)	ВЦП ЭД+ n=111 (2)	p 1-2
Церебральное перфузионное давление, мм рт. ст.	75,84±2,17	69,13±2,04	P=0,026
Индекс церебрального кровотока, усл. ед.	44,03±1,24	39,75±1,53	P=0,031
Показатель внутричерепного давления, мм рт. ст.	0,65±0,02	0,72±0,02	P=0,015

На следующем этапе нашего исследования для изучения венозного оттока по глубоким венам мозга, составившим четвёртый морфофункциональный уровень мозговых сосудов, была проведена транскраниальная ультразвуковая доплерография базальной вены Розенталя и прямого синуса у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий.

Как видно из таблицы 66, в группе пациентов с ВЦП с наличием эндотелиальной дисфункции значения усреднённой по времени средней скорости кровотока по интракраниальным венозным структурам достоверно не отличались от показателей при ВЦП с сохранённой функцией эндотелия периферических артерий.

Таблица 66 — Показатели кровотока по вене Розенталя и прямому синусу у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Параметр	Вена Розенталя			Прямой синус		
	ВЦП ЭД- n=35 (1)	ВЦП ЭД+ n=111 (2)	p 1-2	ВЦП ЭД- n=35 (1)	ВЦП ЭД+ n=111 (2)	p 1-2
Vmax, см/с	15,76±2,04	16,15±2,11	P=0,895	18,48±2,17	19,79±2,07	P=0,663
Vmin, см/с	11,78±2,16	12,47±1,45	P=0,791	16,11±1,53	17,32±1,74	P=0,602
TAMX, см/с	8,06±2,13	8,27±1,64	P=0,938	12,27±2,20	13,60±2,10	P=0,663
PI, усл. ед.	0,42±0,02	0,36±0,022	P=0,046	0,38±0,023	0,31±0,025	P=0,041

У больных ВЦП с дисфункцией эндотелия пульсационный индекс в вене Розенталя оказался статистически значимо меньше в сравнении с пациентами с вирусными циррозами печени без неё ($0,36 \pm 0,022$ усл. ед. и $0,42 \pm 0,02$ усл. ед. соответственно; $p=0,046$). Значения индекса Гослинга по прямому синусу при ВЦП и дисфункции эндотелия периферических артерий также были достоверно ниже в отличие от группы больных ВЦП без неё ($0,31 \pm 0,025$ усл. ед. и $0,38 \pm 0,023$ усл. ед. соответственно; $p=0,041$). Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии и дисфункцией эндотелия периферических артерий наблюдается более выраженная венозная дистония, недостаточность механизмов компенсации затруднённого венозного оттока, а также нарастание внутричерепной гипертензии в сравнении с больными ВЦП с нормальной функцией эндотелия.

При исследовании состояния пятого структурно-функционального уровня сосудистой системы головного мозга оценивали гемодинамику по внутренней яремной и позвоночной венам у пациентов с вирусными циррозами печени в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий (таблицы 67, 68).

Таблица 67 — Показатели гемодинамики по внутренним яремным венам у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Параметр	ВЦП ЭД- n=35 (1)	ВЦП ЭД+ n=111 (2)	p 1-2
Диаметр, мм	$9,71 \pm 1,34$	$9,75 \pm 1,53$	$P=0,984$
V_{max} , см/с	$22,68 \pm 1,63$	$18,15 \pm 1,37$	$P=0,035$
V_{min} , см/с	$8,98 \pm 1,06$	$6,01 \pm 1,05$	$P=0,048$
ТАМХ, см/с	$12,47 \pm 1,12$	$9,13 \pm 1,10$	$P=0,035$
ОСК, мл / мин.	$173,26 \pm 17,31$	$179,34 \pm 16,28$	$P=0,798$
RI, усл. ед.	$0,74 \pm 0,023$	$0,81 \pm 0,025$	$P=0,041$

Как видно из представленных в таблице 67 данных, у пациентов с ЦП, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, и эндотелиальной дисфункцией

регистрировалось статистически значимое снижение максимальной скорости кровотока по ВЯВ в сравнении с больными ВЦП без неё (от $22,68 \pm 1,63$ см/с — при ВЦП без эндотелиальной дисфункции до $18,15 \pm 1,37$ см/с — у лиц с ВЦП и дисфункцией эндотелия; $p=0,035$) (рисунок 56).

Индекс резистентности в ВЯВ оказался достоверно выше при ЦП вирусной этиологии с эндотелиальной дисфункцией, чем у больных ВЦП с сохранённой функцией эндотелия периферических артерий ($0,81 \pm 0,025$ усл. ед. и $0,74 \pm 0,023$ усл. ед. соответственно; $p=0,041$). Следует отметить, что в группе больных ВЦП с нарушенной функцией эндотелия наблюдалось достоверное снижение усреднённой по времени средней скорости кровотока по ВЯВ в сравнении с пациентами с ВЦП и нормальной функцией эндотелия периферических артерий. Так, ТАМХ по ВЯВ при ВЦП с дисфункцией эндотелия составила $9,13 \pm 1,10$ см/с против $12,47 \pm 1,12$ см/с — в группе больных ВЦП без её формирования; $p=0,035$ (рисунок 56).

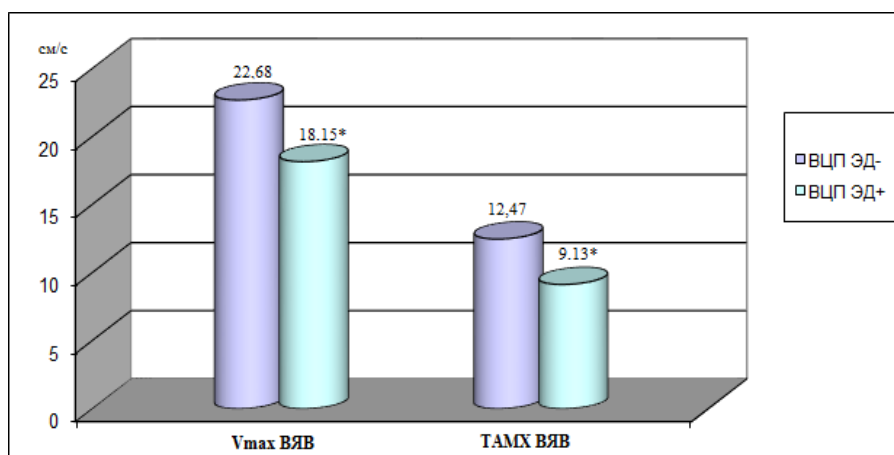


Рисунок 56 — Динамика показателей максимальной и усреднённой по времени средней скоростей кровотока по внутренним яремным венам у пациентов с вирусными циррозами печени в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий (* $p < 0,05$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ВЦП ЭД- и ВЦП ЭД+)

Полученные данные свидетельствуют о более частом формировании недостаточности клапанного аппарата вен и снижении их тонуса при HBV, HCV-

ассоциированных циррозах печени с эндотелиальной дисфункцией по сравнению с больными ВЦП без дисфункции эндотелия, а также, возможно, о венозном застое и развитии ангиопатии артерио-венозного типа.

Вполне закономерными явились изменения кровотока по позвоночным венам у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии с различным функциональным состоянием эндотелия периферических артерий.

В результате проведенного исследования установлено, что при ВЦП с эндотелиальной дисфункцией наблюдалось достоверное повышение объемной скорости кровотока по ПВ в сравнении с больными ВЦП без дисфункции эндотелия (от $13,51 \pm 1,24$ мл / мин. — при ВЦП с сохраненной функцией эндотелия до $16,87 \pm 1,12$ мл / мин. — у пациентов с ВЦП с дисфункцией эндотелия; $p=0,046$) (рисунок 57). Усреднённая по времени средняя скорость кровотока по ПВ у пациентов с вирусными ЦП и дисфункцией эндотелия была статистически значимо ниже, чем у больных ВЦП без её формирования ($10,02 \pm 1,04$ см/с и $12,97 \pm 1,03$ см/с соответственно; $p=0,046$) (таблица 68; рисунок 57).

Таблица 68 — Показатели гемодинамики по позвоночным венам у пациентов с вирусными циррозами печени в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Параметр	ВЦП ЭД- n=35 (1)	ВЦП ЭД+ n=111 (2)	p 1-2
Диаметр, мм	$1,60 \pm 0,10$	$1,90 \pm 0,11$	$P=0,045$
Vmax, см/с	$21,28 \pm 1,04$	$18,11 \pm 1,14$	$P=0,041$
Vmin, см/с	$7,70 \pm 1,10$	$6,97 \pm 1,34$	$P=0,674$
ТАМХ, см/с	$12,97 \pm 1,03$	$10,02 \pm 1,04$	$P=0,046$
ОСК, мл / мин.	$13,51 \pm 1,24$	$16,87 \pm 1,12$	$P=0,046$
RI, усл. ед.	$0,59 \pm 0,04$	$0,60 \pm 0,05$	$P=0,876$

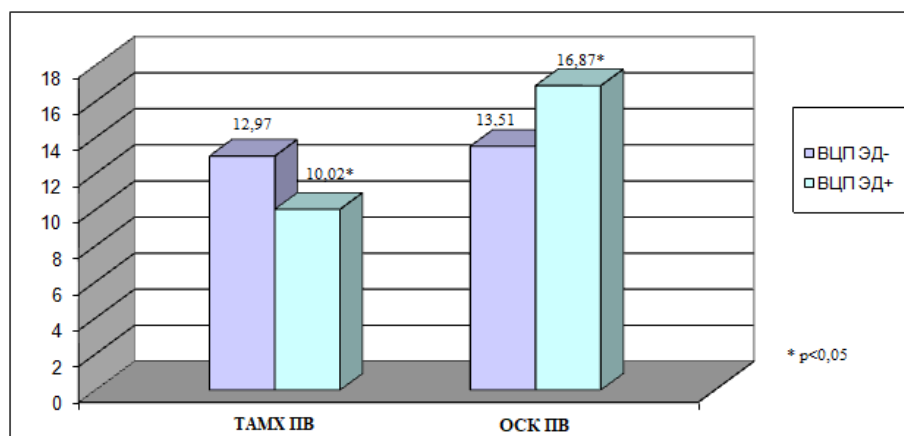


Рисунок 57 — Показатели объёмной скорости кровотока и ТАМХ по позвоночным венам у пациентов с вирусными циррозами печени в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий (* $p < 0,05$ — статистическая значимость различий между группами пациентов с ВЦП ЭД- и ВЦП ЭД+)

Таким образом, у пациентов с циррозами печени, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, формирование эндотелиальной дисфункции периферических артерий вносит определённый вклад в изменения показателей кровотока на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы головного мозга.

7.7 Результаты исследования цитокинового профиля Т-лимфоцитов периферической крови у больных хроническими гепатитами и циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Известно, что состояние эндотелия при патологических процессах на локальном и системном уровнях во многом опосредуется цитокинами, в частности, TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6 и др. [544]. Изменения цитокинового статуса способствуют активации, а в ряде случаев — повреждению эндотелия, экспрессии факторов, влияющих на процессы гемостаза и фибринолиза, изменения интенсивности неангиогенеза. В свою очередь, сложные взаимодействия

повреждённого эндотелия сосудов, клеток крови, элементов макрофагальной системы различных тканей организма приводят к усилению продукции цитокинов [70; 121]. В патогенезе хронических гепатитов и прогрессировании их в ЦП большое значение имеет нарушение внутрипечёночной гемодинамики, что может быть связано с эндотелиальной дисфункцией [286; 287]. При этом возникает дисбаланс продукции вазоактивных цитокинов, увеличивается выработка коллагена. Развитие соединительной ткани и процесс ремоделирования сосудистой системы печени тесно связаны с эндотелиальной дисфункцией [590]. Факторами, запускающими экспрессию эндотелиальной NO-синтазы при циррозах печени могут быть провоспалительные цитокины (TNF- α , интерлейкин-1, интерлейкин-6), эндотоксины, «напряжение сдвига» [417; 451].

На следующем этапе нашего исследования была проведена оценка цитокинпродуцирующей функции Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий.

При анализе уровня Т-лимфоцитов, синтезирующих TNF α , IFN γ , IL-2 и IL-4, как спонтанно, так и в ответ на неспецифическую стимуляцию, у пациентов с хроническими вирусными гепатитами и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий выявлены изменения ряда показателей в сравнении с больными ХВГ и нормальной функцией эндотелия (таблица 69).

В группе пациентов с ХВГ и дисфункцией эндотелия уровень CD3⁺ / TNF α ⁺ (сп) лимфоцитов оказался достоверно выше в отличие от больных ХВГ без неё ($0,14 \pm 0,011 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,11 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,045$). Установлено также статистически значимое повышение показателя CD3⁺ / TNF α ⁺ (ст) при ХВГ с эндотелиальной дисфункцией в сравнении с больными ХВГ и сохранённой функцией эндотелия ($1,05 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,95 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,006$).

Таблица 69 — Содержание TNF α -, IFN γ -, IL-2-, IL-4-продуцирующих CD3+ лимфоцитов в периферической крови у пациентов с хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Показатель	ХВГ ЭД- n=53 (1)	ХВГ ЭД+ n=95 (2)	p 1-2
CD3+ / TNF α + спонт., 10 ⁹ /л	0,11±0,01	0,14±0,011	p=0,045
CD3+ / TNF α + стим., 10 ⁹ /л	0,95±0,02	1,05±0,03	p=0,006
CD3+ / IFN γ + спонт., 10 ⁹ /л	0,069±0,002	0,079±0,004	p=0,027
CD3+ / IFN γ + стим., 10 ⁹ /л	0,68±0,03	0,76±0,02	P=0,028
CD3+ / IL2+ спонт., 10 ⁹ /л	0,064±0,004	0,075±0,003	p=0,029
CD3+ / IL2+ стим., 10 ⁹ /л	0,52±0,02	0,62±0,04	p=0,027
CD3+ / IL4+ спонт., 10 ⁹ /л	0,081±0,003	0,092±0,004	p=0,029
CD3+ / IL4+ стим., 10 ⁹ /л	0,097±0,009	0,113±0,010	p=0,236
CD3+IFN γ + / CD3+IL4+	7,20±0,86	9,96±1,02	p=0,04

Как следует из таблицы 69, у больных ХВГ с нарушенной функцией эндотелия наблюдалось достоверное повышение абсолютного содержания Т-лимфоцитов, продуцирующих IFN γ , как спонтанно, так и в ответ на неспецифическую стимуляцию, по сравнению с группой лиц с ХВГ с сохранённой функцией эндотелия. Так, уровень CD3+ / IFN γ + (сп) лимфоцитов увеличился до $0,079 \pm 0,004 \cdot 10^9/\text{л}$ при ХВГ с эндотелиальной дисфункцией против $0,069 \pm 0,002 \cdot 10^9/\text{л}$ — у больных ХВГ с нормальной функцией эндотелия; $p = 0,027$. Содержание CD3+ / IFN γ + (ст) лимфоцитов у пациентов с ХВГ и дисфункцией эндотелия было статистически значимо больше, чем в группе ХВГ без неё ($0,76 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,68 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,028$). У больных ХВГ с эндотелиальной дисфункцией абсолютные значения CD3+ / IL2+ (сп) и CD3+ /

IL2+ (ст) лимфоцитов оказались достоверно выше в отличие от лиц с ХВГ с нормальной функцией эндотелия ($0,075 \pm 0,003 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,064 \pm 0,004 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,029$) и ($0,62 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,52 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,027$). В группе пациентов с ХВГ с эндотелиальной дисфункцией зарегистрировано достоверное повышение уровня CD3+ / IL4+ (сп) лимфоцитов до $0,092 \pm 0,004 \cdot 10^9/\text{л}$ против $0,081 \pm 0,003 \cdot 10^9/\text{л}$ — при ХВГ без дисфункции эндотелия; $p = 0,029$. Отношение CD3+IFN γ + / CD3+IL4+ в группе лиц с ХВГ с дисфункцией эндотелия было статистически значимо больше, чем у пациентов с ХВГ без неё ($9,96 \pm 1,02$ и $7,20 \pm 0,86$ соответственно; $p = 0,04$). Таким образом, можно полагать, что повышение цитокинпродуцирующей функции Т-лимфоцитов периферической крови у больных хроническими вирусными гепатитами способствует формированию эндотелиальной дисфункции.

Как видно из данных, представленных в таблице 70, в группе пациентов с ВЦП и дисфункцией эндотелия периферических артерий абсолютное содержание Т-лимфоцитов периферической крови как спонтанно, так и в ответ на неспецифическую стимуляцию, синтезирующих TNF α и IFN γ , достоверно повышено по отношению к показателям в группе больных ВЦП без её формирования. Так, уровень CD3+ / TNF α + (сп) лимфоцитов при ВЦП с дисфункцией эндотелия повысился до $0,178 \pm 0,012 \cdot 10^9/\text{л}$ против $0,145 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$ — в группе больных ВЦП без неё; $p = 0,036$. Отмечено достоверное увеличение показателя CD3+ / TNF α + (ст) в группе больных ВЦП с эндотелиальной дисфункцией в сравнении с пациентами с ВЦП и сохранённой функцией эндотелия (от $1,08 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ — в группе ВЦП без дисфункции эндотелия до $1,13 \pm 0,015 \cdot 10^9/\text{л}$ — при ВЦП с эндотелиальной дисфункцией; $p = 0,047$). Абсолютное содержание CD3+ / IFN γ + (сп) и CD3+ / IFN γ + (ст) лимфоцитов у пациентов с вирусными ЦП с дисфункцией эндотелия оказалось статистически значимо выше, чем у больных ВЦП без неё ($0,09 \pm 0,004 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,08 \pm 0,002 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,027$) и ($0,86 \pm 0,025 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,79 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,03$).

Таблица 70 — Содержание TNF α -, IFN γ -, IL-2-, IL-4-продуцирующих CD3+ лимфоцитов в периферической крови у пациентов с вирусными циррозами печени в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Показатель	ВЦП ЭД- n=35 (1)	ВЦП ЭД+ n=111 (2)	p 1-2
CD3+ / TNF α + спонт., 10 ⁹ /л	0,145±0,01	0,178±0,012	p=0,036
CD3+ / TNF α + стим., 10 ⁹ /л	1,08±0,02	1,13±0,015	p=0,047
CD3+ / IFN γ + спонт., 10 ⁹ /л	0,08±0,002	0,09±0,004	p=0,027
CD3+ / IFN γ + стим., 10 ⁹ /л	0,79±0,02	0,86±0,025	p=0,03
CD3+ / IL2+ спонт., 10 ⁹ /л	0,077±0,004	0,091±0,005	p=0,03
CD3+ / IL2+ стим., 10 ⁹ /л	0,65±0,015	0,72±0,03	p=0,039
CD3+ / IL4+ спонт., 10 ⁹ /л	0,093±0,004	0,103±0,003	p=0,047
CD3+ / IL4+ стим., 10 ⁹ /л	0,115±0,004	0,129±0,005	p=0,03
CD3+IFN γ + / CD3+IL4+	10,02±0,95	12,99±1,03	p=0,036

В группе пациентов с ВЦП с наличием эндотелиальной дисфункции периферических артерий выявлено достоверное повышение уровня CD3+ / IL2+ (сп) лимфоцитов в сравнении с больными ВЦП без её формирования ($0,091 \pm 0,005 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,077 \pm 0,004 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,03$), показатель CD3+ / IL2+ (ст) оказался также статистически значимо выше при ВЦП с нарушенной функцией эндотелия в отличие от лиц с ВЦП и нормальной функцией эндотелия ($0,72 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,65 \pm 0,015 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,039$). У больных вирусными ЦП с дисфункцией эндотелия отмечено статистически значимое повышение уровня CD3+ / IL4+ (ст) лимфоцитов до $0,129 \pm 0,005 \cdot 10^9/\text{л}$ против $0,115 \pm 0,004 \cdot 10^9/\text{л}$ — в группе ВЦП без дисфункции эндотелия; $p = 0,03$. Абсолютные значения CD3+ / IL4+ (сп) лимфоцитов у пациентов с ВЦП и дисфункцией эндотелия увеличились в сравнении с больными ВЦП без неё (от

$0,093 \pm 0,004 \cdot 10^9/\text{л}$ — в группе ВЦП с сохранённой функцией эндотелия до $0,103 \pm 0,003 \cdot 10^9/\text{л}$ — при ВЦП с эндотелиальной дисфункцией; $p = 0,047$). Показатель $\text{CD3+IFN}\gamma^+ / \text{CD3+IL4}^+$ в группе пациентов с ВЦП с эндотелиальной дисфункцией был достоверно выше, чем у больных ВЦП без неё ($12,99 \pm 1,03$ и $10,02 \pm 0,95$ соответственно; $p = 0,036$) (таблица 70).

Таким образом, можно предположить, что повышение цитокинпродуцирующей функции Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов с ЦП вирусной этиологии способствует формированию эндотелиальной дисфункции.

Доказано, что основным направлением функционирования эндотелия является его участие в формировании адекватного кровотока. Но в то же время при воздействии повреждающих агентов (иммунокомплексных, инфекционных, обменных, механических) существенно меняется его положительная роль и развивается эндотелиальная дисфункция: вазодилатация, вазоконстрикция и изменение выработки биологически активных веществ, в частности, оксида азота [420; 428; 575]. При заболеваниях печени происходит повреждение эндотелиальных клеток печёночных синусоидов, что приводит к значительному повышению уровня эндотелина-1. При ХДЗП вирусной этиологии и развитии портальной гипертензии продукция внутрипечёночного оксида азота снижается, что приводит к его дисбалансу. Также необходимо отметить, что среди известных механизмов участия эндотелиальной дисфункции в развитии ПГ можно выделить подавление экскреции или инактивации эндотелиальной NO-синтазы и снижение синтеза NO, обусловленные увеличением уровня TNF- α , подавляющего синтез оксида азота. При формировании портальной гипертензии наблюдается процесс разобщения органного и общего кровотоков за счёт развития дисбаланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными веществами. Поступление в кровь из повреждённых гепатоцитов вазоактивных веществ (гистамина, серотонина), циркулирующих вазодилататоров приводит к генерализованной вазодилатации и снижению общего периферического сопротивления сосудов [10; 380; 575; 576].

При исследовании клеточного иммунитета у больных хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий были выявлены изменения ряда показателей (таблица 71).

Таблица 71 — Показатели клеточного иммунитета у больных хроническими вирусными гепатитами в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Показатель	ХВГ ЭД- n=53 (1)	ХВГ ЭД+ n=95 (2)	p 1-2
Т-лимфоциты (CD3+), 10 ⁹ /л	1,41±0,04	1,30±0,03	P=0,029
В-лимфоциты (CD19+), 10 ⁹ /л	0,24±0,03	0,26±0,02	P=0,58
Т-хелперы (CD3+CD4+), 10 ⁹ /л	0,82±0,013	0,78±0,014	P=0,038
Т-цитотоксические (CD3+CD8+), 10 ⁹ /л	0,47±0,015	0,52±0,02	P=0,047
NK-клетки (CD3- CD16+56+), 10 ⁹ /л	0,19±0,02	0,21±0,02	P=0,481
CD4 / CD8	1,74±0,07	1,53±0,06	P=0,024

Как следует из таблицы 71, в группе больных ХВГ с эндотелиальной дисфункцией периферических артерий отмечено достоверное снижение показателей CD3+ и CD3+CD4+ по сравнению с пациентами ХВГ без неё. Так, показатель CD3+ снизился от $1,41 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{л}$ у пациентов с ХВГ и нормальной функцией эндотелия до $1,30 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ — у больных ХВГ с дисфункцией эндотелия; $p=0,029$. Абсолютное содержание CD3+CD4+ лимфоцитов при ХВГ с эндотелиальной дисфункцией оказалось статистически значимо меньше, чем в группе лиц с ХВГ и сохранённой функцией эндотелия ($0,78 \pm 0,014 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,82 \pm 0,013 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p=0,038$). У пациентов с ХВГ и дисфункцией эндотелия абсолютные значения CD3+CD8+ лимфоцитов были достоверно выше по сравнению с больными ХВГ без неё ($0,52 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,47 \pm 0,015 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p=0,047$). В группе больных ХВГ с эндотелиальной дисфункцией

в сравнении с пациентами ХВГ без её формирования выявлено достоверное снижение иммунорегуляторного индекса ($1,53 \pm 0,06$ и $1,74 \pm 0,07$ соответственно; $p=0,024$).

Сравнительная характеристика показателей клеточного иммунитета в группах больных вирусными ЦП в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий представлена в таблице 72.

У пациентов с ВЦП и эндотелиальной дисфункцией периферических артерий выявлено достоверное снижение абсолютного содержания CD3+ и CD3+CD4+ лимфоцитов в сравнении с больными ВЦП без неё. Так, показатель CD3+ снизился от $1,29 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ в группе лиц с ВЦП без дисфункции эндотелия до $1,20 \pm 0,03 \cdot 10^9/\text{л}$ — при ВЦП с эндотелиальной дисфункцией; $p=0,036$.

Таблица 72 — Показатели клеточного иммунитета у больных циррозами печени вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий

Показатель	ВЦП ЭД- n=35 (1)	ВЦП ЭД+ n=111 (2)	p 1-2
Т-лимфоциты (CD3+), $10^9/\text{л}$	$1,29 \pm 0,03$	$1,20 \pm 0,03$	$P=0,036$
В-лимфоциты (CD19+), $10^9/\text{л}$	$0,26 \pm 0,01$	$0,29 \pm 0,01$	$P=0,036$
Т-хелперы (CD3+CD4+), $10^9/\text{л}$	$0,78 \pm 0,02$	$0,72 \pm 0,02$	$P=0,036$
Т-цитотоксические (CD3+CD8+), $10^9/\text{л}$	$0,51 \pm 0,012$	$0,55 \pm 0,015$	$P=0,039$
NK-клетки (CD3- CD16+56+), $10^9/\text{л}$	$0,22 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,015$	$P=0,028$
CD4 / CD8	$1,50 \pm 0,05$	$1,37 \pm 0,03$	$P=0,027$

Уровень CD3+CD4+ лимфоцитов уменьшился от $0,78 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ у пациентов с ВЦП с нормальной функцией эндотелия до $0,72 \pm 0,02 \cdot 10^9/\text{л}$ — в группе ВЦП с дисфункцией эндотелия; $p = 0,036$. В результате исследования

установлено, что абсолютное содержание CD3+CD8+ лимфоцитов в группе пациентов с вирусными ЦП с наличием эндотелиальной дисфункции оказалось значимо выше, чем у больных ВЦП с нормальной функцией эндотелия ($0,55 \pm 0,015 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,51 \pm 0,012 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,039$). Уровень NK-клеток у больных ВЦП с дисфункцией эндотелия был достоверно больше по сравнению с группой лиц с ВЦП без её формирования ($0,26 \pm 0,015 \cdot 10^9/\text{л}$ и $0,22 \pm 0,01 \cdot 10^9/\text{л}$ соответственно; $p = 0,028$). У пациентов с ВЦП и эндотелиальной дисфункцией зарегистрировано достоверное снижение иммунорегуляторного индекса в отличие от больных ВЦП с сохранённой функцией эндотелия ($1,37 \pm 0,03$ и $1,50 \pm 0,05$ соответственно; $p = 0,027$) (табл. 72). Таким образом, можно полагать, что изменение показателей клеточного иммунитета при хронических вирусных заболеваниях печени способствует формированию эндотелиальной дисфункции.

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

Известно, что течение и прогноз хронических гепатитов и циррозов печени вирусной этиологии связаны не только с тяжестью печёночного процесса, но и с развитием различных кардиоваскулярных осложнений [52; 85; 93; 122; 197; 275; 311; 585]. Исходя из того, что поражение сердца и нарушение мозгового кровотока при хронических вирусных заболеваниях печени может длительное время оставаться бессимптомным, прогнозирование риска развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных может способствовать профилактике их возникновения, повысить эффективность лечения и увеличить выживаемость.

Метод прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени предполагает получение математического уравнения, которое сможет предсказать прогноз течения заболевания в плане развития кардиоваскулярных осложнений. Были

выделены два прогнозируемых класса: класс низкого риска развития осложнений и, соответственно, благоприятного течения, и класс высокого риска развития осложнений и относительно неблагоприятного в этом плане течения данной патологии. Для построения правила прогноза проведён пошаговый дискриминантный анализ и выявлены приоритетные признаки (предикторы), определяющие вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии.

Корректное применение дискриминантного анализа предполагает формирование двух выборок пациентов: обучающей и проверяющей. На обучающей выборке формируется уравнение решающего правила прогноза, позволяющее правильно предсказать вероятность возникновения изучаемого события на данной выборке. Далее уравнение решающего правила проверялось на тестовой выборке, и результаты предсказания сравнивались с истинными классами объектов из тестовой выборки. На тестовой выборке рассчитывались чувствительность и специфичность решающего прогностического правила.

Методом пошагового дискриминантного анализа с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS 22 построено следующее распознающее правило, в которое вошло 9 предикторов:

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

где: x_1 — индекс церебрального кровотока, усл. ед.;

x_2 — индекс жёсткости общей сонной артерии, усл. ед.;

x_3 — толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии, 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;

d — разделяющая функция.

Принятие решения осуществляется следующим образом: если для данного пациента полученная взвешенная сумма оказалась положительной ($d > 0$), то прогноз благоприятный, соответствует низкому риску развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ХДЗП вирусной этиологии. Если отрицательной ($d < 0$), то прогноз неблагоприятный, соответствует высокому риску развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени.

Точность полученных правил оценивалась методом скользящего экзамена, входящего в состав программы дискриминантного анализа. Специфичность составила 100,0 %, чувствительность, соответственно, — 100,0 %, эффективность — 100,0 %. Проведённый ROC-анализ для оценки качества полученной модели установил высокую прогностическую ценность разделяющей функции (таблица 73; рисунок 58).

Таблица 73 — ROC – анализ

Область	Стандартная ошибка ^a	Асимптотическая значимость	Асимптотический 95 % доверительный интервал	
			Нижняя граница	Верхняя граница
1,000E+00	0,000E+00	6,857E-18	1,000E+00	1,000E+00

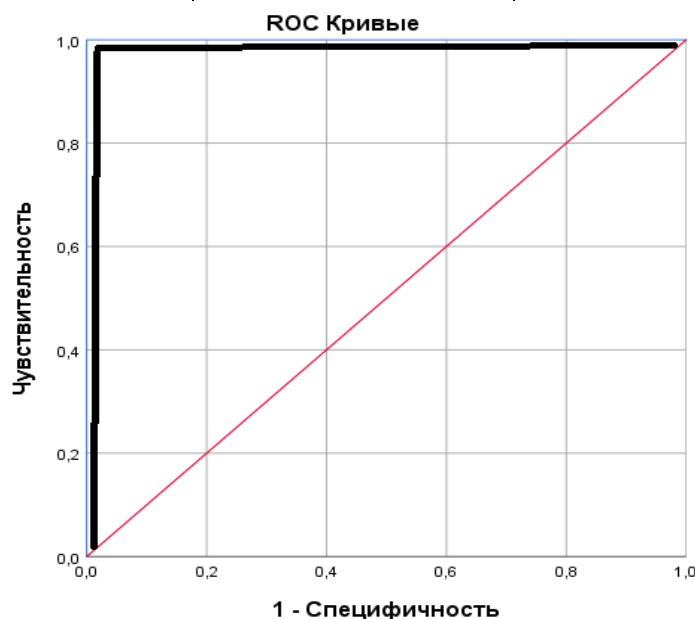


Рисунок 58 — ROC-анализ полученной математической модели

Для более наглядного представления полученных результатов рассматриваем примеры реализации работы прогностической модели. Врач, внося в распознающее правило результаты обследования пациента, может прогнозировать вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений у больных хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии. Раннее выявление риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени позволит проводить своевременные профилактические мероприятия и лечение данной категории больных. Разработанный предикативный алгоритм может использоваться в практике врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов.

Клинические примеры применения распознающего правила

Пример 1. Больной М., 47 лет.

По данным ультразвукового доплеровского исследования сосудов печёночно-селезёночного бассейна: диаметр воротной вены — 12,98 мм; усреднённая по времени средняя скорость кровотока в воротной вене — 19,80 см/с.

По данным ультразвукового исследования церебральной гемодинамики: индекс церебрального кровотока — 45,0 усл. ед.; индекс жёсткости общей сонной артерии — 7,60 усл. ед.; толщина комплекса интима-медиа ОСА — 0,70 мм.

По данным ЭхоКГ: индекс сферичности левого желудочка — 0,66 усл. ед.; время изоволюмического расслабления левого желудочка — 84,20 мс.

По данным биохимического исследования крови: эндотелин-1 — 0,73 фмоль/л; С-реактивный белок — 4,16 нг / мл.

Распознающее правило:

$$d = 1,354 \times 45,0 - 18,16 \times 7,6 - 100,8 \times 0,70 - 23,7 \times 0,73 - 2,8 \times 12,98 + 2,46 \times 19,8 - 69 \times 0,66 - 1,46 \times 84,2 - 5,6 \times 4,16 + 379 = 34,65.$$

В результате применения распознающего правила значение разделяющей функции составило 34,65 — больше нуля. Следовательно, данный больной

относится к группе ХДЗП вирусной этиологии с низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений.

Пример 2. Больной К., 49 лет.

По данным ультразвукового доплеровского исследования сосудов печёчно-селезёночного бассейна: диаметр воротной вены — 13,80 мм; усреднённая по времени средняя скорость кровотока в воротной вене — 15,40 см/с.

По данным ультразвукового исследования церебральной гемодинамики: индекс церебрального кровотока — 42,3 усл. ед.; индекс жёсткости общей сонной артерии — 7,90 усл. ед.; толщина комплекса интима-медиа ОСА — 0,89 мм.

По данным ЭхоКГ: индекс сферичности левого желудочка — 0,71 усл. ед.; время изоволюмического расслабления левого желудочка — 89,30 мс.

По данным биохимического исследования крови: эндотелин-1 — 0,94 фмоль/л; С-реактивный белок — 7,43 нг / мл.

Распознающее правило:

$$d = 1,354 \times 42,3 - 18,16 \times 7,9 - 100,8 \times 0,89 - 23,7 \times 0,94 - 2,8 \times 13,8 + 2,46 \times 15,4 - 69 \times 0,71 - 1,46 \times 89,3 - 5,6 \times 7,43 + 379 = -40,92.$$

В результате применения распознающего правила значение разделяющей функции составило -40,92 — меньше нуля. Следовательно, данный пациент относится к группе ХДЗП вирусной этиологии с высоким риском развития кардиоваскулярных осложнений.

Подтверждением эффективности предложенной математической модели послужили данные, полученные при 5-летнем динамическом наблюдении за пациентами, страдающими ХДЗП вирусной этиологии. Изучаемыми конечными точками в исследовании явилось развитие кардиоваскулярных осложнений. В процессе динамического наблюдения в течение данного периода за 88 пациентами с вирусными ЦП установлено, что использование указанной модели у участников исследования, систематически посещающих врача и получавших патогенетическую терапию, позволило выявить кардиоваскулярные осложнения в 13,6 % случаев. Так, из 42 пациентов с вирусными циррозами печени, 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 хроническими вирусными гепатитами, 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.

7.9 Результаты кластерного анализа у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени

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, на следующем этапе нашего исследования был проведён кластерный анализ всей совокупности изучаемых данных. Использование этого метода позволяет выделить диагностически значимые показатели принадлежности пациента к определённому классу (фенотипу), что позволит разработать индивидуальные алгоритмы профилактики и лечения пациентов в зависимости от того, к какой группе он относится. Были проанализированы 15 параметров, вносящих наибольший вклад в разделение пациентов с ХДЗП вирусной этиологии на кластеры (фенотипы) (таблица 74).

Таблица 74 — 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±0,31	13,3±0,25	13,5±0,3
ОСК СА, мл / мин	868±19	935±20	952±19
ИСЛЖ, усл. ед.	0,68±0,01	0,72±0,01	0,75±0,02
КДР, см	4,8±0,04	4,94±0,05	5,06±0,03
ИММЛЖ, г / м ²	116,2±3,1	122,1±3,4	126,4±3,2
КСМС, дин / см ²	78,4±2,0	86,4±2,2	88,1±2,1
Ао вр. уск., мс	98,9±2,1	93,4±2,0	91,7±2,2
Инт.А / общ.инт., усл. ед.	0,47±0,02	0,50±0,01	0,52±0,02
Время замедл. Е, мс	148,8±2,4	141,2±2,5	137,9±2,6
КДНС, дин / см ²	16,8±1,2	19,9±1,3	21,0±1,1
ТАМХ СМА, см/с	44,8±1,1	41,2±1,0	39,3±1,1
ТКИМ ОСА, мм	0,77±0,04	0,85±0,03	0,88±0,03
ИЦК, усл. ед.	45,2±1,2	41,7±1,3	39,2±1,1
CD3+ / IFN γ + стим., 10 ⁹ /л	0,79±0,02	0,85±0,03	0,89±0,04
CD3+ / IL2+ стим., 10 ⁹ /л	0,64±0,03	0,70±0,02	0,74±0,02

Как видно из представленных данных, I кластер / фенотип (35 % обследованных) пациентов с ХДЗП вирусной этиологии отличается от II и III фенотипов сохранённым портальным кровотоком и минимальной провоспалительной напряжённостью популяции CD3+ Т-клеток. Особенности 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 сосудов системы церебрального кровотока с сохранением адаптационного потенциала, гуморального, метаболического и миогенного контуров регуляции. Таким образом, обследованные первого кластера соответствовали адаптивному фенотипу пациентов с ХДЗП вирусной этиологии и относительно благоприятному прогнозу развития кардио-васкулярных осложнений.

У пациентов с ХДЗП вирусной этиологии, стратифицированных во II кластер / фенотип (42 %), наблюдалось формирование условий к депонированию крови в артериальных и венозных участках системы спланхнического кровообращения наряду с растущей проинфламаторной реактивностью иммунной системы. Характерными особенностями состояния сердечно-сосудистой системы пациентов данного фенотипа являлось развитие гипертрофии ЛЖ с признаками миокардиальной недостаточности и потенциально обратимых рестриктивных изменений левого желудочка сердца, формирование смешанного эксцентрическо-концентрического ремоделирования артерий, а также ограничение гомеостатического диапазона регуляции системы церебрального кровотока. Таким образом, пациентам второго кластера свойственен дезадаптивный фенотип течения хронических вирусных заболеваний печени с обратимым формированием условий для развития сердечно-сосудистых осложнений.

Пациенты с ХДЗП вирусной этиологии третьего кластера (23 %) характеризовались наиболее выраженным артериальным и венозным полнокровием спланхнического бассейна и функциональной нестабильностью с

формированием гиперинфламматорного 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. Таким образом, полученные данные позволяют рассматривать данный кластер в качестве воспалительно-деструктивного фенотипа течения хронических диффузных заболеваний печени вирусной этиологии и прогнозировать развитие сердечно-сосудистых осложнений, таких как хроническая сердечная недостаточность, острые и хронические формы сосудистых нарушений головного мозга.

Таким образом, на основании проведённого исследования можно выделить три кластера / фенотипа среди пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени вирусной этиологии в зависимости от выраженности сердечно-сосудистых изменений и иммунологических нарушений, которые были обозначены нами как первый кластер — «адаптивный фенотип», второй кластер — «дезадаптивный», третий кластер — «воспалительно-деструктивный». В представленном исследовании фенотипическая дифференциация пациентов основывалась на комплексном подходе с оценкой целого ряда показателей, характеризующих ведущие звенья патогенеза развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности и сосудистой недостаточности головного мозга у больных хроническими вирусными заболеваниями печени.

Разработанные алгоритмы выделения пациентов с ХДЗП вирусной этиологии в группы риска развития сердечно-сосудистых осложнений и клинических вариантов течения данной патологии позволяют оптимизировать диагностические и терапевтические подходы в зависимости от выявленных особенностей структурно-функционального состояния системы кровообращения.

Диагностические мероприятия у больных ХГ вирусной этиологии с низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений (значение разделяющей

функции больше нуля) и формированием адаптивного фенотипа с целью ранней диагностики цереброваскулярных осложнений предусматривают включение в протокол ведения пациентов ежегодное выполнение ультразвукового исследования гепатолиенальной зоны и дуплексного сканирования сосудов печёчно-селезёночного бассейна (диаметра воротной и селезёночной вен, усреднённой по времени средней скорости кровотока в ВВ и селезёночной вене), ЭКГ, эхокардиографии, ультразвукового исследования сонных артерий, транскраниального доплерографического исследования с определением цереброваскулярного резерва.

Пациентам с ЦП вирусной этиологии с низким риском кардиоваскулярных осложнений и адаптивным фенотипом рекомендовано проведение выше перечисленных диагностических мероприятий не реже 2-х раз в год. При наличии соответствующих клинических проявлений (дисритмий, мозговой симптоматики) пациентам с ХДЗП вирусной этиологии рекомендовано проведение Холтер-мониторирования ЭКГ, комплексного ультразвукового исследования сосудистой системы головного мозга.

Пациентам с ХГ 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 кардио-церебральных осложнений, а также выполнение по показаниям ХМ ЭКГ, ТКДГ и УЗДГ магистральных артерий головы и шеи.

Пациентам с ЦП вирусной этиологии с высоким риском развития кардиоваскулярных осложнений (значение разделяющей функции меньше нуля) и формированием дезадаптивного или воспалительно-деструктивного фенотипов рекомендовано проведение всего комплекса инструментальных диагностических мероприятий не реже 2-х раз в год. При необходимости пациентам с ХДЗП вирусной этиологии и высоким кардиоваскулярным риском и вышеуказанными

фенотипами — рассмотреть вопрос о МРТ венечных артерий сердца и / или коронарографического исследования, ангиографии мозговых артерий.

Лечебный подход к пациентам с ХДЗП вирусной этиологии включает весь спектр немедикаментозных методов лечения (сбалансированная диета с ограничением потребления поваренной соли, соблюдение режима питания, оптимизация физических нагрузок) и лечебных мероприятий в виде назначения этиотропной и патогенетической терапии. При выявлении иммунологических нарушений целесообразно назначение иммунокорректирующей терапии. С целью реализации долгосрочных биологических механизмов блокады синтеза АП II, а также снижения избыточной активности локальных нейрогормональных кининов, обеспечивающих структурно-функциональную перестройку сердечно-сосудистой системы, целесообразно назначение лечебных мероприятий в виде длительного использования блокаторов РААС, ингибиторов АПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II, при необходимости — в комбинации с антагонистами минералокортикоидных рецепторов. Пациентам с циррозами печени рассмотреть вопрос о назначении β -адреноблокаторов неселективного действия, при неэффективности возможно в сочетании с нитратами и антагонистами кальция, а при наличии асцита — диуретиков.

Таким образом, имплементация разработанного предикативного алгоритма в клиническую практику может способствовать оптимизации ведения пациентов с ХДЗП вирусной этиологии с целью улучшения их клинического состояния, качества жизни и прогноза, позволит проводить целенаправленные персонифицированные профилактические мероприятия и обозначает перспективы дальнейших исследований и разработок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронические гепатиты и циррозы печени вирусной этиологии в настоящее время являются широко обсуждаемыми и изучаемыми заболеваниями ввиду их распространённости, неуклонного роста заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста, тяжести течения и высокой летальности [28; 44; 104; 164; 208; 264; 360; 536]. Несмотря на достигнутые успехи в диагностике и лечении ХДЗП вирусной этиологии, сохраняется много нерешённых проблем.

Известно, что течение и прогноз ХГ и ЦП вирусной этиологии связаны не только с тяжестью печёночного процесса, но и с внепечёчными проявлениями заболевания, которые часто обусловлены развитием и прогрессированием синдрома портальной гипертензии [23; 93; 122; 180; 197; 275; 311; 338; 380; 425; 470; 521]. Настоящая работа посвящена комплексной оценке клинических характеристик, портальной гемодинамики, состояния органов-мишеней, спектра иммунологических нарушений с целью разработать подходы к прогнозированию и профилактике кардиоваскулярных осложнений при хронических гепатитах и циррозах печени вирусной этиологии.

Для решения поставленных задач было обследовано 294 пациента с ХДЗП вирусной этиологии, из них 148 больных хроническими гепатитами, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, и 146 пациентов с вирусными циррозами печени. Клинический диагноз ставился с учётом анамнестических данных и результатов комплексного клиничко-биохимического, вирусологического, иммунологического, морфологического и инструментального обследований. У всех пациентов, включенных в исследование, гемодинамические параметры изучались с помощью импульсной доплерографии и цветного доплеровского картирования сосудистого русла. Параметры линейной и объёмной скоростей кровотока определяли в сосудах печёочно-селезёночного бассейна. Рассчитывали пульсационный индекс и индекс периферического сопротивления в артериях. Степень тяжести ВЦП оценивали по критериям Child-Pugh; класс А установлен у 59 пациентов, класс В — у 53 и класс С — у 34 больных.

Исследованию импульсно-волновым доплером гепатопортального кровотока при ХВГ и ВЦП посвящены многочисленные исследования. Однако данные, касающиеся количественных и качественных показателей кровотока в сосудах печени при ХДЗП вирусной этиологии у разных исследователей различаются. Это требует уточнения доплерографических данных для диагностики нарушений гепатопортального кровотока и их прогностической значимости при ХВГ и ВЦП. Так, по результатам ряда исследователей, изменения гепатопортального кровотока у больных ХВГ проявлялись в увеличении диаметра воротной и селезёночной вен со снижением скорости кровотока в них [68; 98; 123; 275; 564]. В то же время Жестовская С.И. и соавт. выявили у пациентов с ХВГ тенденцию к увеличению линейной скорости кровотока по СВ [65].

Проведённые нами исследования позволили выявить у пациентов с ХВГ достоверное увеличение диаметров воротной и селезёночной вен, в сравнении с контролем, в сочетании со снижением минимальной скорости кровотока и не отличимых от контроля значениях усреднённой по времени средней скорости кровотока, а также объёмной скорости кровотока по воротной вене. Кроме того, у пациентов исследуемой группы увеличение просвета селезёночной вены сопровождалось значимым снижением максимальной и усреднённой по времени средней скоростей кровотока по ней на фоне увеличения площади селезёнки. В группе больных ХВГ зарегистрировано достоверное повышение объёмной скорости кровотока по селезёночной артерии по сравнению с контрольной группой.

Следует подчеркнуть, что у пациентов с ХГ вирусной этиологии наиболее существенные изменения были зарегистрированы при анализе артериального звена печёночного кровообращения. Наблюдалось достоверное снижение объёмного кровотока по общей печёночной артерии в целом по группе ХВГ в сравнении с контролем при одновременном статистически значимом увеличении пульсационного и резистентного индексов по ОПА. 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, но в большей степени, — вследствие пролиферации звёздчатых ретикулоэндотелиоцитов, возможной медиаторной активностью этих клеток, продуцирующих вазоактивные вещества (простагландины, брадикинин, серотонин и другие). Повышение сопротивления в портальной системе компенсируется частично за счёт увеличения просвета венозных стволов и увеличения притока крови по селезёночным сосудам [10; 433]. 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 [83; 163; 380].

Исследование гепатопортального кровотока у больных хроническими вирусными гепатитами позволило выявить зависимость между нарушениями портальной гемодинамики и активностью процесса в печени, а также степенью фиброза. Так, в результате сравнительного анализа основных параметров портального кровотока в группах пациентов с ХВГ с умеренной и минимальной активностью установлено, что чем выше активность процесса в печени, тем больше значения объёмного кровотока по селезёночной артерии.

Имелись различия и в гемодинамических показателях при ХГ вирусной этиологии в зависимости от выраженности фиброза печени, что проявилось в более выраженном подъёме максимальной скорости кровотока и ТАМХ по селезёночной артерии при тяжёлом фиброзе в отличие от пациентов с минимальным фиброзом печени.

В настоящее время нет единого мнения и в отношении характера изменений портального и артериального печёночного кровотока у больных ВЦП. Ряд исследователей считают, что для цирроза печени вирусной этиологии характерно относительное сохранение артериального притока крови при значительном снижении портального кровотока [381; 401]. По мнению других авторов, у пациентов с ВЦП наблюдается увеличение кровотока по печёночной артерии на фоне роста доли артериального притока по печёночной артерии [65; 250; 417].

Кроме того, недостаточно сведений, касающихся особенностей изменения печёночной гемодинамики в зависимости от степени нарушения функции печени и активности патологического процесса [63; 163].

В результате проведённого исследования установлено, что в зависимости от стадии ВЦП происходит неуклонное увеличение площади селезёнки. При увеличении давления в портальной системе имеет место определённое депонирование крови, излишне поступающей при портальной гипертензии из общего циркуляторного русла. Соответственно наблюдается нарастание объёмов притока и оттока по селезёночным сосудам. При нарастании внутripечёночного сопротивления за счёт преходящих механизмов и изменения цитоархитектоники паренхимы печени выявляется снижение линейных скоростей по воротной вене, сопровождающееся увеличением притока крови по общей печёночной артерии.

При исследовании гепатопортальной гемодинамики у пациентов с вирусными ЦП класса А отмечена её перестройка в виде расширения стволов воротной и селезёночной вен, сопровождаемого уменьшением максимальной, минимальной скоростей кровотока и ТАМХ по воротной вене, что обусловлено снижением эластичности сосудистой стенки вследствие повышения содержания коллагеновых волокон в интиме и медиальном слое сосудистой стенки, гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток [500; 592]. У больных ВЦП класса А зарегистрировано достоверное увеличение диаметра общей печёночной артерии как в сравнении с контролем, так и с группой лиц с ХВГ, а также увеличение объёмного кровотока по селезёночным сосудам. 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.

Следует подчеркнуть, что появление данного типа гемодинамики может быть объяснено повышенным синтезом вазоактивных веществ эндотелием на фоне высокого внутripечёночного сопротивления, обусловленного на данной стадии, возможно, функциональным компонентом портальной гипертензии,

который определяется сосудистым тонусом, регуляцией кровотока в органе, повышенной контрактильностью миофибробластов [281; 328; 433].

Определённое значение имеют также косвенные морфометрические признаки гемодинамической перестройки: увеличение передне-заднего размера левой и хвостатой долей печени, а также площади селезёнки.

При доплеровском исследовании портального кровотока у больных HBV, HCV-ассоциированными ЦП на стадии Child B выявлены изменения ряда показателей. Так, у пациентов с ВЦП класса B зарегистрировано достоверное увеличение в сравнении с контрольной группой диаметров воротной и селезёночной вен, снижение максимальной, минимальной и усреднённой по времени средней скоростей кровотока по ВВ и СВ, а также статистически значимое повышение индекса скопления. На стадии ВЦП Child B отмечено увеличение притока по крупным артериальным стволам из центрального русла, развитие гипердинамического типа циркуляции. У больных с субкомпенсированным вирусным ЦП выявлено достоверное повышение максимальной, минимальной скоростей кровотока и ТАМХ по чревному стволу, а также нарастание объёмного кровотока по нему в сравнении с контролем и группой лиц с ВЦП класса А. Согласно полученным данным, при ВЦП класса B наблюдалось статистически значимое увеличение усреднённой по времени средней скорости кровотока по верхней брыжеечной артерии по сравнению с контролем при достоверном снижении индекса резистентности по ВБА. Такие преобразования кровотока обеспечивают наибольший приток крови во внутриорганные сосуды из центрального русла.

Участие в гемодинамике селезёнки на данной стадии, проявляющееся её большими размерами, обуславливает увеличение сопротивления по селезёночной артерии, вероятно, это объясняется необходимым ограничением увеличенного притока артериальной крови к селезёнке. В сравнении с параметрами группы компенсированного ВЦП при субкомпенсированном циррозе печени отмечено статистически значимое увеличение диаметра селезёночной артерии, линейных скоростей кровотока, а также объёмной скорости кровотока по СА. Доказано, что

при ЦП кровеносные сосуды селезёнки претерпевают существенные гистопатологические изменения [41]. Повреждённая интима селезёночной артерии утолщается, в неё прорастают гладкомышечные клетки (ГМК). Внутренняя эластическая мембрана расслаивается, причём входящие в её состав эластические волокна разрушаются. Беспорядочно расположенные в медиальном слое ГМК имеют различный размер, а содержание разделяющих их коллагеновых волокон так же, как и внеклеточного матрикса, значительно увеличивается, вызывая «коллагенизацию» сосудистой стенки, её утолщение и ригидность [559]. Селезёночная вена расширяется, её интима и медиальный слой за счёт повышенного содержания коллагеновых волокон, гипертрофии и гиперплазии ГМК утолщаются, что приводит к снижению эластичности сосудистой стенки [592]. На стадии ВЦП Child B наблюдалось достоверное увеличение диаметра ОПА, максимальной, минимальной скоростей кровотока и ТАМХ по ОПА, а также возрастание объёмной скорости кровотока по ней в сравнении с контролем и группой больных ВЦП класса А. Следует отметить, что при ЦП вирусной этиологии в результате развития коллатеральной циркуляции снабжающий печень портальный кровоток снижается, а постоянство печёночной перфузии поддерживается за счёт т. н. печёночного артериального буферного ответа. Он позволяет поддерживать доставку кислорода к печени, обеспечивая защиту структуры и функции органа [382]. Однако увеличенный кровоток в общей печёночной артерии со временем приводит к её ремоделированию и уменьшению эластичности [499].

На данной стадии регистрировались изменения, связанные со значительным повышением портального давления, проявившиеся у 50,9 % пациентов реканализованной умбиликальной веной. У 45,3 % больных обнаружены внепечёночные порто-кавальные коллатерали.

При проведении анализа основных морфометрических показателей в группе пациентов с НВУ, НСУ-ассоциированными ЦП класса С, в сравнении с показателями в группе ВЦП класса В, отмечено достоверное уменьшение передне-заднего размера правой доли печени, увеличение передне-заднего

размера левой доли печени. Развитие внепечёночного коллатерального кровообращения максимально нарастает именно на этой стадии, что и характеризует клиническую картину заболевания в стадии ВЦП Child C, и, возможно, обуславливает меньшее изменение количественных показателей портальной гемодинамики в сравнении с параметрами предыдущей стадии. При вирусных ЦП класса C в большинстве случаев выявлялись признаки коллатерального шунтирования, асцит с тенденцией увеличения просвета венозных сосудов. При ВЦП класса C отмечена общая тенденция снижения линейных скоростей кровотока по воротной вене, увеличение объёмного кровотока по СВ в отличие от пациентов с ВЦП класса B. Существенным отличием субкомпенсированной и декомпенсированной стадий вирусного ЦП является достоверное повышение индекса резистентности чревного ствола. Объёмный кровоток по ЧС у больных ВЦП на стадии Child C статистически значимо увеличивался как в сравнении с контролем, так и с группой лиц с ВЦП Child B. При вирусных ЦП класса C, в сравнении с контрольной группой, изменяются все показатели гепатопортального кровотока.

Ремоделирование портального кровотока у пациентов с вирусными ЦП можно объяснить повышением давления в портальной системе. В результате диффузного фиброза печени, сформировавшихся узлов регенерации, а также нарушения метаболизма местно действующих вазоактивных веществ, вырабатываемых синусоидальными клетками, происходит повышение портального сосудистого сопротивления. Как следствие, предсуществующие коллатеральные вены расширяются, формируя портокавальные шунты, и происходит спланхическое полнокровие вследствие вазодилатации и внутриорганного венозного застоя. У больных ВЦП при присоединении асцита, формирования портокавальных, порто-портальных анастомозов, большой объём крови перераспределяется из сосудов брюшной полости в малый круг кровообращения, ещё больше нарастает гиперволемиа МКК, формируется артериализация притока крови в печень. Портальный кровоток поддерживается артериальной поставкой крови через переднепортальные шунты. Также, по

данным ряда авторов, когда снижается скорость кровотока по СВ у больных ВЦП, а диаметр её увеличивается, это свидетельствует о перераспределении венозного кровотока в сторону селезёнки и нарастании стадии цирротического процесса [101; 250].

Рядом исследователей показано, что при хронических гепатитах в патологический процесс вовлекается сердечно-сосудистая система [11; 93; 122; 265; 355; 359; 415; 495; 593]. При этом истинная частота поражения миокарда у больных ХГ вирусной этиологии до настоящего времени не установлена [11]. Недостаточно освещены вопросы геометрической перестройки левых камер сердца и частоты формирования различных вариантов ремоделирования камер сердца при ХДЗП вирусной этиологии. Так, в ряде исследований показано, что у больных хроническим гепатитом и циррозом печени разной этиологии выявляется гипертрофия миокарда левого желудочка [197; 204; 239; 497; 554; 584]. В исследовании Чистяковой М.В. суммарная частота встречаемости гипертрофии ЛЖ составила 22,4 % в группе больных ХВГ и 54,2 % — при ВЦП [275].

В результате проведённого исследования установлено, что структурно-геометрические показатели при ХГ и ЦП вирусной этиологии характеризуются, прежде всего, изменением формы левого предсердия и желудочка — переходом от физиологической эллипсоидной модели в сферическую, что подтверждают статистически значимо большие значения показателей ИС ЛП и ИС ЛЖ в исследуемых клинических группах в сравнении с контролем, при этом в большей степени — среди пациентов с вирусными циррозами печени. Изменение сферичности, увеличение индекса массы миокарда левого желудочка и значений индекса относительной толщины ЛЖ у пациентов клинических групп в сравнении с контролем сопровождались достоверным ростом значений диаметра левого желудочка в диастолу.

Что касается формирования различных типов ремоделирования ЛЖ у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии, по данным Денисова А.А., у больных ЦП класса В изменения ЛЖ сердца проявляются развитием концентрической гипертрофии, а при ЦП класса С — преобладанием эксцентрической гипертрофии

ЛЖ [52]. В результате исследования частоты формирования различных вариантов структурно-геометрической перестройки левых отделов сердца в изучаемых клинических группах нами установлено, что в группе пациентов с вирусными ЦП ремоделирование с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка имело место в 74 % случаев, при этом в 49,3 % случаев — с формированием эксцентрического типа ГМЛЖ — прогностически неблагоприятного варианта ремоделирования в плане быстрого прогрессирования ХСН [209; 261]. Необходимо подчеркнуть, что у пациентов с ХГ, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, наблюдалась явная тенденция к сохранению нормальной геометрии левых камер сердца и статистически значимо более редкому формированию гипертрофических вариантов ремоделирования левого желудочка (в 35,2 % случаев).

Частое развитие эксцентрического типа ГМЛЖ при вирусных циррозах печени 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 РААС при вирусных ЦП происходит вследствие прогрессирующей спланхической артериальной вазодилатации [42; 516]. 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 [10; 141; 380; 495]. При дилатации ЛЖ вследствие перегрузки объёмом при ЦП усиливается синтез новых саркомеров, что приводит к элонгации миоцитов, которые располагаются последовательно относительно старых саркомеров и, как следствие, формируется эксцентрическая ГМЛЖ [134]. Следовательно, у пациентов с ЦП вирусной этиологии при перегрузке объёмом на фоне увеличения преднагрузки развивается дилатация ЛЖ, которая преобладает над увеличением его стенки. Кроме того, достаточно часто развивающийся при ХВГ и ВЦП анемический синдром [104; 198; 235] также может вносить вклад в формирование гипертрофии левого желудочка по эксцентрическому типу, так как имеющиеся при нём увеличение ударного объёма и повышение частоты

сердечных сокращений приводят к нарастанию минутного объёма и, соответственно, преднагрузки.

Ряд исследователей отмечают наличие при ХДЗП систолической дисфункции левого желудочка, которая чаще проявляется на фоне физического или фармакологического стресса, а также развитие диастолической дисфункции ЛЖ [52; 141; 180; 358; 470; 475; 497; 568]. По мнению одних исследователей, при ХДЗП в патологический процесс вовлекается преимущественно правый желудочек и малый круг кровообращения [1; 53], по мнению других — в большей степени преобладают изменения ЛЖ [122]. При циррозе печени в стадии декомпенсации прогрессирующая дилатация камер сердца может приводить к сферической форме ЛЖ и ПЖ с повышением давления в лёгочной артерии [52].

При анализе характеристик систолической функции левого желудочка у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии нами были выявлены в той или иной степени выраженные её изменения. У пациентов с ХВГ достоверный рост ИС ЛЖ в сочетании с компенсаторным ростом объёмных показателей левого желудочка, не отличимыми от контроля значениями показателя КСМС, а также высокими значениями ФС и ФВ может свидетельствовать о гиперкинетическом типе гемодинамики, обусловленных способностью мышечных волокон к гиперконтрактивности при небольшом систолическом их укорочении, при низких значениях показателя ИСИР, также о напряжении адаптационных механизмов внутрисердечной гемодинамики. Однако дальнейшее прогрессирование структурно-геометрических нарушений стенки левого желудочка может привести к снижению эффективности его систолического сокращения.

У пациентов с вирусными циррозами печени достоверный рост ИС ЛЖ в сочетании с ростом объёмных показателей КДОи, КСОи, КСМС при не отличимых 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.

Отдельные исследования показали, что имеется связь между функциональным состоянием миокарда левого желудочка и повышенной экспрессией TNF α [190]. Вероятно, TNF α ингибирует кальциевые каналы L-типа, что приводит к снижению систолической функции ЛЖ. Другим механизмом, посредством которого TNF α влияет на миокард, является стимулирование продукции оксида азота, который оказывает отрицательное инотропное действие на миокард, действуя как эндогенный ингибитор и фактически уменьшая положительный инотропный ответ на β -адренергическую стимуляцию [311].

Согласно современным представлениям, в основе диастолической дисфункции лежит нарушение (замедление) активной релаксации камер сердца, увеличение жёсткости желудочков и предсердий, изменение предсердно-желудочкового градиента давления в течении диастолы. Ухудшение расслабления влечёт за собой нарушение кровенаполнения желудочков и развитие сердечной недостаточности. Известно, что важными особенностями цирротической кардиомиопатии является недостаток релаксации ЛЖ и нарушение трансмитрального потока [475]. Причины подобных изменений до конца не ясны, но считают, что ведущую роль играют два механизма: механическая перегрузка и нейрогуморальные факторы. Диастолическая дисфункция миокарда при ЦП характеризуется аномальным расслаблением во время диастолы, поскольку растяжимость сердечной мышцы снижена вследствие гипертрофии кардиомиоцитов или повышенного отложения интерстициального коллагена [311]. Предполагается, что диастолическая дисфункция при ЦП развивается вследствие задержки натрия, увеличения объёма циркулирующей крови и активации ренин-ангиотензиновой системы [355; 588]. В патогенезе диастолической дисфункции при ХДЗП играют роль некоторые цитокины (фактор некроза опухолей α), а также ядерный фактор NF- κ B [46; 588].

Представленные данные сравнительного анализа диастолической функции левого желудочка указывают на то, что у пациентов с ХГ и ЦП вирусной

этиологии имеет место нарушение процессов активного расслабления миокарда левого желудочка. Об этом свидетельствует статистически значимое снижение в сравнении с контролем при ХВГ и ВЦП показателя скорости ранне-диастолического наполнения левого желудочка (Е), интеграла пиковой скорости Е, а также достоверный рост значения времени изоволюмического расслабления ЛЖ. Однако достоверно большие значения ВИР у пациентов с вирусными циррозами печени, чем у больных ХВГ, указывают на наличие диастолической дисфункции и более выраженное нарушение активной релаксации левого желудочка по варианту ригидного типа диастолической дисфункции. При сравнительном анализе показателей жёсткости миокарда левого желудочка между больными исследуемых клинических групп установлено, что пациенты с ЦП, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, имели достоверно большие значения интеграла А, соотношения интеграл А / интеграл Е, КДНС на фоне низких значений времени замедления потока Е, что свидетельствовало о большей степени жёсткости миокарда левого желудочка у данной категории больных, чем у пациентов с хроническими вирусными гепатитами. Следует отметить, что частота формирования диастолической дисфункции у лиц с вирусными ЦП возрастала в сравнении с таковой у больных ХВГ: в 76 % случаев и в 49,3 % случаев соответственно. Кроме того, у пациентов с ВЦП, в отличие от больных ХВГ, выявлялись псевдонормальный и рестриктивный типы диастолической дисфункции.

Нарушение активной релаксации, вероятно, предопределено гиперактивацией симпатoadреналовой системы, которая имеет место при ЦП и приводит к перегрузке кардиомиоцитов кальцием в связи с дефицитом АТФ, тогда как нарастание жёсткости миокарда — активацией ренин-ангиотензиновой системы, которая также наблюдается при данном заболевании и обуславливает развитие интерстициального миокардиального фиброза [497; 568]. Гипертрофия миокарда левого желудочка, выявленная при ХДЗП вирусной этиологии, способствует увеличению ригидности его стенок и является одной из наиболее частых причин диастолической дисфункции ЛЖ [495; 584]. Развитию

гипертрофии миокарда может способствовать задержка натрия у больных ЦП [265]. Кроме того, натрий усиливает фиброгенез, опосредованный альдостероном. Повышение концентрации натрия в фибробластах сопровождается усилением их митогенной активности и фиброгенеза.

С целью уточнения влияния ремоделирования гепато-портального кровотока на структурно-функциональные показатели левых отделов сердца в группах больных ХГ и ЦП, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией, нами был проведён корреляционный анализ.

Полученные данные корреляционного анализа позволили предположить, что по мере дилатации воротной вены в группах пациентов с ХВГ и вирусными ЦП будет нарастать гипертрофия миокарда левого желудочка. Кроме того, при HBV, HCV-ассоциированных ХГ и ЦП выявлена положительная корреляционная связь между показателем ИСЛЖ в диастолу и диаметром воротной вены ($r = 0,39$; $p < 0,05$ и $r = 0,40$; $p < 0,05$ соответственно), которая свидетельствует о тесной связи между дилатацией воротной вены и сферизацией левого желудочка. Увеличение диаметра воротной вены при вирусных ЦП коррелировало с показателем конечно-диастолического объёма, индексированного к площади тела ($r = 0,42$; $p < 0,05$). Выявленная корреляционная связь может указывать на то, что по мере роста значений диаметра воротной вены будет нарастать дилатация левых камер сердца и конечно-диастолическое напряжение стенки левого желудочка, и, следовательно, развитие систолической и диастолической дисфункции. Вполне ожидаемыми явились выявленные корреляционные связи между параметром портального кровотока (ТАМХ в воротной вене) и основными показателями систолической функции ЛЖ, такими как ИСИР ($r = 0,43$; $p < 0,05$) и КСМС ($r = -0,39$; $p < 0,05$) у пациентов с HBV, HCV-ассоциированными ЦП, а также положительная корреляционная связь между показателями объёмной скорости кровотока по чревному стволу и ударным объёмом, индексированным к площади тела ($r = 0,38$; $p < 0,05$), указывающих на тесную связь между изменением портальной гемодинамики и систолической функцией левого желудочка. Данные 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 воротной вены как у пациентов с ХВГ ($r = 0,37$; $p < 0,05$), так и при вирусных ЦП ($r = 0,37$; $p < 0,05$). В группе больных ЦП вирусной этиологии выявлена отрицательная корреляционная связь между показателем ВИР и усреднённой по времени средней скоростью кровотока в воротной вене ($r = -0,41$; $p < 0,05$). Повышение отношения интеграл А / интеграл Е коррелировало с увеличением диаметра селезёночной вены как у пациентов с ХВГ ($r = 0,36$; $p < 0,05$), так и при вирусных ЦП ($r = 0,36$; $p < 0,05$). В группе HBV, HCV-ассоциированными ЦП наблюдалась обратная зависимость между отношением интеграл А / интеграл Е и ТАМХ в воротной вене ($r = -0,38$; $p < 0,05$). Представленные данные корреляционного анализа свидетельствуют о наличии чёткой взаимосвязи между параметрами портального кровотока и структурно-функциональными показателями левых камер сердца при хронических вирусных заболеваниях печени.

В последнее время существенно возрос интерес учёных к проблеме развития портосистемной энцефалопатии, усовершенствованию диагностики изменений церебральной гемодинамики при ХДЗП, однако мнения исследователей достаточно противоречивы [31; 117; 155; 169; 337; 344; 345; 391; 489; 509]. Так, по данным ряда исследователей, изменения церебрального кровотока у больных ЦП вирусной этиологии проявлялись в снижении линейной скорости кровотока по средней мозговой артерии в сочетании с уменьшением пульсационного и резистивного индексов по ней [31; 154]. В то же время другие авторы при ВЦП выявили повышение показателей пульсационного и резистивного индексов по СМА [344; 509].

При сравнительном анализе значений диаметра сонных артерий, абсолютных и относительных показателей кровотока в сосудах каротидного бассейна, составляющих первый структурно-функциональный уровень сосудистой системы головного мозга, у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии

и в контрольной группе установлено, что у больных клинических групп наблюдалось достоверное увеличение толщины КИМ ОСА в сравнении с контролем, при этом в большей степени у лиц с вирусными циррозами печени. Наблюдаемая дилатация ОСА у пациентов с ХВГ и ВЦП сопровождалась снижением усреднённой по времени средней скорости кровотока и ростом индекса резистентности и пульсационного индекса, при этом в большей степени среди пациентов с вирусными 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.

Заслуживают внимания и полученные при сравнительном анализе данные, свидетельствующие о снижении эластических свойств стенки сонной артерии как у больных ХВГ, так и при ВЦП, и повышении её жёсткости, в большей степени выраженных при HBV, HCV-ассоциированных ЦП в сравнении с больными хроническими вирусными гепатитами.

Доказано, что повышение артериальной жёсткости связано с утолщением комплекса интима-медиа, эндотелиальной дисфункцией, гиперплазией гладкомышечных клеток (ГМК), увеличением содержания коллагена, деградацией эластина [26]. При этом ключевую роль играет дисфункция эндотелия. Провоспалительные цитокины, выработка которых повышена при ХДЗП вирусной этиологии, стимулируют локальную продукцию С-реактивного белка в ГМК сосудов, который играет важную роль в развитии эндотелиальной дисфункции [20; 198; 380]. Провоспалительные цитокины, дисфункция эндотелия, окислительный стресс, ангиотензин II и молекулы адгезии активируют матриксные металлопротеиназы (ММП), которые вызывают истончение и фрагментацию эластина и повышение жёсткости коллагена в сосудистой стенке [570]. Своими коллагенолитическим и эластинолитическим эффектами ММП разрушают внеклеточный матрикс (ВКМ), соответственно создавая менее эффективный коллаген и повреждённые молекулы эластина. Дальнейшее

разрушение базальной мембраны ВКМ и стимулирование хемотаксических агентов происходит посредством активации гелатиназ. Ферментативная активность регулируется повышенной генной экспрессией, посттрансляционной активацией расщепления про-ММП белка, а также плазмином, тромбином и реактивными соединениями кислорода. Отложения хондроитинсульфата, гепаринсульфата, протеингликанов и фибронектина также могут уплотнять ВКМ и повышать жёсткость стенки сосуда. В связи с медленной скоростью гидролитического обновления коллаген особенно чувствителен к неферментативному гликозильрованию его межмолекулярных поперечных соединений. Это приводит к повышению содержания коллагена с более неорганизованным и дисфункциональным распределением волокон. Разрушение поперечных связей молекул эластина предрасполагает к минерализации кальцием и фосфором, что способствует увеличению артериальной жёсткости сосудистой стенки [67; 598]. Конечные продукты гликозильрования могут увеличить сосудистую жёсткость через ММП, способствовать развитию эндотелиальной дисфункции, снижать эндотелий-зависимое расширение просвета, влиять на ангиогенез и способствовать формированию атеросклеротических бляшек [131]. Активированные матриксные металлопротеиназы способствуют деградации базальной мембраны, усиливают миграцию ГМК и пролиферацию интимы [238]. Известно, что под ремоделированием сосудистого русла понимают модификацию функции и морфологии сосудов под влиянием гемодинамических и негемодинамических (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, эндотелиальная дисфункция с нарушением обмена оксида азота и др.) факторов. Ремоделирование сосудов начинается обычно как адаптивный процесс в ответ на изменение условий гемодинамики или активности тканевых и циркулирующих гуморальных факторов. Длительно существующая адаптация сменяется нарушением структуры сосудов в ответ на повреждение, в том числе токсичными веществами и метаболитами, или изменение гемодинамической нагрузки. В последующем структурные повреждения сосудов проявляются нарушениями их функций (проводящей и / или демпфирующей), что

последовательно ведёт к расстройству кровообращения органов и нарушению их функций [47; 49].

Представленные данные, касающиеся ремоделирования сосудистой стенки ОСА у больных ХДЗП вирусной этиологии, свидетельствуют о том, что у пациентов с хроническими вирусными гепатитами лидирующее место среди вариантов структурной перестройки сосудистой стенки ОСА принадлежит наружному эксцентрическому ремоделированию (в 51,4 % случаев), тогда как концентрическая гипертрофия и внутреннее концентрическое ремоделирование встречаются реже, чем среди пациентов с ЦП, ассоциированными с HBV, HCV-инфекцией. У пациентов с вирусными ЦП ведущим типом структурно-геометрической перестройки ОСА является ремоделирование с формированием преимущественно концентрического варианта гипертрофии (в 45,9 % случаев).

При сканировании внутренних сонных артерий в группах больных ХВГ и ВЦП наблюдаемая дилатация артерий сопровождалась достоверным снижением скоростных показателей кровотока в сравнении с контролем, при этом в большей степени выраженным при циррозах печени. Зарегистрировано статистически значимое повышение пульсационного индекса и индекса резистентности по ВСА в клинических группах в отличие от контроля, особенно у лиц с ВЦП. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии имеет место формирование преимущественно эксцентрическо-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 в том числе к снижению реактивности мелких пенетрирующих сосудов, и, как следствие, ограничению миогенного контура ауторегуляции. Об этом свидетельствуют выявленные у пациентов с вирусными циррозами печени 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 ТАМХ по ВСА и её диаметром ($r = -0,40$; $p < 0,05$).

Известно, что артерии вертебро-базиллярного 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 ТАМХ по ПА на фоне не отличимых от контроля параметров пульсационного индекса, что свидетельствует о сохранённом резерве ауторегуляции в вертебро-базиллярном бассейне на экстракраниальном уровне. Тогда как в группе больных вирусными ЦП 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 имело место достоверное снижение максимальной, минимальной скоростей кровотока и ТАМХ по СМА в сравнении с контролем. При этом у больных ВЦП наблюдалось более выраженное снижение скоростных параметров кровотока по СМА, чем у пациентов с ХВГ. В ответ на снижение внутримозгового кровотока у лиц с ХВГ происходило увеличение пульсационного индекса и индекса резистентности, что являлось адекватной реакцией, необходимой для поддержания нормальной перфузии тканей головного мозга. В то же время в группе пациентов с ВЦП при низких скоростных показателях кровотока по СМА выявлялось достоверное снижение индекса Гослинга и индекса Пурсело в сравнении с контролем. Полученные данные могут свидетельствовать о том, что у пациентов с ХВГ церебральный кровоток интракраниального отдела каротидного бассейна носит сохранённый регуляторный диапазон, тогда как у больных вирусными ЦП регистрируется нарушение миогенной ауторегуляции средней мозговой артерии. Подтверждением нарушения механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения при HBV, HCV-ассоциированных циррозах печени могут служить и выявленные нами в группе ВЦП значимая положительная

корреляционная связь между индексом резистентности СМА и ТАМХ по СМА ($r = 0,50$; $p < 0,05$), а также между пульсационным индексом СМА и ТАМХ по СМА ($r = 0,47$; $p < 0,05$).

Таким образом, в настоящем исследовании установлено, что 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 пациентов с хроническими вирусными гепатитами 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 вирусными ЦП 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.

Для объективизации мозгового кровотока проведено определение цереброваскулярной реактивности как основного показателя резервов ауторегуляции мозговой гемодинамики. Согласно полученным данным, при ХВГ наблюдалось снижение индекса цереброваскулярной реактивности (ИЦР) на 22,4 % и достоверное увеличение индекса резистентности по сравнению с контролем.

При проведении пробы с нитроглицерином у больных ХВГ выявлено уменьшение индекса резистентности на 13,6 %, тогда как в контрольной группе отмечено снижение данного показателя на 10,3 %. Это подтверждает факт ремоделирования сосудов головного мозга с активацией компенсаторных механизмов у данной категории пациентов. В группе пациентов с вирусными ЦП обнаружено снижение, по сравнению с контролем, ИЦР на 25 % и увеличение индекса резистентности в тесте с нитроглицерином на 18,2 %, что указывает на истощение цереброваскулярного резерва и срыв 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, а также, вероятно, к изменениям ёмкости капиллярного русла вследствие уменьшения плотности артериол или капилляров данного сосудистого русла [132].

У пациентов клинических групп установлено статистически значимое снижение в отличие от контроля показателя церебрального перфузионного давления, при этом в большей степени у лиц с ВЦП. Показатель внутричерепного давления достоверно увеличился в группах больных ХВГ и ВЦП по сравнению с контрольной группой, 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.

Таким образом, выявленные изменения параметров мозгового кровотока указывают на имеющуюся у больных ХДЗП вирусной этиологии церебральную микроангиопатию и артериопатию, в основе которых лежит развитие

артериосклероза магистральных артерий и мелких пенетрирующих артерий, артериол. У больных ХВГ наблюдалось ремоделирование сосудистой стенки магистральных церебральных артерий, которое носит адаптивный характер и обеспечивает адекватные регуляторные реакции. При вирусных ЦП наблюдается снижение кровоснабжения головного мозга и истощение функционального сосудистого резерва. При проведении транскраниальной доплерографии Oncel S. et al. установили, что у больных ЦП имеет место снижение средней скорости кровотока в СМА и повышение показателей пульсационного индекса и индекса резистентности СМА [509].

Работами ряда исследователей доказано, что в патогенезе печёночной энцефалопатии, наряду с поражением артерий различного калибра, большое значение имеет нарушение венозного компонента церебральной гемодинамики [117; 154]. В результате проведённого исследования установлено, что у больных ХВГ показатели усреднённой по времени средней скорости кровотока по базальной вене Розенталя и прямому синусу оказались статистически значимо выше в сравнении с контролем. Значения пульсационного индекса интракраниальных венозных структур при ХВГ, напротив, были достоверно ниже в отличие от контроля. Полученные данные свидетельствуют о затруднении венозного оттока, возможно, усилении коллатерального венозного оттока через глубокие вены мозга и повышении внутричерепного давления, приводящего к компрессии мостиковых вен, в результате чего нарушается венозный отток с поверхности мозга в верхний сагиттальный и поперечный синусы, а также ухудшается церебральная перфузия [102]. В группе пациентов с вирусными ЦП значения ТАМХ по интракраниальным венозным структурам не отличались от контрольных на фоне значимого снижения пульсационного индекса. Это свидетельствует о формировании интракраниально-гемодинамического варианта венозной дистонии, недостаточности механизмов компенсации затруднённого венозного оттока и нарастании внутричерепной гипертензии [13]. Вероятно, при ХВГ ухудшение венозного оттока выполняет компенсаторную функцию за счёт увеличения времени нахождения крови в микроциркуляторном русле и

улучшения экстракции кислорода из крови. У пациентов с вирусными ЦП данный механизм утрачивает свою компенсаторную функцию. В основе венозной дистонии могут быть нарушения центральных регуляторных механизмов сосудистого тонуса, приводящие к функциональным расстройствам венозной гемодинамики. По мнению ряда исследователей, при длительном существовании венозной дистонии существенно изменяется мозговой метаболизм, нарастают явления циркуляторной гипоксии, которые приводят к дальнейшей аугментации венозного застоя и повышению внутричерепного давления [132; 246]. С другой стороны, физиологическим ответом на возрастание венозного давления является спазм и закрытие прекапиллярных сфинктеров с целью депрессии капиллярной фильтрации. Сужение начинается с прекапиллярных артериол и ретроградно распространяется на более крупные артерии [269]. Можно предположить, что продолжительная венозная дисгемия способна потенцировать ремоделирование сосудов артериального русла головного мозга и нарушение резервов цереброваскулярной реактивности.

При исследовании состояния пятого структурно-функционального уровня сосудистой системы головного мозга у пациентов изучаемых клинических групп регистрировалось достоверное снижение максимальной и усреднённой по времени средней скоростей кровотока по внутренним яремным венам в отличие от контроля, при этом в большей степени у лиц с ВЦП. Индекс резистентности ВЯВ при ВЦП был статистически значимо выше как в сравнении с группой контроля, так и с группой больных ХВГ. Полученные данные свидетельствуют не только о достаточно частом формировании недостаточности клапанного аппарата вен и снижении их тонуса, но и о венозном застое, а также развитии ангиопатии артерио-венозного типа при ЦП вирусного генеза.

Вполне закономерными явились изменения кровотока по позвоночным венам в исследуемых группах. Согласно полученным данным, в группах больных ХВГ и ВЦП определялось достоверное повышение объёмной скорости кровотока по позвоночным венам в сравнении с контрольной группой, особенно при

вирусных ЦП. Усреднённая по времени средняя скорость кровотока по ПВ у пациентов с ВЦП оказалась статистически значимо ниже, чем в контроле.

У больных ХДЗП вирусной этиологии имеются признаки нарушения венозного кровообращения и наличия интракраниального венозного застоя, что проявляется повышением скоростных параметров кровотока по вене Розенталя и прямому синусу и снижением скоростных показателей кровотока по ВЯВ. Вероятно, причиной развития внутричерепной венозной дисциркуляции у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени является гипертонус вен и нарушение их функциональных возможностей. Наличие нарушения венозного оттока обусловлено развивающейся вазодилатацией. Снижение скорости кровотока по магистральным артериям головы может привести к падению перфузионного давления, в связи с чем замедление венозного оттока поддерживает церебральный кровоток и является стабилизирующим фактором [132]. При повышении внутричерепного давления сниженное перфузионное давление приводит к снижению мозгового кровотока.

Таким образом, при ХДЗП вирусной этиологии наблюдается целый комплекс изменений церебрального кровообращения, который может привести к явлениям как абсолютной, так и относительной церебральной недостаточности. Выявленные изменения параметров кровотока на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы головного мозга указывают на существующую у пациентов с ХДЗП церебральную микроангиопатию и артериопатию, в основе которых лежит развитие атеросклероза магистральных артерий и мелких пенетрирующих артерий и артериол. Поражение мелких пенетрирующих сосудов мозга, приводящее к поражению белого вещества, характеризуется не только их стенозом, но и ареактивностью, в основе которой может лежать дисфункция эндотелия. Это приводит к нарушению ауторегуляции мозгового кровообращения, обеднению гемодинамического резерва и сужению «коридора» допустимых изменений перфузии. В результате эндотелиальной дисфункции и развития атеросклероза мелкие сосуды утрачивают способность к расширению [127]. Это, в свою очередь, приводит к их функциональной

инактивации, а затем — к выраженным нарушениям мозгового кровотока, уменьшению цереброваскулярного резерва и развитию венозной мозговой дисциркуляции [543]. Максимальная выраженность и наименьшая возможность обратимости этих нарушений наблюдается при вирусных ЦП. Данная категория больных характеризуется исходным снижением кровоснабжения головного мозга, истощением функционального сосудистого резерва и развитием внутричерепной венозной дисциркуляции.

Проведённый корреляционный анализ показал, что у больных ВЦП определялись статистически значимые положительные коррелятивные связи между диаметром воротной вены и показателем индекса жёсткости ОСА, диаметром селезёночной вены и ИЖ ОСА, диаметром ВВ и показателем ТКИМ ОСА, а также обратная зависимость между параметром усреднённой по времени средней скорости кровотока в ВВ и ИЖ ОСА. Это позволяет полагать, что у пациентов с НВВ, НСВ-ассоциированными ЦП по мере увеличения диаметров воротной и селезёночной вен и снижения усреднённой по времени средней скорости кровотока в ВВ будет происходить повышение жёсткости сосудистой стенки ОСА. Необходимо отметить, что у больных ВЦП нарушения портального кровотока сопровождались изменениями показателей церебральной гемодинамики. В группе пациентов с вирусными ЦП выявлена отрицательная связь между показателями диаметра ВВ и ТАМХ в СМА, положительная корреляционная связь между параметром ТАМХ в ВВ и индексом цереброваскулярной реактивности СМА, ТАМХ в ВВ и индексом церебрального кровотока, а также между параметрами ТАМХ в ВВ и ТАМХ в СМА.

Сопоставление кардиоцеребральных показателей у пациентов с ЦП вирусной этиологии позволило установить, что снижение систолической функции левого желудочка сердца у данной категории больных сопровождалось нарушениями церебральной гемодинамики, о чём свидетельствуют выявленные корреляционные связи: между ИСИР и ТАМХ по ОСА и ВСА, ИСИР и V_{\max} СМА, ИСИР и ТАМХ СМА, а также между КДОи и индексом цереброваскулярной реактивности СМА. Представленные данные

корреляционного анализа позволяют предположить, что по мере снижения систолической функции левого желудочка при ВЦП будет происходить снижение усреднённой по времени средней скорости кровотока в ОСА и ВСА, уменьшение максимальной скорости кровотока и ТАМХ по средней мозговой артерии и снижение индекса цереброваскулярной реактивности СМА.

В литературе имеются публикации об участии цитокинов в патогенезе заболеваний внутренних органов, в частности, при заболеваниях печени и сердца [2; 25; 151; 161; 243; 255; 267; 386; 519; 556]. Важное место в развитии патологии сердца и печени отводится роли TNF- α [55; 58; 356; 446; 490; 556; 584]. Предполагается, что провоспалительные цитокины играют роль в прогрессировании сердечной недостаточности, определяя интенсивность процессов ремоделирования миокарда и сосудов посредством регулирования уровня апоптоза [567]. Доказано, что TNF α способствует повышению генерации свободных радикалов и является причиной интенсификации и усугубления процессов апоптоза эндотелия сосудов и инактивации оксида азота в эндотелии [118; 584]. Вероятнее всего эффекты TNF α связаны с его способностью активировать синтез NO-синтазы, повышая тем самым содержание в тканях оксида азота [255; 355]. Увеличенное количество цитокининдуцированной формы NO может ухудшать функцию эндотелия, угнетать сократительную функцию миокарда, оказывать прямое токсическое действие и отрицательное хронотропное действие на кардиомиоциты. Оксид азота активирует процессы фиброза, которые усиливают отрицательное инотропное действие NO на миокард и вызывает геометрическое ремоделирование сердца [440; 552]. Рядом авторов установлена взаимосвязь дисфункции миокарда ЛЖ при ЦП вирусной этиологии с уровнями провоспалительных цитокинов сыворотки крови [33; 585]. Однако мнения исследователей носят противоречивый характер.

Проведённые исследования показали, что в группах больных HBV, HCV-ассоциированными ХГ и ЦП отмечено достоверное увеличение уровня CD3⁺ / TNF α ⁺(сп) и CD3⁺ / TNF α ⁺(ст) лимфоцитов в сравнении с контролем, при этом в большей степени у пациентов с вирусными ЦП. Следует отметить, что с

повышением содержания CD3⁺ / TNF α ⁺ лимфоцитов в сыворотке крови больных хроническими вирусными заболеваниями печени ассоциированы нарастание биохимической активности, выраженность синдромов цитолиза и холестаза, тяжесть цирроза печени и внепечёночные осложнения [110; 176; 298]. CD3⁺ / TNF α ⁺ влияет на метаболизм гепатоцитов, запускает и пролонгирует механизмы воспаления и эндотоксиновой агрессии, участвует в формировании неспецифического и специфического иммунного ответа на вирусы, в процессах регенерации печени, фиброза и цирроза [129; 397; 449]. Установлено, что высокий уровень CD3⁺ / TNF α ⁺ характеризуется иммунологическими реакциями, опосредованными IFN γ ⁺, и, в конечном итоге, активацией Т-клеточного звена иммунитета, усилением активности натуральных киллеров [501]. По мнению ряда авторов, возникающее при ХГ и ЦП вирусной этиологии нарушение продукции CD3⁺ / TNF α ⁺, а также дисбаланс во взаимодействии цитокина и факторов, участвующих в регуляции его биологической активности, может лежать в основе механизмов повреждения печени, оказывать влияние на течение и исход заболевания [30; 212; 299; 443]. Степень повышения содержания CD3⁺ / TNF α ⁺ в сыворотке крови при ХДЗП вирусной этиологии зависит от выраженности портальной гипертензии, гиперспленизма, печёночной энцефалопатии [128; 243].

В результате исследования установлено, что у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии абсолютное содержание Т-лимфоцитов периферической крови, синтезирующих IL-2 и IFN γ , как спонтанно, так и в ответ на неспецифическую стимуляцию, достоверно повышено по отношению к показателям в контрольной группе, при этом в большей степени при вирусных ЦП. Важно отметить, что увеличение содержания CD3⁺ / IFN γ ⁺ лимфоцитов в периферической крови способствует поддержанию воспалительного процесса в печени, увеличению цитотоксической активности клеток, инфильтрирующих поражённые ткани [48; 100]. Провоспалительные цитокины усиливают процессы опсонизации, миграции лейкоцитов в очаг воспаления, адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов, регулируют хемотаксис лейкоцитов и процесс фагоцитоза макрофагами [100]. Согласно данным ряда исследователей, при циррозах печени

вирусной этиологии наблюдается активация цитокинового каскада, отмечается повышение сывороточной концентрации TNF α , IL-2, IFN γ и IL-6 [21; 55; 81; 409; 506].

У пациентов изучаемых клинических групп регистрировалось достоверное повышение в отличие от контроля содержания Т-лимфоцитов, спонтанно и под действием неспецифической стимуляции синтезирующих IL-4, при этом более выраженное у больных вирусными ЦП. Следует подчеркнуть, что цитокины, связанные с Th2 иммунным ответом (IL4), способствуют прогрессированию фиброза печени [172; 380]. Было установлено, что у пациентов обеих клинических групп отмечалось нарастание значения индекса CD3+IFN γ + / CD3+IL4+ в сравнении с контролем, особенно у больных ВЦП. Это свидетельствовало о смещении баланса про- и противовоспалительных механизмов в сторону провоспалительного компонента как отражения хронического воспалительного процесса при ХВГ и вирусных циррозах печени.

При исследовании показателей клеточного иммунитета в группах больных ХВГ и ВЦП отмечено достоверное снижение абсолютного содержания CD3+ лимфоцитов по отношению к контролю, при этом в большей степени выраженное у лиц с вирусными ЦП. Как у пациентов с ХВГ, так и при ВЦП наблюдалось статистически значимое снижение в сравнении с группой контроля абсолютного содержания CD3+CD4+ лимфоцитов. Достоверно низкая экспрессия CD3+CD4+ у больных HBV, HCV-ассоциированными ХГ и ЦП указывает на достаточно слабый пролиферативный ответ на антигены ВГВ и ВГС. Абсолютные значения показателя CD3+CD8+ были достоверно больше, чем в контроле, как у больных ХВГ, так и при циррозах печени вирусной этиологии. Как показали проведённые исследования, у пациентов клинических групп зарегистрировано статистически значимое повышение уровня НК-клеток в отличие от контроля, при этом в большей степени у больных вирусными ЦП. Следует отметить, что НК-клетки выполняют критическую роль в повреждении печени через эффекторные механизмы, вовлекая Т-лимфоциты и макрофаги в иммуноопосредованное воспаление печени [158; 189; 380]. Известно, что при ХДЗП вирусной этиологии

важное прогностическое значение имеет иммунорегуляторный индекс (CD4 / CD8) [142; 206]. Отношение CD4 / CD8 у больных вирусными ЦП было статистически значимо ниже как по сравнению с контролем, так и с группой пациентов с ХВГ. У лиц с ХВГ показатель ИРИ оказался также достоверно меньше, чем в группе контроля. Снижение ИРИ происходило за счёт уменьшения CD4 и повышения CD8, что является характерным признаком при хронических вирусных заболеваниях печени. Проведённое исследование показало, что у больных обеих клинических групп активизируется В-клеточное звено, на что указывают полученные данные о достоверно повышенном уровне В-лимфоцитов в сравнении с контролем.

При исследовании СРБ как маркера хронического воспалительного процесса и возможных сердечно-сосудистых осложнений выявлено, что уровень его был достоверно выше в группах больных ХГ и ЦП вирусной этиологии, чем в группе контроля, при этом в большей степени у пациентов с циррозом печени. Известно, что СРБ относится к группе основных воспалительных белков, которые функционируют как неспецифический защитный механизм, участвующий в реакции на тканевое повреждение [143]. СРБ действует как составляющая врождённой иммунной системы, активируя классический патофизиологический путь фиксации комплемента и индуцируя фагоцитоз [480]. Повышение уровня СРБ сочетается с уменьшением экспрессии эндотелиальной NO синтетазы, что может истощать продукцию NO, а также способствует окислительной модификации ЛП-НП и индуцирует экспрессию активатора плазминогена [343]. СРБ оказывает патогенный эффект на сосуды, вызывая эндотелиальную дисфункцию [451]. В настоящее время увеличивается число доказательств, что есть взаимосвязь между воспалительным процессом и увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений [255; 355; 440; 490; 495; 552; 567]. Поскольку воспалительная реакция ассоциируется с выделением цитокинов, они могут играть важную роль в повреждении сосудов, индуцируя воспаление в них [445]. Цитокины оказывают высокоскоростные эффекты в кровеносных сосудах, действуя через эндотелиальные и гладкомышечные рецепторы сосудов [556].

Результаты корреляционного анализа показали существование статистически значимых коррелятивных связей между маркерами активности воспалительного процесса (СОЭ, СРБ) и CD3+ лимфоцитами, спонтанно продуцирующими TNF α , IFN γ и IL2. Следует отметить, что в группе пациентов с ХВГ установлена положительная корреляционная связь между показателем диаметра ВВ и спонтанной продукцией CD3+ / TNF α +. В группе больных вирусными ЦП положительные корреляционные связи наблюдаются между диаметром воротной вены и спонтанной продукцией CD3+ / TNF α +, диаметром селезёночной вены и CD3+ / IL2+ (сп), а также выявлена обратная зависимость между показателем усреднённой по времени средней скорости кровотока в ВВ и CD3+ / TNF α + (сп). Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о влиянии цитокинпродуцирующей активности Т-лимфоцитов периферической крови на процесс ремоделирования спланхнического кровообращения у больных ХДЗП вирусной этиологии.

Проведённый корреляционный анализ показал, что при вирусных ЦП установлены положительные взаимосвязи между величиной СРБ и показателями ИСЛП, СРБ и ИСЛЖ. 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 воспаления будет нарастать гипертрофия левого желудочка, о чём свидетельствуют выявленные тесные коррелятивные связи между маркерами воспаления (СОЭ, СРБ) и такими показателями, как ИОТ ЛЖ, ТЗСЛЖ диаст., ТМЖП диаст. Подтверждением этому могут служить и выявленные у больных ВЦП отрицательные значимые корреляционные связи между маркерами воспаления и объёмными показателями ЛЖ в диастолу, что предполагает при нарастании активности воспаления преобладание процесса гипертрофии над процессом дилатации и, возможно, формирование смешанных концентрическо-эксцентрических вариантов ремоделирования. При ХВГ установлены значимые положительные корреляционные связи между маркерами воспаления и показателями ТЗСЛЖ диаст., ТМЖП диаст. и ИОТ ЛЖ. Выявленные статистически значимые

корреляционные связи между уровнями СОЭ, СРБ в крови и структурно-функциональными параметрами ЛЖ сердца дают основание предполагать участие воспалительных процессов в патогенезе ремоделирования левых камер сердца у больных ХГ и ЦП вирусной этиологии.

В результате корреляционного анализа установлено, что между нарастанием массы миокарда ЛЖ 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. В группе больных ВЦП выявлена отрицательная значимая корреляционная связь между увеличением содержания в периферической крови Т-лимфоцитов, спонтанно синтезирующих TNF α , IFN γ , IL2, и показателем ИСИР, являющимся более диагностически точным в плане оценки нарушения систолической функции ЛЖ. При ХВГ определена прямая зависимость между снижением показателя ИСИР и иммунорегуляторным индексом, а также обратная зависимость между ИСИР и абсолютным содержанием НК-клеток. Особый интерес представляют также данные корреляционного анализа при ХВГ и ВЦП между показателями КСМС ЛЖ и клеточного иммунитета, которые свидетельствуют о том, что чем выше содержание Т-лимфоцитов, спонтанно синтезирующих провоспалительные цитокины Th1-профиля, тем быстрее будет рост напряжения давления на стенки ЛЖ, прогрессирование сферизации ЛЖ, срыв адаптационных механизмов с развитием систолической дисфункции, формирование преимущественно смешанных концентрически-эксцентрических вариантов ремоделирования и переход процесса адаптивной структурно-функциональной перестройки левых камер сердца в дезадаптивную.

Результаты корреляционного анализа подтверждают существование статистически значимых связей между значениями показателей, характеризующих степень нарушения релаксации и повышения жёсткости ЛЖ, и цитокиновым профилем Т-лимфоцитов периферической крови у больных ХВГ и ВЦП. Так, величина интеграла А статистически значимо положительно

коррелировала со спонтанной продукцией Т-клетками CD3+IL4+ и CD3+TNF α + у пациентов с ВЦП. В группе лиц с ХВГ выявлена положительная корреляционная связь между величиной показателя интеграл А и спонтанной продукцией Т-клетками CD3+IL2+. Снижение времени замедления потока Е при ВЦП коррелировало с повышением содержания в периферической крови Т-лимфоцитов, спонтанно синтезирующих цитокины Th1- и Th2-профиля, абсолютным содержанием В-лимфоцитов. При ХВГ наблюдалась обратная зависимость между временем замедления потока Е и количеством цитотоксических Т-лимфоцитов.

Таким образом, изменения параметров морфофункционального состояния левых отделов сердца при ВЦП 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 вирусными ЦП, указывают на активацию воспалительных механизмов в организме при ХДЗП вирусной этиологии, что вносит определённый вклад в развитие структурно-функциональных изменений левых отделов сердца.

В группе больных ВЦП выявлены положительные корреляционные связи между уровнем СРБ в сыворотке крови и индексом жёсткости ОСА, а также между содержанием Т-лимфоцитов, спонтанно синтезирующих TNF α , и ИЖ ОСА. Можно предположить, что при ЦП вирусной этиологии по мере повышения уровней СРБ и CD3+ / TNF α +(сп) будут возрастать и значения показателей ригидности и жёсткости сосудистой стенки, что свидетельствует о вкладе воспаления в процесс ремоделирования сосудистой стенки ОСА. При проведении корреляционного анализа в группе пациентов с вирусными ЦП определялись

отрицательные корреляционные связи между содержанием CD3+ / TNF α + (сп) лимфоцитов и показателем усреднённой по времени средней скорости кровотока в СМА, CD3+ / TNF α + (сп) и индексом цереброваскулярной реактивности СМА, CD3+ / IL2+ (сп) и индексом церебрального кровотока. Кроме того, была выявлена обратная связь между содержанием CD3+ / TNF α + (сп) и показателем ИЦК. Полученные данные косвенно указывают на возможную роль клеточного иммунитета, в частности его провоспалительного звена, в развитии изменений церебрального кровотока при циррозах печени вирусной этиологии.

Таким образом, полученные нами данные дополняют информацию о влиянии иммунного воспаления, цитокинпродуцирующей активности иммунокомпетентных клеток на ремоделирование портального кровотока, левых камер сердца и церебральной гемодинамики при ХДЗП вирусной этиологии, что позволяет уточнить патогенетические механизмы, лежащие в основе прогрессирования данной патологии и развития кардиоваскулярных осложнений при ней.

В литературе последних лет представлены сведения о распространённости эндотелиальной дисфункции у больных ХГ и ЦП вирусной этиологии [130; 177; 204; 223; 274; 290; 364; 479; 591], тем не менее патогенетические механизмы её становления остаются предметом дискуссии [50; 192]. По данным разных авторов, у пациентов с ХВГ и ВЦП дисфункция эндотелия выявляется в 60-70,8 % случаев [20; 275; 451]. Дисфункция эндотелия с дефицитом оксида азота, повышением экспрессии эндотелиальных факторов роста, локальных вазоактивных веществ, протеинов и протеиназ матрикса может привести к сосудистому ремоделированию, повреждению структуры сосуда и, таким образом, способствовать развитию и прогрессированию патологических состояний [159; 286; 453; 455; 479].

При изучении особенностей ремоделирования плечевой артерии у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии наблюдалось утолщение КИМ плечевых артерий, выраженное в большей степени при ВЦП, что в сочетании с умеренной дилатацией, снижением скорости кровотока в диастолу и повышением

пульсационного индекса указывает на более существенные структурные изменения сосудистой стенки плечевой артерии у данной категории больных.

Результаты исследования эндотелийзависимых механизмов регуляции тонуса сосудов у больных ХГ и ЦП вирусной этиологии показали наличие у них эндотелиальной дисфункции, о чём свидетельствовала недостаточная дилататорная реакция сосудов. Следует отметить, что у пациентов с ХВГ чаще всего имеют место случаи неполной вазодилатации в ответ на реактивную гиперемии, при этом изменение реакций сосудов, очевидно, связано с изменением влияния эндотелийзависимых механизмов регуляции тонуса сосудов на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. У пациентов с вирусными ЦП при сохранении разнонаправленности эндотелийзависимых ответных реакций сосудов на пробу реактивной гиперемии происходит увеличение вазоконстрикторных реакций. Возможно, это связано с нарушением баланса влияний на сосудодвигательный аппарат со стороны оксида азота и эндотелина-1 с преобладанием воздействия последнего [178; 451; 479]. Учитывая это обстоятельство, а также редуцирование эндотелийзависимых вазодилататорных реакций сосудов на пробу реактивной гиперемии, очевидно, что продукция оксида азота в стенке сосудов у больных ВЦП является недостаточной для компенсации возрастающих воздействий эндотелина-1. Полученные данные указывают на существенные нарушения в эндотелийзависимых механизмах регуляции тонуса сосудов и выраженные структурно-функциональные изменения стенки артерий мышечного типа у больных вирусными ЦП. Об этом свидетельствовали также значения чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии у пациентов с вирусными ЦП, которые оказались исходно снижены как в сравнении с контролем, так и с группой пациентов с ХВГ.

В результате проведённого исследования концентрации эндотелина-1 в плазме крови установлено, что у пациентов с ХВГ, имеющих по результатам пробы реактивной гиперемии преимущественно неполноценную вазодилататорную реакцию плечевой артерии, уровень пептида оказался достоверно выше в сравнении с контролем. У больных вирусными ЦП и более

выраженной эндотелиальной дисфункцией уровень ЭТ-1 был достоверно выше, чем в контроле и в группе пациентов с ХВГ. Хронические процессы в печени приводят к истощению биосинтеза NO сосудистым эндотелием, что способствует повышению внутрипечёночного давления как фактора развития ЦП [407]. Повреждённый эндотелий при ХДЗП вирусной этиологии синтезирует большое количество эндотелинов, вызывающих вазоконстрикцию, приводящих к развитию дисфункции эндотелия и значительным изменениям гемодинамики [303; 428]. Следовательно, недостаточная базовая выработка NO эндотелием при ХВГ и ВЦП в сочетании с повышением концентрации эндотелина-1 указывает на дисбаланс соединений, влияющих на тонус сосудов, что приводит к нарушениям внутрипечёночной гемодинамики, повышению внутрипечёночного сопротивления, что, в свою очередь, способствует развитию ишемии и некроза печёночной ткани с последующим её фиброзированием. Эндотелиальная дисфункция может рассматриваться как значимый патогенетический фактор развития и прогрессирования ХДЗП [20; 285; 286].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии возникающие изменения в механизмах регуляции гладкомышечных клеток стенки сосуда способствуют развитию вазоконстрикторных реакций и ремоделированию сосудистого русла, которое у пациентов с вирусными ЦП получает более выраженную морфологическую составляющую по сравнению с больными ХВГ. По-видимому, это обусловлено более значимым повышением содержания в крови эндотелина-1, воздействие которого на гладкомышечные клетки сосудистой стенки у пациентов данной клинической группы становится доминирующим. Это происходит на фоне снижения секреции оксида азота, влияние которого на сократительный аппарат сосудистой стенки становится недостаточным [20; 451].

В последние годы появилось много сведений, касающихся роли дисфункции эндотелия в патогенезе различных заболеваний, таких как ИБС, артериальная гипертензия, ХОБЛ, сахарный диабет и т.д. [60; 217; 257; 283; 291; 315]. В патогенезе ХГ и ЦП большое значение имеет нарушение

внутрипечёночной гемодинамики, которое может быть обусловлено дисфункцией эндотелия, в результате чего происходит формирование расстройства микроциркуляции практически во всех органах, включая сердце, головной мозг [140; 169; 215; 275; 428].

При сравнительном анализе показателей спланхнического кровообращения при ХДЗП вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия установлено, что у пациентов с ХВГ и ВЦП с нарушением функции эндотелия наблюдалось статистически значимое увеличение диаметров воротной и селезёночной вен, снижение максимальной и усреднённой по времени средней скоростей кровотока в СВ по сравнению с больными с сохранённой функцией эндотелия. В группе лиц с вирусными ЦП с эндотелиальной дисфункцией имело место достоверное снижение максимальной, минимальной скоростей кровотока и ТАМХ по ВВ, а также повышение объёмной скорости кровотока по СВ в отличие от больных ВЦП без её формирования. При исследовании параметров кровотока в спланхнических артериях у больных ХДЗП вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия выявлено, что у пациентов с ХВГ и дисфункцией эндотелия наблюдалось достоверное увеличение максимальной и усреднённой по времени средней скоростей кровотока по селезёночной артерии, повышение объёмной скорости кровотока по ней, а также снижение ОСК по ОПА в сравнении с больными ХВГ без дисфункции эндотелия. У лиц с вирусными ЦП с нарушенной функцией эндотелия имело место достоверное увеличение диаметров общей печёночной, селезёночной артерий и чревного ствола, повышение объёмной скорости кровотока по СА и чревному стволу, а также рост показателей максимальной и усреднённой по времени средней скоростей кровотока по селезёночной артерии в отличие от больных ВЦП с сохранённой функцией эндотелия. Таким образом, при ХГ и ЦП вирусной этиологии нарушение функции эндотелия вносит свой вклад в формирование ремоделирования спланхнического кровообращения.

Полученные данные показали, что наличие эндотелиальной дисфункции периферических артерий у пациентов с HBV, HCV-ассоциированными ХГ и ЦП

приводит к более значимым изменениям в геометрии левых камер сердца, чем у пациентов без её формирования. Указанные изменения проявляются в виде нарастания дилатации полости ЛЖ, нарушения его геометрии с переходом к гемодинамически невыгодной сферической форме. Больные ХВГ и ВЦП с дисфункцией эндотелия имели достоверно большие значения ИСЛЖ и КДР при значимо больших значениях ТЗСЛЖ и ТМЖП в диастолу, чем лица без её формирования. При попарном сравнении групп пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии с эндотелиальной дисфункцией и больных ХДЗП с сохранённой функцией эндотелия можно отметить определённое сходство в изменениях ряда показателей структурно-геометрического, структурно-функционального состояния левых отделов сердца и диастолической функции левого желудочка.

Однако у пациентов с ЦП вирусной этиологии и эндотелиальной дисфункцией ремоделирование левых камер сердца чаще протекало с формированием гипертрофических типов структурно-геометрической перестройки левого желудочка, при этом с преобладанием эксцентрического варианта. Одной из причин частого развития гипертрофических типов ремоделирования ЛЖ у пациентов с вирусными ЦП и дисфункцией эндотелия может являться повышение хронической нагрузки на миокард вследствие увеличения жёсткости, а также за счёт дефицита оксида азота и повышения концентрации эндотелина-1 при развитии дисфункции эндотелия периферических артерий, который способствует росту мышечной массы и ускоряет процесс формирования ГМЛЖ. У пациентов с ВЦП и нормальной функцией эндотелия при отсутствии компонента дополнительной перегрузки левых камер сердца добавочным сопротивлением сосудистого русла лидирующее место среди основных типов геометрической перестройки левых отделов сердца принадлежало нормальной геометрии и концентрическому ремоделированию, тогда как гипертрофические типы встречались реже, чем среди пациентов с ВЦП и эндотелиальной дисфункцией. У пациентов с ХВГ и эндотелиальной дисфункцией достоверно чаще диагностировался эксцентрический вариант гипертрофии левого желудочка, чем среди пациентов с ХВГ и сохранённой

функцией эндотелия. При этом следует отметить, что концентрическая ГМЛЖ у пациентов исследуемой группы встречалась сравнительно редко и практически не регистрировалась среди пациентов с сохранённой функцией эндотелия.

Одной из задач ГМЛЖ является компенсация возрастающей нагрузки на миокард в фазу систолы и диастолы сердечного цикла [369]. Поддержанию сердечного выброса при вирусных ЦП способствуют ГМЛЖ и механизм Франка-Старлинга. Перегрузка объёмом компенсируется благодаря соответствующей гипертрофии миокарда, которая нормализует напряжение на стенку ЛЖ и позволяет сохранять стабильную гемодинамику и фракцию выброса в течение длительного времени [275]. У пациентов с вирусными ЦП и эндотелиальной дисфункцией, в отличие от больных ВЦП и нормальной функцией эндотелия, отмечена корреляционная связь между конечным диастолическим объёмом и ударным объёмом ($r = 0,37$; $p < 0,05$), однако рост объёмных показателей ЛЖ не приводил к увеличению фракции выброса, что свидетельствует о нарушении реализации зависимости Франка-Старлинга у пациентов с ЦП вирусной этиологии и эндотелиальной дисфункцией. Развитие дилатации полости левого желудочка, имевшее место у пациентов с ВЦП и эндотелиальной дисфункцией, является важным фактором повышения систолического меридионального стресса КСМС, что в сочетании с уменьшением времени ускорения аортального потока и снижением ИСИР может свидетельствовать о снижении функциональной активности миокарда левого желудочка, и впоследствии следует ожидать снижение сократительной способности миокарда ЛЖ. У больных ВЦП и нормальной функцией эндотелия, имеющих достоверно меньшие значения КСМС и находящиеся в пределах нормы значения фракции выброса, могут указывать на то, что процесс структурной перестройки у них носит относительно адаптивный характер, направленный на сохранение нормальной гемодинамики. Изменения объёмных показателей левого желудочка у пациентов с ХВГ с эндотелиальной дисфункцией в сравнении с больными ХВГ без неё, сопровождаемое ростом показателя КСМС и тенденцией к снижению ИСИР, может свидетельствовать о том, что наличие эндотелиальной дисфункции у пациентов с ХВГ ведёт к росту

преднагрузки на левый желудочек и, как следствие, возможно, раннему развитию ХСН при прогрессировании данной патологии.

Кроме того, следует отметить, что у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии наличие эндотелиальной дисфункции периферических артерий способствовало ухудшению диастолической функции левого желудочка в виде нарушения как релаксации, так и повышения жёсткости миокарда ЛЖ.

В результате проведённого исследования установлено, что у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии с эндотелиальной дисфункцией определялось достоверное увеличение диаметра ОСА, снижение усреднённой по времени средней скорости кровотока по сонной артерии в сочетании с высокими значениями пульсационного индекса и индекса резистентности в сравнении с больными ХДЗП вирусной этиологии без дисфункции эндотелия. В группах ХВГ и ВЦП с дисфункцией эндотелия коэффициент растяжимости ОСА оказался достоверно ниже в сравнении с пациентами с ХДЗП вирусной этиологии без неё. У пациентов с ВЦП с формированием дисфункции эндотелия выявлено достоверное увеличение ТКИМ ОСА в отличие от больных без её формирования. Индекс жёсткости ОСА у пациентов с ХВГ и ВЦП с эндотелиальной дисфункцией был значимо выше, чем у больных с сохранённой функцией эндотелия. Таким образом, наблюдаемое расширение просвета ОСА, снижение скорости кровотока в сонных артериях в сочетании с высокими значениями пульсационного индекса, индекса Пурсело и показателями жёсткости сосудистой стенки в большей степени у пациентов с ХВГ и ВЦП с дисфункцией эндотелия, свидетельствуют о более выраженных структурно-функциональных изменениях артериальной стенки, а также о снижении её упруго-эластических свойств и повышении жёсткости в сравнении с больными ХДЗП вирусной этиологии без эндотелиальной дисфункции.

Согласно данным ряда исследователей, нарушение функции эндотелия приводит к морфологическим изменениям стенки общей сонной артерии, о чём свидетельствует увеличение толщины КИМ ОСА, снижается эластичность сосудистой стенки, повышается её жёсткость, что способствует развитию и

прогрессированию атеросклероза [7; 61; 144; 232]. Изменение функции и морфологии артерий возникает за счёт увеличения гемодинамической нагрузки и нейрогуморальной стимуляции. Развитие сосудистого ремоделирования происходит в результате пролиферации гладкомышечных клеток, фрагментации эластиновых волокон и увеличения содержания коллагена в меди, миграции моноцитов, лимфоцитов, цитокинов, факторов роста в интиму, что в итоге приводит к утолщению КИМ. Вследствие перестройки клеточных элементов и экстрацеллюлярного матрикса снижается эластичность артерий и повышается жёсткость [256].

В результате исследования частоты формирования различных типов структурно-геометрической перестройки ОСА при ХВГ в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий установлено, что среди больных ХВГ с эндотелиальной дисфункцией достоверно чаще встречается эксцентрическое ремоделирование ОСА по сравнению с пациентами без её формирования (в 58,9 % случаев и в 37,7 % случаев соответственно; $p < 0,01$). Концентрическое ремоделирование и концентрическая гипертрофия ОСА также чаще наблюдались при ХВГ с дисфункцией эндотелия, чем у лиц без неё.

Представленные данные о структурно-геометрическом состоянии ОСА в клинических группах свидетельствуют о том, что у пациентов с вирусными ЦП и эндотелиальной дисфункцией достоверно чаще по сравнению с лицами с ВЦП с сохранённой функцией эндотелия встречается концентрическая гипертрофия (в 51,4 % случаев и в 28,6 % случаев соответственно; $p < 0,01$). Концентрическое и эксцентрическое ремоделирование ОСА при ВЦП с дисфункцией эндотелия также регистрировалось статистически значимо чаще, чем у больных ВЦП без её формирования. Следует отметить, что полученные результаты свидетельствуют о влиянии дисфункции эндотелия на структурно-геометрическую перестройку сосудистой стенки ОСА у больных ХДЗП вирусной этиологии.

Известно, что эндотелиальная дисфункция является системным патологическим процессом, вовлекающим сосудистую стенку различных органов, в том числе головного мозга [481]. Снижение биодоступности NO как в стенке

периферических сосудов, так и сосудов головного мозга, приводит к нарушениям сосудистых функций. Нарушение функционирования нейроваскулярных единиц приводит к расстройству механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения [320]. Одним из важных звеньев этого процесса является эндотелиальная дисфункция на уровне малых церебральных сосудов, вызывая снижение их реактивности и, соответственно, дефицит перфузии активных участков мозга [127].

Сравнительный анализ показателей кровотока по внутренним сонным артериям при ХДЗП вирусной этиологии в зависимости от функционального состояния эндотелия периферических артерий показал, что в группах ХВГ и ВЦП с дисфункцией эндотелия наблюдалось статистически значимое увеличение диаметра ВСА, снижение ТАМХ, достоверный рост пульсационного индекса и индекса резистентности в сравнении с пациентами с нормальной функцией эндотелия. Следовательно, у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии с формированием эндотелиальной дисфункции на экстракраниальном уровне, в бассейне ВСА, имеет место более выраженное ремоделирование сосудистой стенки и нарушение миогенного механизма ауторегуляции, чем у больных без дисфункции эндотелия. В группе больных ХВГ с нарушением функции эндотелия наблюдалось достоверное повышение минимальной и усреднённой по времени средней скоростей кровотока по позвоночной артерии в отличие от больных с нормальной функцией эндотелия. У пациентов с ВЦП и дисфункцией эндотелия выявлено достоверное увеличение диаметра ПА, повышение максимальной и усреднённой по времени средней скоростей кровотока по ней в сочетании с ростом пульсационного индекса в сравнении с больными ВЦП без эндотелиальной дисфункции.

При анализе показателей кровотока по СМА в группах ХВГ и ВЦП с эндотелиальной дисфункцией отмечено достоверное снижение максимальной, минимальной скоростей кровотока и ТАМХ в отличие от пациентов с нормальной функцией эндотелия. В группе пациентов с ХВГ с эндотелиальной дисфункцией показатели индекса Гослинга и индекса резистентности были достоверно выше,

чем при ХВГ с сохранённой функцией эндотелия. Значения индекса Пурсело и пульсационного индекса по СМА при ВЦП с дисфункцией эндотелия оказались значимо ниже, чем у больных без неё. Таким образом, в группе лиц с ХВГ с формированием эндотелиальной дисфункции в бассейне СМА наблюдалось более выраженное ремоделирование сосудистого русла, чем при ХВГ без её формирования. У пациентов с вирусными ЦП с эндотелиальной дисфункцией на интракраниальном уровне, в бассейне СМА, имело место более выраженное истощение механизмов ауторегуляции мозгового кровотока, возможно, обусловленное изменением ёмкости капиллярного русла, уменьшением плотности артериол или капилляров в пределах данного сосудистого русла, а также ареактивностью мелких пенетрирующих сосудов мозга, чем у больных ВЦП без дисфункции эндотелия.

По данным нашего исследования, в группе ХВГ с нарушением функции эндотелия выявлено снижение показателя ИЦР и индекса резистентности в тесте с нитроглицерином в сравнении с пациентами с нормальной функцией эндотелия. При ВЦП с дисфункцией эндотелия определялось значимое снижение индекса цереброваскулярной реактивности и повышение индекса резистентности в тесте с нитроглицерином в отличие от больных без неё. Полученные результаты исследования подтверждают факт ремоделирования сосудов головного мозга с активацией компенсаторных механизмов у больных ХВГ с эндотелиальной дисфункцией. При вирусных ЦП с дисфункцией эндотелия наблюдаются более выраженные нарушения структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла, истощение цереброваскулярного резерва, нарушение механизмов ауторегуляции, чем у больных ВЦП без дисфункции эндотелия. В группах ХВГ и ВЦП с формированием эндотелиальной дисфункции наблюдалось достоверное снижение индекса церебрального кровотока, показателя церебрального перфузионного давления, а также повышение показателя внутричерепного давления по сравнению с пациентами без её формирования. Следовательно, у пациентов с ХДЗП вирусной этиологии с эндотелиальной дисфункцией имеет место более выраженное напряжение механизмов

церебральной ауторегуляции, а также более существенное ограничение гемодинамического резерва, чем у больных с нормальной функцией эндотелия.

Результаты исследования показали, что у пациентов с ХВГ с дисфункцией эндотелия наблюдалось значимое увеличение средней скорости кровотока и снижение пульсационного индекса по интракраниальным венозным структурам в отличие от больных без неё. Следовательно, при ХВГ с наличием эндотелиальной дисфункции имеет место более выраженное затруднение венозного оттока, усиление коллатерального венозного оттока через глубокие вены головного мозга и повышение внутричерепного давления, чем у больных ХВГ без дисфункции эндотелия. У пациентов с ВЦП и дисфункцией эндотелия значения ТАМХ по интракраниальным венозным структурам достоверно не отличались от показателей в группе лиц с ВЦП без неё. При этом значения пульсационного индекса в вене Розенталя и прямом синусе были статистически значимо ниже при ВЦП с эндотелиальной дисфункцией, чем без её формирования. Это свидетельствует о том, что у пациентов с вирусными ЦП с дисфункцией эндотелия наблюдается более выраженная венозная дистония и недостаточность механизмов компенсации затруднённого венозного оттока, чем у больных без эндотелиальной дисфункции. Максимальная скорость кровотока и ТАМХ по ВЯВ у пациентов с ХВГ и дисфункцией эндотелия были достоверно ниже, чем в группе больных ХВГ с нормальной функцией эндотелия. Следовательно, при ХВГ с дисфункцией эндотелия в сравнении с больными с сохранённой функцией эндотелия чаще наблюдается развитие недостаточности клапанного аппарата вен и снижение их тонуса. В группе лиц с ВЦП и эндотелиальной дисфункцией определялось достоверное снижение максимальной скорости кровотока и ТАМХ по ВЯВ в сочетании с высокими значениями индекса резистентности в отличие от больных ВЦП без дисфункции эндотелия. Выявленные изменения свидетельствуют о более частом формировании недостаточности клапанного аппарата вен и снижении их тонуса при вирусных ЦП с эндотелиальной дисфункцией по сравнению с больными без неё, а также, возможно, о венозном застое и развитии ангиопатии артерио-венозного типа. При ХВГ с нарушением

функции эндотелия регистрировалось статистически значимое повышение объёмной скорости кровотока по позвоночным венам в отличие от лиц с нормальной функцией эндотелия. У пациентов с ВЦП и дисфункцией эндотелия выявлено достоверное увеличение объёмной скорости кровотока и снижение усреднённой по времени средней скорости кровотока по ПВ в сравнении с больными с сохранённой функцией эндотелия.

Таким образом, у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии формирование эндотелиальной дисфункции периферических артерий вносит определённый вклад в изменения параметров кровотока на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы головного мозга.

Известно, что состояние эндотелия при патологических процессах на локальном и системном уровнях во многом опосредуется цитокинами, в частности, TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-6 и др. [544]. Изменения цитокинового статуса способствуют активации, а в ряде случаев повреждению эндотелия, экспрессии факторов, влияющих на процессы гемостаза и фибринолиза, изменениям интенсивности неоангиогенеза. В свою очередь, сложные взаимодействия повреждённого эндотелия сосудов, клеток крови, элементов макрофагальной системы различных тканей организма приводят к усилению продукции цитокинов [70; 121]. В патогенезе ХДЗП вирусной этиологии большое значение имеет нарушение внутripечёночной гемодинамики, что может быть связано с эндотелиальной дисфункцией [286; 287]. При этом возникает дисбаланс продукции вазоактивных цитокинов, увеличивается выработка коллагена. Факторами, запускающими экспрессию эндотелиальной NO-синтазы при ВЦП, могут быть провоспалительные цитокины (TNF- α , интерлейкин-1, интерлейкин-6), эндотоксины, «напряжение сдвига» [417; 451].

Как показали результаты исследования, у пациентов с ХВГ и дисфункцией эндотелия абсолютное содержание Т-лимфоцитов периферической крови, спонтанно и под действием неспецифической стимуляции синтезирующих TNF α , IFN γ и IL2, оказалось статистически значимо выше, чем у больных без неё. В группе лиц с ХВГ с нарушением функции эндотелия уровень CD3⁺ / IL4⁺ (сп)

был достоверно больше, чем при ХВГ с сохранённой функцией эндотелия. У пациентов с ВЦП и дисфункцией эндотелия абсолютное содержание Т-лимфоцитов как спонтанно, так и в ответ на неспецифическую стимуляцию синтезирующих $TNF\alpha$, $IFN\gamma$, $IL2$ и $IL4$, достоверно повышено по сравнению с больными без её формирования. Следовательно, можно предположить, что повышение цитокинпродуцирующей функции Т-лимфоцитов периферической крови у пациентов с ХГ и ЦП вирусной этиологии способствует формированию эндотелиальной дисфункции.

Необходимо отметить, что среди известных механизмов участия эндотелиальной дисфункции в развитии портальной гипертензии можно выделить подавление экскреции или инактивации эндотелиальной NO-синтазы и снижение синтеза NO, обусловленные увеличением уровня $TNF-\alpha$, подавляющего синтез оксида азота. При формировании портальной гипертензии наблюдается процесс разобщения органного и общего кровотоков за счёт развития дисбаланса между вазодилатирующими и вазоконстрикторными веществами. Поступление в кровь из повреждённых гепатоцитов вазоактивных веществ (гистамина, серотонина), циркулирующих вазодилататоров приводит к генерализованной вазодилатации и снижению общего периферического сопротивления сосудов [10; 380; 575; 576].

Согласно полученным данным, при ХВГ с эндотелиальной дисфункцией отмечено достоверное снижение $CD3+$, $CD3+CD4+$ лимфоцитов, повышение $CD3+CD8+$, а также уменьшение иммунорегуляторного индекса в отличие от больных ХВГ с нормальной функцией эндотелия. Сравнительная характеристика показателей клеточного иммунитета в группах больных вирусными ЦП в зависимости от функционального состояния эндотелия показала, что при ВЦП с дисфункцией эндотелия определялось достоверное снижение абсолютного содержания $CD3+$, $CD3+CD4+$ лимфоцитов, повышение $CD19+$, $CD3+CD8+$ и НК-клеток, а также статистически значимое уменьшение иммунорегуляторного индекса в сравнении с пациентами с сохранённой функцией эндотелия. Таким образом, можно полагать, что изменение показателей клеточного иммунитета при

ХГ и ЦП вирусной этиологии способствует формированию эндотелиальной дисфункции.

На основании дискриминантного анализа нами разработана персонализированная модель риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных ХДЗП вирусной этиологии. Предложенное правило прогнозирования риска развития кардиоваскулярных осложнений у пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени, основанное на данных целого ряда показателей, характеризующих ведущие звенья патогенеза развития и прогрессирования кардиоваскулярных нарушений, может способствовать стратификации пациента в группы риска развития сердечно-сосудистых осложнений, что позволит проводить своевременные профилактические мероприятия и лечение данной категории больных.

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 всей совокупности изучаемых данных. Были выделены 15 параметров, вносящих наибольший вклад в разделение пациентов с ХДЗП вирусной этиологии на кластеры (фенотипы). Первый кластер / фенотип пациентов с ХДЗП вирусной этиологии характеризуется сохранённым портальным кровотоком и минимальной провоспалительной напряжённостью популяции CD3+ Т-клеток. Особенности 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 сосудов системы церебрального кровотока с сохранением адаптационного потенциала, гуморального, метаболического и миогенного контуров регуляции. У пациентов с ХДЗП вирусной этиологии, стратифицированных во второй кластер / фенотип, наблюдалось формирование условий к депонированию крови в артериальных и венозных участках системы

спланхнического 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. Пациенты с ХДЗП вирусной этиологии третьего кластера характеризовались наиболее выраженным артериальным и венозным полнокровием спланхнического 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.

Таким образом, на основании проведённого исследования выделены три кластера / фенотипа среди пациентов с хроническими вирусными заболеваниями печени в зависимости от выраженности сердечно-сосудистых изменений и иммунологических нарушений, которые были обозначены нами как: первый кластер — «адаптивный фенотип», второй кластер — «дезадаптивный», третий кластер — «воспалительно-деструктивный». Разработанные алгоритмы выделения пациентов с ХДЗП вирусной этиологии в группы риска развития сердечно-сосудистых осложнений и клинических вариантов течения данной патологии позволяют оптимизировать диагностические и терапевтические подходы в зависимости от выявленных особенностей структурно-функционального состояния системы кровообращения.

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 $TNF\alpha$, $IFN\gamma$, $IL2$ 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 СОКРАЩЕНИЙ

АР	– активная релаксация
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 ярёмные 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	– конечное 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
ЛСК	– линейная скорость кровотока
ММЛЖ	– масса миокарда левого желудочка
ОПА	– общая печёночная артерия
ОСА	– общая сонная артерия
ОСК	– объёмная скорость кровотока
ПА	– позвоночная артерия
ПВ	– позвоночная вена
ПГ	– портальная гипертензия
ПЖ	– правый желудочек
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ПЭ	– печёночная энцефалопатия
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РГ	– проба реактивной гиперемии
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
ЦКМ	– цирротическая кардиомиопатия
ЦДК	– цветное доплеровское картирование
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
CI	– индекс скопления
d	– дискриминантная (разделительная) функция
EDV	– конечно-диастолическая скорость
IFN γ	– интерферон-гамма
IL	– интерлейкин
NK	– естественные киллеры
NO	– оксид азота
NOS	– NO-синтаза
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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеева, А. П. Зависимость регионарного печёночного кровотока и системной гемодинамики от активности алкогольного гепатита у больных циррозом печени : автореферат диссертации ... кандидата мед. наук : 14.01.13 / Авдеева Анна Павловна. — Москва, 2010. — 23 с.
2. Азимова, С. М. Диагностическое значение цитокинов у больных с хроническим гепатитом С / С. М. Азимова, А. Дустов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2014. — № 5. — С. 62.
3. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии: справочные материалы / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, М. С. Жаркова [и др.]. — Москва: Медпресс-информ, 2016. — 176 с. — ISBN: 978-5-00030-328-3.
4. Алексеева, Н. Н. Клинико-патогенетическое значение изменений функционального состояния сердечно-сосудистой системы при хроническом гепатите С : автореферат диссертации ... кандидата мед. наук : 14.01.09 / Алексеева Наталья Николаевна. — Санкт-Петербург, 2010. — 24 с.
5. Антонова, Т. В. Уровень фактора некроза опухолей- α и трансформирующего фактора роста- β в субклинической фазе хронического гепатита С / Т. В. Антонова, Н. Л. Широнова, Н. А. Гавришева, Т. П. Сесь // Медицинская иммунология. — 2007. — Т. 9, № 4-5. — С. 499—504.
6. Артериальная жёсткость и «сосудистое старение» во взаимосвязи с коагулогическими факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, показателями липидного и углеводного обмена в популяции взрослого населения Томска по данным исследования ЭССЕ-РФ / А. Р. Заирова, А. Н. Рогоза, А. Б. Добровольский [и др.] // Кардиологический вестник. — 2018. — № 1. — С. 5—15.
7. Артериальная жёсткость и хроническая болезнь почек: причины и последствия / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, С. В. Виллевальде, А. Е. Соловьёва, И. М. Амирбегишвили // Рациональная терапия в кардиологии. — 2014. — Т. 10, № 1. — С. 83—91.

8. Артериальная жёсткость как маркёр риска сердечно-сосудистых событий и возможности её снижения при современной антигипертензивной терапии / Н. Ш. Загидуллин, Р. Х. Зулкарнеев, Е. С. Щербакова [и др.] // Казанский медицинский журнал. — 2014. — Т. 95. — № 4. — С. 575—581.

9. Ахрамович, А. П. Содержание аммиака в крови при хронических заболеваниях печени: клинико-патогенетическое значение / А. П. Ахрамович, В. И. Совалкин // Казанский медицинский журнал. — 2013. — Т. 94, № 5. — С. 600—604.

10. Бабак, О. Я. Цирроз печени и его осложнения / О. Я. Бабак, Е. В. Колесникова. — Киев : «Здоровье Украины», 2011. — 576 с. — ISBN: 978-966-2165-26-5.

11. Байкова, Т. А. Многообразие внепечёночных проявлений хронических вирусных гепатитов В и С, общие принципы лечения / Т. А. Байкова, Т. Н. Лопаткина // Терапевтический архив. — 2013. — № 4. — С. 106—110.

12. Барановский, А. Ю. Роль фактора некроза опухоли альфа в развитии аутоиммунной патологии печени : нерешённая проблема / А. Ю. Барановский, Н. В. Марченко, У. А. Мительглик, К. Л. Райхельсон // Практическая медицина. — 2014. — Т.1 (77), № 3. — С. 15—19.

13. Белова, Л. А. Венозная церебральная дисциркуляция при хронической ишемии мозга : клиника, диагностика, лечение / Л. А. Белова // Неврологический вестник. — 2010. — Т. XLII, № 2. — С. 62—67.

14. Белова, Л. А. Применение алгоритма комплексного ультразвукового исследования сосудистой системы головного мозга при гипертонической энцефалопатии / Л. А. Белова, Ю. М. Никитин, В. В. Машин, В. Г. Белов // SonAce-Ultrasound. — 2011. — № 22. — С. 40—47.

15. Бликян, А. В. Профилактика и лечение энцефалопатии после портосистемных шунтирующих вмешательств (операции TIPS / ТИПС) при осложнённой портальной гипертензии цирротического генеза : автореферат диссертации ... кандидата мед. наук : 14.01.17 / Бликян Артём Владимирович. — Ростов-на-Дону, 2018. — 22 с.

16. Богомолов, П. О. Латентная печёночная энцефалопатия у пациентов с минимальным фиброзом печени / П. О. Богомолов, А. О. Буеверов, О. В. Уварова, М. В. Мациевич // Медицинский совет. — 2016. — № 10. — С. 164—167.

17. Буеверов, А. О. Патогенетические основы печёночной энцефалопатии: фокус на аммиак / А. О. Буеверов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2012. — № 6. — С. 3—10.

18. Буеверов, А. О. Аммиак как нейро- и гепатотоксин : клинические аспекты / А. О. Буеверов // Медицинский совет. — 2015. — № 13. — С. 80—84.

19. Булатова, И. А. Фиброз при хронических заболеваниях печени : механизмы развития, клинико-лабораторная оценка прогрессирования и мониторинг терапии : автореферат диссертации ... доктора мед. наук : 14.01.04 / Булатова Ирина Анатольевна. — Пермь, 2016. — 49 с.

20. Булатова, И. А. Функциональное состояние эндотелия при гепатитах и циррозах печени / И. А. Булатова, В. В. Щёкотов, А. П. Щёктова. — Изд-во: LAMBERT Academic Publishing, 2011. — 128 с. ISBN-13(EAN): 978-3-8465-4407-5.

21. Булатова, И. А. Цитокиновый статус у больных циррозами печени разной этиологии / И. А. Булатова, А. П. Щёктова, О. В. Долгих, С. В. Падучева // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — № 3. — С. 152—160.

22. Варианты ассоциаций клинико-биохимических показателей и цитокинов при циррозе печени вирусной этиологии при различных уровнях портального давления / В. Р. Вебер, Б. Б. Фишман, В. Е. Куликов [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессивная терапия. — 2018. — Т. 10, № 1. — 47—53.

23. Варианты поражения сердца при хроническом гепатите С / Т. Н. Лопаткина, Л. А. Стрижаков, А. А. Конышева [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2014. — Т. 23, № 4. — С. 90—94.

24. Васильева, М. А. Возможности методов лучевой диагностики в установлении портальной гипертензии при циррозе печени / М. А. Васильева, Н. К. Мартиросян, Е. А. Кулюшина // Материалы Всероссийского научного форума «Радиология- 2006». — Москва, 2006. — С. 42.

25. Взаимосвязь динамики цитокинового профиля и аминотрансфераз у больных циррозами печени класса Child-Pugh «В» вирусной этиологии / М. Э. Хапман, Д. Л. Варганова, В. А. Корнилова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2013. — Т. 23, № 5 (прилож. № 42). — С. 75.

26. Взаимосвязь компонентов метаболического синдрома с параметрами клеточного и сосудистого старения / И. Д. Стражеско, О. Н. Ткачёва, Д. У. Акашева [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2014. — № 6 (110). — С. 30—34.

27. Взаимосвязь метаболических и кардиогемодинамических нарушений у больных с поствирусным циррозом печени / Е. И. Морозова, А. П. Филев, А. В. Говорин [и др.] // Забайкальский медицинский вестник. — 2012. — № 2. — С. 28—32.

28. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение / Н. Д. Ющук, Е. А. Климова, О. О. Знойко, Г. Н. Кареткина, С. Л. Максимов, И. В. Маев. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 368 с. — ISBN: 978-5-9704-4532-7.

29. Вирусные гепатиты - проблема общественного здоровья в Российской Федерации (проект программы по контролю и ликвидации вирусных гепатитов) / М. И. Михайлов, Н. Д. Ющук, Е. Ю. Малинникова [и др.] // ОРГЗДРАВ: новости, мнения, обучение. Вестник ВШОУЗ. — 2018. — № 2. — С. 20—29.

30. Влияние противовирусной терапии хронического гепатита С на синтез цитокинов и процессы фиброобразования в печени / В. В. Щёкотов, И. А. Булатова, А. П. Щёктова [и др.] // Клиницист. — 2015. — № 2. — С. 28—35.

31. Возможности влияния церебральной гемодинамики на течение и прогноз печёночной энцефалопатии при патологии печени / Б. Б. Фишман, В. Е. Куликов, О. Ю. Лоле [и др.] // Вестник Новгородского государственного университета. — 2017. — № 8 (106). — С. 36—40.

32. Возможности ультразвуковой диагностики в оценке выраженности фиброза у детей с хроническими гепатитами / Г. М. Дворяковская, С. А. Ивлева, И. В. Дворяковский, А. С. Потапов [и др.] // Российский педиатрический журнал.

— 2013. — № 2. — С. 31—38.

33. Возможные варианты изменений параметров центральной гемодинамики на фоне портальной гипертензии при циррозах печени вирусной этиологии с различными уровнями цитокинов / В. Е. Куликов, Т. А. Емелина, О. Г. Казакова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2016. — Т. 12, № 6. — С. 685—691.

34. Возможные степени взаимосвязей между церебральной и портальной гемодинамикой при циррозах печени с различными уровнями портального давления / В. Е. Куликов, К. В. Николаева, М. Э. Хапман [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2017. — Т. 27, № 5. — С. 99.

35. Воробьева, А. А. Гемодинамика, сурфактантная система и вентиляционная функция лёгких у больных циррозом печени в процессе консервативной терапии и внутрипечёночного портосистемного шунтирования : автореферат диссертации ... кандидата мед. наук : 14.01.04 / Воробьева Алёна Алексеевна. — Пермь, 2012. — 24 с.

36. Врублевский, А. В. Комплексная ультразвуковая оценка атеросклероза грудного отдела аорты и коронарных артерий / А. В. Врублевский, А. А. Бощенко, Р. С. Карпов. — Томск: СТТ, 2007. — 180 с. — ISBN: 5-93629-268-1.

37. Вьючкова, Е. С. Дифференциальная диагностика и лечение печёночной энцефалопатии / Е. С. Вьючкова, С. М. Бабина // Consilium Medicum. — 2017. — Т. 19, № 8. — С. 84—88.

38. Галеева, Н. В. Взаимосвязь показателей эндогенной интоксикации и метаболитов оксида азота в инфекционном процессе при хроническом вирусном гепатите С / Н. В. Галеева, В. Х. Фазылов, И. Х. Валеева // Казанский медицинский журнал. — 2016. — Т. 97, № 4. — С. 540—544.

39. Гарбузенко, Д. В. Патологические механизмы и новые направления терапии портальной гипертензии при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2010. — № 6. — С. 11—20.

40. Гарбузенко, Д. В. Морфофункциональная перестройка печёночного сосудистого русла в патогенезе портальной гипертензии при циррозе печени / Д. В. Гарбузенко // Терапевтический архив. — 2014. — Т. 86, № 2. — С. 90—95.

41. Гарбузенко, Д. В. Механизмы адаптации сосудистого русла к гемодинамическим нарушениям при портальной гипертензии / Д. В. Гарбузенко // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2013. — № 1. — С. 52—57.

42. Гарбузенко, Д. В. Принципы ведения больных циррозом печени, осложнённым асцитом / Д. В. Гарбузенко // Клиническая медицина. — 2017. — Т. 95, № 9. — С. 789—796.

43. Геометрия левого желудочка у больных с метаболическим синдромом / С. И. Хакимова, Э. Д. Джаммамбаев, Н. О. Аманалиева [и др.] // Наука и новые технологии. — 2010. — № 5. — С. 57—60.

44. Гепатит С и его исходы в России : анализ заболеваемости, распространённости и смертности до начала программы элиминации инфекции / Н. Н. Пименов, С. В. Комарова, И. В. Карандашова [и др.] // Инфекционные болезни. — 2018. — Т. 16, № 3. — С. 37—45.

45. Говорин, А. В. Некоронарогенные поражения миокарда / А. В. Говорин. — Новосибирск : Наука, 2014. — 448 с. - ISBN 978-5-02-019144-0.

46. Голованова, Е. В. Поражения сердца при заболеваниях печени / Е. В. Голованова, И. А. Комиссаренко // Терапия. — 2015. — № 3. — С. 54—61.

47. Гончарь, А. В. Ремоделирование общих сонных артерий у больных гипертонической болезнью с ожирением / А. В. Гончарь, О. Н. Ковалева, А. Т. Хмара // Научные ведомости. — 2013. — № 18 (161), вып. 23. — С. 73—78.

48. Гончикова, С. Ч. Иммунологические аспекты патогенеза вирусных гепатитов / С. Ч. Гончикова, И. П. Убеева, С. М. Николаев // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2010. — № 2 (72). — С. 17—22.

49. Гречишкина, О. А. Ремоделирование общих сонных артерий при артериальной гипертензии 1-2-й степени в зависимости от типа центральной гемодинамики / О. А. Гречишкина, Л. В. Мельникова, Л. Ф. Бартош // Практическая медицина. — 2013. — Т. 71, № 3. — С. 97—100.

50. Грушко, И. П. Роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе хронического гепатита С и способы её коррекции / И. П. Грушко, Е. Б. Романова, Т. И. Твердохлебова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2020. — № 2. — С. 56—61.

51. Дамулин, И. В. Неврологические нарушения при заболеваниях печени / И. В. Дамулин, Ч. С. Павлов // Медицинский алфавит. — 2016. — Т. 3, № 22. — С. 34—39.

52. Денисов, А. А. Структурно-функциональные изменения сердца при хронических вирусных заболеваниях печени : автореферат диссертации ... кандидата мед. наук : 14.00.05 / Денисов Анатолий Алексеевич. — Ульяновск, 2008. — 22 с.

53. Денисов, А. А. Оценка функции левого и правого желудочков с позиций структурно-функциональных изменений миокарда у больных хроническими гепатитами и циррозом печени в процессе лечения / А. А. Денисов // Вестник новых медицинских технологий. — 2007. — Т. XIV, № 2. — С. 30—33.

54. Джуманова, Р. Г. Влияние дисфункции эндотелия на почечную гемодинамику у больных с хроническими заболеваниями печени / Р. Г. Джуманова, А. К. Турусбекова, Р. Р. Калиев // Клиническая медицина Казахстана. — 2014. — Т. 1, № 31. — С. 76—77.

55. Диагностическое значение фактора некроза опухоли-альфа и полиморфизма его гена (G4682A) в прогрессировании цирроза печени / И. А. Булатова, А. П. Щёктова, О. В. Долгих [и др.] // Пермский медицинский журнал. — 2016. — Т. 33, № 4. — С. 49—54.

56. Диастолическая дисфункция миокарда и изменение интервала QT при хроническом гепатите С / А. А. Конышева, Е. А. Сагинова, С. В. Моисеев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2012. — Т. 22, № 6. — С. 38—43.

57. Диастолическая дисфункция миокарда: эхокардиографический феномен или вид сердечной недостаточности? / П. Г. Шахнович, А. И. Захарова, Д. В.

Черкашин [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2015. — № 3(51). — С. 54—57.

58. Динамика и взаимосвязи сывороточных концентраций интерлейкина-2, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа при циррозах печени вирусной этиологии / Б. Б. Фишман, В. В. Зурабов, В. Е. Куликов [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2017. — Т. 9, № 2. — С. 42—46.

59. Динамика цитокинов и их взаимосвязь у пациентов с циррозами печени / Б. Б. Фишман, М. А. Тонеева, В. Е. Куликов, В. А. Корнилова, Э. Р. Антонова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2015. — Т. 7, № 1. — С. 110—114.

60. Дисфункция сосудистого эндотелия при артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (обзор литературы) / Л. Б. Корякина, Ю. И. Пивоваров, Т. Е. Курильская, А. С. Сергеева, И. В. Бабушкина // Acta Biomedica Scientifica. — 2013. — Т. 2, N 1. — С. 165—170.

61. Дисфункция эндотелия и состояние структурно-функциональных уровней сосудистой системы головного мозга при гипертонической энцефалопатии / Л. А. Белова, В. В. Машин, Ю. М. Никитин [и др.] // Неврологический вестник. — 2012. — Т. XLIV, № 1. — С. 3—9.

62. Докучаева, О. А. Гепатопульмональный синдром у больных с циррозом печени / О. А. Докучаева, Н. А. Драгомирецкая // Здоровье и образование в XXI веке. — 2018. — Т. 20, № 2. — С. 20—24.

63. Допплерографические особенности кровотока при циррозе печени у детей / Р. С. Шанасирова, М. Я. Абзалова, А. Р. Манашова [и др.] // Молодой учёный. — 2015. — Т. 96, № 16. — С. 101—104.

64. Дремина, Н. Н. Эндотелины в норме и патологии / Н. Н. Дремина, М. Г. Шурыгин, И. А. Шурыгина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. — 2016. — № 10. — С. 210—214.

65. Жестовская, С. И. Особенности артериальной гемодинамики при хронических гепатитах и циррозе печени / С. И. Жестовская, В. Б. Якимова // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2005. — № 5. — С. 13—17.

66. Жёсткость сосудов и факторы сердечно-сосудистого риска у мужчин молодого возраста (41-44 лет) / О. Ю. Исайкина, В. Б. Розанов, Е. Ю. Зволинская [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2017. — Т. 13, № 3. — С. 290—300.

67. Жирнова, О. А. Неинвазивная диагностика нарушения эластических свойств артериальных сосудов / О. А. Жирнова, Н. Ф. Берестень, О. Р. Пестовская, Е. Я. Богданова // *Angiologia. ru*. — 2011. — № 1. — С. 27—42. URL: http://www.angiologia.ru/specialist/journal_angiologia/001_2011/05/

68. Заднепровская, В. В. Комплексная ультразвуковая оценка течения хронических гепатитов : автореферат диссертации ... кандидата мед. наук : 14.00.19 / Заднепровская Вера Викторовна. — Москва, 2009. — 22 с.

69. Зайцева, О. Е. Патофизиологические аспекты печёночной энцефалопатии / О. Е. Зайцева // Вестник неотложной и восстановительной медицины. — 2013. — Т. 14, № 3. — С. 403—411.

70. Зайчик, А. Ш. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии) / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. — Санкт-Петербург : ЭЛБИ, 2008. — 656 с. - ISBN: 978-5-93979-031-4.

71. Затевахин, И. И. Портальная гипертензия. Диагностика и лечение : практическое руководство / И. И. Затевахин, В. Н. Шиповский, М. Ш. Цициашвили, Д. В. Монахов. — Москва : «Буки Веди», 2015. — 300 с. - ISBN 978-5-4465-0787-0.

72. Зафирова, В. Б. Взаимосвязь состояния микроциркуляторного русла и эндотелиальных маркёров с гистологическими изменениями печени при хронической вирусной патологии / В. Б. Зафирова // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2010. — Т. 20, № 4. — С. 74—75.

73. Ивашкин, В. Т. Иммунная система и повреждения печени при хронических гепатитах В и С / В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2009. — Т. 19, № 6.— С. 4—10.

74. Ивашкин, В. Т. Лечение осложнений цирроза печени : методические

рекомендации для врачей / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Е. А. Федосына. — Москва : Литтерра, 2013. — 59 с. — ISBN: 978-5-4235-0099-3.

75. Ивашкин, В. Т. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С / В. Т. Ивашкин, Н. Д. Ющук. — Москва : Гэотар-медиа, 2015. — 143 с. — ISBN: 978-5-9704-3342-3.

76. Ивашкин, В. Т. Печёночная энцефалопатия и методы её метаболической коррекции / В. Т. Ивашкин, М. Ю. Надинская, А. О. Буеверов // Рецепт. — 2008. — № 2 (58). — С. 147—150.

77. Изменения клинических показателей и цитокинового статуса у детей с хроническими вирусными гепатитами В и С на фоне противовирусной терапии / Н. А. Каплина, Е. А. Жукова, С. В. Романова [и др.] // Цитокины и воспаление. — 2011. — Т. 10, № 3. — С. 130—134.

78. Изменения микробиоценоза толстой кишки у больных хроническими заболеваниями печени и латентной печёночной энцефалопатией / Л. А. Тетерина, В. Г. Радченко, А. Н. Суворов [и др.] // Клинико-лабораторный консилиум. — 2013. — № 4 (47). — С. 54—66.

79. Изучение возможностей ранней диагностики печёночной энцефалопатии / М. Ю. Фоменко, Н. А. Белова, Н. П. Фоменко [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2011. — Т. 21, № 1 (прил. 37). — С. 277.

80. Ильченко, Л. Ю. Гипераммониемия у пациентов на доцирротической стадии: клиническая реальность? / Л. Ю. Ильченко, И. Г. Никитин // Архивъ внутренней медицины. — 2018. — Т. 8, № 3. — С. 186—193.

81. Ильясова, Б. С. Клинико-иммунологические особенности и цитокиновый статус у пациентов с циррозом печени в исходе хронического вирусного гепатита дельта / Б. С. Ильясова // Вестник хирургии Казахстана. — 2017. — № 2. — С. 20—24.

82. Иноятова, Ф. И. Информативность доплерографических исследований при хроническом гепатите В у детей / Ф. И. Иноятова, Г. А. Юсупалиева, Г. З. Иногамова // Детские инфекции. — 2015. — № 3. — С. 60—64.

83. Иноятова, Ф. И. Комплексные исследования в диагностике хронических вирусных гепатитов у детей / Ф. И. Иноятова, А. А. Сыдииков, Г. А. Юсупалиева // Достижения науки и образования. — 2018. — № 15 (37). — С. 104—112.

84. Казакова, О. Г. Церебральная гемодинамика при коморбидности печеночной и дисциркулярной энцефалопатии при циррозах печени вирусной этиологии / О.Г. Казакова, М. А. Тонеева, М. С. Трифонова, А. А. Самошилова // материалы 52 научно-практической конференции «Современные аспекты здравоохранения: достижения и перспективы». — Ульяновск, 2017. — С. 44—46.

85. Калачева, Т. П. Функциональное состояние лёгочно-сердечной гемодинамики при циррозе печени : автореферат диссертации ... кандидата мед. наук : 14.01.04 / Калачева Татьяна Петровна. — Томск, 2010. — 23 с.

86. Камалов, Ю. Р. Руководство по абдоминальной ультразвуковой диагностике при заболеваниях печени / Ю. Р. Камалов, В. А. Сандриков. — Москва: Миклош, 2010. — 176 с. - ISBN: 5-910518-21-6.

87. Камалов, Ю. Р. Печёночный кровоток при циррозе печени в зависимости от стадии по Child-Turcotte-Pugh и степени варикозного расширения вен пищевода / Ю. Р. Камалов, Е. Ю. Крыжановская, Е. Д. Любивый // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2013. — № 2. — С. 55—63.

88. Кардиогемодинамические нарушения у больных с поствирусным циррозом печени / Е. И. Морозова, А. П. Филев, А. В. Говорин [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. — 2012. — № 2. — С. 27—30.

89. Карев, В. Е. Экспрессия Fas, FasL и bcl-2 на внутридольковых лимфоцитах в печени при различных вариантах естественного течения и исхода хронической HBV- и HCV-инфекции / В. Е. Карев // Архив патологии. — 2014. — № 1. — С. 16—21.

90. Кармазановский, Г. Г. Лучевая диагностика и терапия в гастроэнтерологии / Г. Г. Кармазановский, С. С. Багненко, Н. В. Агурина. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 920 с. – ISBN: 978-5-9704-3053-8.

91. Карман, А. Д. Портальная гипертензия : учебно-методическое пособие / А. Д. Карман, В. Л. Казушиц. — Минск : БГМУ, 2014. — 40 с.

92. Карпова, Р. В. Малоинвазивные хирургические вмешательства под контролем ультразвукового исследования в лечении цирроза печени : автореферат диссертации ... доктора мед. наук : 14.00.17 / Карпова Радмила Владимировна. — Москва, 2015. — 48 с.

93. Касьянова, Т. Р. Гемодинамические нарушения и дисфункция миокарда при хронических гепатитах и циррозах печени : автореферат диссертации ... доктора мед. наук : 14.01.04 / Касьянова Татьяна Рудольфовна. — Астрахань, 2015. — 47 с.

94. Касьянова, Т. Р. Параметры левых отделов сердца и типы портального кровотока у больных циррозом печени / Т. Р. Касьянова, Б. Н. Левитан // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2012. — Т. 27, № 3. — С. 33—36.

95. Касьянова, Т. Р. Оценка функции правого желудочка и холтеровского мониторирования у больных циррозом печени / Т. Р. Касьянова, Б. Н. Левитан, О. А. Сальникова // Профилактическая медицина. — 2012. — Т. 15, № 2. — С. 65.

96. Касьянова, Т. Р. Маркёры эндотелиальной дисфункции при хронических заболеваниях печени / Т. Р. Касьянова, Б. Н. Левитан, Ю. Б. Титаренко // Кубанский научный медицинский вестник. — 2012. — № 3. — С. 70—74.

97. Касьянова, Т. Р. Роль некоторых показателей эндотелиальной дисфункции при портальной гипертензии у больных циррозом печени / Т. Р. Касьянова, Б. Н. Левитан, А. В. Астахин // Астраханский медицинский журнал. — 2011. — Т. 6, № 4. — С. 49—52.

98. Кашаева, М. Д. Портальная гемодинамика у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени / М. Д. Кашаева, А. В. Прошин, Д. А. Швецов // Вестник Новгородского государственного университета. — 2019. — № 3 (115). — С. 75—78.

99. Келеджиева, Э. В. Оценка некоторых показателей церебральной гемодинамики у больных печёночной энцефалопатией, обусловленной циррозом печени / Э. В. Келеджиева, Л. Л. Корсунская, Е. В. Клопотий // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2019. — № 2 (прил.). — С. 39.

100. Кетлинский, С. А. Цитокины / С. А. Кетлинский, А. С. Симбирцев. — Санкт-Петербург : Фолиант, 2008. — 552 с. — ISBN: 978-5-93929-171-2.

101. Клинико-диагностическое значение доплерографического исследования портального кровотока при циррозах печени / Б. Н. Левитан, Б. А. Гринберг, А. В. Астахин [и др.] // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2009. — Т. 14, №2. — С. 31—36.

102. Клинико-неврологические и ультразвуковые критерии конституциональной венозной недостаточности при гипертонической энцефалопатии / Ю. М. Никитин, Л. А. Белова, В. В. Машин [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2010. — № 4. — С. 12—15.

103. Клинико-функциональная характеристика изменений в лёгких при хронических заболеваниях печени / И. Г. Пащенко, А. А. Денисов, Н. Н. Пащенко [и др.] // Ульяновский медико-биологический журнал. — 2011. — № 1. — С. 38—42.

104. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по лечению осложнений цирроза печени / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов, Е. А. Федосына, Е. Н. Бессонова, И. Ю. Пирогова, Д. В. Гарбузенко // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2016. — Т. 26, № 4. — С. 71—102.

105. Кляритская, И. Л. Роль различных цитокинов в фиброгенезе печени при хронических вирусных гепатитах В и С / И. Л. Кляритская, Е. И. Стилиди // Крымский терапевтический журнал. — 2010. — № 1. — С. 41—45.

106. Кляритская, И. Л. Печёночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени: клинические практические рекомендации (часть I) / И. Л. Кляритская, Е. В. Максимова, Е. И. Григоренко // Крымский терапевтический журнал. — 2015. — № 4. — С. 28—35.

107. Комплексная оценка параметров цереброваскулярной реактивности / Т. М. Рипп, В. Ф. Мордовин, Е. Г. Рипп [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2016. — Т. 31, № 1. — С. 12—16.

108. Конопля, А. И. Системная продукция цитокинов при развитии дисфункции миокарда у больных циррозом печени / А. И. Конопля, С. А. Прибылов // Вестник новых медицинских технологий. — 2006. — Т. XIII, N3. — С. 72—74.

109. Константинов, Д. Ю. Возможности неинвазивного определения стадии фиброза печени у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С / Д. Ю. Константинов, Е. А. Константинова, Г. В. Недугов, С. Ю. Васильев // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). — 2013. — Т. 123, № 8. — С. 71—74.

110. Концентрация и динамика интерлейкина-2, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа при хронических заболеваниях печени / В. Е. Куликов, М. А. Тонеева, В. А. Корнилова [и др.] // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. — 2015. — № 3 (35). — С. 71—77.

111. Конышева, А. А. Эхо- и электрокардиографические признаки изменения работы сердца у больных с вирусным гепатитом и циррозом печени / А. А. Конышева // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2011. — № 4. — С. 15—16.

112. Конышева, А. А. Поражение сердца при циррозе печени / А. А. Конышева, Е. А. Сагинова, Т. Н. Краснова, С. В. Моисеев // Клиническая гепатология. — 2012. — № 2. — С. 14—19.

113. Корой, П. В. Взаимосвязь микроциркуляторных нарушений и эндотелиальных маркёров с исходами цирроза печени / П. В. Корой // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2010. — № 2. — С. 21—26.

114. Корой, П. В. Медиаторы межклеточных взаимодействий и гистологические проявления хронической вирусной патологии печени / П. В. Корой, А. В. Ягода, Г. И. Гилязова, И. С. Мухорамова // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2014. — № 5. — С. 22—28.

115. Корсунская, Л. Л. Механизмы формирования печёночной энцефалопатии у больных циррозом печени / Л. Л. Корсунская, Е. В. Клопотий // Крымский терапевтический журнал. — 2008. — № 2. — С. 10—13.

116. Корсунская, Л. Л. Эффективность комплексного воздействия кавинтона (винпоцетина) на функциональные показатели деятельности головного мозга и церебральную гемодинамику у больных циррозом печени с проявлениями печёночной энцефалопатии / Л. Л. Корсунская, Е. В. Клопотий // Международный неврологический журнал. — 2010. — № 6 (36). — С. 1—28.

117. Корсунская, Л. Л. Особенности церебральной гемодинамики у больных с печёночной энцефалопатией, обусловленной циррозом печени / Л. Л. Корсунская, Е. В. Клопотий // Международный неврологический журнал. — 2010. — № 3 (33). — С. 1—7.

118. Кравченко, А. Я. Роль цитокинов в развитии и течении сердечной недостаточности / А. Я. Кравченко, Ю. М. Черняева // Клиническая медицина. — 2013. — № 10. — С. 11—16.

119. Кривенко, Л. Е. Состояние мозгового кровообращения и брахиоцефальных артерий у больных гипертонической болезнью / Л. Е. Кривенко, Е. А. Кузьменко, Т. Г. Вуд, Е. П. Шерстнева // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2012. — № 4. — С. 21—24.

120. Кузнецов, С. Д. Особенности иммунного ответа больных хроническим гепатитом С / С. Д. Кузнецов, В. В. Макашова, С. В. Шабалина // Инфекционные болезни. — 2011. — Т. 9, № 3. — С. 68—72.

121. Кузник, Б. И. Цитокины и система гемостаза. Цитокины и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз / Б. И. Кузник // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2012. — № 2 (50). — С. 12—23.

122. Куликов, В. Е. Системные изменения гемодинамики у больных хроническими заболеваниями печени с проявлениями портальной гипертензии : автореферат диссертации ... доктора мед. наук : 14.00.05 / Куликов Владимир Евгеньевич. — Великий Новгород, 2008. — 45 с.

123. Кулюшина, Е. А. Лучевая диагностика диффузных заболеваний печени : автореферат диссертации ... доктора мед. наук : 14.01.13 / Кулюшина Елена Анатольевна. — Москва, 2010. — 48 с.

124. Курзанцева, О. М. Ультразвуковое исследование с цветным

доплеровским картированием в диагностике портальной гипертензии у пациентов с циррозом печени / О. М. Курзанцева // Материалы IX симпозиума «Новые диагностические технологии в лучевой диагностике». — Москва, 2006. — С. 78.

125. Кутепов, Д. Е. Оценка эффективности лечения пациентов с печёночной энцефалопатией / Д. Е. Кутепов // Казанский медицинский журнал. — 2014. — Т. 95, № 4. — С. 496—501.

126. Лабораторные маркёры поражения печени при хроническом гепатите С / И. А. Булатова, А. П. Щёктова, Н. И. Насибуллина [и др.] // Клиническая медицина. — 2017. — Т. 9, № 3. — С. 87—92.

127. Левин, О. С. Дисциркуляторная энцефалопатия : анахронизм или клиническая реальность? / О. С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. — 2012. — № 3. — С. 40—46.

128. Левитан, Г. Б. Клинико-диагностическое значение растворимых рецепторов фактора некроза опухолей типа II при хронических гепатитах и циррозах печени : автореферат диссертации ... кандидата мед. наук : 14.01.04 / Левитан Григорий Болеславович. — Астрахань, 2010. — 23 с.

129. Левитан, Б. Н. Фактор некроза опухолей и его растворимые рецепторы II типа при хронических гепатитах и циррозах печени / Б. Н. Левитан, А. В. Астахин, Г. Б. Левитан // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2017. — № 2 (138). — С. 62—66.

130. Левитан, Б. Н. Связь эндотелина-1 с ведущими показателями портального кровотока и центральной гемодинамики при циррозах печени / Б. Н. Левитан, Т. Р. Касьянова, И. Ю. Петелина // Терапия. — 2019. — Т. 29, № 3. — С. 49—54.

131. Лелюк, В. Г. Ультразвуковая ангиология / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. — Москва : Реал Тайм, 2007. — 398 с. — ISBN: 978-5-903025-14-5.

132. Лелюк, В. Г. Церебральное кровообращение и артериальное давление / В. Г. Лелюк, С. Э. Лелюк. — Москва : Реальное время, 2004. — 303 с. — ISBN 5-900080-26-9.

133. Либби, П. Болезни сердца по Браунвальду : руководство по сердечно-сосудистой медицине, т. 2 / П. Либби, Р. О. Бонноу, Д. Л. Манн, Д. П. Зайпс. — Москва : Логосфера, 2012. — 526 с. — ISBN: 978-5-98657-029-7.

134. Лилли, Л. С. Патофизиология сердечно-сосудистой системы / Л. С. Лилли. — Москва : Бином, 2010. — 672 с. — ISBN: 978-5-9963-0229-1.

135. Лызилов, А. Н. Значение методов визуализационной диагностики цирроза печени и портальной гипертензии / А. Н. Лызилов, А. Г. Скуратов, Ю. П. Шпаковский // Проблемы здоровья и экологии. — 2016. — Т. 48, № 2. — С. 21—25.

136. Любарт, Н. И. Гемодинамика малого круга кровообращения и вентиляционная функция лёгких при хронических гепатитах и циррозах печени: автореферат диссертации ... кандидата мед. наук : 14.01.04 / Любарт Нина Ивановна. — Астрахань, 2013. — 24 с.

137. Лялюкова, Е. А. Тактика ведения пациентов с синдромом портальной гипертензии на фоне цирроза печени / Е. А. Лялюкова // Лечащий врач. — 2017. — № 8. — С. 42—46.

138. Макашова, В. В. Вирусологический ответ и состояние системы интерферона и цитокинов у больных хроническим гепатитом С / В. В. Макашова, А. И. Флоряну // Терапевтический архив. — 2008. — № 11. — С. 7—10.

139. Малиновская, Ю. О. Цирротическая кардиомиопатия и трансплантация печени / Ю. О. Малиновская, С. В. Моисеева, Я. Г. Мойсюк // Альманах клинической медицины. — 2016. — Т. 44, № 6. — С. 775—784.

140. Малютин, Г. С. Особенности клинико-морфологических, гемодинамических и биохимических изменений при комплексной консервативной терапии острого алкогольного гепатита у больных циррозом печени : автореферат диссертации ... кандидата мед. наук : 14.00.05 / Малютин Георгий Сергеевич. — Великий Новгород, 2008. — 24 с.

141. Маммаев, С. Н. Цирротическая кардиомиопатия / С. Н. Маммаев, А. М. Каримова, Т. Э. Ильясова, А. Ш. Хасаев // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2010. — Т. 20, № 3. — С. 19—28.

142. Маннанова, И. В. Клинико-иммунологические особенности хронического гепатита С в зависимости от степени фиброза печени / И. В. Маннанова, О. Н. Хохлова, Ж. Б. Понежева // Практическая медицина. — 2018. — Т. 16, № 9. — С. 180—182.

143. Маркёры воспаления у пациентов, страдающих циррозом печени, с наличием инфекционных осложнений / Г. И. Сторожаков, Н. Н. Мерзликина, Л. Ю. Ильченко [и др.] // Архивъ внутренней медицины. — 2013. — № 1 (9). — С. 69—73.

144. Маянская, С. Д. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии как ранний предиктор развития артериальной гипертензии у пациентов с наследственной отягощённостью / С. Д. Маянская, И. А. Гребенкина, О. Б. Ощепкова, О. Ю. Михопарова // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Т. 9, вып. 6. — С. 67—72.

145. Мельдеханов, Т. Т. Печёночная энцефалопатия: когнитивные дисфункции, клинические проявления, патогенез, патофизиологические принципы терапии / Т. Т. Мельдеханов, Ж. А. Иманбекова, А. Д. Куттыбаев, Г. А. Терлинбаева // Вестник Казахского Национального медицинского университета. — 2019. — № 1. — С. 264—268.

146. Мельникова, Л. В. Структурно-функциональные изменения сосудов и возможности их коррекции у больных эссенциальной артериальной гипертензией : автореферат диссертации ... доктора мед. наук : 14.01.05 / Мельникова Людмила Владимировна. — Пенза, 2011. — 42 с.

147. Механизмы иммунной толерантности и патологии печени / В. Т. Ивашкин, С. Н. Маммаев, А. О. Буеверов [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2009. — Т. 19, № 2. — С. 8—13.

148. Мехтизаде, В. Б. Ультразвуковая оценка динамики нарастания проявлений портальной гипертензии у больных циррозом печени / В. Б. Мехтизаде // Вестник хирургии Казахстана. — 2011. — № 3. — С. 18—19.

149. Микрофлора желудочно-кишечного тракта в патогенезе цирроза печени и осложнений портальной гипертензии / А. В. Ковтун, Е. В. Аникина, А. В. Яковенко [и др.] // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. — 2014. — Т. 9, № 4. — С. 59—62.

150. Мироджов, Г. К. Интерлейкин-6 и оксид азота в патогенезе портальной гипертензии и декомпенсации цирроза печени / Г. К. Мироджов, С. А. Аvezов, М. М. Гиясов, З. М. Абдуллаева // Клиническая медицина. — 2012. — Т. 90, № 1. — С. 47—49.

151. Мироджов, Г. К. Аутоиммунные и цитокиновые нарушения при хроническом гепатите С / Г. К. Мироджов, Х. К. Рахимова, С. А. Аvezов, Н. С. Тухтаева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2016. — Т. 26, № 5 (прилож. № 48). — С. 63.

152. Митьков, В. В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Общая ультразвуковая диагностика / В. В. Митьков. — Москва : Видар-М, 2019. — 756 с. — ISBN: 978-5-88429-250-5.

153. Моисеев, В. С. Кардиомиопатии и миокардиты / В. С. Моисеев, Г. К. Киякбаев. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 352 с. — ISBN: 978-5-9704-2561-9.

154. Моисеева, Е. О. Оптимизация диагностического алгоритма у больных с печёночной энцефалопатией по данным ультразвуковой доплерографии сосудов головного мозга : автореферат диссертации ... кандидата мед. наук : 14.01.04 / Моисеева Елизавета Ованесовна. — Смоленск, 2011. — 21 с.

155. Моисеева, Е. О. Цветная доплеровская сонография и трёхмерная реконструкция сосудов у больных диффузными заболеваниями печени с проявлением печёночной энцефалопатии / Е. О. Моисеева // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. — 2011. — № 2. — С. 125—138.

156. Моисеева, Е. О. Клинические возможности режима 3D сосудов головного мозга и портальной системы у больных диффузными заболеваниями печени и проявлением печёночной энцефалопатии / Е. О. Моисеева, А. В. Борсуков // Вестник новых медицинских технологий. — 2011. — Т. 18, № 1. — С. 128—132.

157. Нагимуллин, Р. Р. Гепаторенальный синдром в комплексе острой печёночно-почечной недостаточности: современные аспекты клиники и интенсивной терапии / Р. Р. Нагимуллин, Ф. А. Шипулин, А. Ж. Баялиева // Креативная хирургия и онкология. — 2018. — Т. 8, № 1. — С. 76—83.

158. Нагоев, Б. С. Современные клиничко-иммунологические аспекты патогенеза хронического вирусного гепатита С / Б. С. Нагоев, М. Т. Абидов, Ж. Б. Понежева. — Нальчик : «Полиграфсервис и Т», 2010. — 203 с. — ISBN: 978-5-93680-407-6.

159. Некоторые механизмы нарушений внутripечёночной гемодинамики и её коррекция при хронических заболеваниях печени с начальной стадией фиброза / Т. В. Ермолова, С. У. Ермолов, Т. В. Сологуб, В. Е. Карев, А. Л. Добкес // Экспериментальная и клиническая Гастроэнтерология. — 2018. — № 2. — 183—191.

160. Некоторые особенности параметров церебральной гемодинамики при хронической печёночной энцефалопатии / В. Е. Куликов, К. В. Николаева, М. Э. Хапман [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2017. — Т. 27, № 5. — С. 58.

161. Некоторые особенности цитокинового статуса при циррозах печени вирусной этиологии / В. Е. Куликов, К. В. Николаева, М. Э. Хапман [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2017. — Т. 27, № 5. — С. 58.

162. Никитин, Ю. М. Алгоритм ультразвуковой диагностики поражений функционально-морфологических уровней кровоснабжения головного мозга в неврологической практике / Ю. М. Никитин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2007. — № 20. — С. 46—49.

163. Никушкина, И. Н. Состояние портально-печёночного кровотока при хронических диффузных заболеваниях печени : межорганные и гемодинамические взаимоотношения : автореферат диссертации ... доктора мед. наук : 14.00.05 / Никушкина Ирина Николаевна. — Москва, 2007. — 44 с.

164. Ногойбаева, К. А. Заболеваемость, смертность и летальность от

цирроза печени в возрастном аспекте в Кыргызстане за период 2010-2017 гг. / К. А. Ногойбаева, С. Т. Тобокалова, С. И. Умарова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2020. — Т. 174, № 4. — С. 83—88.

165. Оксидативный дистресс в патогенезе алкогольной болезни печени и пути его коррекции / С. П. Смолина, М. М. Петрова, В. И. Шаробаро, С. В. Николаев, И. Г. Бобринская // Общая реаниматология. — 2016. — Т. 12, № 1. — С. 35—42.

166. Окурлу, А. Ф. Удлинение интервала QT как маркёр тяжести цирроза печени / А. Ф. Окурлу, Л. М. Салимова, А. А. Баймяшкина // Вестник современной клинической медицины. — 2020. — № 2. — С. 46—49.

167. Олейников, В. Э. Клиническая ценность показателей локальной и региональной сосудистой ригидности, возможности фармакологической коррекции / В. Э. Олейников, И. Я. Моисеева, Н. А. Мельникова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2017. — Т. 16, № 1. — С. 22—26.

168. Омарова, Х. Г. Современное представление об иммунопатогенезе хронического гепатита В / Х. Г. Омарова, В. В. Макашова, Ж. Б. Понежева, О. Н. Хохлова // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. — 2020. — Т. 10, № 4. — С. 73—79.

169. Особенности церебральной гемодинамики и проявлений печёночной энцефалопатии при циррозах печени вирусной этиологии на разных стадиях компенсации при сохранённой фракции выброса левого желудочка / В. Е. Куликов, Т. А. Емелина, О. Г. Казакова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2017. — Т. 13, № 4. — С. 506—512.

170. Особенности церебральной гемодинамики у больных хроническими диффузными заболеваниями печени / В. Е. Куликов, Б. Б. Фишман, А. В. Волков [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2007. — № 4. — С. 55—57.

171. Особенности церебральной гемодинамики на фоне портальной гипертензии при циррозах печени вирусной этиологии с различными стадиями

компенсации / Б. Б. Фишман, В. Е. Куликов, Е. Р. Баранцевич [и др.] // Медицинский академический журнал. — 2017. — № 1. — С. 68—77.

172. Особенности цитокинового контроля фиброзных изменений в печени у больных хроническим гепатитом В / И. П. Балмасова, М. Н. Зайцева, Е. С. Малова [и др.] // Российский аллергологический журнал. — 2011. — № 4, вып. 1. — С. 40—41.

173. Особенности цитокинового профиля и субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных хроническими вирусными гепатитами В и С в сопоставлении с выраженностью морфологических изменений печени / А. С. Лазарева, Е. В. Волчкова, К. Т. Умбетова [и др.] // Терапевтический архив. — 2009. — № 4. — С. 55—60.

174. Оценка состояния реактивности вен Розенталя у больных гипертонической энцефалопатией при нагрузочном тестировании нитроглицерином / Л. А. Белова, В. В. Машин, В. Г. Белов [и др.] // Неврологический вестник. — 2009. — № 3. — С. 32—37.

175. Павлов, Ч. С. Печёночная энцефалопатия: патогенез, клиника, диагностика, терапия / Ч. С. Павлов, И. В. Дамулин, В. Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2016. — № 1. — С. 44—53.

176. Падучева, С. В. Особенности иммунологического ответа при циррозе печени в зависимости от степени его тяжести / С. В. Падучева, О. В. Долгих, И. А. Булатова, А. П. Щёктова // Российский иммунологический журнал. — 2017. — Т. 11, № 3. — С. 463—465.

177. Пестренин, Л. Д. Активность сывороточных цитокинов и маркера повреждения эндотелия у пациентов со стеатозом, фиброзом и циррозом печени / Л. Д. Пестренин, И. А. Булатова, И. Л. Гуляева // Здоровье и образование в XXI веке. — 2017. — Т. 19, № 7. — С. 116—120.

178. Петрищев, Н. Н. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / Н. Н. Петрищев. — Санкт-Петербург : ИИЦ ВМА, 2007. — 296 с. - ISBN: 978-5-912530-10-1.

179. Печёночная энцефалопатия у больных циррозом печени до и после TIPS / И. И. Затевахин, М. Ш. Цициашвили, В. Н. Шиповский [и др.] // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2015. — Т. 20, № 2. — С. 40—45.

180. Пешкова, С. В. Клинико-патогенетические особенности цирротической кардиомиопатии / С. В. Пешкова, М. В. Чистякова, А. В. Говорин, Т. В. Калинин // *Забайкальский медицинский вестник*. — 2017. — № 2. — С. 63—71.

181. Пизов, Н. В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии / Н. В. Пизов, А. В. Пизов, О. А. Скачкова, Н. В. Пизова // *Медицинский совет*. — 2019. — № 6. — С. 154—159.

182. Плотникова, Е. Ю. Роль L-орнитин-L-аспартата в комплексном лечении больных с гипераммониемией / Е. Ю. Плотникова // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. — 2013. — № 2. — С. 41—49.

183. Плотникова, Е. Ю. Взаимосвязь печёночной энцефалопатии с цинком при заболеваниях печени, диагностика и лечение / Е. Ю. Плотникова, Е. Н. Баранова, С. А. Максимов // *Гастроэнтерология*. — 2017. — № 4. — С. 33—40.

184. Пожилова, Е. В. Синтаза оксида азота и эндогенный оксид азота в физиологии и патологии клетки / Е. В. Пожилова, В. Е. Новиков // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. — 2015. — Т. 14, № 4. — С. 35—41.

185. Показатели жёсткости артерий у больных ревматоидным артритом и ишемической болезнью сердца / Л. Б. Круглый, А. Р. Заирова, О. А. Фомичева [и др.] // *Научно-практическая ревматология*. — 2017. — Т. 55, № 4. — С. 382—387.

186. Покровский, В. И. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 11 выпуск / В. И. Покровский, А. А. Тотолян. — СПб.: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. — 112 с.

187. Полунина, Т. Е. Печёночная энцефалопатия. Алгоритм дифференциальной диагностики и тактика ведения / Т. Е. Полунина, И. В. Маев // *Русский медицинский журнал*. — 2010. — Т. 18, № 5. — С. 291—296.

188. Полухина, А. В. Печёночная энцефалопатия: проблема фармакотерапии / А. В. Полухина, Т. Ю. Хайменова, Е. В. Винницкая // Медицинский совет. — 2018. — № 3. — С. 43—48.

189. Понежева, Ж. Б. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза хронического гепатита С и пути оптимизации терапии : автореферат диссертации ... доктора мед. наук : 14.01.09 / Понежева Жанна Бетовна. — Москва, 2011. — 32 с.

190. Поражение миокарда, ассоциированное с хроническим гепатитом С: клинические варианты и патогенетические звенья / А. А. Стрижаков, С. Ю. Карпов, В. В. Фомин [и др.] // Терапевтический архив. — 2016. — № 4. — С. 105—111.

191. Потяженко, М. М. Структурно-функциональные показатели левого желудочка у больных хроническим гепатитом / М. М. Потяженко, М. О. Савченко // Мир медицины и биологии. — 2013. — № 4(41). — С. 52—53.

192. Прибылов, С. А. Коррекция дисфункции эндотелия и портальной гипертензии при циррозах печени бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента / С. А. Прибылов // Вестник новых медицинских технологий. — 2007. — Т. X, № 1. — С. 123—130.

193. Профиль цитокинов и хемокинов в плазме крови пациентов с хроническим гепатитом С / К. А. Сысоев, А. Б. Чухловин, Д. М. Шахманов [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2013. — Т. 3, № 1. — С. 49—58.

194. Пулатова, С. Д. Цитокины при циррозе печени / С. Д. Пулатова, Г. К. Мироджов, С. М. Азимова // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. — 2017. — № 2. — С. 94—97.

195. Пынтя, В. Острые и хронические вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика) / В. Пынтя. — Кишинев : Изд-во «Сириус», 2014. — 259 с.

196. Раба, Т. И. Провоспалительные интерлейкины и их роль в патогенезе хронических вирусных гепатитов В и С у детей / Т. И. Раба // Вестник науки и образования. — 2017. — № 3 (27). — С. 108—112.

197. Радаева, Е. В. Клинические и патогенетические закономерности поражения сердечно-сосудистой системы при хроническом вирусном гепатите: автореферат диссертации ... доктора мед. наук : 14.01.04 / Радаева Евгения Владимировна. — Чита, 2018. — 43 с.

198. Радченко, В. Г. Заболевания печени и желчевыводящих путей / В. Г. Радченко, А. В. Шабров, Е. Н. Зиновьева, С. И. Ситкин. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2011. — 526 с. - ISBN: 978-5-299-00348-2.

199. Радченко, В. Г. Печёночная энцефалопатия и дисбиоз толстой кишки : возможные подходы к коррекции: методические рекомендации / В. Г. Радченко, С. И. Ситкин, П. В. Селиверстов [и др.]. — Санкт-Петербург: СПбГМА, 2011. — 50 с. - ISBN: 978-5-905757-01-3.

200. Радченко, В. Г. Пути коррекции латентной печёночной энцефалопатии у пациентов с хроническими заболеваниями печени: усовершенствованная медицинская технология / В. Г. Радченко, В. К. Козлов, С. В. Ярилов [и др.]. — Санкт-Петербург: СПбГМА, 2010. — 40 с.

201. Раевнева, Т. Г. Допплерографические, клиничко-биохимические и морфологические особенности хронических вирусных гепатитов и циррозов печени у детей : автореферат диссертации ... кандидата мед. наук : 14.00.10 / Раевнева Татьяна Гертудовна. — Минск, 2003. — 24 с.

202. Различия в геометрии левого желудочка у здоровых лиц, оптимизация формы или начало ремоделирования / Е. Н. Бурдина, А. Н. Шопин, А. В. Соболев [и др.] // Фундаментальные исследования. — 2010. — № 3. — С. 30—36.

203. Ранняя диагностика кардиомиопатии у больных вирусным гепатитом и циррозом / А. А. Коньшева, Е. А. Сагинова, С. В. Моисеев [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2012. — Т. 21, № 3. — С. 58—62.

204. Расстройства вазорегулирующей функции эндотелия и эхокардиографическая оценка показателей дисфункции миокарда и гемодинамики малого круга кровообращения при циррозе печени / Т. П. Калачева, Г. М. Чернявская, Э. И. Белобородова [и др.] // Кардиология. — 2016. — Т. 56, № 1. — С. 41—47.

205. Рахимова, З. Р. Допплерографические изменения печёночного кровотока у больных циррозом печени / З. Р. Рахимова, Б. Г. Ходжакулиев // Молодой учёный. — 2014. — № 4. — С. 377—379.

206. Рахманова, А. Г. Хронический вирусный гепатит С и цирроз печени : руководство для врачей / А. Г. Рахманова, А. А. Яковлев, В. А. Кащенко, В. В. Шаройко. — Санкт-Петербург : СпецЛит, 2016. — 379 с. - ISBN: 978-5-299-00750-3.

207. Рациональный подход к комплексной терапии печёночной энцефалопатии у больных циррозом печени / К. В. Жданов, Д. А. Гусев, С. М. Захаренко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2012. — Т. 4, № 4. — С. 32—41.

208. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С / В. Т. Ивашкин, Н. Д. Ющук, Е. А. Климова [и др.]. — Москва : Гэотар-медиа, 2020. — 104 с. - ISBN – 13(EAN): 9785970456538.

209. Ремоделирование левого желудочка : один или несколько сценариев? / В. В. Калужин, А. Т. Тепляков, М. А. Соловцов [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2016. — Т. 15, № 4. — С. 120—139.

210. Родина, А. С. Диагностика и клинические проявления цирротической кардиомиопатии / А. С. Родина, М. Э. Шубина, О. П. Дуданова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2015. — № 11. — С. 34—37.

211. Роль иммунных факторов в патогенезе вирусных гепатитов / С. Ч. Гончикова, И. П. Убеева, С. М. Николаев [и др.] // Вестник Бурятского государственного университета. — 2010. — № 12. — С. 125—131.

212. Роль фактора некроза опухоли-альфа и полиморфизма гена TNF в локусе G4682A в прогрессировании хронического гепатита С / И. А. Булатова, А. П. Щёктова, В. В. Щёкотов [и др.] // Новости «Вектор-Бест». — 2015. — № 3 (77). — С. 5—10.

213. Роль фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-6 в развитии печёночной комы у больных циррозом печени / С. Д. Пулатова, Б. И. Ганиев, Г. К.

Мироджов [и др.] // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. — 2019. — Т. 9, № 1. — С. 54—60.

214. Роль цитокинов и хемокинов в лабораторной диагностике хронического вирусного гепатита С / А. В. Семёнов, Н. А. Арсентьева, Н. Е. Любимова [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. — 2015. — Т. 60, № 8. — С. 45—51.

215. Русин, В. И. Дисфункция эндотелия у больных с циррозом печени с признаками печёночной энцефалопатии и пути её коррекции / В. И. Русин, Е. С. Сирчак, М. М. Ивачевский, О. И. Петричко // Украинский журнал экстремальной медицины им. Г.О. Можаева. — 2011. — Т. 12, № 1. — С. 43—47.

216. Рыбакова, М. К. Эхокардиография от М. К. Рыбаковой / М. К. Рыбакова, В. В. Митьков, Д. Г. Балдин. — Москва : Видар, 2016. — 600 с. — ISBN: 978-5-88429-242-0.

217. Самолюк, М. О. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности её коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / М. О. Самолюк, Н. Ю. Григорьева // Кардиология. — 2019. — Т. 59, № 35. — С. 4—9.

218. Сапронова, Н. Г. Портальная гипертензия : особенности лечения (обзор литературы) / Н. Г. Сапронова // Медицинский вестник Юга России. — 2014. — № 2. — С. 21—29.

219. Сапронова, Н. Г. Роль метода дуплексного сканирования у пациентов с портальной гипертензией разного генеза / Н. Г. Сапронова, О. Л. Ерошенко // Известия вузов. Северо-Кавказский регион. — 2013. — № 6. — С. 94—98.

220. Сафонова, М. В. Печёночная энцефалопатия и патология толстой кишки при циррозах печени / М. В. Сафонова, И. В. Козлова, В. В. Овсянникова, И. М. Кветной // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2012. — № 6. — С. 20—26.

221. Светова, Э. В. Возможности помощи больным с циррозом печени, осложнённым портальной гипертензией / Э. В. Светова, Н. Г. Сапронова, И. И.

Кательницкий // Медицинский вестник Юга России. — 2018. — Т. 9, №1. — С. 6—16.

222. Симбирцев, А. С. Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека / А. С. Симбирцев. — Санкт-Петербург : «Фолиант», 2018. — 512 с. — ISBN: 978-5-93929-283-2.

223. Сирчак, Ю. С. Изменение лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции у больных циррозом печени / Ю. С. Сирчак // Экспериментальная и клиническая Гастроэнтерология. — 2016. — № 7. — С. 43—47.

224. Собчак, Д. М. Особенности цитокиновой регуляции иммунного ответа у больных острой HCV-инфекцией / Д. М. Собчак, О. В. Корочкина // Терапевтический архив. — 2005. — № 11. — С. 23—29.

225. Современные методы оценки эндотелиальной дисфункции и возможности их применения в практической медицине / А. В. Шабров, А. Г. Апресян, А. Л. Добкес [и др.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2016. — Т. 12, № 6. — С. 733—742.

226. Современные технологии ультразвуковой диагностики цирроза при хронических болезнях печени у детей / И. В. Дворяковский, С. А. Ивлева, Г. М. Дворяковская [и др.] // Российский педиатрический журнал. — 2016. — Т. 19, № 4. — С. 202—208.

227. Содержание сывороточных цитокинов при циррозах печени вирусной этиологии на различных стадиях компенсации / В. Е. Куликов, М. Г. Шарафутдинов, М. Э. Хапман [и др.] // Российский медицинский журнал. — 2018. — Т. 24, № 2. — С. 83—86.

228. Солнышков, С. К. Цирротическая кардиомиопатия / С. К. Солнышков, О. В. Калинина, А. В. Лебедева, С. А. Волчкова // Вестник Ивановской медицинской академии. — 2017. — Т. 22, № 3. — С. 44—51.

229. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения / О. В. Иванова, Т. В. Балахонова, Г. Н. Соболева [и др.] // Кардиология. — 1997. — Т. 37, № 7. — С. 41—46.

230. Спонтанная и ЛПС-индуцированная продукция 26 цитокинов, секретируемых клетками крови больных циррозом печени в динамике клеточной терапии / А. А. Останин, Н. М. Старостина, И. В. Меледина [и др.] // Медицинская иммунология. — 2016. — Т. 18, № 1. — С. 63—78.

231. Сравнительный анализ данных ультразвукового и морфологического исследований печени при хронических гепатитах у детей / Г. М. Дворяковская, С. М. Якушенко, И. В. Дворяковский [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2005. — № 1. — С. 39—48.

232. Старых, Е. П. Состояние сосудистого эндотелия у больных с атеросклеротической хронической ишемией мозга : автореферат диссертации ... кандидата мед. наук : 14.01.11 / Старых Евгения Петровна. — Москва, 2015. — 25 с.

233. Стаурина, Л. Н. Иммунологическая оценка фиброзных изменений в печени у больных хроническими вирусными гепатитами В и С : автореферат диссертации ... кандидата мед. наук : 14.03.09 / Стаурина Лидия Николаевна. — Москва, 2013. — 24 с.

234. Степанов, Ю. М. Особенности диагностики энцефалопатии у больных с синдромом портальной гипертензии / Ю. М. Степанов, М. В. Чалый, С. Л. Меланич // Гастроэнтерология. — 2017. — Т. 51, № 4. — С. 257—264.

235. Степанова, Н. А. Болезни печени. Диагностика и эффективное лечение / Н.А. Степанова. — Москва : АСТ, 2010. — 128 с. — ISBN: 978-5-17-051150-1.

236. Стилиди, Е. И. Роль предикторов фиброза и обоснование их коррекции при хронических гепатитах разной этиологии : автореферат диссертации ... кандидата мед. наук : 14.01.28 / Стилиди Елена Игоревна. — Москва, 2014. — 24 с.

237. Сторожаков, Г. И. Эндотелиальная дисфункция при артериальной гипертензии / Г. И. Сторожаков, Н. М. Федотова, Г. С. Верещагина, Ю. Б. Червякова // Лечебное дело. — 2005. — № 4. — С. 58—64.

238. Стражеско, И. Д. Старение сосудов: основные признаки и механизмы / И. Д. Стражеско, Д. У. Акашева, Е. Н. Дудинская, О. Н. Ткачёва // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2012. — Т. 11, № 4. — С. 93—100.

239. Структурно-функциональное поражение миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом / Э. И. Белобородова, И. П. Челнова, Е. В. Белобородова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Томск). — 2010. — Т. 25, № 3 (1). — С. 33—38.

240. Терегулов, Ю. Э. Изменение интегральной жёсткости артериальной системы у пациентов с нормальным артериальным давлением при старении / Ю. Э. Терегулов, Ю. В. Осипова, З. К. Латипова, Ф. Н. Мухаметшина // Практическая медицина. — 2017. — Т. 103, № 2. — С. 63—67.

241. Тест на цифровую последовательность в выявлении синдрома печёночной энцефалопатии / Ж. Нуржанов, К. А. Бакытбек, Р. М. Агтокурова [и др.] // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. — 2014. — № 3. — С. 62—65.

242. Типы портального кровотока по данным ультразвуковой доплерографии и клинические особенности цирроза печени / Б. Н. Левитан, Б. А. Гринберг, В. В. Иванников [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2009. — Т. 19, № 1 (533). — С. 14.

243. Тонеева, М. А. Структурно-функциональные показатели печени и гепатопортальной гемодинамики на фоне цитокинемии у больных циррозами печени : автореферат диссертации ... кандидата мед. наук : 14.01.04, 14.01.13 / Тонеева Марина Александровна. — Великий Новгород, 2015. — 24 с.

244. Тонеева, М. А. Взаимосвязь между параметрами портального кровотока и уровнями цитокинов у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии / М. А. Тонеева, В. Е. Куликов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2015. — № 5S. — С. 173.

245. Тонеева, М. А. Взаимосвязь между количественными параметрами печени и уровнями цитокинов у пациентов с циррозами печени вирусной этиологии / М. А. Тонеева, В. Е. Куликов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2015. — № 5S. — С. 173.

246. Трошин, В. Д. Сосудистые заболевания нервной системы : руководство : учеб. пособие для системы послевуз. проф. образования врачей / В. Д. Трошин, А. В. Густов, А. А. Смирнов. — Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2006. — 536, [1] с. : ил., - ISBN: 5-7032-0593-X.

247. Трухан, Д. И. Синдром печёночной энцефалопатии. Актуальные аспекты диагностики и лечения / Д. И. Трухан // Медицинский совет. — 2016. — № 14. — С. 80—86.

248. Тухбатуллин, М. Г. Эхография в диагностике заболеваний внутренних и поверхностно расположенных органов / М. Г. Тухбатуллин. — Казань: Изд-во КГМА, 2016. — 208 с. – ISBN: 978-5-99007-787-4.

249. Тухбатуллин, М. Г. Возможности комплексной эхографии в диагностике активности хронических гепатитов / М. Г. Тухбатуллин, Л. А. Емелькина // Медицинская визуализация. — 2007. — № 6. — С. 97—101.

250. Тухбатуллин, М. Г. Возможности эхографии в диагностике цирроза печени и портальной гипертензии / М. Г. Тухбатуллин, Г. Р. Ахунова, З. М. Галеева // Практическая медицина. — 2014. — № 3 (79). — С. 54—61.

251. Уровень провоспалительных цитокинов при циррозе печени, осложнённом печёночной комой / С. Д. Пулатова, Д. И. Пулатов, Н. С. Тухтаева [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2016. — Т. 26, № 5 (прилож. № 48). — С. 66.

252. Усыченко, Е. Н. Состояние иммунного статуса и полиморфизм генов цитокинов IL-10, IL-4, TNF у пациентов с хроническим гепатитом С в зависимости от степени фиброза / Е. Н. Усыченко, Е. М. Усыченко, Ю. И. Бажора // Вестник Витебского государственного медицинского университета. — 2017. — Т. 16, № 1. — С. 50—58.

253. Учайкин, В. Ф. Инфекционная гепатология / В. Ф. Учайкин, Т. В. Чередниченко, А. В. Смирнов. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 608 с. — ISBN: 978-5-9704-2878-8.

254. Фазылов, В. Х. Этиологические и патогенетические аспекты диагностики и лечения вирусных гепатитов / В. Х. Фазылов // Казанский медицинский журнал. — 2013. — Т. 95, № 6. — С. 785—792.

255. Фактор некроза опухоли α – маркёр системного воспаления у пациентов с сердечной недостаточностью / Е. В. Хазова, О. В. Булашова, В. Н. Ослопов [и др.] // Практическая медицина. — 2017. — № 2 (103). — С. 24—27.

256. Факторы риска прогрессирования сосудистого ремоделирования сонных артерий у пациентов с артериальной гипертензией / О. С. Павлова, И. Ю. Коробко, Т. А. Нечесова [и др.] // Системные гипертензии. — 2018. — Т. 15, № 3. — С. 32—38.

257. Филиппов, Е. В. Возможности коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Е. В. Филиппов // Медицинский совет. — 2019. — № 5. — С. 64—67.

258. Хазанов, А. И. Гастроэнтерология и гепатология: Диагностика и лечение. Руководство для врачей / А. И. Хазанов, А. В. Калинин, А. Ф. Логинов, И. Г. Бакулин. — Москва : МЕДпресс-информ, 2013. — 848 с. — ISBN: 978-5-98322-983-9.

259. Хаитов, Р. М. Иммунология. Атлас. 2-е издание / Р. М. Хаитов, Ф. Ю. Гариб. — Москва : Гэотар-Медиа, 2020. — 416 с. — ISBN: 978-5-9704-5525-8.

260. Хараева, З. Ф. Особенности ФНО-индуцированного апоптоза у больных с парентеральными гепатитами и герпетической инфекцией / З. Ф. Хараева, М. Р. Иванова, А. А. Шевченко // Фундаментальные исследования. — 2011. — № 7. — С. 152—154.

261. Хроническая сердечная недостаточность: руководство для врачей / Г. П. Арутюнов, Ю. Н. Беленков, Ю. А. Васюк [и др.]. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 336 с. — ISBN: 978-5-9704-1472-9.

262. Цветков, В. В. Клиническая эпидемиология внепечёночных проявлений хронической инфекции, вызванной вирусом гепатита С / В. В. Цветков, И. И. Токин, С. А. Позднякова // Медицинский совет. — 2019. — № 21. — С. 248—253.

263. Циммерман, Я. С. Печёночная энцефалопатия: дефиниция, этиология, факторы патогенеза, клиника, методы диагностики и лечения / Я. С. Циммерман // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2017. — № 2. — С. 68—75.

264. Цирроз печени в Московской области: цифры и факты / П. О. Богомоллов, М. В. Мациевич, А. О. Буеверов [и др.] // Альманах клинической медицины. — 2018. — № 1. — С. 59—67.

265. Цирротическая кардиомиопатия / А. А. Конышева, С. В. Моисеев, Е. А. Сагинова [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2012. — Т. 21, № 4. — С. 63—68.

266. Цирротическая кардиомиопатия / О. Н. Родионова, П. А. Бакумов, Е. А. Зернюкова [и др.] // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2018. — № 2. — С. 10—13.

267. Цитокиновый статус у больных циррозами печени вирусной этиологии / В. Е. Куликов, М. А. Тонеева, Т. А. Емелина [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. — 2015. — № 3-4 (34). — С. 95—97.

268. Цитокины и алкогольная болезнь печени / А. А. Балашова, О. С. Аришева, И. В. Гармаш [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2017. — Т. 26, № 1. — С. 41—46.

269. Чеберев, Н. Е. Венозная дистония и венозная недостаточность / Н. Е. Чеберев, Г. М. Покалев. — Нижний Новгород : Изд-во НГМА, 2003. — 271 с. — ISBN: 5-7032-0502-6.

270. Чернявский, В. В. Воспаление при хронических заболеваниях печени и возможные подходы к лечению / В. В. Чернявский, А. К. Сизенко, Л. С. Гвоздецкая // Гастроэнтерология. — 2014. — Т. 51, № 1. — С. 111—116.

271. Чистякова, М. В. Кардиогемодинамические нарушения у больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени: монография / М. В. Чистякова, А. В. Говорин, Е. В. Радаева. — Чита : РИЦ ЧГМА, 2017. — 98 с. — ISBN: 978-5-904934-10-1.

272. Чистякова, М. В. Лёгочная гипертензия у больных с хроническим вирусным гепатитом / М. В. Чистякова, А. В. Говорин, Е. В. Радаева // Сибирский научный медицинский журнал. — 2014. — Т. 34, № 1. — С. 33—36.

273. Чистякова, М. В. Кардиогемодинамические нарушения и эндотелиальная дисфункция у больных с вирусным циррозом печени / М. В. Чистякова, А. В. Говорин, Е. В. Гончарова, Е. В. Радаева // Дальневосточный медицинский журнал. — 2013. — № 3. — С. 9—11.

274. Чистякова, М. В. Функциональное состояние эндотелия у пациентов с вирусным гепатитом и циррозом печени / М. В. Чистякова, А. В. Говорин, Е. В. Радаева // Казанский медицинский журнал. — 2014. — Т. 95, № 1. — С. 41—45.

275. Чистякова, М. В. Кардиогемодинамические и электрофизиологические нарушения сердца у больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени: автореферат диссертации ... доктора мед. наук : 14.01.04 / Чистякова Марина Владимировна. — Чита, 2015. — 42 с.

276. Чистякова, М. В. Влияние противовирусной терапии на кардиогемодинамические показатели больных хроническим вирусным гепатитом и циррозом печени / М. В. Чистякова, А. В. Говорин, Е. В. Радаева // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2016. — № 6. — С. 681—684.

277. Чистякова, М. В. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с хроническим вирусным гепатитом / М. В. Чистякова, А. В. Говорин, Ю. В. Пархоменко // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. — 2019. — Т. 15, № 3. — С. 374—378.

278. Шанасирова, Р. С. Допплерография сосудов печени и головного мозга у детей с хроническими диффузными заболеваниями печени / Р. С. Шанасирова, А. А. Давидхожаева, М. Я. Абзалова, Н. Н. Болтаева // Молодой учёный. — 2016. — № 3. — С. 341—344.

279. Шапиева, Н. Т. Современные аспекты хронического гепатита В / Н. Т. Шапиева, Ж. Б. Понежева, В. В. Макашова, Х. Г. Омарова // Лечащий врач. — 2019. — № 5. — С. 82—85.

280. Шипов, О. Ю. Диагностика портальной гипертензии при

ультразвуковой ангиографии печени : автореферат диссертации ... кандидата мед. наук : 14.00.19 / Шипов Олег Юрьевич. — Москва, 2002. — 23 с.

281. Шипов, О. Ю. Особенности ультразвуковой картины у больных циррозом печени с разной степенью активности алкогольного гепатита / О. Ю. Шипов, В. Е. Сюткин, А. П. Матюхина, И. О. Иваников // SonoAce-International. — 2007. — № 16. — С. 46—51.

282. Шифф, Ю. Р. Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени / Ю. Р. Шифф, М. Ф. Соррел, У. С. Мэддрей. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 592 с. - ISBN: 978-5-9704-2836-8.

283. Шолкова, М. В. Эндотелиальная дисфункция при хронических обструктивных заболеваниях лёгких / М. В. Шолкова, Э. А. Доценко // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. — 2019. — Т. 3, № 1. — С. 539—545.

284. Шумилина, М. В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов. Учебно-методическое руководство / М. В. Шумилина. — Москва : НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2012. — 383 с. – ISBN: 978-5-7982-0298-0.

285. Щёкотов, В. В. Взаимосвязь маркёров эндотелиальной дисфункции и фиброза при хроническом гепатите и циррозе печени / В. В. Щёкотов, А. П. Щёктова, И. А. Булатова // Клиницист. — 2011. — № 3. — С. 68—73.

286. Щёктова, А. П. Взаимосвязь показателей эндотелиальной дисфункции и синдромов, возникающих при хронических диффузных заболеваниях печени / А. П. Щёктова, А. В. Туев, В. В. Щёкотов, И. А. Булатова // Казанский медицинский журнал. — 2010. — Т. 91, № 2. — С. 143—148.

287. Щёктова, А. П. Эндотелиальная дисфункция, воспаление и фиброз при гепатобилиарной патологии / А. П. Щёктова, Л. П. Котельникова, И. Н. Мугатаров, Н. Н. Федачук // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 5 (часть 2). — С. 451—455.

288. Щёктова, А. П. Динамика показателей эндотелиальной дисфункции у больных с заболеваниями гепатобилиарной системы в процессе лечения / А. П.

Щёктова // *Фундаментальные исследования*. — 2012. — № 2 — С. 402—406.

289. Щёктова, А. П. Печёночные синдромы и показатели цитокинов у больных с циррозами печени / А. П. Щёктова, И. А. Булатова, С. В. Падучева // *Пермский медицинский журнал*. — 2019. — Т. 36, № 5. — С. 27—34.

290. Щёктова, А. П. Клинико-диагностические проблемы фиброза / цирроза печени / А. П. Щёктова, И. А. Булатова, С. В. Падучева // *Пермский медицинский журнал*. — 2018. — Т. 35, № 5. — С. 98—106.

291. Эндотелиальная дисфункция и сахарный диабет 2 типа: новые маркеры ранней диагностики / И. А. Хрипун, М. Н. Моргунов, С. В. Воробьев, [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2016. — Т. 15, № 5. — С. 59—63.

292. Эпидемиологические особенности острого и хронического гепатитов В в Кыргызской Республике за 20-летний период (1997-2017 гг.) / С. Т. Тобокалова, Д. С. Бекенова, Г. М. Заирова [и др.] // *Казанский медицинский журнал*. — 2018. — Т. 99, № 6. — С. 986—993.

293. Ягмур, В. Б. Диагностика минимальной печёночной энцефалопатии с помощью нейропсихометрических тестов / В. Б. Ягмур, С. Л. Меланич, Н. В. Недзвецкая // *Гастроэнтерология*. — 2015. — № 2 (56). — С. 33—37.

294. Ягода, А. В. Сердечно-сосудистые аспекты действия гепатотропных вирусов в условиях хронического инфицирования / А. В. Ягода, Т. В. Шнюкова // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2007. — № 2. — С. 27—33.

295. Якимова, В. Б. Дуплексное сканирование в оценке степени фиброзирования ткани печени при хроническом гепатите : автореферат диссертации ... кандидата мед. наук : 14.00.19 / Якимова Виталина Брониславовна. — Томск, 2006. — 28 с.

296. A perspective on cirrhotic cardiomyopathy / T. Timoh, M. A. Protano, G. Wagman [et al.] // *Transplantation Proceedings*. — 2011. — Vol. 43, № 5. — P. 1649—1653.

297. A sonographic Doppler study of the hepatic vein, portal vein and hepatic artery in liver cirrhosis: Correlation of hepatic hemodynamics with clinical Child Pugh score in Singapore / A. M. Afif, J. P-E. Chang, Y. Y. Wang [et al.] // *Ultrasound*. —

2017. — Vol. 25, № 4. — P. 213—221.

298. Abmad, A. Understanding the mechanism of hepatic fibrosis and potential therapeutic approaches / A. Abmad, R. Abmad // Saudi Journal of Gastroenterology. — 2012. — Vol. 18, № 3. — P. 155—167.

299. Activation of chemokine and inflammatory cytokine response in hepatitis C virus-infected hepatocytes depends on Toll-like receptor 3 sensing of hepatitis C virus double-stranded RNA intermediates / K. Li, N. L. Li, D. Wei [et al.] // Hepatology. — 2012. — Vol. 55, № 3. — P. 666—675.

300. Adebayo, D. Ascites and Hepatorenal Syndrome / D. Adebayo, S. F. Neong, F. Wong // Clin Liver Dis. — 2019. — Vol. 23, № 4. — P. 659—682.

301. Aggarwal, B. B. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey / B. B. Aggarwal, S. C. Gupta, J. H. Kim // Blood. — 2012. — Vol. 119, № 3. — P. 651—665.

302. Albillos, A. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance / A. Albillos, M. Lario, M. Alvarez-Mon // Journal of Hepatology. — 2014. — Vol. 61, № 6. — P. 1385—1396.

303. Allah, S. K. Pathogenesis of Portal Hypertension and Esophageal Varices / S. K. Allah, G. M. Galal, M. A. Nazir // Sohag Medical Journal. — 2018. — Vol. 22, № 3. — P. 343—347.

304. Alonso, J. Brain magnetic resonance in hepatic encephalopathy / J. Alonso, J. Cordoba, A. Rovira // Seminars in Ultrasound, CT and MRI. — 2014. — Vol. 35, № 2. — P. 136—152.

305. Altekin, R. Evaluation of subclinical left ventricular systolic dysfunction using two-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with non-alcoholic cirrhosis / R. Altekin, B. Caglar, M. Karakas, D. Ozel // Hellenic Journal of Cardiology. — 2014. — Vol. 55, № 5. — P. 402—410.

306. Alternatively activated dendritic cells regulate CD4⁺ T-cell polarization in vitro and in vivo / P. C. Cook, L. H. Jones, S. J. Jenkins [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2012. — Vol. 109, № 25. — P. 9977—9982.

307. Amelioration of hepatic fibrosis by NK cell activation / N. Muhanna, S.

Doron, J. Amer [et al.] // *Gut*. — 2010. — Vol. 60, № 1. — P. 90—98.

308. Ammonia produces pathological changes in human hepatic stellate cells and is a target for therapy of portal hypertension / R. Jalan, F. De Chiara, V. Balasubramaniyan [et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2016. — Vol. 64, № 4. — P. 823—833.

309. Amodio, P. Hepatic encephalopathy: Diagnosis and management / P. Amodio // *Liver International*. — 2018. — Vol. 38, № 6. — P. 966—975.

310. Amodio, P. Lights and Shadows in Hepatic Encephalopathy Diagnosis / P. Amodio, S. Montagnese // *Journal of Clinical Medicine*. — 2021. — Vol. 10, № 2. — P. 341. doi: 10.3390 / jcm10020341.

311. An update on cirrhotic cardiomyopathy / S. Moller, K. V. Danielsen, S. Wiese [et al.] // *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. — 2019. — Vol. 13, № 17. — P. 497—505.

312. Angiogenesis in chronic liver disease and its complications / S. Coulon, F. Heindryckx, A. Geerts [et al.] // *Liver International*. — 2011. — Vol. 31, № 2. — P. 146—162.

313. Arroyo, V. Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis / V. Arroyo, J. Fernandez // *Nature Reviews Nephrology*. — 2011. — Vol. 7, № 9. — P. 517—526.

314. Arterial stiffness is associated with incident albuminuria and decreased glomerular filtration rate in type 2 diabetic patients / R. Bouchi, T. Babazono, M. Mugishima [et al.] // *Diabetes Care*. — 2011. — Vol. 34, № 12. — P. 2570—2575.

315. Association of endothelial dysfunction with incident prediabetes, type 2 diabetes and related traits: the KORA F4 / FF4 study / M-T. Huemer, C. Huth, F. Scederecker [et al.] // *BMJ Open Diabetes Research and Care*. — 2020. — Vol. 8, № 1. — P. e001321. doi:10.1136 / bmjdrc-2020-001321.

316. Azhari, H. Role of Peripheral Inflammatory in Hepatic Encephalopathy / H. Azhari, M. G. Swain // *Clinical and Experimental Hepatology*. — 2018. — Vol. 8, № 3. — P. 281—285.

317. Barakat, M. Unusual hepatic-portal-systemic shunting demonstrated by

Doppler sonography in children with congenital hepatic vein ostial occlusion / M. Barakat // *Journal of Clinical Ultrasound*. — 2004. — Vol. 32, № 4. — P. 172—178.

318. Basu, P. P. Review article: the endocannabinoid system in liver disease, a potential therapeutic target / P. P. Basu, M. M. Aloysius, N. J. Shah, R. S. Brown // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. — 2014. — Vol. 39, № 8. — P. 790—801.

319. Bathla, G. MRI and CT appearances in metabolic encephalopathies due to systemic diseases in adults / G. Bathla, A. N. Hegde // *Clinical Radiology*. — 2013. — Vol. 68, № 6. — P. 545—554.

320. Benarroch, E. Neurovascular unit dysfunction / E. Benarroch // *Neurology*. — 2007. — Vol. 68, № 20. — P. 1730—1732.

321. Berzigotti, A. Ultrasound in portal hypertension—part 2 / A. Berzigotti, F. Piscaglia // *Ultraschall in der Medizin*. — 2012. — Vol. 33, № 1. — P. 8—32.

322. Berzigotti, A. Assessing portal hypertension in liver diseases / A. Berzigotti, S. Seijo, E. Reverter, J. Bosch // *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. — 2013. — Vol. 7, № 2. — P. 141—155.

323. Berzigotti, A. Diagnostic Methods for Cirrhosis and Portal Hypertension / A. Berzigotti, J. Bosch. — Springer, Cham, 2018. — pp. 139—147. ISBN 978-3-319-72627-4.

324. Beta-blocker therapy for cirrhotic cardiomyopathy: a randomized-controlled trial / O. M. Silvestre, A. Q. Farias, D. S. Ramos [et al.] // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2018. — Vol. 30, № 8. — P. 930—937.

325. Bismuth, M. Hepatic encephalopathy: from pathophysiology to therapeutic management / M. Bismuth, N. Funakoshi, J. F. Cadranel, P. Blanc // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2011. — Vol. 23, № 1. — P. 8—22.

326. Blood markers of endothelial dysfunction and their correlation to cerebrovascular reactivity in patients with chronic hepatitis C infection / M. Pavicic Ivelja, K. Dolic, L. Tandara [et al.] // *Peerj*. — 2021. — Vol. 14. — P. e10723. doi:10.7717/peerj.10723.

327. BNP as marker of heart dysfunction in patients with liver cirrhosis / J.

Padillo, P. Rioja, M. C. Munoz-Villanueva [et al.] // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2010. — Vol. 22, № 11. — P. 1331—1336.

328. Bosch, J. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension : how changes in the paradigm are leading to successful new treatments / J. Bosch, R. J. Grozsmann, V. H. Shah // *Journal of Hepatology*. — 2015. — Vol. 62. — P. 121—130.

329. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy / L. L. Gluud, G. Dam, I. Les [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2017. — Vol. 2, № 2. — P. e001939. doi: 10.1002 / 14651858.CD001939. pub 4.

330. Briet, M. Arterial stiffness and pulse pressure in CKD and ESRD / M. Briet, B. Pierre, S. Laurent, G. M. London // *Kidney International*. — 2012. — Vol. 82, № 4. — P. 388—400.

331. B-type natriuretic peptide and cirrhosis progression / L. Y. Shi, R. Jin, C. J. Lin [et al.] // *Genetics and Molecular Research*. — 2015. — Vol. 14, № 2. — P. 5188—5196.

332. Busk, T. M. Cardiac and renal effects of a transjugular intrahepatic portosystemic shunt in cirrhosis / T. M. Busk, F. Bendtsen, S. Moller // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2013. — Vol. 25, № 5. — P. 523—530.

333. Butterworth, R. F. Pathophysiology of brain dysfunction in hyperammonemic syndromes: the many faces of glutamine / R. F. Butterworth // *Molecular Genetics and Metabolism*. — 2014. — Vol. 113, № 1-2. — P. 113—117.

334. Butterworth, R. F. The liver-brain axis in liver failure: neuroinflammation and encephalopathy / R. F. Butterworth // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. — 2013. — Vol. 10, № 9. — P. 522—528.

335. Butterworth, R. F. Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis: Pathology and Pathophysiology / R. F. Butterworth // *Drugs*. — 2019. — Vol. 29. — P. 17—21.

336. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis / J. P. Cervoni, T. Thevenot, D. Weil [et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2012. — Vol. 56, № 6. — P. 1299—1304.

337. Cacciatori, A. Use of Transcranial Doppler for Monitoring Hepatic Encephalopathy / A. Cacciatori, J. Castelli, G. Grecco // *Journal of Neurology and Neurophysiology*. — 2015. — Vol. 6, № 2. — P. 283. doi: 10.4172 / 2155-9562.1000283.

338. Cacoub, P. Hepatitis C Virus Infection, a New Modifiable Cardiovascular Risk Factor / P. Cacoub // *Gastroenterology*. — 2019. — Vol. 156, № 4. — P. 862—864.

339. Canonic study investigators of the EASL-CLIF consortium. Characteristics, risk factors, and mortality of cirrhotic patients hospitalized for hepatic encephalopathy with and without acute-on-chronic liver failure (ACLF) / J. Cordoba, M. Ventura-Cots, M. Simon-Talero [et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2014. — Vol. 60, № 2. — P. 275—281.

340. Cardiac and proinflammatory markers predict prognosis in cirrhosis / S. Wiese, C. Mortencen, J. P. Cotze [et al.] // *Liver International*. — 2014. — Vol. 34, № 6. — P. 19—30.

341. Cardiac involvement of Hepatitis B and C Virus infection / M. S. Patwary, K. Haque, N. Shoaib [et al.] // *University Heart Journal*. — 2013. — Vol. 8, № 2. — P. 113—118.

342. Cardiovascular dysfunction in patients with liver cirrhosis / G. Fede, G. Privitera, T. Tomaselli [et al.] // *Annals of Gastroenterology*. — 2015. — Vol. 28, № 1. — P. 31—40.

343. Cardoso, I. L. C Reactive Protein and Cardiovascular Disease / I. L. Cardoso, A. T. Paulos // *International Archives of Cardiovascular Diseases*. — 2017. — Vol. 1, № 1. — P. e1710003. doi: 10.23937 / iacvd-2017 / 1710003.

344. Cerebral Hemodynamics and Cognitive Function in Cirrhotic Patients with Hepatic Encephalopathy / Y. Zhou, Q. Dong, R. Zhang [et al.] // *Gastroenterology Research and Practice*. — 2016. — Vol. 2016. — P. e8485032. doi: 10.1155 / 2016 / 8485032.

345. Cerebral haemodynamics in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy / R. U. Macias-Rodriguez, A. Duarte-Rojo, C. Cantu-Brito [et al.] // *Liver International*.

— 2015. — Vol. 35, № 2. — P. 344—352.

346. Cerebral Hemodynamics Influence on the Current and Prediction of Hepatic encephalopathy / B. Fishman, V. Veber, V. Kulikov [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases and Therapy*. — 2018. — Vol. 3, № 1. — P. 18—23.

347. Chang, K. M. Regulatory T cells in hepatitis C virus infection / K. M. Chang // *Hepatology Research*. — 2007. — Vol. 37, Suppl.3. — P. 327—330.

348. Changes in Cerebral Hemodynamics in Patients With Cirrhosis After Liver Transplantation / R. U. Macias-Rodriguez, A. Ruiz-Margáin, C. Cantu-Brito [et al.] // *Liver Transplantation*. — 2018. — Vol 24, № 12. — P. 1673—1679.

349. Chavarria, L. Magnetic resonance of the brain in chronic and acute liver failure / L. Chavarria, J. Cordoba // *Metabolic Brain Disease*. — 2014. — Vol. 29, № 4. — P. 937—944.

350. Chayanupatkul, M. Cirrhotic cardiomyopathy : review of pathophysiology and treatment / M. Chayanupatkul, S. Liangpunsakul // *Hepatology International*. — 2014. — Vol. 8, № 3 — P. 308—315.

351. Chen, T. A. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis / T. A. Chen, T. Y. Csao, T. A. Chen // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 44, № 5. — P. 619—625.

352. Chronic HCV infection and inflammation: clinical impact on hepatic and extra-hepatic manifestations / R. Zampino, A. Marrone, L. Restivo [et al.] // *World Journal of Hepatology*. — 2013. — Vol. 5, № 10. — P. 528—540.

353. Ciecko-Michalka, I. Pathogenesis of hepatic encephalopathy / I. Ciecko-Michalka, M. Szczepanek, A. Slowik, T. Mach // *Gastroenterology Research and Practice*. — 2012. — Vol. 2012. - P. e642108. doi: 10.1155 / 2012 / 642108.

354. Circulating biomarkers and their possible role in pathogenesis of chronic hepatitis B and C viral infections / S. Khan, A. Bhargava, N. Pathak [et al.] // *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. — 2011. — Vol. 26, № 2. — P. 161—168.

355. Cirrhotic cardiomyopathy / E. M. Zardi, A. Abbate, D. M. Zardi, A. Dobrina, D. Margiotta, B. W. Van Tassel, A. Afeltra, A. J. Sanyal // *Journal of the American*

College of Cardiology. — 2010. — Vol. 56, № 7. — P. 539—549.

356. Cirrhotic cardiomyopathy in the pre- and post-liver transplantation phase / E. M. Zardi, D. M. Zardi, D. Chin [et al.] // *Journal of Cardiology*. — 2016. — Vol. 67, № 2. — P. 125—130.

357. Cirrhotic cardiomyopathy: a cardiologist's perspective / N. Gassanov, E. Caglayan, N. Semmo [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. — 2014. — Vol. 20, № 42. — P. 15492—15498.

358. Cirrhotic Cardiomyopathy — a significant complication of Chronic Liver Disease Patients / S. Mahant, N. Chandel, Upasana [et al.] // *Journal of Dental and Medical Sciences*. — 2014. — Vol. 13, № 7. — P. 35—38.

359. Cirrhotic cardiomyopathy C: redefining cirrhotic cardiomyopathy for the modern era / M. Izzy, L. B. Van Wagner, G. Lin [et al.] // *Hepatology*. — 2020. — Vol. 71, № 1. — P. 334—345.

360. Clinical findings of HCV chronic infection in undocumented immigrants and low-income refugees in three areas of southern Italy / E. Sagnelli, L. Alessio, C. Sagnelli [et al.] // *Annals of Hepatology*. — 2018. — Vol. 17, № 1. — P. 47—53.

361. Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis / P. Angeli, M. Bernardi, C. Villanueva [et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2018. — Vol. 69, № 2. — P. 406—460. doi: 10.1016 / j.jhep.2018.03.024.

362. Clinical significance of patent paraumbilical vein in patients with liver cirrhosis / D. Gupta, Y. K. Chawla, R. K. Dhiman, S. Suri, J. B. Dilawari // *Digestive Diseases and Sciences*. — 2000. — Vol. 45, № 9. — P. 1861—1864.

363. Coltart, I. Inflammation and hepatic encephalopathy / I. Coltart, T. H. Tranah, D. L. Shawcross // *Archives of Biochemistry and Biophysics*. — 2013. — Vol. 536, № 2. — P. 189—196.

364. Content of Some Endothelium-Dependent Vasoactive Substances in the Blood of Patients, Depending on the Liver Cirrhosis Severity and the Organism's Redox System State / M. Abrahamovych, O. Abrahamovych, O. Fayura [et al.] // *Lviv clinical bulletin*. — 2019. — Vol. 28, № 4. — P. 19—27.

365. Continuous Cerebral Blood Flow Autoregulation Monitoring in Patients Undergoing Liver Transplantation / Y. Zheng, A. J. Villamayor, W. Merritt [et al.] // *Neurocritical Care*. — 2012. — Vol. 17, № 1. — P. 77—84.

366. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) for the characterization of focal liver lesions in clinical practice (DEGUM Multicenter Trial): CEUS vs. MRI — a prospective comparison in 269 patients / K. Seitz, T. Bernatik, D. Strobel [et al.] // *Ultraschall Medicine*. — 2010. — Vol. 31, № 5. — P. 492—499.

367. Correlation of Small Dense Low Density Lipoprotein, Tumour Necrosis Factor - alpha with Liver Enzymes in Chronic Hepatitis B Patients / I. O. Adediji, A. S. Olurem, A. A. Adelakun [et al.] // *International Journal of Tropical Disease and Health*. — 2019. — Vol. 37, № 4. — P. 1—8.

368. Criteria for diagnosing benign portal vein thrombosis in the assessment of patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma for liver transplantation / F. Piscaglia, A. Gianstefani, M. Ravaioli, R. Golfieri, A. Cappelli, E. Giampalma [et al.] // *Liver Transplantation*. — 2010. — Vol. 16, N 5. — P. 658—667.

369. Cuspidi, C. Non-dipper treated hypertensive patients do not have increased cardiac structural alterations / C. Cuspidi, I. Michev, I. Meani // *Journal of Cardiovascular Ultrasound*. — 2003. — Vol. 1, № 1. — P. 1—12.

370. Cytokine-chemokine and apoptotic signatures in patients with hepatitis C / M. G. Neuman, J. P. Benhamou, P. Marcellin [et al.] // *Translational Research*. — 2007. — Vol. 149, № 3. — P. 126—136.

371. Darmadi. Endothelin-1 level as a predictor of hepatopulmonary syndrome in liver cirrhosis / Darmadi, R. H. Ruslie // *Medicinski Glasnik*. — 2020. — Vol. 17, № 2. — P. 389—394.

372. Davenport, A. P. Endothelin / A. P. Davenport // *Pharmacological Reviews*. — 2016. — Vol. 68, № 2. — P. 357—418.

373. Deardorff, R. Cytokines and metalloproteinases as potential biomarkers in chronic heart failure / R. Deardorff, F. G. Spinale // *Biomarkers Medicine*. — 2009. — Vol. 3, № 5. — P. 513—523.

374. Dendritic cell inhibition is connected to exhaustion of CD8+ T cell

polyfunctionality during chronic hepatitis C virus infection / G. Rodrigue-Gervais, H. Rigsby, L. Jouan [et al.] // *Journal of Immunology*. — 2010. — Vol. 184, № 6. — P. 3134—3144.

375. Denk, H. What expected from the pathologist in the diagnosis of viral hepatitis? / H. Denk // *Virchows Archiv*. — 2011. — Vol. 458, № 4. — P. 377—392.

376. Detecting minimal hepatic encephalopathy in an endemic country for hepatitis B: The role of psychometrics and serum IL-6 / Chia-Fen Tsai, Chi-Jen Chu, Yi-Hsiang Huang [et al.] // *PLoS ONE*. — 2015. — Vol. 10, № 6. — P. 1—11.

377. Diastolic dysfunction in liver cirrhosis: prognostic predictor in liver transplantation? / F. Carvalheiro, C. Rodrigues, T. Adrego [et al.] // *Transplantation Proceeding*. — 2016. — Vol. 48, N 1. — P. 128—131.

378. Didenko, V. I. Correlation of immunological and biochemical indicators in patients with chronic diffuse liver diseases depending on the etiological factors of steatosis and liver fibrosis / V. I. Didenko, I. A. Klenina, O. M. Tatarchuk, O. P. Petishko // *Gastroenterologia*. — 2019. — Vol. 53, № 2. — P. 115—122.

379. Dirchwolf, M. Role of systemic inflammation in cirrhosis: From pathogenesis to prognosis / M. Dirchwolf, A. E. Ruf // *World Journal of Hepatology*. — 2015. — Vol. 7, № 16. — P. 1974—1981.

380. Dooley, J. *Diseases of the Liver and Biliary System* / J. Dooley, A. S. F. Lok, G. Garcia-Tsao, M. Pinzani. — London, UK: Wiley-Blackwell, 2018. — 832 p. ISBN-13(EAN) 978-1-119237-4-9.

381. Doppler hemodynamic study in portal hypertension and hepatic encephalopathy / M. Perisic, T. Ilic-Mostic, M. Stojkovic [et al.] // *Journal of Hepatogastroenterology*. — 2005. — Vol. 52, № 61. — P. 156—160.

382. Eipel, C. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited / C. Eipel, K. Abshagen, B. Vollmar // *World Journal of Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 16, № 48. — P. 6046—6057.

383. Electroencephalography in patients with cirrhosis / P. Marchetti, C. D'Avanzo, R. Orsato [et al.] // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 141, № 5. — P. 1680—1689.

384. El-Emshaty, H. M. Tumor Necrosis Factor- α , Lactate Dehydrogenase and Gamma Glutamyl Transferase as Independent Predictors for Monitoring HCV-Chronic Liver Disease / H. M. El-Emshaty, M. E. A. Atty, Y. M. Elgazar, T. A. Ibrahim // *Biomedical Journal of Scientific and Technical Research*. — 2019. — Vol. 17, № 3. — P. 12832—12837.
385. Elevated cardiac troponin T in cirrhotic patients with emergency care admissions: associations with mortality / M. Elnegouly, K. Umgelter, W. Safi [et al.] // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2018. — Vol. 33, №2. — P. 518—523.
386. Elsing, C. Serum levels of soluble Fas, nitric oxide and cytokines in acute decompensated cirrhotic patients / C. Elsing, S. Harenberg, W. Stremmel, T. Herrmann // *World Journal of Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 13, № 3. — P. 421—425.
387. Elwir, S. Hepatic encephalopathy: an update on the pathophysiology and therapeutic options / S. Elwir, R. S. Rahimi // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. — 2017. — Vol. 5. — P. 142—151.
388. Esler, M. High blood pressure management: potential benefits of 11 agents / M. Esler // *Journal of Hypertension*. — 1998. — Vol. 16, Suppl. 3. — P. 19—24.
389. Estimation of B-type natriuretic peptide values from N-terminal proBNP levels / Y. Nabeshima, Y. Sakanishi, K. Otani [et al.] // *Journal of UOEH*. — 2020. — Vol. 42, № 1. — P. 1—12.
390. Estimation role of interleukin 6 as a predictor of hepatic encephalopathy in critically ill cirrhotic patients / M. Maher, T. Yossef, H. Dapwesh [et al.] // *Life Sciences Journal*. — 2013. — Vol. 10, № 12. — P. 987—991.
391. Evaluation of cerebral hemodynamics in cirrhotic patients by transcranial Doppler ultrasonography and its relation of hepatic encephalopathy / M. N. Raafat, K. Shaban, M. A. Zaki [et al.] // *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare*. — 2016. — Vol. 6, № 8. — P. 65—73.
392. Evaluation of cerebrovascular reactivity in chronic hepatitis C patients using transcranial color Doppler / M. Pavicic Ivelja, I. Ivic, K. Dolic [et al.] // *PLoS One*. — 2019. — Vol. 14. — P. e0218206. doi: 10.1371 / journal.pone.0218206.
393. Evaluation of flow and structure abnormalities of splanchnic system veins in

cirrhotic patients without portal hypertension / E. Alper, Z. Buyrac, B. Baydar [et al.] // *Minerva Gastroenterology and Dietology*. — 2011. — Vol. 57, № 2. — P. 123—127.

394. Evaluation of intracranial pressure from transcranial Doppler studies in cerebral disease / J. Klingelhöfer, B. Conrad, R. Benecke, D. Sander, E. Markakis // *Journal of Neurology*. — 1988. — Vol. 235, № 3. — P. 159—162.

395. Evaluation of nitrite / nitrate levels in relation to oxidative stress parameters in liver cirrhosis / Y. Ergun, B. Kurutas, B. Ozdil [et al.] // *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 35, № 4. — P. 303—308.

396. Evaluation of regional hepatic perfusion (RHP) by contrast-enhanced ultrasound in patients with cirrhosis / A. Berzigotti, C. Nicolau, P. Bellot [et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2011. — Vol. 55, № 2. — P. 307—314.

397. Evaluation of serum levels of IL-6, TNF- α , IL-10, IL-2 and IL-4 in patients with chronic hepatitis / A. Mourtzikou, M. Alepaki, M. Stamouli [et al.] // *Immunologia*. — 2014. — Vol. 33, № 2. — P. 41—50.

398. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity / L. M. Van Bortel, S. Laurent, P. Boutouyrie [et al.] // *Journal of Hypertension*. — 2012. — Vol. 30, №3. — P. 445—448.

399. Fernandez, M. Molecular pathophysiology of portal hypertension / M. Fernandez // *Journal of Hepatology*. — 2015. — Vol. 61, № 4 — P. 1406—1415.

400. Fernandez, M. Pathogenesis of Portal hypertension: Extrahepatic Mechanisms / M. Fernandez // *Current Hepatology Reports*. — 2016. — Vol. 15. — P. 199—207.

401. Franchis, Roberto. Portal hypertension / Roberto de Franchis. — UK: Wiley-Blackwell, 2010. — 256 p. - ISBN-13(EAN) 978-1-444-33449-4.

402. Frederick, R. T. Current concepts in the pathophysiology and management of hepatic encephalopathy / R. T. Frederick // *Gastroenterology and Hepatology*. — 2011. — Vol.7, № 4. — P. 222—233.

403. Friedman, S. L. Liver fibrosis in 2012: Convergent pathways that cause hepatic fibrosis in NASH / S. L. Friedman // *Nature Reviews Gastroenterology and*

Hepatology. — 2013. — Vol. 10, № 2. — P. 71—72.

404. Fujiyoshi, M. Molecular mechanisms of liver regeneration and protection for treatment of liver dysfunction and diseases / M. Fujiyoshi, M. Ozaki // Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences. — 2011. — Vol. 18, № 1. — P. 13—22.

405. Ganau, A. Patients of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension / A. Ganau, R. B. Deveveux, M. J. Roman // Journal of the American College of Cardiology. — 1992. — Vol. 19, № 7. — P. 1550—1558.

406. Gao, B. Hepatoprotective and anti-inflammatory cytokines in alcoholic liver disease / B. Gao // Journal of Gastroenterology and Hepatology. — 2012. — Vol. 27. — P. 89—93.

407. Garcia-Pagan, J. C. Functional aspects on the pathophysiology of portal hypertension in cirrhosis / J. C. Garcia-Pagan, J. Gracia-Sancho, J. Bosch // Journal of Hepatology. — 2012. — Vol. 57, № 2. — P. 458—461.

408. Giannitrapani, L. Genetic association of interleukin-6 polymorphism (-174 G / C) with chronic liver diseases and hepatocellular carcinoma / L. Giannitrapani, M. Soresi, D. Balasus // World Journal of Gastroenterology. — 2013. — Vol. 19, № 16. — P. 2449—2455.

409. Gines, P. More Than Meets the Eye in Using Interleukin 6 as a Marker of Inflammation and Prognosis Factor for Patients With Cirrhosis / P. Gines, S. Sarin // Clinical Gastroenterology and Hepatology. — 2018. — Vol. 16, № 5. — P. 630—632.

410. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modeling study / S. Blach, S. Zeuzem, M. Manns [et al.] // Lancet. Gastroenterology. Hepatology. — 2017. — Vol. 2, № 3. — P. 161—176.

411. González-Regueiro, J. A. Pathophysiology of hepatic encephalopathy and future treatment options / J. A. González-Regueiro, M. F. Higuera-de la Tijera, R. Moreno-Alcántar, A. Torre // Revista de Gastroenterología de Mexico. — 2019. — Vol. 84, № 2. — P. 195—203.

412. Goral, V. The relation between pathogenesis of liver cirrhosis, hepatic encephalopathy and serum cytokine levels: what is the role of tumor necrosis factor α ? / V. Goral, Y. Atayan, A. Kaplan // Hepatogastroenterology. — 2011. — Vol. 58, № 107-

108. — P. 943—948.

413. Grabowski, J. Hepatitis delta: immunopathogenesis and clinical challenges / J. Grabowski, H. Wedemeyer // *Digestive Diseases and Sciences*. — 2010. — Vol. 28, № 1. — P. 133—138.

414. Gracia-Sancho, J. Mechanisms of Portal Hypertension: Bench to Bedside / J. Gracia-Sancho, W. Laleman // *Clinical Liver Disease*. — 2016. — Vol. 8, № 6.— P. 160—166.

415. Grancea-Iancu, M. Cirrhotic cardiomyopathy / M. Grancea-Iancu // *Journal of Medicine and Life*. — 2014. — Vol. 7, № 3. — P. 53—55.

416. Grilo-Bensusan, I. Hepatopulmonary syndrome: What we know and what we would like to know / I. Grilo-Bensusan, J. M. Pascasio-Acevedo // *World Journal of Gastroenterology*. — 2016. — Vol. 22, № 25. — P. 5728—5741.

417. Groszmann, R. J. Portal hypertension: from bedside to bench / R. J. Groszmann, J. G. Abraldes // *Journal of Clinical Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 39, № 2. — P. 125—130.

418. Hadjihambi, A. Hepatic encephalopathy: a critical current review / A. Hadjihambi, N. Arias, M. Sheikh, R. Jalan // *Hepatology International*. — 2018. — Vol. 12. — P. 135—147.

419. Hammerich, L. Interleukins in chronic liver disease: lessons learned from experimental mouse model / L. Hammerich, F. Tacke // *Clinical and Experimental Gastroenterology*. — 2014. — Vol. 7. — P. 297—306.

420. Handa, P. Chemokines: potent mediators of hepatic inflammation and fibrosis in chronic liver diseases / P. Handa, K. V. Kowdley // *Annals of Hepatology*. — 2014. — Vol. 13, № 1. — P. 152—154.

421. Hassan, E. A. Minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis: Magnetic resonance spectroscopic brain findings versus neuropsychological changes / E. A. Hassan, A. S. Abd EL-Rehim, G. S. Seifeldein, G. Shehata // *Arab Journal of Gastroenterology*. — 2014. — Vol. 15, № 3—4. — P. 108—113.

422. Hatle, L. Doppler ultrasound in cardiology. Physical principles and clinical applications / L. Hatle, B. Angelsen. — Philadelphia, 1985. — 331 p. ISBN: 0-8121-

0936-8.

423. Haussinger, D. Interaction of oxidative stress, astrocyte swelling and cerebral ammonia toxicity / D. Haussinger, B. Gorg // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. — 2010. — Vol. 13, № 1. — P. 87—92.

424. Haussinger, D. Hepatic encephalopathy / D. Haussinger // *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. — 2010. — Vol. 73, № 4. — P. 457—464.

425. HCV Extrahepatic Manifestations / L. Kuna, J. Jakab, R. Smolic [et al.] // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. — 2019. — Vol. 7, № 2. — P. 172—182.

426. Henry, W. L. Report of American society of echocardiography committee on nomenclature and standarts in two — dimensional echocardiography / W. L. Henry, A. De Maria, R. Gramiak, D. J. Sahn // *Circulation*. — 1980. — Vol. 62, № 2. — P. 212—246.

427. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European association of the study of the liver and the American association for the study of liver diseases / H. Vilstrup, P. Amodio, J. S. Bajaj [et al.] // *Journal of Hepatology*. —2014.— Vol. 61, №3.— P. 642—659. doi: 10.1016 / j.jhep.2014.05.042.

428. Hepatic endothelial dysfunction and abnormal angiogenesis: new targets in the treatment of portal hypertension / J. Bosch, J. C. Abraldes, M. Fernandez [et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2010. — Vol. 53, № 3. — P. 558—567.

429. Hepatic vein arrival time as assessed by contrast-enhanced ultrasonography is useful for the assessment of portal hypertension in compensated cirrhosis / M. Y. Kim, K. T. Suk, S. K. Baik [et al.] // *Hepatology*. —2012. — Vol. 56, № 3.— P. 1053—1062.

430. Hepatitis C virus-associated neurocognitive and neuropsychiatric disorders: Advances in 2015 / S. Monaco, S. Mariotto, S. Ferrari [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. — 2015. — Vol. 21, № 42. — P. 11974—11983.

431. Hepato-cardiac disorders / T. Horvatits, A. Drolz, K. Rutter [et al.] // *World Journal of Hepatology*. — 2014. — Vol. 6, № 1. — P. 41—54.

432. Hepatopulmonary Syndrome and Liver Transplantation: A Recent Review of

the Literature / C. Cosarderelioglu, A. M. Cosar, M. Gurakar [et al.] // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. — 2016. — Vol. 4, № 1. — P. 47—53.

433. Herrera, J. *Portal Hypertension, An Issue of Clinics in Liver Disease* / J. Herrera. — USA: Elsevier Science, 2014. — 254 p. ISBN-13(EAN) 978-0-323-29711-0.

434. High brain-natriuretic peptide level predicts cirrhotic cardiomyopathy in liver transplant patients / F. H. Saner, T. Neumann, A. Canbay [et al.] // *Transplant International*. — 2011. — Vol. 24, № 5. — P. 425—432.

435. High levels of serum interleukin-6 increase mortality of hepatitis B virus-associated acute-on-chronic liver failure / C. Zhou, N. Zhang, T. T. He [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. — 2020. — Vol. 26, № 30. — P. 4479—4488.

436. Hu, L. S. Current concepts on the role of nitric oxide in portal hypertension / L. S. Hu, J. George, J. H. Wang // *World Journal of Gastroenterology*. — 2013. — Vol. 19, № 11. — P. 1707—1717.

437. Hye, L. H. Oxidative stress and antioxidants in hepatic pathogenesis / L. H. Hye, J. S. Hye, M. A. Feitelson, D. Y. Yu // *World Journal of Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 16, № 48. — P. 6035—6043.

438. Ignee, A. Doppler imaging of hepatic vessels – review / A. Ignee, M. Gebel, W. F. Caspary, C. F. Dietrich // *Journal of Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 40, № 1. — P. 21—32.

439. IL-37 suppresses the sustained hepatic IFN- γ / TNF- α production and T cell-dependent liver injury / X. X. Feng, G. Chi, H. Wang [et al.] // *International Immunopharmacology*. — 2019. — Vol. 69. — P. 184—193.

440. Immunity, inflammation, and oxidative stress in heart failure: emerging molecular targets / K. F. Ayoub, N. V. K. Pothineni, J. Rutland [et al.] // *Cardiovascular Drugs and Therapy*. — 2017. — Vol. 31, № 5—6. — P. 593—608.

441. Immunopathogenesis of chronic hepatitis B / I. P. Balmasova, N. D. Yushchuk, O. A. Mynbaev [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. — 2014. — Vol. 20, № 39. — P. 14156—14171.

442. Incidence and Bedside Predictors of the First Episode of Overt Hepatic

Encephalopathy in Patients With Cirrhosis / E. B. Tapper, L. Zhao, S. Nikirk [et al.] // The American Journal of Gastroenterology. — 2020. — Vol. 115, № 12. — P. 2017—2025.

443. Increased Proinflammatory Cytokine Production by Chronic Hepatitis B Patients with Mutant Hepatitis B Virus: Plausible Mechanisms Underlying Severe Liver Diseases in These Patients / R. Raihan, S. M. F. Akbar, M. A. Mahtab [et al.] // Viral Immunology. — 2020. — Vol. 33, № 7. — P. 530—534.

444. Infection and systemic inflammation, not ammonia, are associated with Grade 3/4 hepatic encephalopathy, but not mortality in cirrhosis / D. L. Shawcross, Y. Sharifi, J. B. Canavan [et al.] // Journal of Hepatology. — 2011. — Vol. 54, № 4. — P. 640—649.

445. Inflammation and atherosclerosis – revisited / S. Pant, A. Deshmukh, G. Gurumuthy [et al.] // Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics. — 2014. — Vol. 19, № 2. — P. 170—178.

446. Inflammatory and cardiovascular diseases biomarkers in chronic hepatitis C virus infection: A review / A. Babiker, M. Hassan, S. Muhammed [et al.] // Clinical Cardiology. — 2020. — Vol. 43, № 3. — P. 222—234.

447. Inflammatory patterns in patients with chronic hepatitis C / Daniela Adriana Ion, Michaela Radulescu, Victoria Arama [et al.] // BMC Infectious Diseases. — 2013. — Vol. 13 (suppl. 1). — P. 32. doi:10.1186 / 1471-2334-13-S1-O32.

448. Inhibition of nitric oxide synthase in hyperdynamic circulation of rats with early or late cirrhosis secondary to common bile duct ligation / Y. Kato, Y. Katsuta, X. Zhang [et al.] // Journal of Nippon Medical School. — 2011. — Vol. 78, № 3. — P. 146—155.

449. Inhibition of TNF α in Patients with Concomitant HCV Infection; Molecular Insights and Safety / A. Pырpasopoulou, S. Douma, E. Gavriilaki [et al.] // Journal of Clinical and Cellular Immunology. — 2011. — Vol. 1. — P. 1—4. doi: 10.4172 / 2155-9899.S1-004.

450. Intrahepatic transit time predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: quantitative assessment with contrast-enhanced ultrasonography / N. Li, H.

Ding, P. Fan [et al.] // *Ultrasound in Medicine and Biology*. — 2010. — Vol. 36, № 7. — P. 1066—1075.

451. Iwakiri, Y. Endothelial dysfunction in the regulation of cirrhosis and portal hypertension / Y. Iwakiri // *Liver International*. — 2012. — Vol. 32, № 2. — P. 199—213.

452. Iwakiri, Y. Pathophysiology of Portal Hypertension / Y. Iwakiri, R. J. Groszmann. — In: de R. Franchis, A. Dell’Era (eds) *Variceal Hemorrhage*. Springer, New York, NY, 2014. — P. 3—14. — ISBN: 978-1-4939-0001-5.

453. Iwakiri, Y. Nitric oxide in liver fibrosis: The role of inducible nitric oxide synthase / Y. Iwakiri // *Clinical and Molecular Hepatology*. — 2015. — Vol. 21, № 4. — P. 319—325.

454. Iwakiri, Y. Vascular pathobiology in chronic liver disease and cirrhosis – Current status and future directions / Y. Iwakiri, V. Shan, D. C. Rockey // *Journal of Hepatology*. — 2014. — Vol. 61, № 4. — P. 912—924.

455. Iwakiri, Y. Nitric oxide in liver diseases / Y. Iwakiri, M. Y. Kim // *Trends in Pharmacological Sciences*. — 2015. — Vol. 36, № 8. — P. 524—536.

456. Jampana, S. C. Pathogenesis of alcoholic hepatitis: Role of inflammatory signaling and oxidative stress / S. C. Jampana, R. Khan // *World Journal of Hepatology*. — 2011. — Vol. 3, № 5. — P. 114—117.

457. Jayakumar, A. R. Hyperammonemia in Hepatic Encephalopathy / A. R. Jayakumar, M. D. Norenberg // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. — 2018. — Vol. 8, № 3. — P. 272—280.

458. Joseph, T. Doppler assessment of hepatic venous waves for predicting large varices in cirrhotic patients / T. Joseph, M. Madhavan, K. Devadas, V. K. Ramakrishnannair // *Saudi Journal of Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 17, № 1. — P. 36—39.

459. Kazankov, K. Resting myocardial dysfunction in cirrhosis quantified by tissue Doppler imaging / K. Kazankov, P. Holland-Fischer, N. H. Andersen // *Liver International*. — 2011. — Vol. 31, № 4. — P. 534—540.

460. Khan, A. A. Doppler Waveform Abnormalities of Hepatic Veins with

Histological Changes in Chronic Hepatitis-C Infection / A. A. Khan, H. Nasir, M. H. Afzaal, S. Amin // *Journal of Rawalpindi Medical College*. — 2016. — Vol. 20, № 3. — P. 171—174.

461. Khungar, V. Hepatic encephalopathy / V. Khungar, F. Poordad // *Clinics in Liver Disease*. — 2012. — Vol. 16, № 2. — P. 301—320.

462. Kim, M. Y. Invasive and non-invasive diagnosis of cirrhosis and portal hypertension / M. Y. Kim, W. K. Jeong, S. K. Baik // *World Journal of Gastroenterology*. — 2014. — Vol. 20, № 15. — P. 4300—4315.

463. Koren, M. J. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension / M. J. Koren // *Annals of Internal Medicine*. — 1991. — Vol. 114. — P. 345—351.

464. Krag, A. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites / A. Krag, F. Bendtsen, J. Henriksen, S. Moller // *Gut*. — 2010. — Vol. 59, № 1. — P. 105—110.

465. Laleman, W. Embolization of large spontaneous portosystemic shunts for refractory hepatic encephalopathy : a multicentre study and efficacy / W. Laleman // *Journal of Hepatology*. — 2013. — Vol. 57, № 6. — P. 2448—2457.

466. Laleman, W. Role of vasoactive substances and cellular effectors in the pathophysiology of cirrhotic portal hypertension: the past, the present and the future - Georges Brohee Lecture / W. Laleman // *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. — 2009. — Vol. 72, № 1. — P. 9—16.

467. Lange, C. M. Immunodysfunction in Acute-on-Chronic Liver Failure / C. M. Lange, R. Moreau // *Visceral Medicine*. — 2018. — Vol. 34, № 4. — P. 276—282.

468. Lauridsen, M. M. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal / covert hepatic encephalopathy / M. M. Lauridsen, M. Thiele, N. Kimer, H. Vilstrup // *Metabolic Brain Disease*. — 2013. — Vol. 28, № 2. — P. 231—234.

469. Lauridsen, M. M. Critical flisker frequency and continuous reaction times for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. A comparative study of 154 patients with liver disease / M. M. Lauridsen, P. Jepsen, H. Vilstrup // *Metabolic Brain*

Disease. — 2011. — Vol. 26, № 2. — P. 135—139.

470. Left Ventricular Diastolic Dysfunction is Associated with Renal Dysfunction, Poor Survival and Low Health Related Quality of Life in Cirrhosis / M. Premkumar, D. Devurgowda, T. Vyas [et al.] // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. — 2019. — Vol. 9, № 3. — P. 324—333.

471. Lemberg, A. Hepatic encephalopathy, ammonia, glutamate, glutamine and oxidative stress / A. Lemberg, M. A. Fernandez // *Annals of Hepatology*. — 2009. — Vol. 8, № 2. — P. 95—102.

472. Li, H. Hepatitis C: From inflammatory pathogenesis to anti-inflammatory / hepatoprotective therapy / H. Li, M. H. Huang, J. D. Jiang, Z. G. Peng // *World Journal of Gastroenterology*. — 2018. — Vol. 24, № 47. — P. 5297—5311.

473. Liu, H. Nuclear factor-kappa B inhibition improves myocardial contractility in rats with cirrhotic cardiomyopathy / H. Liu, S. S. Lee // *Liver International*. — 2008. — Vol. 28, № 5. — P. 640—648.

474. Liu, H. Cirrhotic cardiomyopathy: implications for liver transplantation / H. Liu, S. Jayakumar, M. Traboulsi, S. S. Lee // *Liver Transplantation*. — 2017. — Vol. 23, № 6. — P. 826—835.

475. Liver cirrhosis and left ventricle diastolic dysfunction: Systematic review / I. Stundiene, J. Sarnelyte, A. Norkute [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. — 2019. — Vol. 25, № 32. — P. 4779—4795.

476. Lockwood, A. H. Hepatic encephalopathy. In: *Neurology and General Medicine* / A. H. Lockwood. - Ed. by M. J. Aminoff. Ch. 14. Philadelphia, 2008. — P. 265—279. – ISBN: 9780128193075.

477. Luo, M. Relationship between interleukin-6 and ammonia in patients with minimal hepatic encephalopathy due to liver cirrhosis / M. Luo, L. Li, E. N. Yang, W. K. Cao // *Hepatology Research*. — 2012. — Vol. 42, № 12. — P. 1202—1210. doi: 10.1111 / j.1872-034X.2012.01047.x

478. Lymphotropic HCV strain can infect human primary naive CD4+cells and affect their proliferation and IFN- γ secretion activity / Y. Kondo, Y. Ueno, E. Kakazu [et al.] // *Journal of Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 46, № 2. — P. 232—241.

479. Majeed, H. J. Evaluation of Serum Nitric Oxide Levels and Some Biochemical Parameters in Patients with Liver Cirrhosis / H. J. Majeed, P. A. Ismail, L. M. Hassan // *American Journal of Biomedical Science and Research*. — 2020. — Vol. 8, №1. — P. 18—22.

480. Marcadores inflamatorios, funcao endotelial e riscos cardiovasculares / B. C. Teixeira, A. L. Lopes, R. C. O. Macedo [et al.] // *Journal Vascular Brasileiro*. — 2014. — Vol. 13. — P. 108—115.

481. Markers of endothelial dysfunction and cerebral blood flow in older adults / B. Sabayan, R. G. Westendorp, J. van der Grond [et al.] // *Neurobiology of Aging*. — 2014. — Vol. 35, № 2. — P. 373—377.

482. Markers of inflammation and fibrosis in alcoholic hepatitis and viral hepatitis C / M. G. Neuman, H. Schmilovitz-Weiss, N. Hilzenrat [et al.] // *International Journal of Hepatology*. — 2012. — Vol. 2012. — P. e231210. doi: 10.1155 / 2012 / 231210.

483. Martell, M. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension / M. Martell, M. Coll, N. Ezkurdia // *World Journal of Hepatology*. — 2010. — Vol. 2, № 6. — P. 208—220.

484. McPhail, M. J. The role of magnetic resonance imaging and spectroscopy in hepatic encephalopathy / M. J. McPhail, S. D. Taylor-Robinson // *Metabolic Brain Disease*. — 2010. — Vol. 25, № 1. — P. 65—72.

485. Measurement of Exhaled Nitric Oxide in Cirrhotic Patients with Esophageal and Gastric Varices / X. Huang, S. Thansamay, K. Yang, T. Luo, S. Chen // *BioMed Research International*. — 2019. — Vol. 2019. — P. e9673162. doi: 10.1155 / 2019 / 9673162.

486. Microglia activation in hepatic encephalopathy in rats and humans / I. Zemtcova, B. Gorg, V. Keitel [et al.] // *Hepatology*. — 2011. — Vol. 54, № 1. — P. 204—215.

487. Mindikoglu, A. L. New Developments in Hepatorenal Syndrome / A. L. Mindikoglu // *Clinical of Gastroenterology and Hepatology*. — 2018. — Vol. 16, № 2.

— P. 162—177.

488. Minimal hepatic encephalopathy in children with liver cirrhosis: diffusion-weighted MR imaging and proton MR spectroscopy of the brain / A. A. Razek, A. Abdalla, A. Ezzat [et al.] // *Neuroradiology*. — 2014. — Vol. 56, № 10. — P. 885—891.

489. Minimal Hepatic Encephalopathy is Associated with Increased Cerebral Vascular Resistance. A Transcranial Doppler Ultrasound Study / F. R. Ponziani, B. Funaro, A. Lupascu [et al.] // *Scientific Reports*. — 2019. — Vol. 9, № 1. — P. 15373. doi: 10.1038 / s41598-019-51867-6.

490. Missiri, A. M. The Relationship between Tumor Necrosis factor Alpha and Left Ventricular Diastolic Function / A. M. Missiri, A. S. Alzurfi, V. W. Keddeas // *Journal of Cardiovascular Echography*. — 2020. — Vol. 30, № 2. — P. 62—67.

491. Mittal, P. Association between Portal Vein Colored Doppler Ultrasound Findings and Severity of Liver Disease in Cirrhotic Patients with Portal Hypertension / P. Mittal, R. Gupta, G. Mittal, V. Kalia // *Iranian Journal of Radiology*. — 2011. — Vol. 8, № 4. — P. 211—217.

492. Model-guided identification of a therapeutic strategy to reduce hyperammonemia in liver diseases / A. Ghallab, G. Celliere, S. G. Henkel [et al.] // *Hepatology*. — 2016. — Vol. 64, № 4. — P. 860—871.

493. Molecular Mechanisms Leading to Splanchnic Vasodilation in Liver Cirrhosis / M. D. Pascoli, D. Sacerdoti, P. Pontisso [et al.] // *Journal of Vascular Research*. — 2017. — Vol. 54, № 2 — P. 92—99.

494. Moll-Kaufmann, C. Neurally-mediated vasodilatation in portal hypertensive rats: role of nitric oxide and calcitonin gene-related peptide / C. Moll-Kaufmann, L. T. Sumanovski, C. C. Sieber // *Journal of Hepatology*. — 1998. — Vol. 28, № 6. — P. 1031—1036.

495. Moller, S. Cirrhotic cardiomyopathy / S. Moller, S. S. Lee // *Journal of Hepatology*. — 2018. — Vol. 69, № 4 — P. 958—960.

496. Moller, S. Interactions of the heart and liver / S. Moller, M. Bernardi // *European Heart Journal*. — 2013. — Vol. 34, № 36. — P. 2804—2811.

497. Moller, S. Diastolic dysfunction in cirrhosis / S. Moller, S. Wiese, H. Halgreen, J. D. Hove // *Heart Failure Reviews*. — 2016. — Vol. 21, № 5. — P. 599—610.

498. Montgomery, J. Y. Advanced in the evaluation and management of minimal hepatic encephalopathy / J. Y. Montgomery, J. S. Bajaj // *Current Gastroenterology Reports*. — 2011. — Vol. 13, № 1. — P. 26—33.

499. Morphological and biomechanical remodeling of the hepatic artery in a swine model of portal hypertension / X. J. He, M. H. Yu, W. C. Li [et al.] // *Hepatology International*. — 2012. — Vol. 6, № 3. — P. 631—638.

500. Morphological and biomechanical remodeling of the hepatic portal vein in a swine model of portal hypertension / X. J. He, T. Z. Huang, P. J. Wang [et al.] // *Annals of Vascular Surgery*. — 2012. — Vol. 26, № 2. — P. 259—267.

501. Natural killer cell functional dichotomy in chronic hepatitis C virus infections / B. Oliviero, S. Varchetta, E. Paudice [et al.] // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 137, № 3. — P. 1151—1160.

502. Nazar, A. Left ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: Relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction / A. Nazar, M. Guevara, M. Sitges // *Journal of Hepatology*. — 2013. — Vol. 58, № 1. — P. 51—57.

503. Noninvasive Assessment of Portal Hypertension in Advanced Chronic Liver Disease: An Update / F. Ravaioli, M. Montagnani, A. Lisotti [et al.] // *Gastroenterology Research and Practice*. — 2018. — Vol. 1. — P. 1—11. doi: 10.1155 / 2018 / 4202091.

504. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D. S. Celermajer, K. E. Sorensen, V. M. Gooch [et al.] // *Lancet*. — 1992. — Vol. 340. — P. 1111—1115.

505. Noninvasive measurement of left ventricular filling pressures by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound / T. K. Stork, R. M. Muller, G. Piske [et al.] // *The American Journal of Cardiology*. — 1989. — Vol. 64. — P. 655—660.

506. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis / T. Reiberger, A. Ferlitsch, B. A. Payer [et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2013. — Vol. 58, № 5. — P. 911—921.

507. Novel inflammatory biomarkers of portal pressure in compensated cirrhosis patients / M. Buck, G. Garcia-Tsao, R. J. Groszmann [et al.] // *Hepatology*. — 2014. — Vol. 59, № 3. — P. 1052—1059.

508. Ochoa-Sanchez, R. Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease / R. Ochoa-Sanchez, C. F. Rose // *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. — 2018. — Vol. 8, № 3. — P. 262—271.

509. Oncel, C. Cerebral hemodynamics in patients with cirrhosis / C. Oncel, M. Yilmaz // *Turkish Journal of Gastroenterology*. — 2016. — Vol. 27, №3. — P. 264—267.

510. Oparin, A. A. Ultrasound research of the liver in normal and pathology / A. A. Oparin, A. G. Oparin, Y. G. Fedchenko, A. V. Blagoveschenska // *The East Europe Journal of internal and family medicine*. — 2016. — Vol. 2. — P. 43—54.

511. Oral branched chain amino acids have a beneficial effect on manifestations of hepatic encephalopathy in a systematic review with meta-analyses of randomized controlled trials / L. L. Gluud, G. Dam, M. Borre [et al.] // *Journal of Nutrition*. — 2013. — Vol. 143, № 8. — P. 1263—1268.

512. Panagopoulou, V. NTproBNP: an important biomarker in cardiac diseases / V. Panagopoulou, S. Deftereos, C. Kossyvakis // *Current Topics in Medicinal Chemistry*. — 2013. — Vol. 13, № 2. — P. 82—94.

513. Park, S. Role of inflammation in the pathogenesis of arterial stiffness / S. Park, E. G. Lakatta // *Yonsei Medical Journal*. — 2012. — Vol. 53, № 2. — P. 258—261.

514. Pathogenesis of Hepatorenal Syndrome: Implications for Therapy / F. Durand, I. Graupera, P. Gines [et al.] // *American Journal of Kidney Diseases*. — 2016. — Vol. 67, № 2. — P. 318—328.

515. Pathophysiological and clinical approach to cirrhotic cardiomyopathy / A. Pall, A. Czifra, Z. Vitalis [et al.] // *Journal of Gastrointestinal and Liver Disease*. — 2014. — Vol. 23, № 3. — P. 1—10.

516. Pedersen, J. S. Management of cirrhotic ascites / J. S. Pedersen, F. Bendtsen, S. Moller // *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. — 2015. — Vol. 6, № 3. — P. 124—137.

517. Perazzo, J. C. Hepatic encephalopathy: an approach to its multiple pathophysiological features / J. C. Perazzo, S. Tallis, A. Delfante // *World Journal of Hepatology*. — 2012. — Vol. 4, № 3. — P. 50—65.

518. Pimenta, J. B-type natriuretic peptide is related to cardiac function and prognosis in hospitalized patients with decompensated cirrhosis / J. Pimenta, C. Paulo, F. Gomes // *Liver International*. — 2010. — Vol. 30, № 7. — P. 1059—1066.

519. Potential Biomarkers for Heart Failure Diagnostics and Management / R. E. Tokmachev, A. Y. Kravchenko, A. V. Budnevsky [et al.] // *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. — 2021. — Vol. 14, № 4. — P. 1813—1816.

520. Prakash, R. K. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy / R. K. Prakash, K. D. Mullen // *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. — 2010. — Vol. 7, № 9. — P. 515—525.

521. Prevalence and Determinants of Kidney Markers among Subjects with Hepatitis C Virus Infection / M. Kowo, S. Njonou, M. Ngninzeko [et al.] // *Open Journal of Nephrology*. — 2020. — Vol. 10. — P. 85—101.

522. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients hospitalised for ischemic heart disease versus controls - PRO-CARDIO-C study / A. Piekarska, A. Mamzer-Dachnowska, J. D. Kasprzak [et al.] // *Clin. Exp. Hepatol.* — 2019. — Vol. 5, № 2. — P. 118—122.

523. Profibrogenic chemokines and viral evolution predict rapid progression of hepatitis C to cirrhosis / P. Farci, K. Wollenberg, G. Diaz [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. — 2012. — Vol. 109, № 36. — P. 14562—14567.

524. QT prolongation is associated with increased mortality in end stage liver disease / S. M. Kim, B. George, D. Alcivar-Franco [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. — 2017. — Vol. 9, № 4. — P. 347—354.

525. Randomized, double-blind, controlled study of glycerol phenylbutyrate in hepatic encephalopathy / D. C. Rockey, J. M. Vierling, P. Mantry [et al.] // *Hepatology*.

— 2014. — Vol. 59, № 3. — P. 1073—1083.

526. Real-time analysis of microglial activation and motility in hepatic and hyperammonemic encephalopathy / V. R. Thrane, A. S. Thrane, J. Chang [et al.] // *Neuroscience*. — 2013. — Vol. 220. — P. 247—255.

527. Reckelhoff, J. F. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension / J. F. Reckelhoff // *International Journal of Clinical Practice*. — 2004. — Vol. 58. — P. 13—19.

528. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R. M. Lang, L. P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. — 2015. — Vol. 28, № 1. — P. 1—39.

529. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / S. F. Nagueh, O. A. Smiseth, C. P. Appleton [et al.] // *European Heart Journal of Cardiovascular Imaging*. — 2016. — Vol. 17, № 12. — P. 1321—1360.

530. Relation between clinical features of the mitral prolaps syndrome and echocardiographically documented mitral valve prolapse / R. B. Devereux, R. Kramer-Fox, W. T. Brawn [et al.] // *Journal of the American College of Cardiology*. — 1986. — Vol. 8, № 4. — P. 763—772.

531. Relationship between circulating interleukin-10 and histological features in patients with chronic C hepatitis / C. M. Bruno, M. Valenti, G. Bertino [et al.] // *Annals of Saudi Medicine*. — 2011. — Vol. 31, № 4. — P. 360—364.

532. Relevance of exhaled nitric oxide (eNO) in patients with chronic liver disease / T. Horvatits, M. Mascha, A. Neumayer [et al.] // *Wiener Klinische Wochenschrift*. — 2012. — Vol. 124, № 13. — P. 484.

533. Resistance index, blood flow velocity, and resistance-area product in the cerebral arteries of very low birth weight infants during the first week of life / D. H. Evans, M. I. Levene, D. B. Shortland [et al.] // *Ultrasound in Medicine and Biology*. —

1988. — Vol. 14, № 2. — P.103—110.

534. Restrepo, R. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension / R. Restrepo, E. Singer, M. S. Baram // Hospital Practice. — 2013. — Vol. 41, № 2. — P. 62—71.

535. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy—an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement / J. S. Bajaj, J. Cordoba, K. D. Mullen [et al.] // Alimentary Pharmacology and Therapeutics. — 2011. — Vol. 33. — P. 739—747.

536. Role of non-hepatic medical comorbidity and functional limitations in predicting mortality in patients with HCV / Y. Natarajan, D. L. White, H. B. El-Serag [et al.] // Digestive Diseases and Sciences. — 2017. — Vol. 62, № 1. — P. 76—83.

537. Romero-Gomez, M. Hepatic encephalopathy in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute-on-chronic liver failure / M. Romero-Gomez, S. Montagnese, R. Jalan // Journal of Hepatology. — 2015. — Vol. 62, № 2. — P. 437—447.

538. Ruiz-del-Arbol, L. Cirrhotic cardiomyopathy and circulatory function / L. Ruiz-del-Arbol, R. Serradilla // World Journal of Gastroenterology. — 2015. — Vol. 21, № 41. — P. 11502—11521.

539. Sampaio, F. Left ventricular function assessment in cirrhosis: current methods and future directions / F. Sampaio, J. Pimenta // World Journal of Gastroenterology. — 2016. — Vol. 22, № 1. — P. 112—125.

540. Sanchez, M. J. Hepatitis C associated cardiomyopathy: Potential pathogenic mechanisms and clinical implications / M. J. Sanchez, N. V. Bergasa // Medical Science Monitor. — 2008. — Vol.14, № 5. — P. 55—63.

541. Santos, C. N. Hepatic encephalopathy etiology, symptomatology, pathophysiology and clinical management / C. N. Santos, L. M. Cosac // Brazilian Journal of Development. — 2020. — Vol. 6, № 10. — P. 76197—76208.

542. Scarpati, G. Hepatic encephalopathy and cirrhotic cardiomyopathy in Intensive Care Unit / G. Scarpati, E. De Robertis, O. Piazza // Minerva Anestesiologica. — 2018. — Vol. 84, № 8. — P. 970—979.

543. Schmidtke, K. Cerebral small vessel disease: how does it progress? / K. Schmidtke, M. Hull // *Journal of Neurology Sciences*. — 2005. — Vol. 229-230. — P. 13—20.

544. Scull, C. M. Macrophage proinflammatory cytokine secretion is enhanced following interaction with autologous platelets / C. M. Scull, W. D. Hays, Th. H. Fischer // *Inflammatory*. — 2010. — Vol. 7. — P. 53—57.

545. Serum cytokine profile in patients with hepatitis B e antigen-negative chronic active hepatitis B and inactive hepatitis B virus carriers / D. Dimitropoulou, M. Karakantza, G. L. Theodorou [et al.] // *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. — 2013. — Vol. 4, № 1. — P. 24—27.

546. Serum Trace Metals and Enzyme Activity in Patients with Hepatic Encephalopathy / B. Devrajani, A. Rahman, S. Zulfiquar [et al.] // *World Applied Sciences journal*. — 2012. — Vol. 16, № 8. — P. 1053—1059.

547. Seyan, A. S. Changing face of hepatic encephalopathy: role of inflammation and oxidative stress / A. S. Seyan, R. D. Hughes, D. L. Shawcross // *World Journal of Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 26, № 27. — P. 3347—3357.

548. Sezgin, B. Association of Cirrhosis and Cardiomyopathy / B. Sezgin, C. Cindoglu, A. Uyanikoglu, N. Yenice // *European Journal of Hepato-Gastroenterology*. — 2019. — Vol. 9, № 1. — P. 23—26.

549. Shawky, A. F. Diagnostic value of serum level of soluble tumor necrosis factor receptor II α in Egyptian patients with chronic hepatitis C virus infection and hepatocellular carcinoma / A. F. Shawky, H. E. Nehal, A. M. Nagwa, M. A. Osama // *Hepatitis Monthly*. — 2014. — Vol. 14, № 9. — P. 1—7.

550. Shimizu Y. T cell immunopathogenesis and immunotherapeutic strategies for chronic hepatitis B virus infection / Y. Shimizu // *World Journal of Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 18, № 20. — P. 2443—2451.

551. Shinde, A. Oxidative stress and antioxidative status in patients with alcoholic liver disease / A. Shinde, J. Ganu, P. Naik, A. Sawant // *Biomedical Research*. — 2012. — Vol. 23, № 1. — P.105—108.

552. Shirazi, L. F. Role of inflammation in heart failure / L. F. Shirazi, J. Bissett,

F. Romw, J. L. Meththa // *Current Atherosclerosis Reports*. — 2017. — Vol. 19, N 6. — P. 27. doi: 10.1007 / s11883-017-0660-3

553. Short-term effects of transjugular intrahepatic shunt on cardiac function assessed by cardiac MRI: Preliminary results / A. Kovacs, M. Schepke, J. Heller [et al.] // *CardioVascular and Interventional Radiology*. — 2010. — Vol. 33, № 2. — P. 290—296.

554. Silvestre, O. M. Impact of the severity of end-stage liver disease in cardiac structure and function / O. M. Silvestre, F. Bacal // *Annals of Hepatology*. — 2013. — Vol. 12, №1. — P. 85—91.

555. Singal, A. K. Duplex Doppler ultrasound examination of the portal venous system: an emerging novel technique for the estimation of portal vein pressure / A. K. Singal, M. Ahmad, R. D. Soloway // *Digestive Diseases and Sciences*. — 2010. — Vol. 55, № 5. — P. 1230—1240.

556. Smart, N. A. Effect of exercise training of interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and functional capacity in heart failure / N. A. Smart, A. I. Larsen, J. P. Le Maitre, A. S. Ferraz // *Cardiology Research and Practice*. — 2011. — №2. - P. e532620. doi: 10.4061 / 2011 / 532620.

557. Spaich, S. Ongoing controversies surrounding cardiac remodeling: is it black and white – or rather fifty shades of gray? / S. Spaich, H. A. Katus, J. Basks // *Frontiers in Physiology*. — 2015. — Vol. 6. — P. 202.

558. Spinale, R. G. Myocardial Matrix Remodeling and Matrix Metalloproteinases: Influence on Cardiac Form and Function / R. G. Spinale // *Physiological Reviews*. — 2007. — Vol. 87, № 4. — P. 1285—1342.

559. Splenic vasculopathy in portal hypertension patients / T. Li, J. Y. Ni, Y. W. Qi [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 12, № 17. — P. 2737—2741.

560. Steib, C. J. Intraperitoneal LPS amplifies portal hypertension in rat liver fibrosis / C. J. Steib, A. C. Hartmann, C. Hesler // *Laboratory Investigation*. — 2010. — Vol. 90, № 7. — P. 1024—1032.

561. Stepanov, Y. M. Diagnostic significance of arterial wall stiffness in patients with chronic liver diseases / Y. M. Stepanov, I. S. Konenko // *Gastroenterologia*. — 2019. — Vol. 53, № 3. — P. 170—177.

562. Stewart, C. A. Hepatic encephalopathy – diagnosis and management. In: *Neurological Therapeutics: Principles and Practice* / C. A. Stewart, K. V. N. Menon, P. S. Kamath. - Ed. by J. H. Noseworthy. Ch. 119. Abingdon: Informa Healthcare, 2006. — P. 1432—1440. – ISBN: 0750688254.

563. Study on Precipitating Factor of Chronic Hepatic Encephalopathy / M. H. Ali, M. A. Kabir, M. S. Islam [et al.] // *Mymensingh Medical Journal*. — 2020. — Vol. 29. — P. 800—806.

564. Subramani, P. Comparative study of various sonographic Doppler parameters of chronic hepatitis C patients with healthy individuals of South India / P. Subramani, D. Shobha // *International Journal of Science and Research*. — 2014. — Vol. 3, № 9. — P. 814—818.

565. Sun, F. R. Relationship between model for end-stage liver disease score and left ventricular function in patients with end-stage liver disease / F. R. Sun, Y. Wang, B. Y. Wang // *Journal Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*. — 2011. — Vol. 10, № 1. — P. 50—54.

566. Suppression of innate immunity (natural killer cell / interferon- γ) in the advanced stages of liver fibrosis in mice / W. I. Jeong, O. Park, Y. G. Suh [et al.] // *Hepatology*. — 2011. — Vol. 53, № 4. — P. 1342—1351.

567. Systemic Action of Inflammatory Mediators in Patients with Essential Hypertension and Diastolic Chronic Heart Failure: A Clinical Pathophysiological Study / A. V. Barsukov, A. Y. Seidova, K. A. Sherbakova [et al.] // *Pathophysiology*. — 2020. — Vol. 27, № 1. — P. 30—43.

568. Systolic and diastolic dysfunction in cirrhosis: a tissue-Doppler and speckle tracking echocardiography study / F. Sampaio, J. Pimenta, N. Bettencourt [et al.] // *Liver International*. — 2013. — Vol. 33, № 8. — P. 1158—1165.

569. Tatarchuk, O. M. Immunological reactivity in patients with chronic diffuse liver diseases / O. M. Tatarchuk, V. I. Didenko, S. L. Melanich, V. Y. Kudryavtseva // *Gastroenterologia*. — 2018. — Vol. 52, № 4. — P. 222—226.

570. TGF – suppresses the upregulation of MMP-2 vascular smooth muscle cells in response to PDGF-BB / G. M. Risinger, L. Dawn, Updike, E. C. Bullen [et al.] // *American Journal of Physiology. Cell physiology*. — 2010. — Vol. 298. — P. 191—201. doi: 10.1152 / ajpcell.00417.2008.

571. Thabut, D. Noninvasive assessment of portal hypertension in patients with cirrhosis / D. Thabut, R. Moreau, D. Lebrech // *Hepatology*. — 2011. — Vol. 53, № 2. — P. 683—694.

572. The accuracy of ultrasonography for the evaluation of portal hypertension in patients with cirrhosis: a systematic review / G. Kim, Y. Z. Cho, S. K. Baik [et al.] // *The Korean Journal of Radiology*. — 2015. — Vol. 16, № 3. — P. 14–24.

573. To pee or not to pee: ammonia hypothesis of hepatic encephalopathy revisited / L. Mpabanzi, S. W. Olde Damink, M. C. van de Poll [et al.] // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2011. — Vol. 23, № 6. — P. 449—454.

574. Torlot, F. J. Meta-analysis: the diagnostic accuracy of critical flicker frequency in minimal hepatic encephalopathy / F. J. Torlot, M. J. McPhail, S. D. Taylor-Robinson // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. — 2013. — Vol. 37, № 5. — P. 527—536.

575. Tumour necrosis factor alpha (TNF- α) genetic polymorphisms and the risk of autoimmune liver disease : a meta-analysis / S. Li, X. Huang, H. Zhong [et al.] // *Journal of Genetics*. — 2013. — Vol. 92, № 3. — P. 617—628.

576. Tumor necrosis factor- α promotes cholestasis-induced liver fibrosis in the mouse through tissue inhibitor of metalloproteinase-1 production in hepatic stellate cells / Y. Osawa, M. Hoshi, I. Yasuda [et al.] // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8, № 6. — P. 251—262.

577. Ultrasonic diagnosis and vasoactive substances examination in patients with cirrhosis / M. Fan, C. Su, L. Lu [et al.] // *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. —

2014. — Vol. 7, № 4. — P. 329—332.

578. Vairappan, B. Endothelial dysfunction in cirrhosis: Role of inflammation and oxidative stress / B. Vairappan // *World Journal of Hepatology*. — 2015. — Vol. 7, № 3. — P. 443—459.

579. Validation of the Sinhala version of the Repeatable Battery for Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) / C. Suraweera, D. Anandakumar, D. Dahanayake [et al.] // *Ceylon Medical Journal*. — 2016. — Vol. 61, № 4. — P. 167—170.

580. Vidal-González, J. Spontaneous portosystemic shunts in liver cirrhosis: new approaches to an old problem / J. Vidal-González, S. Quiroga, M. Simón-Talero, J. Genescà // *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. — 2020. — Vol. 13. — P. 1—19. doi: 10.1177 / 1756284820961287.

581. Vlachopoulos, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2010. — Vol. 55, № 13. — P. 1318—1327.

582. Vogt, W. Value of Ultrasound and Doppler sonography in chronic hepatitis and liver cirrhosis / W. Vogt // *Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis*. — 2005. — Vol. 94, № 16. — P. 639—643.

583. Wang, X. High-mobility group box 1 (HMGB1)-Toll-like receptor (TLR) 4-interleukin (IL)-23-IL-17A axis in drug-induced damage-associated lethal hepatitis: Interaction of $\gamma\delta$ T cells with macrophages / X. Wang, R. Sun, H. Wei, Z. Tian // *Hepatology*. — 2013. — Vol. 57, № 1. — P. 373—384.

584. Wiese, S. Cirrhotic cardiomyopathy : pathogenesis and clinical relevance / S. Wiese, J. D. Hove, F. Bendtsen, S. Moller // *Nature Review of Gastroenterology and Hepatology*. — 2014. — Vol. 11, № 3. — P. 177—186.

585. Wiese, S. Cardiac imaging in patients with chronic liver disease / S. Wiese, J. D. Hove, S. Moller // *Clinical Physiology Functional Imaging*. — 2017. — Vol. 37, № 4. — P. 347—356.

586. Wijdicks, E. F. Hepatic encephalopathy / E. F. Wijdicks // *The New England Journal of Medicine*. — 2016. — Vol. 375, № 17. — P. 1660—1670.

587. Williams, K. P. Persistence of cerebral hemodynamic changes in patients with eclampsia: A report of three cases / K. P. Williams, S. Wilson // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. — 1999. — Vol. 181, № 5 (Pt 1). — P. 1162—1165.

588. Wong, F. Cirrhotic cardiomyopathy / F. Wong // *Hepatology International*. — 2009. — Vol. 56, № 3. — P. 539—549.

589. Wright, G. Interorgan ammonia metabolism in liver failure: The basis of current and future therapies / G. Wright, L. Noiret, S. V. Olde Damink, R. Jalan // *Liver International*. — 2011. — Vol. 31, № 2. — P. 163—175.

590. Wynn, A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis / A. Wynn // *The Journal of Pathology*. — 2008. — Vol. 2, № 14. — P. 199—210.

591. Xu, W. Research progress on signaling pathways in cirrhotic portal hypertension / W. Xu, P. Liu, Y. P. Mu // *World Journal Clinical Cases*. — 2018. — Vol. 6, № 10. — P. 335—343.

592. Yang, Z. Pathological morphology alteration of the splanchnic vascular wall in portal hypertensive patients / Z. Yang, L. Zhang, D. Li, F. Qiu // *Chinese Medical Journal*. — 2002. — Vol. 115, № 4. — P. 559—562.

593. Yoon, K. T. Cirrhotic Cardiomyopathy / K. T. Yoon, H. Liu, S. S. Lee // *Current Gastroenterology Report*. — 2020. — Vol. 22, № 9. — P. 45. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00783-1>.

594. Zaky, A. Cirrhosis-Associated Cardiomyopathy / A. Zaky, J. D. Lang // *Journal of Anesthesia and Clinical Research*. — 2012. — Vol. 3, № 12. — P. 266. doi: 10.4172/2155-6148.1000266.

595. Zamirian, M. Corrected QT interval and QT dispersion in cirrhotic patients before and after liver transplantation / M. Zamirian, M. Tavassoli, K. Aghasadeghi // *Archives of Iranian Medicine*. — 2012. — Vol. 15, № 6. — P. 375—377.

596. Zhang, Z. Immunopathogenesis and prognostic immune markers of chronic hepatitis B virus infection / Z. Zhang, J. Y. Zhang, L. F. Wang, F. S. Wang // *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. — 2012. — Vol. 27, № 2. — P. 223—230.

597. Zheng, X. A continuous model of angiogenesis: Initiation, extension, and maturation of new blood vessels modulated by vascular endothelial growth factor, angiopoietins, platelet-derived growth factor-B, and pericytes / X. Zheng, G. Y. Koh, T. Jackson // *Discrete and Continuous Dynamical Systems*. — 2013. — Vol. 18, № 4 — P. 1109—1154.

598. Ziemann, S. J. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness / S. J. Ziemann, V. Melenovsky, D. A. Kass // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. — 2005. — Vol. 25, № 3. — P. 932—943.