

**На правах рукописи**

**Синичева Юлия Игоревна**

**КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ  
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ЦИРРОЗОВ ПЕЧЕНИ**

**14.01.04 – внутренние болезни**

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

**Томск – 2011**

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор,  
заслуженный деятель науки РФ

Белобородова Эльвира Ивановна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук, профессор

Черногорюк Георгий Эдинович

кандидат медицинских наук

Синилкин Иван Геннадьевич

**Ведущая организация:** ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздравсоцразвития России

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 года в \_\_\_ ч. на заседании диссертационного совета Д 208.096.02 при ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России.

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2011 года.

Ученый секретарь диссертационного совета

Л. И. Тюкалова

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

По данным Всемирной организации здравоохранения, от хронических заболеваний печени, включая цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному, ежегодно погибает более 700 тысяч человек. Несмотря на открытие в последнее время новых этиологических факторов поражения печени, на сегодняшний день одним из основных остается алкоголь. Злоупотребление алкоголем широко распространено во всех странах мира и представляет важную медицинскую и социальную проблемы [Буеверов А.О., 2001]. При эпидемиологических исследованиях установлена прямая связь между частотой цирроза печени и уровнем употребления алкоголя населением многих стран [Буеверов А.О., 2001].

Основными причинами смерти при циррозах печени являются печеночная кома (40-60%) и кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (20-40%). Гораздо реже встречаются рак печени, интеркуррентные инфекции и гепаторенальный синдром [Садовникова И.И., 2003]. Ранняя диагностика хронических заболеваний печени очень важна, так как своевременное выявление данной патологии позволяет с помощью фармакологических и профилактических средств значительно увеличить длительность и улучшить качество жизни таких больных.

Единственным методом, существенно улучшающим прогноз у пациентов при терминальной стадии заболевания печени, является ортотопическая трансплантация печени [Абелев Г.И., 1994]. Однако, в России она большинству больных недоступна из-за дороговизны, недостаточного количества донорской печени, несовершенств законодательной базы в области трансплантологии [Краснопольская И., 2008]. В связи с этим актуально рациональное распределение донорской печени между пациентами, нуждающимися в трансплантации. В настоящее время проведение ортотопической трансплантации в первую очередь показано больным с классом С по градации Child-Pugh [Назыров Ф.Г., 2007], что обуславливает актуальность ранней диагностики терминальной стадии цирроза печени. Методика доплеровского сканирования портального кровотока позволяет не только верифицировать диагноз, но и проводить динамический контроль над течением портальной гипертензии как у больных, ожидающих ортотопическую трансплантацию печени, так и у пациентов после трансплантации [Maggi U., 2010; Eyraud D., 2011] и оперативного лечения портальной гипертензии [Zhang Y., 2009; Maguama H., 2010].

Несмотря на достаточно длительное изучение возможностей доплерографии при хронических заболеваний печени, данная проблема остается весьма актуальной: отсутствует общепринятая методика ультразвуковой ангиографии сосудов печени, существенно отличаются показатели печеночной гемодинамики у различных авторов, нет четких диагностических алгоритмов при обследовании пациентов с портальной гипертензией, отсутствуют точные данные о характере изменений

кровообращения при прогрессировании цирроза печени [Шипов О.Ю., 2002; Lim A.K., 2005; Baik S.K., 2010].

По различным литературным данным, скорость воротного кровотока коррелирует с разными показателями: со степенью фиброзирования паренхимы печени [Koda M., 1996], с функциональным классом Child-Pugh, с наличием варикозно расширенных вен [Silva H., 1965; Ljubicic N., 1990; Siringo S., 1994; Ferreira F.G., 2009; Adithan S., 2010], но не коррелирует со степенью варикозного расширения вен и показателями биохимического анализа крови [Taourel P., 1998], но даже эти данные существенно отличаются у разных авторов. Одним из важнейших признаков портальной гипертензии является наличие функционирующих портосистемных коллатералей [Шипов О.Ю., 2002; Рыхтик П.И., 2007; West M.S., 1991; Czamecki D.J., 1993; Kudo M., 1993; Malde H.M., 1993; Sacerdoti D., 1995; Erden A., 1996; Koda M., 1996; Safadi R., 1996; Ernst H., 1997; Piscaglia F., 1997; Kishimoto R., 1998; Komatsuda T., 1998; Robinson K.A., 2009], однако, изменения кровотока в них недостаточно изучены [Baik S.K., 2010].

Как известно, кровоснабжение печени осуществляется через воротную вену (75%) и печеночную артерию (25%). Часть авторов считает, что при прогрессировании портальной гипертензии уменьшается удельный вес кровотока по воротной вене, увеличивается шунтирование крови по верхней брыжеечной вене в нижнюю полую вену, а также возрастает кровоток по печеночной артерии. Данный процесс называется «артериализацией» печеночного кровотока и отражает прогрессирование цирроза печени [Шипов О.Ю., 2002; Piscaglia F., 1997; Goyal N., 2009; Xingjiang W., 2009]. По данным других исследователей – воротный и артериальный кровотоки редуцируются в одинаковой степени [Гугушвили Г.Г., 1972; Ерамишанцев А.К., 1991; Maggi U., 2010]. Это обстоятельство подтверждает необходимость стандартизации протокола ультразвукового исследования сосудов печени и выявления параметров печеночного кровотока, позволяющих судить о тяжести заболевания [Baik S.K., 2010; Singal A.K., 2010].

В литературе отсутствуют исследования, посвященные изучению прогрессирования циррозов печени различной этиологии с одновременным учетом клинических, гематологических и гемодинамических факторов.

### **Цель работы**

Изучить закономерности и прогностическую значимость клинических, гематологических и гемодинамических факторов прогрессирования циррозов печени алкогольной, вирусной и смешанной этиологии.

### **Задачи работы**

1. Определить клинические проявления цирроза печени, отражающие ухудшение течения заболевания.
2. Оценить изменения в состоянии печеночного кровотока при прогрессировании цирроза печени.
3. Установить характер взаимосвязи основных клинических проявлений цирроза печени с параметрами печеночного кровотока.

4. Изучить клинические и гемодинамические особенности прогрессирования цирроза печени в зависимости от этиологического фактора.
5. Проанализировать прогностическую значимость клинических и гемодинамических показателей у больных циррозом печени.

#### **Научная новизна**

Впервые проведено комплексное изучение состояния как венозного, так и артериального печеночного кровотока при циррозах печени вирусной и алкогольной этиологии с учетом класса заболевания по градации Child-Pugh. В ходе исследования выявлено, что при прогрессировании циррозов печени отмечается нарастание как венозной, так и артериальной составляющей портального кровотока с увеличением артериализации печеночного кровотока.

Впервые описаны особенности печеночной гемодинамики в зависимости от этиологического фактора заболевания. Установлено, что при прогрессировании алкогольного цирроза печени происходит нарастание асцита и диаметра селезеночной вены, сопоставимое со степенью тяжести процесса в печени. Также доказано, что для вирусной этиологии заболевания характерно постепенное увеличение кровотока по портокавальным анастомозам пропорционально длительности заболевания.

Впервые выявлены прогностически значимые показатели печеночного кровотока (объемная скорость кровотока в печеночной артерии и степень артериализации печеночного кровотока) и гемогаммы (уровень эритроцитов, гематокрит). Для указанных параметров установлены пороговые прогностические значения, изменения относительно которых свидетельствуют о декомпенсации цирроза печени.

#### **Практическая значимость работы**

В результате исследования получено целостное представление о клинических, гематологических и гемодинамических аспектах прогрессирования циррозов печени алкогольной и вирусной этиологии, выявлены новые взаимосвязи между основными проявлениями данной нозологии, что повышает качество диагностики и является важным в определении тактики ведения и лечения больных с циррозами печени на амбулаторном и стационарном этапах. Выявленные пороговые прогностические значения для гематологических и гемодинамических факторов прогрессирования заболевания могут быть использованы в качестве дополнительных критериев развития декомпенсации цирроза печени. Подробное изучение печеночного кровотока при различных степенях тяжести заболевания позволяет с помощью легко воспроизводимых и неинвазивных методик доплеровского сканирования определить состояние печеночного кровообращения и объективно установить выраженность портальной гипертензии, которая является отражением такого патоморфологического процесса как фиброз печени. Это дает возможность оптимизировать лечение и может позволить увеличить выживаемость больных циррозами печени вирусной и алкогольной этиологии.

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

1. Прогрессирование цирроза печени характеризуется наряду с нарастанием выраженности асцита, печеночной энцефалопатии усилением проявлений астенического и анемического синдромов, а также увеличением диаметра верхней брыжеечной вены, объемной скорости кровотока в печеночной артерии и степени артериализации печеночного кровотока.
2. Особенности прогрессирующего течения алкогольного цирроза печени являются нарастание асцита и диаметра селезеночной вены. При декомпенсации заболевания увеличение кровотока по параумбиликальной вене сопряжено с уменьшением размеров печени, а повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы в сыворотке – с возрастающим риском летального исхода. Для цирроза печени вирусной этиологии характерно постепенное увеличение венозной составляющей портального кровотока, сопоставимое с длительностью заболевания, но не зависящее от тяжести процесса в печени.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Основные результаты диссертационной работы используются в учебном процессе на кафедре терапии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов на циклах «Терапия» и «Гастроэнтерология» и на кафедре госпитальной терапии с курсом физической реабилитации и спортивной медицины в разделе «Гастроэнтерология» ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России. Результаты настоящей работы в практическом здравоохранении внедрены в лечебно-диагностический процесс гастроэнтерологического отделения ОГБУЗ Томской областной клинической больницы, НИИ Гастроэнтерологии имени Г.К. Жерлова ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России, МЦ №1 ФГУЗ КБ №81 ФМБА России г. Северска. По итогам работы получены 5 патентов РФ на изобретение с внедрением их в практику: «Способ диагностики печеночной энцефалопатии» (№ 2312599 от 20.12.2007), «Способ прогнозирования наступления летального исхода у больных циррозом печени вирусной и алкогольной этиологии» (№ 2373533 от 20.11.2009), «Способ прогнозирования неблагоприятного исхода у больных циррозом печени вирусной и алкогольной этиологии» (№ 2381748 от 20.02.2010), «Способ прогнозирования вероятного наступления летального исхода у больных циррозом печени вирусной, алкогольной и сочетанной этиологии в сочетании с легочной гипертензией» (№ 2398506 от 10.09.2010), «Способ диагностики степени тяжести цирроза печени вирусной и алкогольной этиологии» (№ 2430682 от 10.10.2011).

### **Апробация работы**

Основные положения работы доложены и обсуждены на 5-ой и 6-ой Областных научно-практических конференциях «Диагностика и лечение хронических гепатитов, достижения и перспективы» (г. Томск, 30 марта 2007 г., 3 апреля 2008 г.), на 16-й и 17-ой Всероссийских научно-практических конференциях «Достижения современной гастроэнтерологии» (г. Томск, 18-

19 сентября 2008 г., 18 сентября 2009г.), на 7-ой и 9-ой Областных научно-практических конференциях «Диагностика и лечение хронических гепатитов, достижения и перспективы» (г. Томск, 2 апреля 2009 г., 7 апреля 2010 г.), а также на 8-й Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием и Красноярской краевой гастроэнтерологической конференции «Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения» (г. Красноярск, 18 апреля 2008 г.).

#### **Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликованы 22 научные работы, включая 5 патентов РФ на изобретения и 5 статей в журналах перечня ВАК России, рекомендованных для публикации основных результатов кандидатских и докторских диссертаций.

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

Диссертация изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3-х глав – «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», а также заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография включает 170 источников, из них 56 отечественных и 114 иностранных. Работа содержит 4 рисунка и 11 таблиц.

#### **Личный вклад автора**

Разработка концепции работы, объективное обследование пациентов, заполнение анкет с клинико-anamnestическими данными больных, организация проведения диагностических мероприятий и участие в интерпретации полученных результатов, сбор сведений о дате смерти пациентов путем телефонного опроса родственников, формирование итоговой базы данных, статистический анализ, написание диссертации выполнены лично автором.

### **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа выполнена на кафедре терапии ФПК и ППС ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития России. Набор клинического материала проводился с сентября 2006 по июль 2009 года на базе отделения гастроэнтерологии ОГБУЗ Томской областной клинической больницы. В наборе клинического материала принимала участие группа исследователей: д-р мед. наук Белобородова Е.В., д-р мед. наук Рачковский М.И., д-р мед. наук Алексеева А.С., врач-интерн Калачёва Т.П., гастроэнтеролог Груздева Е.Г. Исследование портального кровотока проводил врач ультразвуковой диагностики 1-ой категории Соловцов М.А.

#### ***Общая характеристика больных***

В исследование были включены 95 пациентов (42 мужчины и 53 женщины) в возрасте от 34 до 72 лет (Me=50) с циррозом печени (ЦП) алкогольной, вирусной (В, С, В+С, В+D) и смешанной (алкоголь + вирус) этиологии. До момента исследования больные не получали длительных стандартных схем лечения. Все пациенты проживали на территории Томской

области, и их обследование проводилось в течение одной госпитализации, что составляло в среднем 3-6 недель.

*Критерии включения больных в исследование:*

- согласие больного на участие в исследовании;
- верификация в Томской областной клинической больнице диагноза ЦП или поступление в стационар в связи с декомпенсацией ЦП вирусной (В, С, В+С), алкогольной и смешанной (алкогольно-вирусной) этиологии. Диагноз ЦП подтвержден морфологически (лапароскопия с биопсией) у 23 больных, а у остальных выставлен на основании наличия признаков диффузного повреждения печени с деформацией сосудистого рисунка по данным УЗИ, наличия синдрома печеночно-клеточной недостаточности и инструментально доказанного синдрома портальной гипертензии (варикозное расширение вен желудка и пищевода, асцит). Этиология ЦП определена указанием в анамнезе на многолетнее злоупотребление алкоголем и данными вирусологического исследования сыворотки крови на маркеры вирусов гепатита В (HBsAg, АТ классов М и G к HBcAg, ДНК HBV), С (АТ классов М и G к HCV, РНК HCV) и D (АТ к HDV).

*Критерии исключения:* отказ больного от участия в исследовании; тяжелая сопутствующая патология: правожелудочковая хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет тяжелого течения, онкопатология, туберкулез, болезни почек с почечной недостаточностью, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, психические заболевания с расстройством личности; острые инфекционные заболевания.

***Методы исследования***

Исследование наблюдательное, проспективное (когортное), с оценкой конечной твердой точки – наступление летального исхода от ЦП. Все пациенты были поделены на три группы в зависимости от степени тяжести цирроза печени согласно классам по градации Child-Pugh.

В первую группу вошли 21 пациент с классом А по Child-Pugh, из них 11 мужчин и 10 женщин. Вторую группу составили 40 пациентов с классом В по Child-Pugh, из них 16 мужчин и 24 женщины. В третью группу вошли 34 пациента с классом С по Child-Pugh, из них 15 мужчин и 19 женщин.

В зависимости от этиологического фактора все пациенты внутри групп были разделены на подгруппы. Подгруппу «а» составили пациенты с ЦП алкогольной этиологии, из них 9 человек с классом А, 13 – с классом В и 15 – с классом С; подгруппа «б» включала в себя пациентов с ЦП вирусной (HCV, HBV, HCV + HBV) этиологии – 4 человека с классом А, 10 – с классом В и 3 – с классом С; подгруппа «в» включала в себя пациентов с ЦП смешанной (алкоголь + вирус) этиологии, из них 8 пациентов с классом А, 17 – с классом В и 16 – с классом С.

Основные группы и подгруппы сравнения были сопоставимы по полу, возрасту, давности ЦП.

Сравнение проводилось по клиническим данным (наличию асцита, выраженности печеночной энцефалопатии, астенического, диспепсического и геморрагического синдромов, а также гепато- и спленомегалии),

показателям гемограммы, биохимическим показателям крови, коагулограмме и доплеровским показателям печеночной гемодинамики. Параметры, по которым получены статистически значимые различия, определены как факторы прогрессии ЦП.

### ***Оценка клинических синдромов***

У больных ЦП проведена оценка выраженности клинических синдромов: астенического, диспепсического, геморрагического и стадии печеночной энцефалопатии (ПЭП). Также оценивались гепато- и спленомегалия по данным ультразвукового исследования.

С целью проведения статистического анализа выраженности клинических синдромов – астенического, диспепсического и геморрагического, нами использовались субъективные 5-шаговые балльные рейтинговые шкалы со стандартизированными критериями оценки выраженности каждого синдрома: 0 баллов – нет синдрома, 1 балл – легкая выраженность, 2 балла – умеренная выраженность, 3 балла – значительная выраженность, 4 балла – чрезвычайная выраженность.

Стадия ПЭП определялась с учетом состояния сознания и данных психометрии – простого теста Рейтана на соединение чисел.

### ***Общеклинические методы исследования***

Общий анализ крови на гематологическом анализаторе MICROS 60 (фирма «HORIBA ABX», Франция) с определением следующих показателей: лейкоциты, эритроциты, гемоглобин, тромбоциты, гематокрит, тромбокрит, средний объем эритроцитов и тромбоцитов, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах, средняя концентрации гемоглобина в эритроцитах (MCHC), ширина распределения эритроцитов по объему, ширина распределения тромбоцитов по объему. Подсчет лейкоцитарной формулы в камере Горяева. Определение СОЭ (микрометод Панченкова).

Общий анализ мочи с определением содержания белка (проба с сульфосалициловой кислотой) и форменных элементов крови в осадке мочи (проба Нечипоренко). Рентгенография органов грудной клетки. Электрокардиография.

Эзофагогастродуоденоскопия проводилась эндоскопом GIF-PQ20 фирмы «Olympus» (Япония).

Также комплекс исследований, необходимый для решения поставленных в диссертационной работе задач, включал анализ клинико-эпидемиологических, анамнестических данных, определение биохимических показателей крови, специфическую диагностику вирусных гепатитов, патоморфологическое изучение биоптатов печени (при выполнении биопсии печени по показаниям).

### ***Метод оценки печеночной гемодинамики***

Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате Logiq-7 (фирма «General Electric», США). Для визуализации органов брюшной полости использовался конвексный датчик с частотой 3,5-5 МГц. Ультразвуковые критерии гепатомегалии: переднее-задний размер правой доли более 130 мм, левой – более 70 мм. Ультразвуковые критерии

спленомегалии: длинник селезенки более 120 мм. Ультразвуковое исследование сосудов системы воротной вены (ВВ) и печеночной артерии (ПА) проводилось в режимах серошкальной визуализации и импульсноволновой доплерографии с помощью датчика частотой 3,5 МГц. Исследование проводилось не ранее, чем через 8 часов после приема пищи. ВВ лоцировалась во внепеченочном сегменте, показатели снимались на 2-3 см дистальнее места ее образования. Основной ствол ПА визуализировался в области ворот печени, до места деления на правую и левую ветви, там же снимались показатели. Селезеночная вена (СВ) лоцировалась на всем протяжении от ворот селезенки до места образования ВВ, показатели снимались на расстоянии 4-5 см от ворот селезенки, в месте образования ствола СВ. Верхняя брыжеечная вена (ВБВ) лоцировалась в области, расположенной на 2-3 см дистальнее места ее слияния с СВ. Пупочная вена (ПВ) визуализировалась в реканализованной круглой связке печени. При наличии тромба в каком-либо сосуде, определялась его протяженность. Выявлялись функционирующие портокавальные анастомозы: спленоренальные анастомозы в области селезеночного угла, анастомозы в области кардиального отдела желудка и пищевода.

Оценивались следующие показатели печеночной гемодинамики: диаметр (мм), объемная ( $V_{об}$ , мл/мин) и линейная ( $V_{лин}$ , см/сек) скорости кровотока в ВВ, ВБВ, СВ, ПА, диаметр ПВ (мм), сплено-портальный индекс (СПИ) =  $V_{об}СВ/V_{об}ВВ \times 100\%$ , степень артериализации печеночного кровотока, а также индекс резистентности ПА ( $R_1$ ) и пульсационный индекс ( $P_1$ ).

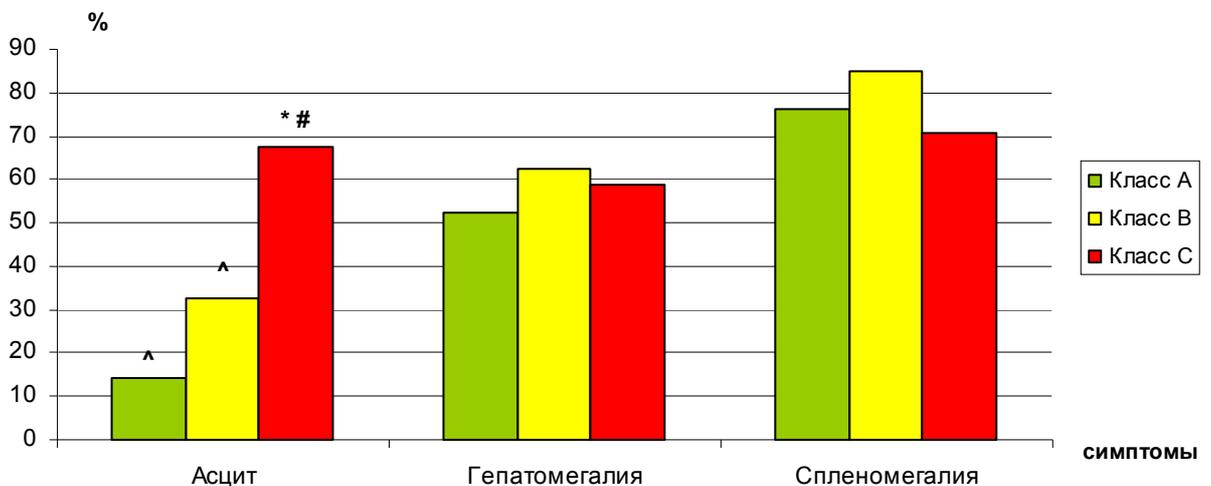
#### ***Методы статистической оценки результатов***

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica v8.0 (StatSoft, США). Проверка групп на нормальность распределения признаков проведена с помощью критерия Лиллиефорса. Распределение признаков в сравниваемых группах не подчинялось законам нормального распределения ( $p < 0,05$  для критерия Лиллиефорса), поэтому описание количественных данных проводилось при помощи представления медианы (Me), а также 25-го перцентиля – нижнего квартиля (LQ) и 75-го перцентиля – верхнего квартиля (UQ) [Реброва О.Ю., 2003]. Для множественного сравнения групп применялся непараметрический критерий Крускал-Уоллиса, в случае выявленных статистически значимых различий проводился post-hoc анализ. Достоверность различий качественных признаков определяли с помощью точного двустороннего критерия Фишера. Корреляционные связи между переменными оценивались методом Спирмена. Корреляционные связи считались слабыми при  $|R| < 0,3$ , средними – при  $0,3 < |R| < 0,7$ , сильными – при  $|R| > 0,7$ . В работе представлены только средние и сильные корреляционные связи. Статистически значимыми считались результаты по всем применяемым методам при  $p < 0,05$ . Пороговые прогностические значения количественных переменных получены путем анализа в сравниваемых группах их 95%-ых доверительных интервалов (ДИ) [Реброва О.Ю., 2003].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### *Результаты клинических данных и данных анамнеза*

Анализ клинического материала, представленного в работе, позволил установить, что частота встречаемости гепато- и спленомегалии существенно не отличается при различных классах Child-Pugh, в то время как количество пациентов с асцитом увеличивается при прогрессировании заболевания и наиболее характерно для алкогольного поражения печени, чем для вирусного. Количество пациентов с асцитом составило 14,3% (3 пациента) в 1-й группе, 32,5% (13 пациентов) – во 2-й группе, 67,6% (23 пациента) – в 3-й группе (рис. 1). Значимые отличия выявлены между 2-й и 3-й ( $p=0,042$ ), 1-й и 3-й группами ( $p=0,023$ ). Аналогичные данные получены и для выраженности асцита, нарастающей при прогрессировании ЦП. Значимы различия между В и С ( $p=0,045$ ), а также А и С классами ( $p=0,028$ ).



Примечание: # – статистически значимые отличия ( $p<0,05$ ) от А класса Child-Pugh;  
 \* – статистически значимые отличия ( $p<0,05$ ) от В класса Child-Pugh;  
 ^ – статистически значимые отличия ( $p<0,05$ ) от С класса Child-Pugh.

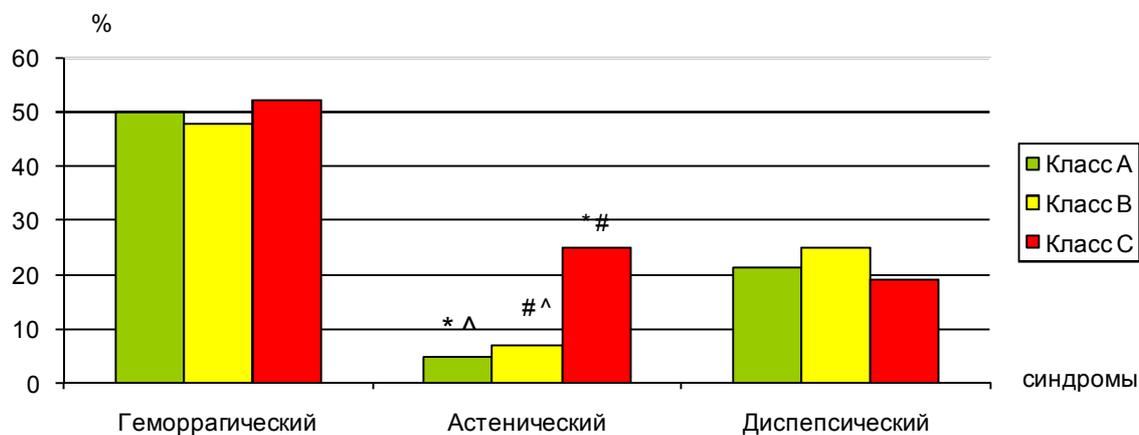
Рис. 1. Частота встречаемости клинических симптомов у пациентов с циррозом печени при различных классах Child-Pugh, (%).

Степень варикозного расширения вен (ВРВ) и выраженность асцита различается у пациентов основных групп только при изолированном алкогольном поражении печени, при этом класс А отличается от С ( $p=0,035$  и  $p=0,025$ ), а между А и В, а также В и С классами аналогичных закономерностей не выявлено.

Полученные данные не противоречат литературным сведениям, в которых указывается, что асцит и степень ВРВ наряду с кровотечениями из ВРВ обычно появляются раньше при алкогольном ЦП, чем при ЦП другой этиологии [Белобородова Э.И., 2003; Маколкин В.И., 2005], и входят в синдром портальной гипертензии.

При изучении основных клинических синдромов отмечено, что геморрагический и диспепсический синдромы встречаются одинаково часто при всех классах Child-Pugh ( $p>0,05$ ), в то время как астенический и стадия ПЭП напрямую связаны с прогрессированием заболевания. Астенический

синдром отмечался в 1-й группе у 4,8% пациентов, во 2-й группе – у 7,1%, а в 3-й – у 25%. При этом получены статистически значимые различия между А и В ( $p=0,044$ ), В и С ( $p=0,017$ ), А и С ( $p=0,013$ ) классами. Также установлено, что выраженность астенического синдрома напрямую зависит от прогрессирования ЦП и различается между А и В ( $p=0,047$ ), В и С ( $p=0,021$ ), А и С ( $p=0,018$ ) классами (рис. 2).



Примечание: # – статистически значимые отличия ( $p<0,05$ ) от А класса Child-Pugh;  
\* – статистически значимые отличия ( $p<0,05$ ) от В класса Child-Pugh;  
^ – статистически значимые отличия ( $p<0,05$ ) от С класса Child-Pugh.

Рис. 2. Частота встречаемости клинических синдромов у пациентов с циррозом печени при различных классах Child-Pugh, (%).

В 1-й группе ПЭП находилась в пределах 0-2 ( $Me=1$  [ $LQ=0$ ;  $UQ=2$ ]), во 2-й группе отмечалась ПЭП 0-4 стадий ( $Me=2$  [ $LQ=1$ ;  $UQ=2$ ]). В 3-й группе хоть и наблюдались все стадии ПЭП, но  $Me=3$  [ $LQ=1$ ;  $UQ=3$ ].

Таким образом, при анализе основных клинических проявлений ЦП наиболее информативными для определения степени тяжести данной нозологии являются асцит, стадия ПЭП, а также выраженность астенического синдрома. К аналогичному заключению приходят и другие авторы [Алексеев В.Г., 1996; Андреев Г.Н., 2003; Маколкин В.И., 2005; Подымова С.Д., 2005; Шерлок Ш., 2002], так как именно эти признаки отражают важные звенья в патогенезе ЦП и могут использоваться для динамического контроля над течением заболевания.

#### **Оценка показателей общего анализа крови**

При изучении состояния периферической крови установлено, что на декомпенсацию ЦП у пациентов в первую очередь реагируют показатели, отражающие состояние эритроцитарного ростка. Выявлено, что при утяжелении заболевания статистически значимо уменьшаются количество эритроцитов, гемоглобин и гематокрит, и увеличивается МСНС (табл. 1).

Количество эритроцитов, гемоглобин и гематокрит статистически значимо уменьшаются при прогрессировании ЦП, что говорит о серьезном поражении эритроцитарного ростка и развитии анемического синдрома у данной категории больных и совпадает с данными, полученными другими авторами [Белобородова Э.И., 2003; Маколкин В.И., 2005; Подымова С.Д.,

2005]. Большинство из них связывают возникновение анемического синдрома с гиперспленизмом при наличии портальной гипертензии [Белобородова Э.И., 2003; Маркина М.В., 2006; Шерлок Ш., 2002]. Кроме того, в шпоровидных клетках имеются дефекты мембраны, приводящие к снижению текучести, что в комплексе с нарушением архитектоники усиливает распад клеток в селезенке [Шерлок Ш., 2002].

Таблица 1

Показатели эритроцитарного роста у пациентов с различными классами цирроза печени по градации Child-Pugh, Me (LQ-UQ)

Класс	A (1 группа)		B (2 группа)		C (3 группа)		критерий Крускал-Уоллиса		
	n*	Me (LQ-UQ)	n	Me (LQ-UQ)	n	Me (LQ-UQ)	H**	p***	post-hoc анализ
Эритроциты, $10^{12}/л$	21	4,3 (3,9; 4,8)	40	4,1 (3,4; 4,4)	34	3,1 (2,9; 4,1)	17,505	<0,001	$P_{1-2}=0,384$ $P_{2-3}=0,009$ $P_{1-3}<0,001$
Гемоглобин, г/л	21	135 (127; 141)	40	132 (114; 39,5)	34	114,5 (88; 139)	7,615	0,022	$P_{1-2}=1,0$ $P_{2-3}=0,118$ $P_{1-3}=0,031$
МСНС, г/л	21	354 (343; 360)	40	359 (355; 66,5)	33	362 (353; 370)	8,027	0,018	$P_{1-2}=0,082$ $P_{2-3}=1,0$ $P_{1-3}=0,017$
Гематокрит, %	21	36,1 (34,0; 39,5)	40	36,7 (30,6; 39,1)	32	30,1 (25,3; 37,1)	10,571	0,005	$P_{1-2}=0,746$ $P_{2-3}=0,047$ $P_{1-3}=0,006$

Примечание: \* – число больных, \*\* – наблюдаемое значение критерия, \*\*\* – уровень статистической значимости различий i-ой и j-ой сравниваемых групп.

В связи с этим, нами рассчитаны пороговые прогностические значения для наиболее информативных показателей гемограммы, позволяющих определять изменения степени тяжести ЦП. Для установления пороговых прогностических значений перехода одного класса Child-Pugh в другой определены 95%-е ДИ (табл. 2).

Таблица 2

Доверительные интервалы показателей эритроцитарного роста у пациентов с различными классами цирроза печени по градации Child-Pugh

Показатель	Класс	A, 95% ДИ	B, 95% ДИ	C, 95% ДИ
Эритроциты, $10^{12}/л$		[3,91; 4,75]	[3,86; 4,35]	[2,96; 4,05]
Гематокрит, %		[34,0; 39,5]	[32,1; 37,9]	[25,9; 35,5]

В результате исключения области пересечения ДИ показателей у различных групп пациентов с ЦП, отражающих степени тяжести заболевания, были получены пороговые прогностические значения для показателей эритроцитарного роста, составившие  $3,86 \times 10^{12}/л$  для эритроцитов и 32,1% для гематокрита. При таких значениях показателей

происходит выраженная декомпенсация ЦП и заболевание переходит в класс С с развитием анемического синдрома.

Таким образом, показатели эритроцитарного звена кроветворения отражают степень тяжести ЦП и могут быть использованы для динамического контроля над течением заболевания.

#### **Оценка показателей доплеровского сканирования печени**

В результате нашей работы не выявлено статистически значимых отличий в показателях кровотока в воротной, селезеночной и пупочной венах у пациентов с различными классами цирроза печени по градации Child-Pugh ( $p > 0,05$ ). Аналогичные результаты получены и у других авторов [Kultu R., 2002; Annet L., 2003; Ferraz A.A., 2011]. В ходе нашего исследования установлены статистически значимые различия между классами пациентов по градации Child-Pugh для диаметра ВВВ,  $V_{об}$  ПА и степени артериализации печеночного кровотока, отличающихся у пациентов А и С классов (табл. 3).

Таблица 3

Показатели доплеровского сканирования печени у пациентов с различными классами цирроза печени по градации Child-Pugh, Me (LQ-UQ)

Показатель	Класс А (1 группа)		Класс В (2 группа)		Класс С (3 группа)		критерий Крускал-Уоллиса		
	n*	Me (LQ-UQ)	n	Me (LQ-UQ)	n	Me (LQ-UQ)	H**	p***	post-hoc анализ
d ВВВ, мм	18	8,0 (6,5; 9,0)	37	8,2 (7,6; 10,0)	28	9,0 (7,5; 10,0)	6,511	0,039	$P_{1-2}=0,128$ $P_{2-3}=1,0$ $P_{1-3}=0,043$
$V_{об}$ ПА, мл/мин	17	364 (295; 530)	38	535 (430; 735)	31	660 (435; 915)	9,988	0,007	$P_{1-2}=0,078$ $P_{2-3}=0,630$ $P_{1-3}=0,005$
Артериализация печеночного кровотока, %	17	28,1 (24,9; 36,6)	37	31,5 (25,9; 40,2)	31	39,7 (28,5; 48,0)	6,621	0,036	$P_{1-2}=1,0$ $P_{2-3}=0,163$ $P_{1-3}=0,048$

Примечание: \* – число больных, \*\* – наблюдаемое значение критерия, \*\*\* – уровень статистической значимости различий i-ой и j-ой сравниваемых групп.

В доступной нам литературе отсутствуют данные, объясняющие, почему при развитии синдрома портальной гипертензии именно кровотоки в ВВВ значительно различаются при разных стадиях ЦП, несмотря на то, что в образовании ВВ принимает участие не только ВВВ, но и селезеночная, нижняя брыжеечная и левая желудочная вены.

Мы полагаем, что более раннюю и выраженную реакцию на изменения кровотока со стороны ВВВ (увеличение диаметра) по сравнению с другими притоками ВВ можно объяснить тем, что данная вена, чаще всего, является самым крупным сосудом, образующим портальную вену, и содержит наибольший объем крови среди всех притоков. Соответственно, именно этот сосуд, изменяя свой диаметр, будет наиболее точно отображать развитие синдрома портальной гипертензии, чем более мелкий анастомоз (такой как СВ), имеющий меньшие компенсаторные возможности.

В ходе анализа полученных данных были выявлены статистически значимые различия между классами Child-Pugh для показателей, отображающих артериальную составляющую портального кровотока –  $V_{об}ПА$  и степени артериализации печеночного кровотока

В литературе существует небольшое количество данных о состоянии артериального печеночного кровотока при портальной гипертензии. До настоящего времени нет единого мнения об изменении гемодинамики при ЦП. Часть авторов считают, что воротный и артериальный кровотоки уменьшаются в одинаковой степени [Гугушвили Г.Г., 1972; Ерамишанцев А.К., 1991; Maggi U., 2010]. Другая группа авторов полагает, что при этом заболевании происходит повышение артериального притока [Шипов О.Ю., 2002; Piscaglia F., 1997; Goyal N., 2009; Xingjiang W., 2009]. Они связывают этот факт с уменьшением удельного веса кровотока по ВВ и увеличением шунтирования крови по анастомозам в нижнюю полую вену, вследствие чего возрастает кровоток по ПА.

Известно, что концевые ветви портальных междольковых вен образуют синусоиды, в которые впадают и артериолы ПА. В синусоидах смешивается венозная и артериальная кровь, что позволяет при помощи пресинусоидальных и постсинусоидальных сфинктеров выравнять венозное и артериальное давление. При ЦП образуются артериопортальные шунты, развивается компенсаторное расширение ПА. В результате, увеличение кровотока по ПА способствует поддержанию перфузии синусоидов [Шипов О.Ю., 2002].

Наиболее информативными параметрами портального кровотока, отражающими тяжесть течения ЦП, являются  $V_{об}ПА$  и степень артериализации печеночного кровотока, отражающие артериальную составляющую печеночной гемодинамики. В связи с этим, для них рассчитаны пороговые прогностические значения с помощью определения 95%-ых ДИ (табл. 4).

Таблица 4

Доверительные интервалы показателей артериального печеночного кровотока у пациентов с различными классами цирроза печени

Показатель	Класс		
	А, 95% ДИ	В, 95% ДИ	С, 95% ДИ
$V_{об} ПА$ , мл/мин	[295; 530]	[455; 645]	[450; 850]
Артериализация кровотока, %	[24,9; 38,6]	[28,2; 35,3]	[30,6; 45,8]

Декомпенсация заболевания наблюдается при превышении пороговых прогностических значений, составивших для  $V_{об}ПА$  – 450 мл/мин и степени артериализации печеночного кровотока – 38,6%.

При изучении особенностей портального кровотока при различных этиологических вариантах ЦП установлено, что для прогрессирования алкогольного ЦП характерно увеличение диаметра СВ (табл. 5). Полученные данные при изолированном алкогольном поражении печени могут быть связаны с перивенулярным и постсинусоидальным склерозом. Развитие склероза вокруг центральных вен на ранних этапах заболевания определяет

раннюю манифестацию постсинусоидальной портальной гипертензии у больных алкоголизмом [Белобородова Э.И., 2003]. Так как СВ является менее крупным анастомозом, чем ВВ, то именно она способна в первую очередь отреагировать на начало развития портальной гипертензии.

Таблица 5

Диаметр селезеночной вены у пациентов с алкогольным циррозом печени при различных классах по градации Child-Pugh, Me (LQ-UQ)

Класс	А (1 группа)		В (2 группа)		С (3 группа)		критерий Крускал-Уоллиса		
	n*	Me (LQ-UQ)	n	Me (LQ-UQ)	n	Me (LQ-UQ)	H**	p***	post-hoc анализ
Диаметр СВ, мм	7	8 (8; 9)	13	10 (8; 12)	15	10 (10; 12)	6,655	0,036	P <sub>1-2</sub> =0,117 P <sub>2-3</sub> =1,0 P <sub>1-3</sub> =0,041

Примечание: \* – число больных, \*\* – наблюдаемое значение критерия, \*\*\* – уровень статистической значимости различий i-ой и j-ой сравниваемых групп.

Таким образом, при алкогольном ЦП происходит раннее развитие портальной гипертензии с вовлечением в процесс в первую очередь СВ, приводящее к увеличению ее диаметра, сопоставимое со степенью тяжести процесса в печени, что позволяет использовать данный параметр для динамического контроля над течением портальной гипертензии у алкоголизирующихся пациентов.

Более длительное развитие портальной гипертензии при вирусных поражениях печени, сопровождающееся стойкими изменениями в портокавальной системе на длительном промежутке времени, подтверждается наличием прямых корреляционных связей между длительностью течения вирусного ЦП и показателями кровотока в воротной и селезеночной венах. К ним относятся диаметр ВВ (n=16; r=0,62; p=0,01), объемная скоростью в ВВ (n=16; r=0,58; p=0,02), диаметр СВ (n=16; r=0,65; p=0,007). Это может быть связано с тем, что при алкогольном поражении печени у пациентов наблюдаются атаки острого алкогольного гепатита, приводящие к массивным некрозам гепатоцитов, на месте которых образуются узлы регенерации, сдавливающие печеночные вены и приводящие к быстрому прогрессированию портальной гипертензии [Белобородова Э.И., 2003]. При вирусных ЦП возникновение некрозов связано с репликацией вируса, что занимает более длительное время, чем возникновение атаки острого алкогольного гепатита. Это дает организму время для мобилизации компенсаторных возможностей, в то числе и более адекватной реакции сосудистого русла печени. В результате происходит постепенное нарастание давления в портальной системе с последовательным вовлечением в процесс сначала более мелких анастомозов (таких как СВ), а впоследствии – более крупных.

При изучении корреляционных связей между показателями портального кровотока и клиническими проявлениями ЦП установлено, что

вне зависимости от этиологии заболевания наблюдается прямая корреляционная связь между выраженностью астенического синдрома и  $V_{06}ВВ$  (для алкогольного ЦП  $n=18$ ;  $r=0,59$ ;  $p=0,01$ ; для вирусных ЦП  $n=13$ ;  $r=0,73$ ;  $p=0,005$ ). Также выявлена прямая корреляция между стадией ПЭП и  $V_{06}ВВВ$  (для алкогольного ЦП  $n=31$ ;  $r=0,37$ ;  $p=0,04$ ; для вирусных ЦП  $n=15$ ;  $r=0,86$ ;  $p=0,00004$ ). Для алкогольной этиологии ЦП также характерны прямые корреляции между стадией ПЭП и  $V_{06}СВ$  ( $n=32$ ;  $r=0,42$ ;  $p=0,02$ ). Установленные зависимости свидетельствуют об отрицательном влиянии портальной гипертензии на характеристики сознания, общего состояния и функции высшей нервной деятельности, что связано с нейроитноксикацией кишечным содержимым, не обезвреженным в печени.

Таким образом, необходимо контролировать объемный кровоток в воротной и в верхней брыжеечной венах, так как данные показатели объективно влияют на выраженность ПЭП и астении у пациентов с ЦП вне зависимости от этиологии заболевания.

Для алкогольного ЦП установлено, что выраженность диспепсического синдрома имела прямую корреляцию с диаметром ( $n=19$ ;  $r=0,6$ ;  $p=0,007$ ) и  $V_{06}ВВВ$  ( $n=19$ ;  $r=0,46$ ;  $p=0,049$ ), а также обратную со степенью артериализации печеночного кровотока ( $n=17$ ;  $r=-0,59$ ;  $p=0,01$ ). В то же время при вирусном поражении печени выраженность диспепсии напрямую коррелировала с диаметром ПА ( $n=13$ ;  $r=0,58$ ;  $p=0,04$ ). Таким образом, существует прямая зависимость между портальной гипертензией и диспепсическим синдромом. Однако, при вирусном ЦП диспепсия возникает позже, чем при алкогольном ЦП, когда уже существенно увеличен кровоток по ПА. Нарастание гипертензии в венозном русле в данном случае имеет второстепенное значение, поэтому именно артериальное кровообращение более значимо для развития указанного клинического синдрома. При алкогольном поражении печени диспепсия появляется рано, когда еще велико значение гипертензии в самом крупном притоке ВВ – верхней брыжеечной вене. Именно поэтому выраженность диспепсического синдрома будет связана с нарастающей гипертензией в данном сосуде.

Также в нашем исследовании установлено, что у пациентов с алкогольной этиологией заболевания диаметр ПВ имел обратную корреляцию с размерами печени ( $n=10$ ;  $r=-0,8$ ;  $p=0,005$ ). При этом полученная связь установлена только для классов В и С. В связи с тем, что реканализация параумбиликальной вены является признаком декомпенсированности ЦП [Рачковский М.И., 2009; Robinson К.А., 2009], установленная связь может указывать на развитие атрофических изменений в печени и уменьшение ее размеров при прогрессировании заболевания. Атрофия печени сопровождается заменой паренхимы соединительной тканью, что приводит к выраженным гемодинамическим нарушениям в органе. Так как портальная гипертензия при алкогольном ЦП развивается рано, то при развитии атрофии печени компенсаторные возможности сосудистого русла уже исчерпаны и происходит нарастание давления в ПВ с увеличением ее диаметра. Данные изменения, возможно, характерны именно

для алкогольной этиологии ЦП, так как именно у данной группы пациентов рано развивается портальная гипертензия и ранняя реканализация ПВ по сравнению с вирусными ЦП. В литературе аналогичные данные не встречаются, что требует дальнейшего изучения.

При изучении влияния параметров портального кровотока на показатели биохимического анализа крови установлено, что для алкогольного цирроза в классе А характерна очень сильная прямая корреляционная связь между уровнем  $\gamma$ -ГГТ и диаметром ВВ ( $n=5$ ;  $r=0,97$ ;  $p=0,0048$ ). Полученная зависимость может указывать на появление портальной гипертензии, начинающейся с портальной вены, при алкогольном эксцессе, для которого характерно повышение в сыворотке крови  $\gamma$ -ГГТ, сохраняющееся на высоких цифрах дольше, чем другие ферменты печени. При классе А компенсаторные возможности печени выражены в большей степени, в связи с чем при употреблении алкоголя возникает массивный некроз гепатоцитов, сопровождающийся повышением  $\gamma$ -ГГТ в сыворотке крови и развитием узлов регенерации, сдавливающих ветви ВВ. В результате указанных процессов компенсаторно повышается давление и нарастает диаметр ВВ [Маколкин В.И., 2005; Подымова С.Д., 2005]. При классе А функционирующих гепатоцитов гораздо больше, чем при В и С классах, поэтому именно в компенсированную стадию заболевания возможна единовременная гибель большого количества гепатоцитов при действии на них неблагоприятного фактора. При развитии декомпенсации заболевания (классы В и С) компенсаторные возможности исчерпываются и при алкогольном эксцессе не происходит постепенного нарастания диаметра ВВ, сопоставимого с уровнем  $\gamma$ -ГГТ.

При терминальной стадии алкогольного ЦП, когда компенсаторные возможности уже исчерпаны, употребление алкоголя чаще приводит к летальному исходу, чем при компенсированной стадии заболевания [Белобородова Э.И., 2003]. В нашем исследовании это подтверждается обратной корреляционной связью между уровнем  $\gamma$ -ГГТ и количеством месяцев до смерти при классе С ЦП ( $n=6$ ;  $r=-0,81$ ;  $p=0,048$ ). Мы предполагаем, что это возникает из-за более длительного нахождения  $\gamma$ -ГГТ в сыворотке (по сравнению с другими ферментами) после алкогольного эксцесса, нередко приводящего к гибели пациента в терминальной стадии заболевания. В литературе аналогичные данные не встречаются. Только в работе G. D'Amico et al. [D'Amico G. et al., 1986] отмечено, что повышение  $\gamma$ -ГГТ ассоциируется с ухудшением выживаемости пациентов.

Таким образом, больным с алкогольным ЦП необходим контроль  $\gamma$ -ГГТ, являющегося маркером алкогольного эксцесса, так как его повышение в сыворотке крови при классе А сопряжено с появлением портальной гипертензии, а при классе С – с прогностически неблагоприятным течением заболевания.

### ***Оценка прогностической роли клинических и гемодинамических показателей при циррозах печени***

Исследование клинических проявлений у пациентов с ЦП выявило прогностическое значение только для асцита и стадии ПЭП. Установлена обратная корреляция между асцитом и количеством месяцев до смерти ( $n=80$ ;  $r=-0,35$ ;  $p=0,002$ ), позволяющая говорить об ухудшении прогноза у пациентов с ЦП при наличии асцита. Большую летальность у больных с асцитом отмечают и другие авторы [Рачковский М.И., 2009]. Так в течение первого года погибают 20% пациентов ЦП с асцитом и 50% больных, имеющих резистентный асцит [Рачковский М.И., 2009; Yeung E., 2002]. Двухлетняя выживаемость пациентов с асцитом составляет от 40% [Рачковский М.И., 2009; Шерлок Ш., 2002] до 50% [Рачковский М.И., 2009; Yeung E., 2002], а пятилетняя – с асцитом составляет 15-40% и без асцита – 45-80% [Рачковский М.И., 2009; Шапошников А.В., 2000]. Также асцит является критерием вероятного наступления летального исхода у пациентов с ЦП в течение полутора лет [Рачковский М.И., 2009].

Корреляционный анализ между временем до летального исхода и стадией ПЭП выявил обратную корреляцию ( $n=80$ ;  $r=-0,45$ ;  $p=0,0001$ ), что свидетельствует о худшей выживаемости больных с более тяжелой ПЭП.

Полученные результаты соответствуют данным других исследований, подтверждающих высокое прогностическое значение ПЭП [Рачковский М.И., 2009; Said A., 2004; Ferreira F.G., 2009]. Также с развитием ПЭП ассоциируется годовая летальность, превышающая 50% [Рачковский М.И., 2009; Cordoba J., 2008].

Асцит и ПЭП являются как отражением синдрома портальной гипертензии, так и проявлениями ЦП, указывающими на функциональное состояние печени. Поэтому контроль изменений в данных клинических синдромах важен как для постановки диагноза, так и для определения прогноза заболевания и выбора тактики лечения.

При изучении влияния показателей портального кровотока на продолжительность жизни пациентов с ЦП установлено, что прогностическую ценность имеет степень шунтирования крови по параумбиликальной вене. Это подтверждается наличием обратной корреляционной связи между диаметром ПВ и количеством месяцев до смерти ( $n=15$ ;  $r=-0,56$ ;  $p=0,029$ ). В литературе встречаются данные о том, что функционирующая параумбиликальная вена является характерным признаком декомпенсации ЦП [Robinson K.A., 2009] и редко (8-15%) встречается при компенсированной стадии заболевания [Рачковский М.И., 2009; Шипов О.Ю., 2006]. Данная закономерность связана с тем, что для реканализации ПВ должно произойти повышение давления в ВВ не менее чем до 25-30 мм рт. ст. [Маколкин В.И., 2005], что характерно для декомпенсированного ЦП.

У пациентов в терминальной фазе заболевания (класс С) приобретают диагностическую ценность индексы печеночной артерии ( $P_1$ ,  $R_1$ ), на что указывают прямые корреляционные связи между количеством месяцев до

смерти и  $P_1$  ( $n=17$ ;  $r=0,64$   $p=0,006$ ),  $R_1$  ( $n=17$ ;  $r=0,61$   $p=0,009$ ). Так как данные индексы являются отображением функционирования печеночной артерии и напрямую зависят от характеристик кровотока в ней [Zhang L., 2011], то полученные корреляции позволяют говорить нам об истощении компенсаторных возможностей ПА при классе С ЦП. В результате этого ПА не может адекватно реагировать на изменения воротного кровотока, что является неблагоприятным признаком течения заболевания. Известно, что именно артериальный кровоток является движущей силой в синусоидах [Гарбузенко Д.В., 2002]. Следовательно, компенсированность портальной гипертензии в большей степени будет зависеть от артериальной составляющей и ее возможностей противостоять нарастанию кровотока в ПА, что отсутствует при классе С ЦП.

Таким образом пациентам с ЦП класса С показан контроль пульсационного индекса и индекса резистентности печеночной артерии как факторов ближайшего неблагоприятного прогноза в терминальной стадии заболевания.

### ВЫВОДЫ

1. Клиническая оценка нарастания выраженности асцита, печеночной энцефалопатии, астенического и анемического синдромов является важным аспектом в определении прогрессирующего течения цирроза печени. Для терминальной стадии заболевания характерно снижение уровня эритроцитов в периферической крови ниже  $3,86 \times 10^{12}/л$  и гематокрита менее 32,1%.
2. Гемодинамические нарушения, определяющие прогрессирование цирроза печени, проявляются увеличением диаметра верхней брыжеечной вены, объемной скорости кровотока в печеночной артерии и степени артериализации печеночного кровотока. Декомпенсация заболевания наблюдается при объемной скорости кровотока в печеночной артерии более 450 мл/мин и степени артериализации портального кровотока, превышающей 38,6%.
3. Увеличение кровотока по основным портокавальным анастомозам и печеночной артерии при прогрессировании цирроза печени сопровождается утяжелением течения астенического и диспепсического синдромов, а также стадии печеночной энцефалопатии.
4. Для прогрессирующего течения алкогольного цирроза печени характерно нарастание асцита и диаметра селезеночной вены. При декомпенсации заболевания усиление кровотока по параумбиликальной вене сопряжено с уменьшением размеров печени, а повышение уровня гамма-глутамилтранспептидазы указывает на возрастающий риск летального исхода. Для вирусной этиологии цирроза печени характерно постепенное развитие портокавального шунтирования, сопоставимое с длительностью заболевания, но независимое от функционального класса Child-Pugh.

5. Нарастание асцита, печеночной энцефалопатии и диаметра пупочной вены ассоциируется с худшей выживаемостью пациентов с циррозом печени. В терминальной стадии заболевания при снижении пульсационного индекса и индекса резистентности печеночной артерии повышается вероятность летального исхода.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для динамического контроля над прогрессированием цирроза печени рекомендуется оценивать такие гематологические показатели как количество эритроцитов и гематокрит. Терминальная стадия заболевания наблюдается при снижении показателей ниже пороговых прогностических значений, составляющих  $3,86 \times 10^{12}/л$  и 32,1% соответственно.
2. Пациентам с циррозом печени необходим контроль диаметра печеночной артерии, так как его увеличение сопровождается снижением азотовыделительной функции почек и повышением мочевины и креатинина в крови.
3. Для контроля над прогрессированием портальной гипертензии рекомендуется оценивать увеличение таких показателей воротного кровотока как объемная скорость в печеночной артерии и степень артериализации портального кровотока. Декомпенсация заболевания наблюдается при превышении пороговых прогностических значений, составляющих для данных показателей 450 мл/мин и 38,6% соответственно.
4. При алкогольном циррозе печени первым признаком портальной гипертензии может быть увеличение диаметра селезеночной вены, которое напрямую зависит от степени тяжести заболевания. Поэтому данный показатель рекомендуется использовать для динамического контроля над нарастанием сосудистой декомпенсации у алкоголизирующихся пациентов.
5. Для прогнозирования летального исхода у больных с циррозом печени необходим динамический контроль выраженности печеночной энцефалопатии, асцита и степени шунтирования крови по параумбиликальной вене. Нарастание данных показателей у пациента ассоциируется с худшей выживаемостью. Снижение пульсационного индекса и индекса резистентности печеночной артерии при циррозе печени класса С является прогностически неблагоприятным признаком течения заболевания и требует корректировки патогенетической терапии.

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

1. Особенности показателей периферической крови, гемостаза и иммунной системы у больных циррозом печени алкогольной и вирусной этиологии / М.И. Рачковский, Э.И. Белобородова, Е.В. Белобородова, Г.М. Чернявская, Ю.И. Синичева и др. // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2007. – № 21. – С. 29-30.

2. Оценка портального кровотока у больных циррозом печени вирусной, алкогольной и вирусно-алкогольной этиологии / Ю.И. Синичева, Э.И. Белобородова, М.И. Рачковский, Т.П. Калачева // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2007. - № 21. – С. 49-51.
3. Прогностическая значимость показателей портального кровотока у больных циррозом печени / Ю.И. Синичева, Э.И. Белобородова, М.И. Рачковский, Т.П. Калачева // II национальный конгресс терапевтов «Новый курс: консолидация усилий по охране здоровья нации». – Москва. – 2007. – С. 200-201.
4. Прогнозирование исходов цирроза печени вирусной и алкогольной этиологии методом доплеровского исследования портального кровотока: сб.: «Туберкулез, СПИД, вирусные гепатиты, проблемы безопасности крови и менеджмент в здравоохранении» / М.И. Рачковский, Э.И. Белобородова, Е.В. Белобородова, Г.М. Чернявская, Ю.И. Синичева и др. // Тезисы II Российско-Германской конференции Форума Коха-Мечникова 9-12 сентября 2007, г. Томск. – Томск: Печатная мануфактура, 2007. – С. 176.
5. Особенности клинической картины поражения дыхательной системы у больных с циррозами печени / Т.П. Калачева, Г.М. Чернявская, Э.И. Белобородова, Е.А. Устюжанина, Г.В. Максименко, М.И. Рачковский, Ю.И. Синичева и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 5, Приложение № 30. – С. 78.
6. Клинические аспекты прогрессирования циррозов печени / М.И. Рачковский, Э.И. Белобородова, Е.В. Белобородова, Г.М. Чернявская, Ю.И. Синичева и др. // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 5, Приложение № 30. – С. 93.
7. Диагностическая ценность определения сывороточных маркеров фиброза печени при хроническом вирусном гепатите / Э.И. Белобородова, Р.Ф. Абдрашитов, Е.В. Белобородова, В.А. Бурковская, О.Е. Акбашева, И.Л. Пурлик, М.И. Рачковский, Е.Г. Ламброва, А.С. Алексеева, Л.А. Петрова, В.Л. Останко, Ю.И. Синичева и др. // **Клиническая медицина**. – 2007. - Т. 85, № 9. – С. 61-63.
8. Влияние описторхоза на печеночный кровоток у больных циррозом печени вирусной и алкогольной этиологии: сб.: «Энергетика: экология, надежность, безопасность» / М.И. Рачковский, Э.И. Белобородова, Ю.И. Синичева и др. // Материалы докладов 13 Всероссийской научно-технической конференции 5-7 декабря 2007, г. Томск. – Томск: изд-во ТПУ, 2007. – С. 345-349.
9. Оценка показателей легочного и портального кровотока у больных циррозом печени / Т.П. Калачева, Г.М. Чернявская, Э.И. Белобородова, Ю.И. Синичева и др. // Сборник тезисов IV научно-практической конференции, посвященной памяти А.Ф. Родина (Родинские чтения) «Современные проблемы в практике терапевта. Пути решения». – Северск. – 2008. – С. 63-65.
10. Состояние портального кровотока при циррозе печени / Ю.И. Синичева, Э.И. Белобородова, М.И. Рачковский и др. // Материалы докладов 14-й Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: экология, надежность, безопасность». – 2008. – С. 256-258.
11. Артериальный печеночный кровоток при циррозах печени различной этиологии / Ю.И. Синичева, М.И. Рачковский, Т.П. Калачева, И.А. Хохлов // Материалы докладов 15-й Всероссийской научно-технической конференции «Энергетика: экология, надежность, безопасность». – 2009. – С. 234-236.
12. Кровоток в печеночной артерии у больных циррозом печени / Ю.И. Синичева, Э.И. Белобородова, М.И. Рачковский и др. // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. – 2009. – №23. – С. 73-75.

13. Прогностическое значение сывороточных уровней IgA и IgM при циррозе печени вирусной и алкогольной этиологии / М.И. Рачковский, Э.И. Белобородова, Е.В. Белобородова, А.С. Алексеева, Ю.И. Синичева и др. // **Пермский медицинский журнал**. – 2009. – Т. 26, № 1. – С. 88-92.
14. Прогностическое значение ультразвуковой доплерографии у больных циррозом печени / М.И. Рачковский, М.А. Соловцов, Э.И. Белобородова, Е.В. Белобородова, А.С. Алексеева, Ю.И. Синичева и др. // **Уральский медицинский журнал**. – 2009. – № 3. – С. 134-139.
15. Трансабдоминальное ультразвуковое сканирование в оценке структуры паренхимы печени: новые возможности / **Г.К. Жерлов**, А.П. Кошевой, М.И. Рачковский, Ю.И. Синичева и др. // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология**. – 2009. – № 3. – С. 23-27.
16. Прогностическое значение показателей гемограммы у больных циррозом печени вирусной и алкогольной этиологии / М.И. Рачковский, Э.И. Белобородова, Е.В. Белобородова, А.С. Алексеева, Е.Г. Груздева, Ю.И. Синичева // **Сибирский медицинский журнал**. – 2009. – № 2 (выпуск 1). – С. 41-44.
17. Изменения в эритроцитарном ростке при прогрессировании циррозов печени / Ю.И. Синичева, Э.И. Белобородова, М.И. Рачковский и др. // **Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии**. – 2010. – № 24. – С. 70-71.
18. Способ диагностики печеночной энцефалопатии : пат. 2312599 Рос. Федерация : МПК А61В 5/16 / Э.И. Белобородова, А.С. Алексеева, Е.В. Белобородова, Л.П. Филиппова, Е.Г. Ламброва, М.И. Рачковский, Ю.И. Синичева и др. (Россия). – № 2006121064/14 ; заявл. 13.06.2006 ; опубл. 20.12.2007, Бюл. № 35. – 5 с.
19. Способ прогнозирования наступления летального исхода у больных циррозом печени вирусной и алкогольной этиологии : пат. 2373533 Рос. Федерация : МПК G01N 33/49 / М.И. Рачковский, Э.И. Белобородова, Е.В. Белобородова, Ю.И. Синичева и др. (Россия). – № 2008142669/15 ; заявл. 27.10.2008 ; опубл. 20.11.2009, Бюл. № 32. – 10 с.
20. Способ прогнозирования неблагоприятного исхода у больных циррозом печени вирусной и алкогольной этиологии : пат. 2381748 Рос. Федерация : МПК А61В 8/00 / М.И. Рачковский, М.А. Соловцов, Ю.И. Синичева и др. (Россия). – № 2008142670/14 ; заявл. 27.10.2008 ; опубл. 20.02.2010, Бюл. № 5. – 11 с.
21. Способ прогнозирования вероятного наступления летального исхода у больных циррозом печени вирусной, алкогольной и сочетанной этиологии в сочетании с легочной гипертензией : пат. 2398506 Рос. Федерация : МПК А61В 5/02 / Т.П. Калачева, Г.М. Чернявская, Э.И. Белобородова, М.И. Рачковский, Ю.И. Синичева и др. (Россия). – № 2009116013/14 ; заявл. 27.04.2009 ; опубл. 10.09.2010, Бюл. № 25. – 10 с.
22. Способ диагностики степени тяжести цирроза печени вирусной и алкогольной этиологии : пат. 2430682 Рос. Федерация : МПК А61В 8/06 / Ю.И. Синичева, М.И. Рачковский, Э.И. Белобородова и др. (Россия). – № 2010131814/14 ; заявл. 28.07.2010 ; опубл. 10.10.2011, Бюл. № 28. – 10 с.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВБВ – верхняя брыжеечная вена  
 ВВ – воротная вена  
 ДИ – доверительные интервалы  
 ПА – печеночная артерия  
 ПВ – пупочная вена  
 ПЭП – печеночная энцефалопатия  
 СВ – селезеночная вена  
 ЦП – цирроз печени  
 LQ – верхний квартиль

МСНС – средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах  
 Me – медиана  
 P<sub>1</sub> – пульсационный индекс  
 R<sub>1</sub> – индекс резистентности  
 V<sub>об</sub> – объемная скорость кровотока  
 V<sub>пик</sub> – пиковая скорость кровотока  
 UQ – нижний квартиль  
 γ-ГТТ – гамма-глутамилтранспептидаза

