

*на правах рукописи*

**РОМАНОВА ВЕРА АНАТОЛЬЕВНА**

**Алкогольный цирроз печени: морфофункциональные изменения сердца с  
оценкой легочной гипертензии**

14.01.04 – внутренние болезни

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

Москва- 2016

Работа выполнена на кафедре факультетской терапии медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов».

**Научный руководитель**

Академик РАН, доктор медицинских наук,  
профессор

Моисеев Валентин Сергеевич

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук,  
профессор кафедры терапии, профболезней  
и пульмонологии Первого  
МГМУ им. И.М. Сеченова

Абдурахманов Джамал Тинович

Доктор медицинских наук,  
старший научный сотрудник отдела  
заболеваний миокарда  
и сердечной недостаточности  
ФГБУ РКНПК МЗ РФ

Жиров Игорь Витальевич

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «26» января 2017 г. в 13 часов на заседании диссертационного совета Д 212.203.18 при ФГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» (117292, г. Москва, ул. Вавилова, д. 61, ГБУЗ ГКБ №64 ДЗМ)

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале УНИБЦ (Научная библиотека) ФГАОУ ВПО «Российский университет дружбы народов» по адресу: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 201 года.

Ученый секретарь диссертационного совета  
Д 212.203.18  
доктор медицинских наук, профессор

Киякбаев Гайрат Калыевич

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### ***Актуальность проблемы***

В структуре заболеваний, ассоциированных с алкоголем, цирроз печени (ЦП) встречается наиболее часто, его доля составляет 48,7% и 26,1% среди мужчин и женщин соответственно (WHO, 2014). ЦП связан с высоким уровнем смертности и существенным ухудшением качества жизни трудоспособного населения.

У больных ЦП, помимо общеизвестных осложнений, таких как печеночно-клеточная недостаточность, портальная гипертензия, гепаторенальный синдром, которые определяют тяжесть заболевания и нередко становятся причиной смерти, развиваются нарушения и со стороны системы кровообращения - синдром гипердинамической циркуляции, заключающийся в увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сердечного выброса (СВ), снижении артериального давления (АД) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) в покое. Нарушения со стороны сердца у пациентов с ЦП объединяют под названием цирротической кардиомиопатии (Всемирный конгресс гастроэнтерологов, 2008 г.), при которой любой гемодинамический стресс может стать причиной декомпенсации сердечной деятельности (Therapondos, 2004). В связи с тем, что кардиальная дисфункция долгое время остается латентной и манифестирует только в ответ на стресс, особое значение приобретает своевременная диагностика ее, в том числе и с помощью современных эхокардиографических методик.

Представляет интерес роль натрийуретического пептида NT-proBNP, уровень которого является маркером хронической сердечной недостаточности (ХСН) и может повышаться и при ЦП (Galasko, 2005).

Также при ЦП может наблюдаться развитие легочной гипертензии, ассоциированной с портальной, что значительно снижает выживаемость и резко ухудшает прогноз пациентов после трансплантации печени (Krowka, 2010).

Нарушение систолической функции левого желудочка (ЛЖ) может быть ассоциировано с более высоким риском развития гепаторенального синдрома, являющегося одной из основных причин смерти больных ЦП (Ruiz-del- Arbol, 2005).

У больных с алкогольным ЦП в связи с потенциальной кардио- и гепатотоксичностью алкоголя затруднительно установить вклад каждого из факторов в поражение сердца.

### ***Цель работы:***

Изучить вклад ЦП в формирование поражения сердца у больных злоупотребляющих алкоголем

### ***Задачи:***

1) Изучить частоту и выраженность электрокардиографических изменений (удлинение интервала QTc) у больных алкогольным ЦП разной степени тяжести в сравнении со злоупотребляющими алкоголем лицами без ЦП.

2) Изучить структурно - функциональные изменения сердца у больных алкогольным ЦП разной степени тяжести в сравнении со злоупотребляющими алкоголем лицами без ЦП.

3) Оценить частоту и выраженность легочной гипертензии (ЛГ) у больных алкогольным циррозом печени разной степени тяжести в сравнении со злоупотребляющими алкоголем лицами без ЦП.

4) Оценить уровень NT-proBNP у больных алкогольным ЦП и его связь с тяжестью печеночной патологии и структурно-функциональными изменениями сердца.

***Научная новизна:***

При сравнении пациентов алкогольным ЦП и лиц, злоупотребляющих алкоголем без цирроза показан собственный вклад ЦП в развитие нарушений гемодинамики и структурных изменений сердца, в то время как в подавляющем большинстве предыдущих работ в качестве контрольной группы были исследованы здоровые добровольцы, что не позволяло исключить алкоголь как одну из причин поражения сердца.

Впервые при оценке вклада алкогольного ЦП в развитие нарушений гемодинамики и структурных изменений сердца у лиц с сопоставимой давностью злоупотребления алкоголем и без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний показано, что имеющее более чем в 1/3 случаев место ремоделирование сердца в виде дилатации левого предсердия (ЛП) и гипертрофии ЛЖ не связано с ЦП.

С ЦП и тяжестью его проявлений связан более высокий уровень ЧСС, отражающий напряженность симпатoadреналовой системы, которая может быть обоснована и выявлением более частого и выраженного удлинения интервала QTc у данной категории больных.

С алкогольным ЦП связано более частое нарушение диастолической функции ЛЖ преимущественно в виде нарушения релаксации, а также снижение глобальной продольной деформации ЛЖ при сохраненной фракции выброса (ФВ).

Продемонстрирована низкая частота развития легочной гипертензии (в 13% случаев) при алкогольном ЦП. Выраженность легочной гипертензии возрастает при сочетании ЦП с алкогольной кардиомиопатией (АКМП).

У большинства (80%) пациентов без клинических признаков ХСН уровень NT-proBNP повышен пропорционально тяжести заболевания и в основном связан с увеличением минутного объема сердца и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

***Практическая значимость:***

У пациентов алкогольным ЦП отмечается более частое и выраженное удлинение интервала QTc пропорционально тяжести заболевания, связанное с повышением активности симпатической нервной системы, что обосновывает необходимость назначения бета-адреноблокаторов данной категории пациентов.

Выявленная у пациентов с алкогольным ЦП ассоциация с нарушением глобальной продольной деформации ЛЖ при сохраненной ФВ свидетельствует о наличии начальных нарушений систолической функции ЛЖ, что должно учитываться при формировании тактики лечения пациентов, особенно в части периоперационного ведения.

Высокую частоту повышения уровня NT-proBNP, напрямую связанного с тяжестью цирроза печени и минутным объемом сердца, без ассоциации с выраженностью цитолиза и показателями печеночно-клеточной недостаточности, следует рассматривать как проявление перенапряжения регуляции кровообращения.

***Положения, выносимые на защиту:***

1) У лиц, злоупотребляющих алкоголем без ЦП и анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, имеет место ремоделирование сердца в виде дилатации ЛП и ГЛЖ, частота и выраженность которых не зависит от наличия ЦП.

2) У больных алкогольным ЦП в сравнении с лицами без ЦП, при сопоставимом алкогольном анамнезе выше уровень ЧСС при более низких значениях систолического АД, более частое удлинение интервала QTc при одинаковом электролитном составе крови и более выражены структурно-функциональные изменения сердца в виде диастолической дисфункции и нарушения глобальной продольной деформации ЛЖ, оцененной с помощью speckle-tracking эхокардиографии при сохранной фракции выброса ЛЖ.

3) Алкогольный ЦП у больных без сердечной недостаточности и систолической дисфункции ассоциирован с незначительным повышением СДЛА в 13% случаев, а степень легочной гипертензии не зависит от тяжести ЦП. Высокая легочная гипертензия у больных ЦП связана с наличием АКМП.

4) У большинства больных алкогольным ЦП (80%) без явлений ХСН отмечается повышение уровня NT-proBNP, которое прямо коррелирует с тяжестью цирроза печени по Чайлд-Пью и по MELD, повышением минутного объема сердца, а также снижением СКФ. У больных АКМП наблюдаются более высокие значения NT-proBNP.

**Внедрение в практику**

Результаты работы используются в учебном процессе на кафедрах факультетской терапии и пропедевтики внутренних болезней РУДН, в практической работе терапевтического, кардиологических отделений и отделения функциональной диагностики ГБУЗ ГКБ № 64.

**Апробация работы** проведена на совместном заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней РУДН, кафедры факультетской терапии РУДН, кафедры внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии ФПКМР РУДН и сотрудников ГБУЗ ГКБ № 64 г. Москвы 19 мая 2016 года. Основные положения диссертации доложены на X Национальном конгрессе терапевтов (2015 г), 14 Европейском конгрессе по внутренним болезням (2015 г), на XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (2016 г).

**Публикации** по результатам диссертации опубликовано 9 работ, с том числе 2 работы в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на \_\_\_\_ страницах и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и

списка литературы, включающего \_\_\_\_\_ отечественных и \_\_\_\_\_ зарубежных источников. Работа содержит \_\_\_\_\_ таблиц и \_\_\_\_\_ рисунков.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

Работа проводилась в 2013-2015 году в ГКБ № 64 г Москвы (главный врач д.м.н. Шарапова О.В.).

В работу включено 3 группы больных, злоупотребляющих алкоголем:

1) Основная группа - больные с алкогольным ЦП без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний (n=80), находящиеся на лечении в терапевтическом отделении ГКБ № 64.

2) Группа контроля – лица, злоупотребляющие алкоголем, без ЦП и анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний (n=32), находящихся на амбулаторном наблюдении в наркологическом диспансере, а также на стационарном лечении в отделении хирургии и травматологии.

3) Больные с сочетанием АКМП и ЦП (n=11).

Факт хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) был установлен на основании подтверждения больным и/или его родственниками избыточного употребления алкоголя (>40 г чистого спирта в сутки для мужчин и >20 г для женщин), наличия стигм ХАИ, положительного результата при прохождении опросника CAGE.

Цирроз печени был диагностирован при наличии синдромов портальной гипертензии (асцит, расширение подкожных вен передней брюшной стенки, варикозное расширение вен пищевода, расширение воротной вены > 13 мм, расширение селезеночной вены > 8 мм) и печеночно-клеточной недостаточности (снижение протромбинового индекса, альбумина, холинэстеразы).

Для уточнения диагноза цирроза печени проводилась эластометрия печени на аппарате FibroScan502, циррозу печени соответствует F4 METAVIR (E>12,5 кПА).

Из исследования были исключены больные с анамнезом известных заболеваний сердечно-сосудистой, дыхательной системы, щитовидной железы, онкологическими заболеваниями, а также имеющих другие этиологические факторы развития цирроза (вирусные гепатиты, аутоиммунный гепатит, лекарственный гепатит, болезнь Вильсона-Коновалова, гемохроматоз).

## **МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Всем больным циррозом печени проводилось: стандартное физическое исследование, общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, УЗИ органов брюшной полости, ЭГДС, ЭКГ в 12 отведениях с оценкой скорректированного интервала QT, эхокардиография.

Лицам, злоупотребляющим алкоголем без анамнеза заболеваний сердечно-сосудистой системы проводилась эластометрия печени, эхокардиография, ЭКГ.

Пациентам с АКМП проводилась электрокардиография, эхокардиография.

59 больным с ЦП проводилась оценка уровня NT-proBNP- предшественника мозгового натрийуретического пептида, являющегося антагонистом ренин-

альдостерон-ангиотензиновой системы и маркером миокардиальной дисфункции. Измерение уровня NT-proBNP производилось стандартным электрохемилюминесцентным методом тест-системами на иммунохимических анализаторах линии Elecsys (Roche Diagnostic GmbH, Манхайм, Германия). Для диагностики сердечной недостаточности независимо от пола применяется пороговое значение 125 пг/мл. Также у 15 больных с ЦП оценивался уровень тропонина I

**Электрокардиография (ЭКГ)** в 12 отведениях проводилась на аппарате Shiller AT-101 всем исследуемым. Рассчитывали скорректированный интервал QT (QTc) по формуле Базетта (в норме  $\leq 440$  мс).

$$QTc = (Q-T \text{ измеренный}) / (\sqrt{R-R \text{ измеренный}})$$

**Эхокардиографическое исследование** выполнялось по стандартной методике на аппарате Vivid 7 (GE, США) в М- и В-режимах с определением следующих показателей: конечный систолический (КСР) и диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечный систолический (КСО) и диастолический объем (КДО) ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА), размер и площадь ЛП, правого предсердия (ПП), размер правого желудочка (ПЖ), ударный объем (УО), сердечный выброс (СВ). Фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) оценивалась по методу Тейхольц. Оценка СДЛА проводилась по градиенту трикуспидальной регургитации с учетом давления в ПП. Повышенным СДЛА считали при значении  $>30$  мм рт.ст.

Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле R. Devolereux, D. Alonso (1986):  $ММЛЖ = 0,8(1,04[(КДР + ТЗС + ТМЖП)^3 - (КДР)^3]) + 0,6$  г и индексировали к площади поверхности тела ( $м^2$ ). Критериями ГЛЖ считали ИММЛЖ  $\geq 115$  г/ $м^2$  у мужчин,  $\geq 95$  г/ $м^2$  у женщин. Относительную толщину стенки (ОТС) ЛЖ рассчитывали как отношение суммы толщин межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ к КДР. Для анализа диастолической функции ЛЖ применяли традиционный метод исследования трансмитрального потока в импульсно-волновом доплеровском режиме, а также анализ движения фиброзного кольца митрального клапана методом тканевой доплеровской визуализации.

Больным основной и контрольной группы проводилась **спекл-трекинг эхокардиография («speckle-tracking»)** - метод оценки глобальной и локальной кинетики и деформации миокарда, выполнялся с измерением продольной глобальной систолической деформации (ПГСД) миокарда. Для анализа показателей деформации использовали пакет программного обеспечения Wall Motion Tracking. Нормальным значением ПГСД считали  $-18,6 \pm 0,1\%$  (Marwick, 2013)

23 больным была проведена **спирометрия** на электронном спирометре TrueFlow by NDD с определением 3 наиболее значимых показателей, отражающих вентиляционную функцию легких (ВФЛ). При спирометрии определялись: жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная ЖЕЛ (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ1), соотношение ОФВ1/ФЖЕЛ (индекс Тиффно). Для определения насыщения капиллярной крови кислородом или сатурации (SpO2) использовался пульсоксиметр CONTEC CMS 50 D.

Всем исследуемым больным проводилась **эластометрия печени** на аппарате FibroScan502- неинвазивный метод, позволяющий быстро оценить выраженность фиброза печени, основанный на свойстве механического колебания распространяться с разной скоростью в средах с разной плотностью. Суммарный результат (медиана значений нескольких измерений) рассчитывается автоматически и выражается в килопаскалях (кПа), наиболее часто используют полуколичественную систему METAVIR, при которой выделяют 5 стадий фиброза — от 0 до 4, где F0 — отсутствие фиброза, F1 — портальный фиброз (звездчатое расширение портальных трактов) без септ, F2 — портальный фиброз и единичные септы, F3 — портальный фиброз и множественные септы без ЦП, F4 — ЦП. Стадии фиброза F0—F1соответствует значение плотности печени 5,8 кПа, F1—F2 — 7,2 кПа, F2—F3 — 9,5 кПа и для определения границы между тяжелым фиброзом и циррозом печени (F4) — 12,5 кПа

### **2.3. Статистические методы анализа материала.**

Компьютерный анализ результатов настоящего исследования проводили с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 8.0. На первом этапе использовались процедуры описательной статистики. Для количественных показателей рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение. Данные приведены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее значение,  $SD$  – стандартное отклонение. Качественные переменные описаны абсолютными ( $n$ ) и относительными (%) значениями. Достоверность различий при нормальном распределении оценивалась по  $t$ -критерию Стьюдента для независимых групп. При неравномерности распределения использовались непараметрические критерии: Вилкоксона – для зависимых и  $U$ -критерий Манна-Уитни для независимых групп. Для сравнения частот признаков и качественных переменных пользовались критерием хи-квадрат. Для выявления связи переменных рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия средних величин и корреляционные связи считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Пациенты с циррозом печени были разделены на группы в зависимости от степени тяжести по Чайлд-Пью, к классу А было отнесено 12 (15%), классу В - 22 (27,5%), классу С - 46 (57,5%) пациентов. Проводилась оценка степени тяжести цирроза по шкале MELD (от англ. Model for End-stage Liver Disease — модель для терминальных стадий заболеваний печени, 2002 г.). Среднее значение MELD в группе пациентов с ЦП составило  $18,7 \pm 6,8$ , причем MELD > 20 отмечалось у 32 (40%) больных.

Таблица 1

**Клинико-гемодинамические показатели злоупотребляющих алкоголем пациентов с ЦП и без ЦП**

Показатель	Пациенты с ЦП (n=80)	Пациенты без ЦП (n=32)
Возраст, годы	$52,1 \pm 11,8$	$48,6 \pm 14,6$



Мужчины,%	61 (76,3)	26 (81,2)
Длительность ХАИ, лет	22	19
Алкоголь, дринки/нед.	18	16
Курение,	49 (61,2)	9 (28,1)
ЧСС , уд/мин	86±12	81±12*
САД, мм рт.ст.	118±14,5	122±9*
ДАД, мм рт.ст.	73±10	81±4*

\*p<0,05

Не было найдено различий по возрасту, длительности алкогольного анамнеза и количеству принимаемого алкоголя у больных ЦП и лиц, злоупотребляющих алкоголем без ЦП.

При анализе основных параметров гемодинамики у пациентов с ЦП среднее значение ЧСС 86±12 уд/мин. Тахикардия (ЧСС >90/мин.) отмечалась у 34 (42,5%) человек, среди ЧСС составила 97±6 уд/мин. Среднее значение САД- 118±14,5 мм рт.ст. и ДАД 73±10 мм рт.ст.

Выявлена прямая связь между тяжестью ЦП, оцененной по шкале MELD и частотой сердечных сокращений (R=0,25, p<0,05) и обратная связь между тяжестью цирроза печени и величиной систолического АД (R =- 0,23, p<0,05).

При сравнении больных ЦП и группы контроля у больных ЦП выявлена более высокая ЧСС: 86±12/мин vs 81±12/мин соответственно и более низкое систолическое и диастолическое АД: 118±14,5 мм рт.ст. vs 122±9 мм рт.ст. и 73±10 мм рт.ст. vs 81±4 мм рт.ст. соответственно, p<0,05. (Табл. 1).

Полученные различия могут указывать на проявления синдрома гипердинамической циркуляции у пациентов с ЦП, зависящие от тяжести ЦП.

В клинической картине больных ЦП отмечались следующие синдромы: синдром портальной гипертензии, печеночно-клеточной недостаточности, цитолиза, гиперспленизм. (Табл. 2) Повышение уровня креатинина >133 мкмоль/л было диагностировано у 14 (21,2%) пациентов с ЦП. Гепаторенальный синдром был диагностирован у 7 пациентов, из них 5 умерло, 2 выписаны с улучшением.

В контрольной группе (исследуемые без ЦП) по данным эластометрии плотность печени соответствовала F0 у 21(65,6 %) человек, F1- 6 (18,8%), F2 1 (3,1%), F3 4 (12,5%), F4 не отмечалось.

Таблица 2

**Клинико-лабораторные показатели у пациентов злоупотребляющих алкоголем с ЦП и без ЦП**

Показатель	Пациенты с ЦП	Пациенты без ЦП
Гемоглобин, г/л	96,6±28,7	132±20,2*
Тромбоциты, тыс/мкл	163,4± 105,5	240±60,5*
Билирубин общий, мкмоль/л	45,5 [30-172]	13,8±8*
Креатинин, мкмоль/л	115,8 ± 71,2	89±16,5
СКФ MDRD, м/мин/1,73м2	75,8± 34,5	84±11,1
Калий, ммоль/л	3,7±0,81	4,0±0,7

Натрий, ммоль/л	135,6 ±7	137±12,1
АСТ, Ед/л	114,4± 100,6	37,2±20,4
Гамма-ГТ, Ед/л	285 [133-649]	201 [62- 532]
ЩФ, Ед/л	176,8 ±145	79,4±36,5*
Альбумин, г/л	29,5± 7,5	41±15,2*
ПТИ,%	56,1± 22,7	82±13,1*
Расширение v. portae, n(%)	80 (100%)	0*
Расширение вен пищевода, n(%)	61 (75)	0*

\*p<0,05

### **Анализ вентиляционной функции легких у больных ЦП**

Среди больных ЦП, включенных в исследование, курильщиками были 49 (61,2%) человек. Согласно данным проведенной спирометрии, параметры вентиляционной функции легких не различались у курящих и некурящих больных ЦП (p>0,05).

У больных ЦП были выявлены умеренные рестриктивные нарушение (ЖЕЛ 74,3 ±8,9% от должного), наиболее вероятно связанные с высоким стоянием куполов диафрагмы из-за выраженного асцита.

Не было выявлено обструктивных нарушений (ОФВ 1 и индекс Тиффно были в пределах нормы, 78,9±7,9 и 89,6±7,7% соответственно).

### **Анализ электрокардиографических показателей пациентов основной и контрольной групп.**

У всех обследованных нами больных с ЦП и лиц, злоупотребляющих алкоголем, отмечался синусовый ритм. Значимых нарушений функции проводимости и автоматизма выявлено не было. При одинаковом электролитном составе крови среди больных ЦП у 45 (56,2%) отмечалось удлинение интервала QTc >0,44 с, что значительно чаще, чем у лиц, злоупотребляющих алкоголем без ЦП (5 (15,6%), p <0,05. Продолжительность интервала QTc прямо коррелирует с количеством баллов по MELD (p <0,05, r=0,32), связи между длиной интервала QTc и количеством баллов по ЧП не выявлено (p>0,05).

Таким образом, у пациентов с ЦП с сравнении с лицами, злоупотребляющими алкоголем без цирроза, достоверно чаще отмечалось удлинение интервала QTc, продолжительность которого зависела от тяжести цирроза печени.

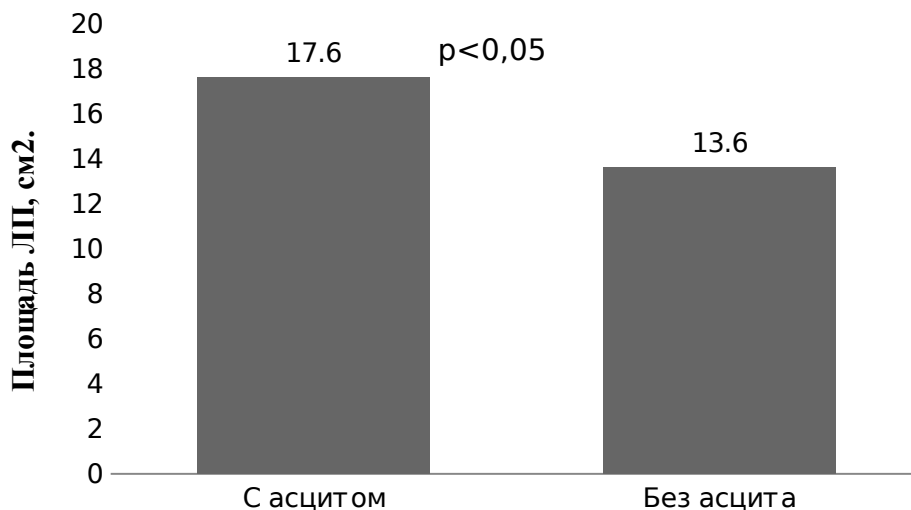
### **Сравнительный анализ эхокардиографических изменений у больных ЦП и лиц, злоупотребляющих алкоголем без ЦП.**

#### **- анализ размеров полостей и толщины стенок сердца**

При анализе размеров полостей сердца у больных ЦП и лиц, злоупотребляющих алкоголем без ЦП, расширение ЛП выявлено у 25(31,2%) пациентов с ЦП (ЛП 4,5± 0,3 см) и у 13 (40,6%) человек без ЦП (ЛП 4,5± 0,4 см) (p>0,05)

Размеры аорты, КДР ЛЖ, ПП, ПЖ оставались в пределах нормы, не выявлено статистически достоверных различий между основной группой и группой контроля.

В группе больных ЦП отмечалось достоверное увеличение S ЛП у пациентов с наличием асцита ( $17,6 \pm 4,9$  см vs  $13,6 \pm 3,2$  см,  $p < 0,05$ ). (Рис. 1)



**Рисунок 1. Площадь ЛП у больных ЦП в зависимости от наличия асцита**

У 32(40%) больных ЦП и 10(31,2%) лиц, злоупотребляющих алкоголем без ЦП, несмотря на отсутствие анамнеза артериальной гипертонии, выявлена гипертрофия ЛЖ (ИММЛЖ  $149,8 \pm 20$  г/м<sup>2</sup> у пациентов с ЦП, у группы контроля -  $120,5 \pm 40,1$  г/м<sup>2</sup>,  $p > 0,05$ ).

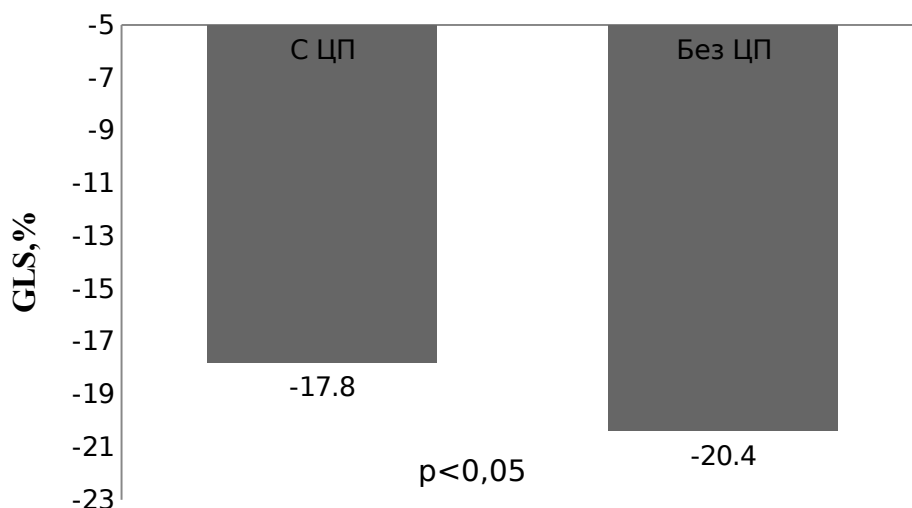
Не было выявлено статистически значимых различий размеров камер сердца и толщины стенок миокарда ЛЖ между группами больных ЦП различной степени тяжести.

#### ***- оценка систолической функции ЛЖ и глобальной продольной деформации ЛЖ***

Фракция выброса у всех обследованных оставалась сохранной и была достоверно выше у больных ЦП, чем у лиц, злоупотребляющих алкоголем ( $65,3 \pm 5,8\%$  vs  $60,3 \pm 8,8\%$ ,  $p < 0,005$ ).

При спекл-трекинг эхокардиографии в группе ЦП глобальная продольная деформация ЛЖ была значительно ниже, чем у лиц без цирроза (GLS  $-17,8 \pm 4,6\%$  vs  $-20,4 \pm 2\%$ ,  $p < 0,05$ ). (Рис. 2).

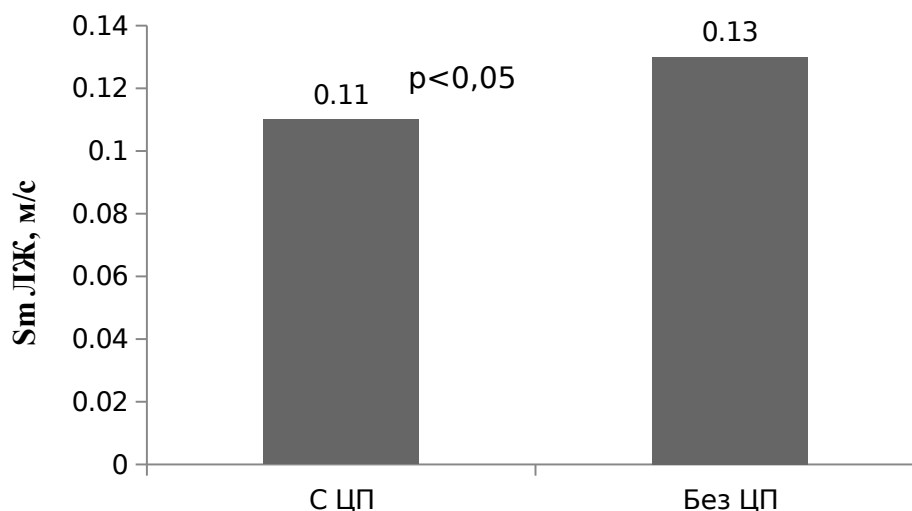
У 26 из 51 (50,1%) больных ЦП при сохранной ФВ ЛЖ отмечалось достоверное снижение глобальной продольной деформации ЛЖ и составило  $-14,2 \pm 3,0\%$ , в группе контроля снижение GLS ЛЖ отмечалось у 2 (11%) до  $-16,2 \pm 1,7\%$ . Не было найдено связи между величиной GLS и тяжестью ЦП, оцененной по Чайлд-Пью и по MELD.



**Рисунок 2. Глобальная деформация ЛЖ у пациентов основной и контрольной группы**

Проводилось измерение скорости движения латеральной стенки ЛЖ ( $S_m$  ЛЖ) с помощью тканевого доплера как косвенного метода оценки систолической функции ЛЖ (в норме  $S_m$  ЛЖ  $> 0,06$  м/с).

У пациентов с ЦП скорость движения латеральной стенки ЛЖ была существенно ниже, чем у лиц без ЦП ( $S_m$  ЛЖ  $0,11 \pm 0,02$  м/с vs  $0,13 \pm 0,03$  м/с,  $p < 0,05$ ). (Рис. 3)



**Рисунок 3. Скорость движения латеральной стенки ЛЖ у пациентов основной и контрольной группы.**

При проведении многофакторного регрессионного анализа выявлено, что УО ЛЖ является дополнительным независимым фактором, влияющим на почечную функцию (СКФ по MDRD) у больных ЦП ( $\beta -0,36$ ,  $p < 0,05$ ).

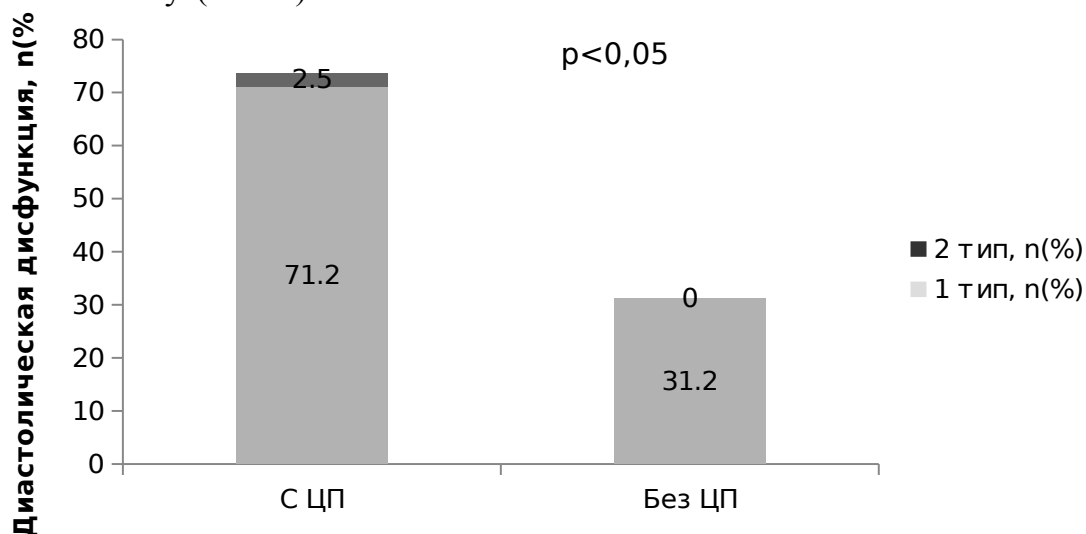
Таким образом, у больных ЦП, несмотря на сохранную и достоверно более высокую ФВ, чем у лиц, злоупотребляющих алкоголем без ЦП, отмечалось снижение как глобальной деформации ЛЖ, так и скорости движения латеральной стенки ЛЖ, что может свидетельствовать о наличии латентной (субклинической) дисфункции ЛЖ у пациентов ЦП в покое.

### **- оценка диастолической функции ЛЖ**

Диастолическая функция ЛЖ была нарушена у 59 (73,8%) больных ЦП, что достоверно выше, чем у злоупотребляющих алкоголем без ЦП (10 (31,2%),  $p < 0,0005$ )

Нарушение диастолической функции ЛЖ по 1 типу (замедленная релаксация,  $E/A < 1$ ) выявлено у 57 (71,2%) пациентов с ЦП, по 2 типу (псевдонормализация) у 2 (2,5%) пациентов с ЦП, 3-й тип диастолической дисфункции не встречался у больных ЦП. Наличие диастолической дисфункции ЛЖ было ассоциировано с толщиной задней стенки ЛЖ ( $p < 0,05$ ).

У всех злоупотребляющих алкоголем лиц без ЦП диастолическая функция была нарушена по 1 типу. (Рис. 4)



**Рисунок 4. Типы диастолической дисфункции у основной и контрольной группы.**

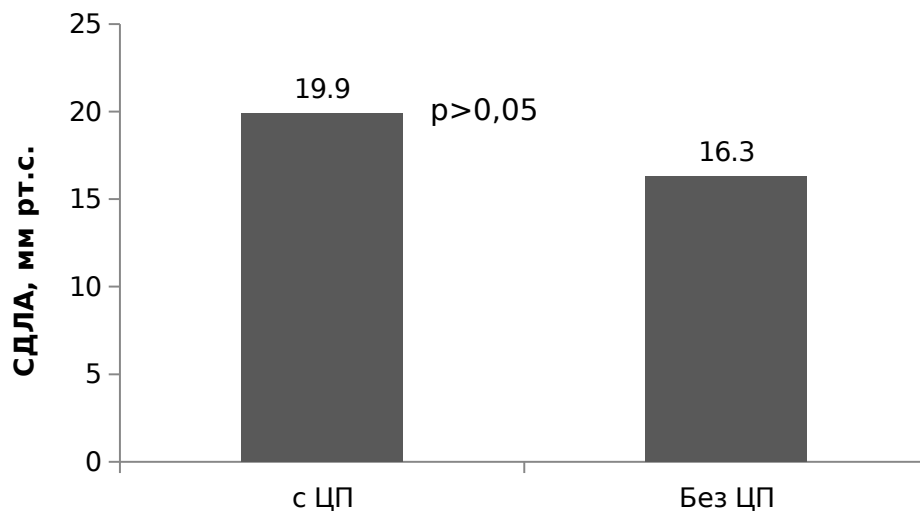
Не выявлено корреляционных взаимоотношений между наличием и тяжестью диастолической дисфункции и тяжестью цирроза печени по MELD и Чайлд-Пью. Соотношение  $E/A$  уменьшалось с увеличением возраста, что позволяет говорить об ухудшении диастолической функции в пожилом возрасте.

Не выявлено корреляционных связей основных эхокардиографических параметров с тяжестью ЦП, оцененной по Чайлд-Пью и MELD.

Таким образом, у пациентов с ЦП в сравнении со злоупотребляющими алкоголем лицами без ЦП отмечалось более частое нарушение диастолической функции ЛЖ, ассоциированное с толщиной стенок ЛЖ. Выраженность диастолической дисфункции была незначительной (1 тип у подавляющего большинства обследованных) и не зависела от тяжести ЦП.

### **- систолическое давление в легочной артерии**

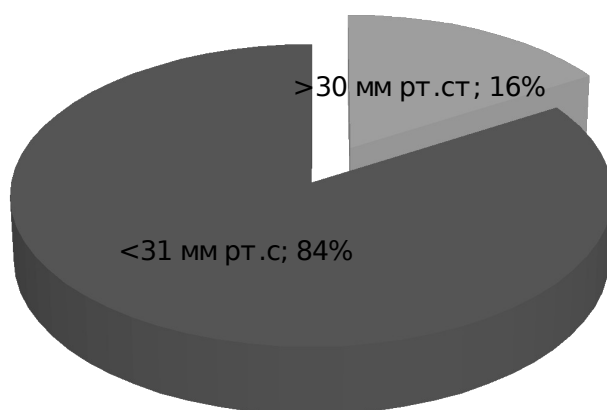
Среднее значение СДЛА как у больных ЦП, так и у лиц злоупотребляющих алкоголем не повышено ( $19,9 \pm 10,7$  мм рт.ст. vs  $16,3 \pm 5,2$  мм рт.ст.,  $p > 0,05$ ). (Рис 5).



**Рисунок 5. Уровень СДЛА у пациентов основной и контрольной группы**

Однако среди больных ЦП увеличение СДЛА  $> 30$  мм рт. ст. отмечалось у 13 больных ЦП (16,2%) и составило  $38,2 \pm 5,7$  мм рт.ст. (min 31, max 52 мм рт.ст.), в то время как у всех больных без ЦП СДЛА было в пределах нормальных значений. (Рис. 6).

Уровень СДЛА не зависел от степени тяжести ЦП ни по Чайлд-Пью, ни по MELD.



**Рисунок 6. Систолическое давление в легочной артерии у пациентов с ЦП**

#### *Анализ лабораторных данных*

##### **- уровень тропонина.**

У всех больных с ЦП уровень тропонина находился в пределах нормальных значений.

## - NT-proBNP

Среднее значение NT-proBNP у пациентов с ЦП составило 581,7 пкг/мл; минимальный уровень 33 пкг/мл, максимальный - 3849 пкг/мл. У больных ЦП класса А среднее значение составило 113 пкг/мл, min 49 пкг/мл; max 615 пкг/мл, класса В- 317 пкг/мл, min 92 пкг/мл -max 1216 пкг/мл, класса С- 434 пкг/мл, min 33 пкг/мл -max 3849 пкг/мл. Уровень плазменного NT-proBNP был повышен ( $> 125$  пкг/мл) у 46 (80%) пациентов (из 59), при этом наблюдалось прямая зависимость между уровнем NT-proBNP и степенью тяжести цирроза печени, оцененной по MELD ( $R=0,39$ ,  $p<0,05$ ) и Чайлд-Пью ( $R=0,35$ ,  $p<0,05$ ). (Рис. 7,8) Также отмечалась обратная корреляция между уровнем NT-proBNP и скоростью клубочковой фильтрации. ( $p<0,05$ ,  $R= - 0,24$ ).

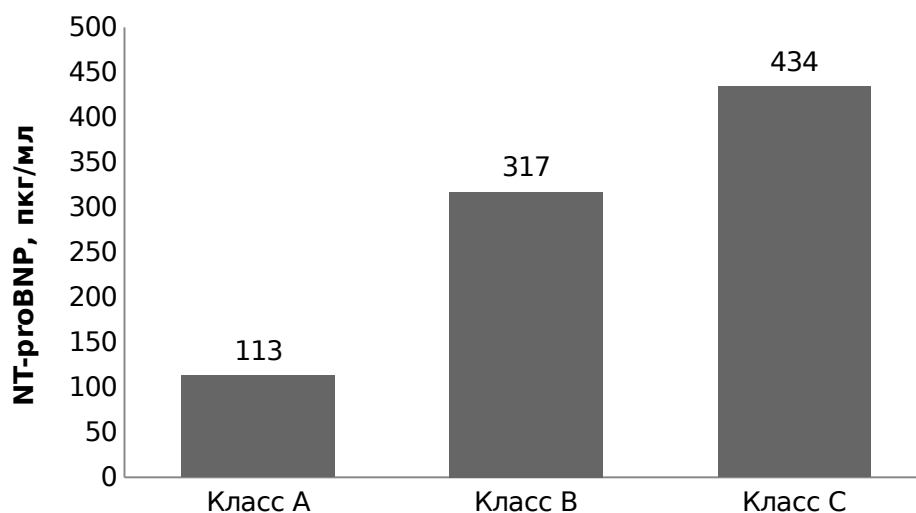


Рисунок 7. Зависимость уровня NT proBNP от тяжести ЦП по Чайлд-Пью

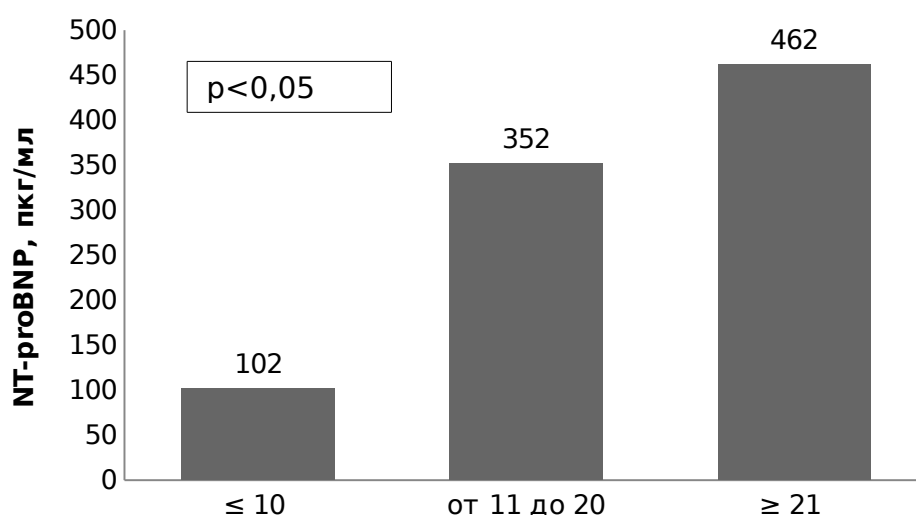


Рисунок 8. Уровень NT-proBNP в зависимости от тяжести ЦП по MELD.

Не было найдено корреляционных связей между уровнем NT-proBNP и структурно-функциональными изменениями сердца (размером ЛП, S ЛП и ПП, КДР, КСР, ТМЖП, ТЗСЛЖ, ИММЛЖ, ФВ, УО, показателями диастолической дисфункции, величиной глобальной продольной деформации ЛЖ, QTc).

Наблюдалась ассоциация между величиной минутного объема сердца (МОС) ( $МОС = УО \times ЧСС$ ) и уровнем NT-proBNP ( $R = 0,29, p < 0,05$ ).

#### **Результаты патологоанатомического исследования пациентов с ЦП.**

Среди умерших пациентов с циррозом печени ( $N=5$ ) причиной смерти стал гепаторенальный синдром у 4 человек, кровотечение из ВРВП у 1 человека. При патологоанатомическом исследовании сердечно-сосудистой системы умерших у 1 человека было выявлено незначительное расширение полостей сердца, у двух - ГЛЖ, у 1 больной 51 года выявлено начальное атеросклеротическое поражение аорты и коронарных артерий.

#### **Анализ структурно- функциональных изменений сердца и лабораторных показателей кардиальной дисфункции у пациентов с АКМП с и без ЦП.**

Больные ХСН на фоне АКМП с циррозом печени характеризовались выраженной систолической и диастолической дисфункцией ЛЖ, высокими значениями СДЛА и уровнем NT-proBNP. (Табл. 3)

Таблица 3

#### **Клинико-лабораторные показатели больных с алкогольной кардиомиопатией и циррозом печени.**

Показатель	Значение
ФВ, %	$34,7 \pm 8,6$
E/E'	$16,2 \pm 2,7$
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	$228,3 \pm 66,1$
СДЛА, мм рт.ст.	$49,2 \pm 11,8$
NT-proBNP, пкг/мл	$1976 \pm 1420$

#### **Выводы**

1) Более чем у 1/3 лиц, злоупотребляющих алкоголем, без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний, имеет место ремоделирование сердца в виде дилатации ЛП и ГЛЖ, частота и выраженность которых не зависит от наличия ЦП.

2) У больных алкогольным ЦП в сравнении с лицами без ЦП, имеющих сопоставимый алкогольный анамнез, выше уровень ЧСС при более низких значениях систолического АД, степень повышения ЧСС и снижения АД связана с тяжестью ЦП, наблюдается более частое удлинение интервала QTc ( $56,2\% \text{ vs } 15,6\%, p < 0,05$ ) при одинаковом электролитном составе крови и более выражены структурно-функциональные изменения сердца в виде диастолической дисфункции ЛЖ ( $71,6 \text{ vs } 31,2\%, p < 0,05$ ) и нарушения глобальной продольной деформации ЛЖ ( $51\% \text{ vs } 11,1\%, p < 0,05$ ), оцененной с помощью speckle-tracking эхокардиографии при сохранной фракции выброса ЛЖ.

3) Алкогольный ЦП у больных без сердечной недостаточности и систолической дисфункции ассоциирован с незначительным повышением СДЛА в 13% случаев, а степень легочной гипертензии не зависит от тяжести ЦП. Высокая легочная гипертензия у больных ЦП связана с наличием АКМП.



4) У большинства больных алкогольным ЦП (80%) без явлений СН отмечается повышение уровня NT-proBNP, которое прямо коррелирует с тяжестью цирроза печени по Чайлд-Пью и по MELD, повышением минутного объема сердца, а также снижением СКФ. У больных АКМП наблюдаются более высокие значения NT-proBNP.

### **Практические рекомендации**

- 1) У больных алкогольным ЦП в качестве дополнительного показания для назначения бета-адреноблокаторов целесообразно рассматривать удлинение интервала QTc, вероятнее всего являющегося следствием повышения симпато-адреналовой активности.
- 2) С учетом прогностически неблагоприятной значимости снижения систолической функции ЛЖ, в том числе у больных ЦП, для выявления начальных ее проявлений показано определение глобальной продольной деформации ЛЖ, оцененной с помощью speckle-tracking эхокардиографии.
- 3) У пациентов с ЦП без клинических признаков ХСН NT-proBNP может быть использован для оценки напряженности системы кровообращения.

### **Список сокращений**

NT-proBNP - N-terminal pro brain natriuretic peptide

АГ - артериальная гипертония

АКМП - алкогольная кардиомиопатия

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ИБС - ишемическая болезнь сердца

КДО - конечно-диастолический объем

КСО - конечно-систолический объем

ЛГ - легочная гипертония

ЛП - левое предсердие

ПЖ - правый желудочек

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СВ - сердечный выброс

СДЛА - систолическое давление в легочной артерии

УО - ударный объем

ХГ - хронический гепатит

ХГС - хронический гепатит С

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ЦП - цирроз печени

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

- 1) Романова, В.А. Структурно-функциональные изменения сердца у больных алкогольным циррозом печени. / В.А. Романова, А.С. Гончаров, В.С. Моисеев // Клиническая фармакология и терапия. 2015- 24 (4). - С. 43-47.
- 2) Романова, В.А. Поражение сердца при циррозе печени у больных, злоупотребляющих алкоголем / В.А. Романова, А.С. Гончаров, В.С. Моисеев // Терапевтический архив. – 2016. – 88 (8). – С. 99-104.
- 3) Романова, В.А. Легочная гипертензия у больных циррозом печени / В.А. Романова, А.С. Гончаров, В.С. Моисеев // III Всероссийский конгресс «Легочная гипертензия», сборник тезисов. – 2015.- с. 25.
- 4) Романова, В.А. Оценка структурно-функциональных изменений миокарда у больных в зависимости от тяжести алкогольного цирроза печени / Романова. А.С. Гончаров, О.С.Аришева , И.В.Гармаш , В.С. Моисеев // Сборник тезисов X национального конгресса терапевтов. – 2015. -С. 135.
- 5) Романова В.А. Глобальная продольная деформация левого желудочка у больных алкогольным циррозом печени /В.А Романова. А.С. Гончаров, О.С.Аришева , И.В.Гармаш , В.С. Моисеев // Сборник тезисов X национального конгресса терапевтов. – 2015. - С. 136
- 6) Romanova, V.A. Evaluation of structural and functional cardiac changes in patients in relation to the severity of alcoholic cirrhosis / Romanova V.A. Goncharov A.S., Arisheva O.S., Garmash I.V., Moiseev V.S. //Abstracts of the 14th European Congress of Internal Medicine. – 2015. - P. 140-141.
- 7) Romanova, V.A. Left ventricular global longitudinal strain in patients with alcoholic liver cirrhosis / Romanova V.A. Goncharov A.S., Arisheva O.S., Garmash I.V., Moiseev V.S.// Abstracts of the 14th European Congress of Internal Medicine. – 2015. - P. 141.
- 8) Айрапетян, М.А. Острый инфаркт миокарда у молодого пациента с алкогольной кардиомиопатией и интактными коронарными сосудами / М.А. Айрапетян, И. Ибрахим, А.С. Гончаров, В.А. Романова // Внутренняя медицина в клинических наблюдениях. – 2016.- Выпуск 15.- Москва, РУДН, с. 39-48.

**Романова Вера Анатольевна (Российская Федерация)**

**Алкогольный цирроз печени: морфофункциональные изменения сердца с оценкой легочной гипертензии**

Обследовано 80 пациентов с алкогольным циррозом печени (ЦП) без анамнеза заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной системы. В сравнении с лицами, злоупотребляющими алкоголем, сопоставимыми по полу, возрасту и тяжести алкогольного анамнеза, у пациентов с ЦП выявлены более выраженные проявления гипердинамического кровообращения в виде увеличения ЧСС и снижения систолического и диастолического АД, более частое удлинение интервала QTc. У больных ЦП отмечаются структурно-функциональные изменения сердца в виде диастолической дисфункции ЛЖ и нарушения глобальной продольной деформации ЛЖ, оцененной с помощью speckle-tracking эхокардиографии при сохранной фракции выброса ЛЖ, что свидетельствует о субклинической дисфункции ЛЖ. У 80% пациентов с ЦП без явлений СН отмечается повышение уровня NT-proBNP без связи с эхокардиографическими показателями, прямо коррелирующее с тяжестью цирроза печени по Чайлд-Пью и по MELD и повышением минутного объема сердца, что следует расценивать как перенапряжение регуляции кровообращения. Алкогольный ЦП у больных без сердечной недостаточности и систолической дисфункции ассоциирован с незначительным повышением СДЛА в 13% случаев, а степень легочной гипертензии не зависит от тяжести ЦП.

**Romanova Vera Anatol'evna (Russian Federation)**

**Alcoholic liver cirrhosis: morphofunctional changes of the heart with the assessment of pulmonary hypertension**

Study included 80 patients with alcoholic liver cirrhosis (LC) without history of cardiovascular and respiratory disease and 32 healthy alcohol abusers. ECG with QTc assessment, echocardiography with assessment of left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular diastolic function, measurement of left ventricular myocardial mass index (LVMI), LV global longitudinal strain (GLS) and systolic pulmonary artery pressure (SPAP) were collected. Plasma values of NT-proBNP were evaluated.

Patients with alcoholic LC frequently demonstrate structural and functional cardiac changes such as left ventricular hypertrophy, diastolic dysfunction, abnormal LV global longitudinal strain and QTc interval prolongation. Although there was no significant increase in SPAP, mild pulmonary hypertension was present in 13% of patients. NT-proBNP elevation was observed in more than half of the patients and directly correlated with the severity of cirrhosis and cardiac output.