

ДИАГНОСТИКА ЦИРРОТИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ. РОЛЬ ЭХОКАРДИОГРАФИИ И ПРОНАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА

Касьянова Т.Р.¹, Левитан Б.Н.¹, Тимошенко Н.В.¹

¹ ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, e-mail: kasyanova.tatjana@yandex.ru

Проведен анализ показателей эхокардиографии (ЭхоКГ) и пронатрийуретического пептида (Nt-pro-BNP) у 161 больного циррозом печени. ЭхоКГ проводили на сканере ALOKA-5500 ProSound (Япония), концентрацию Nt-pro-BNP определяли в ЭДТА-плазме (Biomedica, Германия). У больных циррозом печени выявлены различные изменения ЭхоКГ, при этом наиболее частым вариантом нарушений работы сердца являлась диастолическая дисфункция левого желудочка, отмеченная в 71% случаев. Уровень NT-proBNP у части больных циррозом печени повышался в 4–5 раз и более. Более существенные нарушения работы левых отделов сердца и формирование систоло-диастолической дисфункции, а также рост Nt-pro-BNP отмечались при прогностически неблагоприятных III, IV и V типах портального кровотока. Изменения со стороны левых отделов сердца находятся в тесной связи с выраженностью портальной гипертензии.

Ключевые слова: цирроз печени, портальный кровоток, левые отделы сердца, мозговой пронатрийуретический гормон.

DIAGNOSIS OF CIRRHOTIC CARDIOMYOPATHY. THE ROLE OF ECHOCARDIOGRAPHY AND PEPTID PRONATRIURETIC

Kasyanova T.R.¹, Levitan B.N.¹, Timoschenko N.V.¹

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, e-mail: kasyanova.tatjana@yandex.ru

The analysis of indicators of the Echo-cardiography and pronatriuretic peptid (Nt-pro-BNP) in 161 patients with liver cirrhosis has been performed. Echocardiography was performed on the scanner ALOKA-5500 ProSound (Japan), the concentration Nt-pro-BNP was measured in EDTA-plasma (Biomedica, Germany). Various changes of the echocardiography were revealed in patients with cirrhosis of the liver, the most frequent disorder of the heart working was a diastolic dysfunction of the left ventricular, which was noted in 71% of cases. NT-proBNP level in some patients with liver cirrhosis increased by 4-5 times or more. The more substantial disruptions of the left heart and the formation of systolic and diastolic dysfunction, as well as the growth of Nt-pro-BNP have been reported with adverse prognostic types III, IV and V of the portal blood flow. The changes in the left heart are closely related to the severity of the portal hypertension.

Keywords: liver cirrhosis, portal blood flow, the left ventricular, brain pronatriuretic peptid

Несмотря на успехи, достигнутые в изучении циррозов печени (ЦП), они остаются чрезвычайно важной медико-социальной проблемой. Сохраняется непрерывный рост стойкой нетрудоспособности и, особенно, летальности от хронической патологии печени, которая входит в «десятку» самых распространенных причин смертности населения [7]. При этом тяжесть и прогноз ЦП обусловлены не только нарастанием печеночно-клеточной недостаточности, но и прогрессированием портальной гипертензии (ПГ) и связанных с ней синдромов [4, 6, 9].

В последние годы значительное внимание клиницистов привлечено к изучению кардиогемодинамических нарушений при патологии печени, особенно в связи с расширяющимися возможностями ее трансплантации [2, 3, 4, 9]. Представляется важным усовершенствование методов ранней диагностики структурно-функциональных изменений

сердца, как для прогноза течения заболевания, так и возможной коррекции лечения, включая терапевтические и хирургические подходы. Актуальность дальнейшего изучения состояния кардиогемодинамики при ЦП обусловлена также необходимостью уточнения предложенных в 2005 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов критериев так называемой «цирротической кардиомиопатии» (ЦКМ) [8, 9]. Под данным термином понимают наличие у пациентов с ЦП сердечной дисфункции, характеризующейся угнетением контрактильной реактивности на стресс и/или изменениями диастолической релаксации, с типичными электрофизиологическими проявлениями при отсутствии какой-либо иной кардиальной патологии [4, 8, 9].

Считается признанным, что у больных ЦП в условиях гиперволемии на фоне гемодинамических нарушений могут снижаться периферическое сосудистое сопротивление и артериальное давление, развиваться электрическая нестабильность миокарда, формироваться систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) [1, 6, 9].

Главными диагностическими критериями ЦКМ большинство исследователей считают наличие признаков систолической дисфункции (СД) и диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка [3, 4, 9]. Кроме того, к важным дополнительным критериям ЦКМ относят удлинение интервала QT, уменьшение ожидаемого числа сердечных сокращений (ЧСС) на нагрузку, электромеханическую диссинхронию, гипертрофию миокарда, увеличение размеров левого предсердия (ЛП), повышение концентрации в крови тропонина I, мозгового натрийуретического пептида (НУП) [6, 8, 9].

Критерии ЦКМ неоднозначны и дискуссионны, а выявление их необходимо для коррекции лечения пациентов с ЦКМ, которая значительно ухудшает прогноз ЦП. Истинная распространенность ЦКМ пока не изучена, что связано как с отсутствием четких диагностических критериев этой патологии, так и с недостаточной осведомленностью практикующих врачей о характере изменений сердечно-сосудистой системы при ЦП.

Цель исследования: установить наиболее значимые для диагностики ЦКМ показатели эхокардиографии (ЭхоКГ) и изменения концентрации НУП.

Материалы и методы: проведено обследование 161 больного циррозом печени (86 мужчин и 75 женщин в возрасте от 20 до 60 лет), находившихся на лечении в гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ АО Александрo-Мариинская областная клиническая больница г. Астрахани. Группу контроля (ГК) составили 50 практически здоровых людей.

Критерии исключения: хронические заболевания сердца и легких, артериальная гипертензия, заболевания почек, сахарный диабет, метаболический синдром.

При диагностике ЦП использован комплекс клинико-лабораторных и инструментальных данных в соответствии с существующими классификациями заболевания. В соответствии с оценкой степени печечно-клеточной недостаточности по классификации ЦП (Child-Pugh) класс «А» установлен у 23 %, класс «В» – у 55 % и класс «С» – у 22 % больных. Высокая степень активности заболевания была выявлена у 61 % обследованных, умеренная степень – у 39 %. В большинстве случаев диагностирована вирусная и смешанная (вирус + алкоголь) этиологии заболевания.

ЭхоКГ выполняли на ультразвуковом сканере ALOKA-5500 ProSound (Япония) в одномерном (М), двухмерном (В) режимах, а также с использованием режимов импульсной и постоянно волновой спектральной доплер-ЭхоКГ и цветного доплеровского картирования кровотока. Для обследования больных применяли стандартную методику из парастернального (по длинной и короткой осям) и апикального доступов. Измеряли конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объемы ЛЖ, конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический (КДР) размеры ЛЖ, переднезадний размер ЛП в диастолу (ПЗР ЛП), толщину задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу, фракцию выброса (ФВ). Рассчитывали следующие показатели: E, A, E/A, время изоволюметрического расслабления (IVRT) и изоволюметрического сокращения (IVCT), время изгнания ЛЖ (ЕТ), индекс миокардиальной сократимости ЛЖ (индекс Tei). Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекс массы миокарда ЛЖ (и ММЛЖ) определяли по общепринятым формулам.

Комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости выполнялось строго натощак на ультразвуковом сканере «ALOKA-5500 Prosaund» (Япония) конвексным датчиком 3,5 МГц и включало в себя ультразвуковое исследование в реальном масштабе времени в В-режиме и импульсную доплерографию и цветное доплеровское картирование сосудов брюшной полости. При проведении анализа характера изменений печечно-воротного кровообращения использовались критерии оценки типов портального кровотока (ПК), разработанные нами ранее [5].

Концентрацию N-терминального фрагмента прогормона НУП (BNP) (N-terminal fragment of the prohormone BNP – Nt-pro-BNP) в ЭДТА-плазме определяли с помощью коммерческого иммуноферментного набора фирмы Biomedica (Германия).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение. При проведении исследования получены данные, свидетельствующие о статистически значимом росте почти всех показателей ЭхоКГ у больных ЦП по сравнению с ГК. Выявлена тенденция к увеличению размеров как ЛП, так и ЛЖ, с признаками гипертрофии ЛЖ. Отмечен рост КСО до 52 [30;

76] мл (ГК – 34 [30; 36] мл) ($p < 0,05$) и КДО до 136 [91; 167] мл (ГК – 120 [110; 131] мл) ($p > 0,05$), а также – ЗСЛЖ и МЖП, соответственно до 11 [9; 12] мм (ГК - 9 [8; 9]) ($p < 0,05$) и 10 [9; 13] мм (ГК – 9 [8; 11]) ($p < 0,05$).

У 54 больных (33,5 %) обнаружены признаки гипертрофии миокарда ЛЖ. В общей группе больных ЦП отмечен рост ММЛЖ до 241 г по сравнению с ГК: 179 г ($p < 0,05$). В 9 (16,7 %) случаях наблюдался концентрический тип гипертрофии ЛЖ и в 45 (83,3 %) – эксцентрический ($\chi^2 = 6,83$, $p = 0,01$). Эксцентрический тип без дилатации ЛЖ был зафиксирован у 28 (62,2 %) пациентов и с дилатацией – у 17 (37,8 %).

У 71 % больных ЦП отмечались признаки диастолической дисфункции ЛЖ, при этом в сочетании с систолической дисфункцией – в 21,7 % случаев.

На наличие диастолической дисфункции ЛЖ указывал статистически значимый рост величины А до 54 см/с (ГК – 42 [39; 47] см/с) ($p < 0,05$) с одновременным снижением показателя Е до 55 см/с (ГК – 64 [60; 71] см/с) ($p < 0,05$) и соотношения Е/А до значения 1,09 (норма – 1,5–1,7). Также о нарушении диастолической функции ЛЖ свидетельствовали увеличение КДР до 51 [43; 58] мм (ГК – 45 [42; 48] мм) и статистически значимый рост IVRT до 83 мс (ГК – 71 [68; 77] мс) ($p < 0,05$).

Увеличение таких параметров, как КСО до 38 [29; 42] мл (ГК – 30 [28; 34] мл) ($p < 0,05$) и IVCT до 77 [68; 88] мс (ГК – 68 [66; 74] мс) ($p < 0,05$) в большей мере свидетельствовало о нарушении систолической функции ЛЖ. Также учитывались значения интегрального показателя – индекса Te_i , отражающего нарушения систоло-диастолической функции ЛЖ, который возрастал у больных ЦП до 0,56 [0,49; 0,62] (ГК 0,47 [0,44; 0,48]) ($p < 0,05$).

Для подтверждения значимости показателей ЭхоКГ для диагностики ЦКМ у 80 пациентов с ЦП одновременно со структурно-функциональными особенностями левых отделов сердца проведено исследование концентрации в крови мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP). Данный кардиомаркер хронической сердечной недостаточности (ХСН), позволяющий диагностировать даже латентную сердечную недостаточность, является одним из важных предикторов ЦКМ [6,7].

В общей группе больных ЦП содержание Nt-proBNP значительно превышало его значения в ГК: соответственно 51,2 [14,5; 123] фмоль/мл против 11,3 [7,5; 16,2] фмоль/мл ($p < 0,001$). 2–3-х кратное превышение показателей Nt-proBNP при ЦП, по сравнению с ГК, отмечено у 43,7 % больных, 3–5-ти кратное – у 20 % и более, чем 5-ти кратное – у 15 %.

Наиболее существенные различия данного маркера выявлены между пациентами с ЦП классов «А» (22,5 %) и «С» (26,25 %) по Child-Pugh, у которых значения показателя

составили, соответственно, 28 [14,2; 45] фмоль/мл и 89 [65; 126] фмоль/мл ($p < 0,005$). У больных ЦП класса «В» (51,25%) данный показатель составил 46 [18; 79] фмоль/мл.

Проведен корреляционный анализ между значениями Nt-proBNP и параметрами сердечной гемодинамики, свидетельствующими о систоло-диастолической дисфункции ЛЖ с учетом того, что Nt-proBNP секретируется миоцитами в ответ на увеличение напряжения стенки желудочков, повышение вентрикулярного объема и давления [4,7]. Обнаружены прямые корреляционные связи между Nt-proBNP и значениями ПЗР ЛП ($r=0,41$), КДО ($r=0,39$), ММЛЖ ($r=0,42$), ММЛЖ ($r=0,35$) и обратные связи с ФВ ($r=-0,42$), E ($r=-0,45$), E/A ($r=-0,41$). Во всех случаях закономерности носили достоверный характер ($p < 0,05$).

Выяснилось, что у пациентов с ЦП при наличии значений главных критериев ЦКМ - E/A < 1 и IVRT > 80 мс ($n=27$), концентрация Nt-proBNP составляла 105 [69; 165] фмоль/мл, в то время, как в группе сравнения у пациентов с E/A \geq 1 и IVRT \leq 80 мс ($n=53$) – 51 [16; 85] фмоль/мл ($p=0,002$) (таблица 1).

Таблица 1

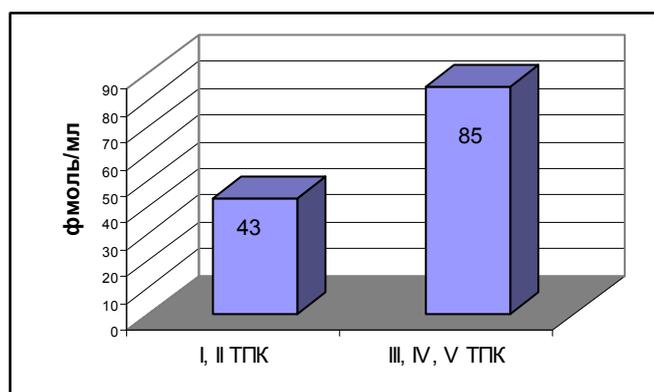
Уровень Nt-proBNP в зависимости от наличия показателей диастолической дисфункции левого желудочка

Параметры	Nt-pro-BNP, фмоль/мл	Параметры	Nt-pro-BNP, фмоль/мл	p
1 группа (34%)	105 [69; 165]	2 группа (66%)	51 [16; 85]	0,002
E/A < 1		E/A > 1		
IVRT > 80 мс		IVRT < 80 мс		

Анализ полученных данных свидетельствуют о тесной связи Nt-proBNP с изменениями параметров, отражающих диастолическую дисфункцию ЛЖ.

Кроме того, у пациентов с ФВ < 55 % (13,7 % больных ЦП) значения Nt-proBNP существенно превышали показатели в подгруппе больных с ФВ > 55 %, соответственно, 86 [35; 116] фмоль/мл и 43 [14; 98] фмоль/мл ($p < 0,01$).

Учитывая полученные сведения о росте концентрации Nt-proBNP при декомпенсированном ЦП класса «С», была проанализирована связь уровня протеина с выраженностью изменений портального кровотока (ПК). Ранее нами проводились исследования по изучению особенностей ПК при ЦП, в результате чего были выделено 5 типов портального кровотока (ТПК) [1].



Уровень Nt-proBNP у больных циррозом печени в зависимости от типа портального кровотока

Установлено, что у больных ЦП в группе, объединяющей I (нормокинетический) и II (гиперкинетический с преимущественным увеличением линейной скорости кровотока в воротной вене (вв)) ТПК, уровень Nt-proBNP достоверно был выше, чем у больных во 2-й группе с III (гиперкинетический с преимущественным увеличением Dвв), IV (гипокинетический) и V (псевдонормокинетический) ТПК, соответственно – (85 [68; 161] фмоль/мл) и (43 [16; 82] фмоль/мл) ($p < 0,001$) (рисунок).

Последние два ТПК считаются наиболее неблагоприятными для прогноза ЦП. Характер изменений свидетельствовал о наличии выраженной портальной гипертензии (ПГ) и перераспределении кровотока в системе воротной вены по направлению к селезенке. Больные в данных подгруппах находились в стадии декомпенсации, с явными признаками ПГ.

При тех же III, IV и V ТПК отмечались более существенные нарушения работы левых отделов сердца и формирование систоло-диастолической дисфункции. Причем имелись статистически достоверные различия ($p < 0,05$) между больными с I и II ТПК по сравнению с тремя остальными. В большей степени они касались таких показателей, как КДР, КСО, ЗСЛЖ, ПЗР ЛП. Кроме того, были выявлены изменения параметров, свидетельствующих о нарушении систоло-диастолической функции ЛЖ (А, Е, Е/А, IVRT, IVCT, индекс Tei).

Диастолическая дисфункция ЛЖ у больных ЦП с III ($\chi^2=9,6$; $p=0,02$), IV ($\chi^2=11,02$; $p=0,001$) и V ($\chi^2=9,52$; $p=0,002$) ТПК диагностировалась достоверно чаще по сравнению с I (нормокинетическим) ТПК, выявляемом на начальной стадии ЦП.

Выводы

У больных ЦП закономерно наблюдаются изменения ЭхоКГ, характерные для ЦКМ. Наиболее частым вариантом нарушений работы сердца явилась диастолическая дисфункция левого желудочка, отмеченная в 71 % случаев. Структурно-функциональные нарушения сердца находились в тесной связи с изменениями кардиомаркера Nt-proBNP, что в

совокупности дает более точные данные о наличии ЦКМ. Указанные изменения находятся в зависимости от особенностей ПК. Частота встречаемости нарушений в работе левых отделов сердца у больных с декомпенсированным ЦП свидетельствует о необходимости проведения ЭхоКГ у данной категории больных для коррекции лечения.

Список литературы

1. Касьянова Т.Р., Левитан Б.Н. Параметры левых отделов сердца и типы портального кровотока у больных циррозом печени // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2012. – Т. 27. – № 3. – С. 33–36.
2. Касьянова Т.Р., Астахин А.В., Левитан Б.Н. Оценка структурно-функциональных показателей правых отделов сердца у больных циррозом печени // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=5266>.
3. Касьянова Т. Р., Левитан Б.Н., Колчина О.С. Изменение параметров левых отделов сердца у больных хроническим гепатитом и циррозом печени // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 6.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=7434>.
4. Коньшева А. А. Ранняя диагностика кардиомиопатии у больных вирусными гепатитом и циррозом // Клин. фармакология и терапия. – 2012. – Т. 21. – № 3. – С. 58–62.
5. Левитан Б.Н., Гринберг Б.А., Астахин А.В., Умерова А.Р. Клинико-диагностическое значение доплерографического исследования портального кровотока при циррозах печени // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. – Т. 14. – № 2. – С. 31–36.
6. Левитан Б.Н., Касьянова Т.Р. Частота встречаемости ведущих диагностических критериев кардиомиопатии при циррозах печени // Доктор. Ру. – 2014. – № 7 (95). – С. 9–13.
7. Медянцева Л.Г., Ахминеева А.Х., Попов Е.А., Левитан Б.Н. Особенности фенотипа HLA и исходы цирроза печени // Астраханский медицинский журнал. – 2010. – Т. 5. – № 2. – С. 58–65.
8. Firlinger F. Congestive heart failure with liver failure – Cirrhotische Cardiomyopathy // J. Gastroenterol. Hepatol. diseases. – 2006. – Vol. 4. No. 4. – P. 5–9.
9. Moller S., Henriksen J. H. Cirrhotic cardiomyopathy // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 53. – No. 1. – P. 179–190.

