# Особенности церебральной гемодинамики и проявлений печеночной энцефалопатии при циррозах печени вирусной этиологии на разных стадиях компенсации при сохраненной фракции выброса левого желудочка

Владимир Евгеньевич Куликов*, Татьяна Александровна Емелина, Оксана Георгиевна Казакова, Ксенья Владимировна Николаева, Марат Эрикович Хапман, Марина Александровна Тонеева

Ульяновский государственный университет. Россия, 432017, Ульяновск, ул. Льва Толстого, 42

**Цель.** Изучить особенности параметров церебральной гемодинамики в экстра- и интракраниальных отделах при вирусных циррозах печени классов A, B, C по Child-Pugh с различными уровнями интерлейкина-2, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа на фоне сохраненной фракции выброса левого желудочка для улучшения диагностики стадий хронической печеночной энцефалопатии.

**Материал и методы.** У 107 пациентов с циррозами печени вирусной этиологии классов A, B, C по Child-Pugh с различными сывороточными уровнями интерлейкина-2, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа были изучены показатели гемодинамики в общих сонных и средних мозговых артериях первого порядка обеих гемисфер, параметры эхокардиографии. Оценка стадий печеночной энцефалопатии проводилась по шкале симптомов West-Haven и тесту Рейтана (Number Connection Test) согласно рекомендациям рабочей группы XI Всемирного конгресса гастроэнтерологов.

**Результаты.** В общих сонных артериях при снижении компенсации цирроза печени отмечалось утолщение комплекса интима-медиа от 0,69±0,21 мм до 0,79±0,35 мм при циррозах печени классов A и C, соответственно. Гемисферная асимметрия средней линейной скорости кровотока имела тенденцию к увеличению от 25,1±2,42% при циррозе печени класса A до 39,5±7,94% при циррозе печени класса C. В средних мозговых артериях наибольшие нарушения параметров гемодинамики наблюдались при циррозе печени класса C за счет изменения скоростных показателей кровотока, увеличения гемисферной асимметрии средней линейной скорости кровотока до 33,9±10,5%, снижения индексов резистентности и пульсативности до 0,49±0,22 и 1,02±0,21, соответственно.

**Заключение.** При циррозах печени вирусной этиологии классов A, B, C с различными сывороточными уровнями интерлейкина-2, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа с сохраненной систолической функцией левого желудочка хроническая печеночная энцефалопатия всех стадий может протекать на фоне дисциркуляторных нарушений с развитием хронической цереброваскулярной недостаточности. Длительность теста Рейтана более 200 сек, наличие гемисферной асимметрии кровотока более 40%, снижение скоростных параметров кровотока и индексов сосудистого сопротивления в бассейнах средних мозговых артерий ниже референсных значений ассоциируются с неблагоприятным прогнозом печеночной энцефалопатии. Степени когнитивных и дисциркуляторных нарушений взаимосвязаны со стадиями компенсации цирроза печени. При дисциркуляторных нарушениях и снижении стадии компенсации цирроза печени отмечается увеличение степени когнитивных нарушений (от способности к логическому мышлению и вниманию до дезориентации во времени и в пространстве).

**Ключевые слова:** цирроз печени, уровни интерлейкина-2, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа, церебральная гемодинамика.

**Для цитирования:** Куликов В.Е., Емелина Т.А., Казакова О.Г., Николаева К.В., Хапман М.Э., Тонеева М.А. Особенности церебральной гемодинамики и проявлений печеночной энцефалопатии при циррозах печени вирусной этиологии на разных стадиях компенсации при сохраненной фракции выброса левого желудочка. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2017;13(4):506-512. DOI: http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-4-506-512

## Features of Cerebral Hemodynamics and Manifestations of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis of Viral Etiology at Different Compensation Stages with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction

Vladimir E. Kulikov*, Tatiana A. Emelina, Oxana G. Kazakova, Ksenia V. Nikolaeva, Marat E. Hapman, Marina A. Toneeva

Ulyanovsk State University. Lva Tolstogo ul. 42, Ulyanovsk, 432017 Russia

**Aim.** To study the features of the parameters of cerebral hemodynamics in extra and intracranial regions in viral hepatic cirrhosis A, B, C classes according to Child-Pugh with different serum levels of interleukin-2, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha and preserved left ventricular ejection fraction for improvement of diagnostics of stages of chronic hepatic encephalopathy.

**Material and methods.** 107 patients with viral cirrhosis A, B, C classes according to Child-Pugh with different serum levels of interleukin-2, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha were included into the study. The parameters of hemodynamics in common carotid and middle cerebral arteries of the first order of both hemispheres as well as the parameters of echocardiography were studied in all patients. Evaluation of hepatic encephalopathy stages was carried out by the West-Haven symptoms scale and the Reitan test (Number Connection Test) according to the recommendations of the Working group of the XI-th World Gastroenterology Congress.

**Results.** Reduction in the compensation of hepatic cirrhosis A and C classes was accompanied by a thickening of the intima-media complex in the common carotid arteries from 0.69±0.21 mm to 0.79±0.35 mm, respectively. The hemispheric asymmetry of the mean linear blood flow velocity

tended to increase from 25.1±2.42% in cirrhosis A class to 39.5±7.94% in cirrhosis C class. The greatest disorders of the hemodynamics in the middle cerebral arteries were observed in hepatic cirrhosis C class due to changes in the linear blood flow velocity parameters, increase in the hemispheric asymmetry of the average linear flow rate up to 33.9±10.5%, reduction in resistance and pulsatility indices to 0.49±0.22 and 1.02±0.21, respectively.

**Conclusion.** Chronic hepatic encephalopathy of all stages can occur in the presence of discirculatory disorders with the development of chronic cerebrovascular insufficiency in viral hepatic cirrhosis A, B, C classes with different serum levels of interleukin-2, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha and preserved systolic function of the left ventricle. The duration of the Number Connection Test more than 200 s, blood flow hemispheric asymmetry more than 40%, decrease in blood flow velocity parameters and vascular resistance indices in the middle cerebral artery below the reference values are associated with a poor prognosis of hepatic encephalopathy. The degrees of cognitive and discirculatory disorders are related with the stages of hepatic cirrhosis compensation. An increase in the degree of cognitive impairments (from ability to logical thinking and attention to disorientation in time and space) is observed in discirculatory disorders and decrease in the stage of cirrhosis compensation.

**Keywords:** cirrhosis of liver, interleukin-2, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, cerebral hemodynamics.

**For citation:** Kulikov V.E., Emelina T.A., Kazakova O.G., Nikolaeva K.V., Hapman M.E., Toneeva M.A. Features of Cerebral Hemodynamics and Manifestations of Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis of Viral Etiology at Different Compensation Stages with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2017;13(4):506-512. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-4-506-512

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kulikov69@bk.ru

Received / Поступила: 19.10.2016
Accepted / Принята в печать: 11.01.2017

Во всем мире отмечается неуклонный рост цирроза печени с быстрой инвалидизацией пациентов. В последние десятилетия проводятся исследования о влиянии цирроза печени на выраженности печеночной энцефалопатии (ПЭ), этиологию, стадии заболевания, психологических особенностей личности [1-4]. В современных подходах к терапии цирроза печени необходимо учитывать этиологический фактор, купирование патогенетических реакций, поддерживающих активность процесса, предупреждение прогрессирования цирроза, лечение симптомов и осложнений заболевания – портальной гипертензии, ПЭ, асцита, асцита-перитонита и гепаторенального синдрома. Печеночная энцефалопатия может носить субклинический характер, а летальность среди пациентов составляет до 10%, и связана большей частью с сопутствующей патологией, а не с осложнениями портальной гипертензиии [5-8]. Поэтому оценка степени ПЭ и соответствующий индивидуализированный подход к каждому пациенту в плане подбора терапии позволяют значительно уменьшить ее проявления и улучшить качество жизни пациентов [9, 10].

Появление энцефалопатии сигнализирует о нарушении метаболизма мозга, в формировании которого лежит нарушение гематоэнцефалического барьера, действие токсических веществ, церебральная ишемия, церебральная гипоксия, образование эндотоксинов, нейротрансмиттерные расстройства. В большинстве случаев имеет место сочетание нескольких патофизиологических механизмов, а ведущими в клинической картине энцефалопатий являются когнитивные, эмоциональные и двигательные нарушения. В то же время, несмотря на многочисленные экспериментальные и клинические исследования по поводу хронической ПЭ, механизм ее развития остается спорным и противоречивым [11-14].

Цель исследования: изучить особенности параметров церебральной гемодинамики в экстра- и интракраниальных отделах при циррозах печени классов A, B, C по Child-Pugh вирусной этиологии с различными уровнями интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли альфа (ФНОα) на фоне сохраненной фракции выброса левого желудочка (ЛЖ) для улучшения оптимизации диагностики стадий хронической ПЭ.

## Материал и методы

Обследовано 107 пациентов (87 мужчин и 20 женщин) с циррозами печени вирусной этиологии: инфекция HBV (n=35,1%), инфекция HCV (n=46,1%), инфекция HBV+HCV (n=18,8%) в возрасте от 30 до 69 лет (средний возраст 57,3±4,6 лет). На основании классификации циррозов печени по Child-Pugh пациенты с различными уровнями ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНОα были разделены на 3 группы. Первую группу (n=35) составили больные Child-Pugh класса A, вторую группу (n=37) – больные Child-Pugh класса B, а третью группу (n=35) – больные Child-Pugh класса C. Из исследования были исключены больные с пороками сердца, с изменениями гормонального статуса, артериальной гипертензией 3 степени.

Для подтверждения диагноза цирроза печени (ЦП), его этиологии, стадии компенсации и осложнений изучались клиническая картина и анамнез заболевания, проводился комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов диагностики. Клинико-биохимические исследования крови проводились ферментативным, колометрическим, ферментативно-ко-

Table 1. Levels of cytokines for cirrhosis of classes A, B, C and in control
Таблица 1. Количественные значения цитокинов при ЦП классов A, B, C и норме

| Цитокины | ЦП класса A (n=35) | ЦП класса B (n=37) | ЦП класса C (n=35) | Контроль |
|---|---|---|---|---|
| ИЛ-2, пг/мл | 2,02±0,17** | 3,66±2,99** | 3,99±2,41** | 1,93±2,83 |
| ИЛ-6, пг/мл | 6,47±0,91* | 8,97±3,95* | 14,89±4,96***†† | 6,08±2,42 |
| ФНО-α, пг/мл | 2,47±0,61** | 2,62±0,47*** | 3,96±1,82** | 1,74±1,14 |

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с контролем; ††p<0,01 по сравнению с классом A

ЦП – цирроз печени, ИЛ – интерлейкин, ФНО – фактор некроза опухоли

лометрическим, иммунотурбидиметрическим и кинетическим методами диагностическим комплексом Cobas 6000 (Roche Diagnostics). Для соответствия индекса фиброза и ЦП по METAVIR и ISHAK использовалась классификационная счетная шкала (Bonacini).

Клиническая диагностика ПЭ, оценка ее степени тяжести, основные и дополнительные инструментальные исследования проводились в соответствии с рекомендациями рабочей группы XI Всемирного конгресса гастроэнтерологов. Оценка стадий ПЭ проводилась по описательной шкале симптомов West-Haven и тесту Рейтана (Number Connection Test). Для дифференциальной диагностики ЦП и его осложнений проводились исследования органов и сосудов брюшной полости, головного мозга методами компьютерной томографии и магнитной резонансной томографии, электроэнцефалография, диагностика варикозно расширенных вен пищевода и желудка проводилась при помощи эндоскопического метода.

Ультразвуковая диагностика церебральной гемодинамики выполнялась на ультразвуковом аппарате «PHILIPS EPIQ 7G» (США) по методике W.J. Zwiebel, J.S. Pellerito (2010). Диагностика церебрального кровотока включала изучение параметров кровотока во внутренних сонных и средних мозговых артериях (СМА) первого порядка обеих гемисфер: максимальной, минимальной, средней скоростей кровотока (ЛСК), контралатеральной асимметрии ЛСК, уголнезависимые показатели кровотока (RI и PI). Для изучения функции сердца при ЦП эхокардиография проводилась в М-модальном и двумерном режимах по стандартной методике американской Ассоциации эхокардиографии.

Обработка полученных клинических и лабораторно-инструментальных данных осуществлялась с помощью критериев параметрической и непараметрической статистик. Полученный статистический материал группировался в вариационные ряды, которые далее анализировались на соответствие распределения с помощью дескриптивной статистики, закона распределения ГауссаЛапласа. Также для анализа полученного статистического материала использовались непараметрические методы статистики, которые основывались на конкордации Кендалла и критериев Фридмана. Были использованы средние величины M±SD (M – средняя величина, SD – стандартное отклонение). Была проведена группировка данных по вариационным рядам с учетом величины статистической значимости результатов при p<0,05 по t-значениям Стьюдента. По величинам интерквартильного размаха оценивалась величина распределения плотности Гаусса. С помощью корреляционно-матричного метода статистики Спирмена осуществлялось определение степени взаимосвязи между отдельными признаками. Непосредственно статистическая обработка полученного материала осуществлялась при помощи компьютерной статистической программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США).

## Результаты

Изучение параметров церебральной гемодинамики при ЦП классов A, B, C по Child-Pugh состояло из нескольких этапов. На первом этапе изучались параметры сывороточных уровней ИЛ-2, ИЛ-6, ФНОα (табл. 1).

Значения сывороточных концентраций цитокинов при ЦП классов A, B, C были значимо выше значений доноров. В то же время различия в среднем уровне цитокинов отмечались только между ЦП классов A и C. В зависимости от стадии компенсации цирроза печени отмечается тенденция к увеличению уровней всех исследуемых в крови цитокинов, но в пределах референсных значений, за исключением ИЛ-6.

На втором этапе изучались параметры центральной гемодинамики. Центральным звеном в данном вопросе было изучение систолической функции левого желудочка (табл. 2).

Из данных, представленных в табл. 2, видно, что при ЦП в сравнении с лицами в контрольной группе отмечаются изменения структурно-функциональных параметров сердца. Так в структурных параметрах отмечаются гипертрофия левого желудочка, увеличение толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, увеличение конечного диастолического размера, конечного систолического размера и конечного диастолического объема. В то же время фракция выброса левого желудочка была сохранена, а у 16,8% пациентов даже отмечалась тенденция к ее увеличению (до 69,1%) по типу гипердинамического синдрома. Таким образом, признаков нарушений систолической

Table 2. Morphofunctional parameters of the heart in patients with cirrhosis of the liver
Таблица 2. Структурно-функциональные показатели сердца

| Параметры | ЦП (n=107) | Группа контроля (n=30) |
|---|---|---|
| ТМЖП (д), мм | 11,3±1,5* | 9,0±0,3 |
| ТЗСЛЖ, мм | 11,4±1,6* | 9,1±0,3 |
| КДР, мм | 53,9±6,7* | 48,6±1,9 |
| КСР, мм | 35,4±4,9* | 29,9±1,6 |
| КДО, мл | 132,6±7,4* | 120,7±4,5 |
| ФВ, % | 59,9±8,7 | 65,5±2,8 |

*p<0,05 по сравнению с контролем

Данные представлены в виде M±SD

ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка, КДР – конечный диастолический размер, КСР – конечный систолический размер, КДО – конечный диастолический объем, ФВ – фракция выброса

функции левого желудочка не отмечалось, несмотря на наличие статистически значимых различий его структурных параметров.

На третьем этапе изучались параметры мозговой гемодинамики в экстра- и интракраниальных отделах, толщина комплекса интима-медиа во внутренних сонных артериях (табл. 3).

Значимые различия отмечались между показателями комплекса интима-медиа, гемисферной асимметрией кровотока при ЦП классов A, B, C и нормой. При этом статистически значимых различий между уголнезависимыми показателями при ЦП всех классов и нормой не выявлено, их референсные значения сохранялись в пределах нормы.

Результаты средних значений параметров кровотока в средних мозговых артериях первого порядка обеих гемисфер при ЦП классов A, B и C представлены в табл. 4.

Значимые различия отмечались между значениями гемисферной асимметрией кровотока при ЦП всех классов и нормой, между группами A и C, между уголнезависимыми показателями кровотока при ЦП классов B, C и нормой. Наибольшие показатели статистической значимости различий параметров характерны при ЦП класса C и нормой, среди всех параметров гемодинамики – между значениями гемисферной асимметрии кровотока. Следовательно, с уменьшением степени компенсации ЦП и с нарастанием степени ПЭ увеличивается степень асимметрии кровотока.

Кроме того, наличие гемисферной асимметрии ассоциировалось с развитием дисциркуляторных нарушений, подтвержденных при нейровизуализации и аутопсии головного мозга. Так, в проспективном наблюдении подтверждением коморбидности ПЭ и дисциркуляторных нарушений от минимальных до необратимых при ЦП служил аутопсийный материал головного мозга. При морфологическом исследовании наибольше значение уделялось мелким интрацеребральным артериям и венам, структурно-функциональным уровням (белому веществу лобной доли, наружной капсуле, зоне

Table 3. Structural and hemodynamic parameters in the internal carotid artery with cirrhosis of classes A, B, C and in control
Таблица 3. Структурные и гемодинамические показатели во внутренней сонной артерии при ЦП классов A, B, C и норме

| Параметры | ЦП класса A (n=35) | ЦП класса B (n=37) | ЦП класса C (n=35) | Контроль |
|---|---|---|---|---|
| КИМ, мм | 0,69±0,21*** | 0,74±0,21*** | 0,79±0,35*** | 0,61±0,06 |
| Гемисферная асимметрия ЛСК, % | 25,1±2,42** | 29,±7,05*** | 39,5±7,94*** | 20,6±1,45 |
| RI | 0,62±0,09 | 0,61±0,08 | 0,60±0,12 | 0,63±0,09 |
| PI | 1,23±0,19 | 1,22±0,21 | 1,21±0,25 | 1,24±0,16 |

**p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с контролем

ЦП – цирроз печени, КИМ – комплекс интима-медиа, ЛСК – линейная скорость кровотока, RI и PI – уголнезависимые показатели кровотока

Table 4. Mean values of blood flow in the middle cerebral artery with cirrhosis of classes A, B, C and in control
Таблица 4. Средние значения показателей кровотока в СМА при ЦП классов A, B, C и норме

| Параметры | ЦП класса A (n=35) | ЦП класса B (n=37) | ЦП класса C (n=35) | Контроль |
|---|---|---|---|---|
| ЛСК (max), см/с | 110,7±9,21 | 115,1±9,03 | 119,2±10,03** | 108,15±5,03 |
| ЛСК (min), см/с | 48,5±9,76 | 50,9±9,66*** | 52,1±10,95*** | 46,55±1,76 |
| ЛСК (mean), м/с | 69,6±8,45 | 72,1±9,67 | 74,1±11,57*** | 67,05±2,67 |
| Гемисферная асимметрия ЛСК, % | 24,9±7,53** | 27,5±9,06*** | 35,9±9,54***†† | 22,55±1,51 |
| RI | 0,62±0,07 | 0,57±0,11* | 0,49±0,22** | 0,571±0,01 |
| PI, | 1,98±0,13 | 1,07±0,14* | 1,02±0,21* | 0,922±0,04 |

*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с контролем; ††p <0,01 по сравнению с классом A

ЦП – цирроз печени, ЛСК – линейная скорость кровотока, RI и PI – уголнезависимые показатели кровотока

Table 5. Mean indices of blood flow asymmetry in the middle cerebral artery and Reitan's test for various stages of hepatic encephalopathy

Таблица 5. Средние показатели асимметрии кровотока в СМА и теста Рейтана при различных стадиях ПЭ

| Параметры | ПЭ I стадии | ПЭ II стадии | ПЭ III стадии | Контроль |
|---|---|---|---|---|
| Гемисферная асимметрия ЛСК, % | 24,9±7,53** | 27,5±9,06*** | 38,9±7,54***†† | 22,55±1,51 |
| Время теста Рейтана, сек | 81,2±7,1***††† | 115,9±7,5*** | 198,9±7,1***††† | 38,81±3,88 |

**p<0,01, ***p<0,001 по сравнению с контролем; ††p<0,01, †††p<0,01 по сравнению с ПЭ II стадии

ПЭ – печеночная энцефалопатия, ЛСК – линейная скорость кровотока

внутренней капсулы и хвостатому ядру). Со стороны артериального русла отмечались изменения деструктивного характера, которые проявлялись в утолщении внутренней оболочки, набухании эндотелиальных клеток. В связи с этим выявлялись плазморрагии, разрыхления и отек эндотелиального слоя, истончение средней мышечной оболочки вплоть до ее полного исчезновения, деструкция мышечных клеток, наличие периваскулярного отека и макрофагальной инфильтрации. Картина изменения сосудов венозного русла носила пестрый характер и проявлялась полнокровием, сужением и склерозированием. В расширенных венах и венулах отмечались признаки полнокровия и стаза. Здесь же наблюдались лакунарные малые глубинные инфаркты, а также каскадные и пучковые артериоловенулярные анастамозы. В нервной ткани вокруг и вблизи сосудов отмечались выраженный отек и признаки, характерные для гипоксии (лизис клеток с образованием «теней», разрыхление волокон и выпадение нервных клеток). Астроциты в данном случае сохранялись или погибали в незначительной степени.

Связь дисциркуляторных изменений со степенью ПЭ представлена в табл. 5.

При увеличении стадии печеночной энцефалопатии отмечалось увеличение гемисферной асимметрии кровотока в средних мозговых артериях и времени выполнения теста Рейтана.

## Обсуждение

Из полученных результатов работы следует, что изменения церебральной гемодинамики при ЦП отмечается уже на уровне экстракраниального отдела сонных артерий за счет утолщения комплекса интима-медиа, развития гемисферной асимметрии, и ассоциировались со стадиями ПЭ.

Функциональные изменения мозговой гемодинамики на уровне интракраниального отдела проявлялись изменениями скоростных характеристик кровотока, лабильностью индексов сосудистого сопротивления, гемисферной асимметрией кровотока и снижением функционального резерва соединительных артерий Виллзиева круга. На фоне атеросклеротических изменений сосудистой стенки и лабильности сосудистого сопротивления отмечались большие разбросы интерквантильных размахов скоростных параметров кровотока и гемисферной асимметрии в СМА с общей тенденцией их медиан к увеличению, что не противоречило исследованиям других авторов [15]. Так, в зависимости от стадии компенсации ЦП отмечалось увеличения ЛСК и гемисферной асимметрии ЛСК при ЦП классов А и С. При увеличении стадии ПЭ увеличивалась гемисферная асимметрия кровотока по СМА, вызванная, по нашему мнению, с одной стороны, процессом атеросклероза, с другой – лабильностью сосудистого сопротивления за счет вазоконстриктивных веществ (оксида азота, эндотелина-1), концентрация которых в крови часто повышается при ЦП и атеросклерозе, что нашло подтверждение в других работах [16, 17]. При этом уголнезависимые показатели сосудистого сопротивления снижались и ассоциировались со степенью тяжести ПЭ и стадией компенсации ЦП. Так, наименьшие показатели RI и PI были характерны для ЦП класса С.

При проведении сравнительного анализа скорости кровотока по СМА в зависимости от уровней сывороточных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО-$\alpha$) при ЦП классов А, В, С с учетом медианы было выявлено 2 типа кровотока – гипокинетический и гиперкинетический. Так, при увеличении системных уровней выше референсных значений ИЛ-6 и ФНО-$\alpha$, наблюдаемых при ЦП класса С, в 21,4% случаях отмечался гиперкинетический тип кровотока и, вероятно, имел компенсаторный механизм. Данный факт можно объяснить развитием варикозно расширенных вен различных калибров с развитием декомпрессии и эндотелиальной дисфункцией, дисбалансом уровня оксида азота, часто встречаемого при гиперцитокинемии. Также в настоящее время доказано, что основным направлением функционирования эндотелия является его участие в формировании адекватного кровотока. Но, в то же время, при воздействии повреждающих агентов (например, механических, инфекционных, обменных, иммуннокомплексных) резко меняется его положительная роль и развивается его дисфункция: вазодилатация, вазоконстрикция и изменение выработки биологически активных веществ, и, в частности, оксида азота. Также при ЦП происходит повреждение эндотелиальных клеток печеночных синусоидов, что приводит к значи-

тельному повышению уровня эндотелина. При повреждениях печени и развитии портальной гипертензии продукция внутрипеченочного оксида азота снижается, приводя к его дисбалансу. Необходимо отметить, что среди известных механизмов участия эндотелиальной дисфункции можно выделить подавление экскреции или инактивации эндотелиальной NO-синтазы и снижения синтеза NO, что обусловлено увеличением уровня цитокинов и ФНО-$\alpha$, подавляющих синтез оксида азота. При формировании портальной гипертензии наблюдается процесс разобщения органного и общего кровотоков за счет развития дисбаланса между вазодилатирующими и вазоконстриктивными веществами. Поступление в кровь из поврежденных гепатоцитов вазоактивных веществ (гистамина, серотонина), циркулирующих вазодилататоров, приводит к генерализованной вазодилатации и снижению сосудистого сопротивления, что подтверждено в работах [18-21].

Полученные нами данные свидетельствуют о нарушениях сосудодвигательной функции эндотелия при ЦП на различных стадиях компенсации, и в определенной мере это подтверждено в других работах [22-26]. Гемодинамика в головном мозге на постоянном уровне была возможной благодаря нормальному функционированию механизма ауторегуляции, который обеспечивал неизменный уровень объемного мозгового кровотока в виде вазодилатации или вазоконстрикции. В то же время при запредельной вазодилатации может возникнуть феномен «sausage-string» с сегментарной дилатацией артериол, на фоне чего возникает опасность прорыва крови в ткань мозга и развития острых нарушений мозгового кровообращения. В проспективном наблюдении подтверждением данного феномена и развития дисциркуляторных нарушений от минимальных до необратимых при ЦП служил аутопсийный материал головного мозга.

Таким образом, у пациентов с ЦП всех классов на фоне коморбидности ПЭ и дисциркуляторных нарушений в головном мозге отмечаются нарушения гемодинамики в артериальном и венозном руслах с отеком нервной ткани. При анализе параметров кровотока по СМА было выявлено, что наличие гемисферной асимметрии пиковой систолической скорости кровотока более 40%, снижение скоростных параметров (максимально и минимально ниже 80 см/с и 40 см/с, соответственно) кровотока, а также падение значений индекса резистентности ниже 0,44 ассоциируются с неблагоприятным прогнозом клинического течения печеночной энцефалопатии на различных стадиях при всех классах ЦП. Снижение сосудистого сопротивления, изменение параметров кровотока, наличие гемисферной асимметрии приводят к хронической цереброваскулярной недостаточности, что ухудшает течение самой ПЭ. Полученные данные свидетельствуют о том, что, в зависимости от глубины, выраженности поражения печени при циррозе и нарушения параметров мозговой гемодинамики каждый этап прогрессирования патологического процесса и стадий компенсации имеет свои особенности и взаимосвязи с функциональным состоянием печени и рядом лабораторных показателей. С учетом всех факторов, участвующих в регуляции церебральной гемодинамики, а также при наличии индивидуальных особенностей течения заболевания, такое заключение представляется, на наш взгляд, вполне обоснованным.

## Заключение

При циррозах печени вирусной этиологии классов A, B, C с сохраненной систолической функцией левого желудочка хроническая печеночная энцефалопатия всех стадий может протекать на фоне дисциркуляторных нарушений с развитием хронической цереброваскулярной недостаточности.

Длительность теста Рейтана более 200 сек, наличие гемисферной асимметрии кровотока более 40%, снижение скоростных параметров кровотока и индексов сосудистого сопротивления в бассейнах средних мозговых артерий ниже референсных значений ассоциируются с неблагоприятным прогнозом печеночной энцефалопатии.

Степени когнитивных и дисциркуляторных нарушений взаимосвязаны со стадиями компенсаций цирроза печени. При дисциркуляторных нарушениях и снижении стадии компенсации цирроза печени отмечается увеличение степени когнитивных нарушений – от способности к логическому мышлению и вниманию до дезориентации во времени и в пространстве.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Golovanova E.V. Mechanisms of fibrosis with chronic liver diseases and possibility of antifibrotic therapy. Gastroentologiia. 2014;8:52-9. (In Russ.) [Голованова, Е.В. Механизмы фиброзообразования при хронических заболеваниях печени и возможности антифибротической терапии. Гастроэнтерология. 2014;8:52-9].
2. Filippova L.P., Beloborodova E.I., Beloborodova E.V., et al. Lifes quality of patiens with liver cirrhosis in depending on tonus vegetative nerve system. Byulleten' Sibirskoy Meditsiny. 2012;4:152-7. (In Russ.) [Качество жизни больных циррозом печени в зависимости от тонуса вегетативной нервной системы Филиппова Л.П., Белобородова Э.И., Белобородова Е.В., и др. Бюллетень Сибирской Медицины. 2012;4:152-7].
3. Kutepov D.E. Efficacy evaluation of medical treatment to patients with liver encephalopathy. Kazanskii Meditsinskii Zhurnal. 2014;4:496-501. (In Russ.) [Кутепов, Д.Е. Оценка эффективности лечения пациентов с печеночной энцефалопатией. Казанский Медицинский Журнал. 2014;4:496-501].
4. Nazyrov F.G., Devyatov A.V., Babadzhanov A.H., Raimov S.A. Peculiarity of development and leaking complication of liver cirrhosis in depending on ethiological factor. Novosti hirurgii. 2013;4:45-50. (In Russ.) [Назыров Ф.Г., Девятов А.В., Бабаджанов А.Х., Раимов С.А. Особенности развития и течения осложнений цирроза печени в зависимости от этиологического фактора. Новости Хирургии. 2013;4:45-50].
5. Horonko Y.V., Polyak M.I., Shitikov I.V., et al. Minimizing the risks in intrahepatic portosystemic shunt in patients with portal hypertension, caused by liver cirrhosis. Vestnik Khirurgicheskoy Gastroenterologii. 2012;4:48-53. (In Russ.) [Минимизация рисков при трансъюгулярном внутри печеночном портосистемном шунтировании (tips/типс) у больных с портальной гипертензией, вызванной циррозом печени / Хоронько Ю.В., Поляк М.И., Шитиков И.В., и др. Вестник Хирургической Гастроэнтерологии. 2012;4:48-53].
6. Avdei G.M., Kulesh S.D., Shumskas M.S., et al. Efficacy evaluation of application medicine thirosetan to patients with encephalopathy any genesis. Vestnik Vosstanovitel'noy Meditsiny. 2014;3:5-6. (In Russ.) [Авдей Г.М., Кулеш С.Д., Шумскас М.С., и др. Оценка эффективности применения препарата тиоцетам у больных с энцефалопатией различного генеза. Вестник Восстановительной Медицины. 2014;3:5-6].
7. Russkih, A.V., Fomin V.V. Liver encephalopathy and principles of her cure. Farmateka. 2012;13:94-7. (In Russ.) [Русских А.В., Фомин В.В. Печеночная энцефалопатия и принципы ее лечения. Фарматека. 2012;13:94-7].
8. Homazyuk T.A., Berezutskiy V.I., Kryzhanovskaya S.I., et al. Liver encephalopathy: is medical reabilitation possible? Place and efficacy thiosetam. Narkologiia. 2013;10:65-8. (In Russ.) [Хомазюк Т.А., Березуцкий В.И., Крыжановская С.И., и др. Печёночная энцефалопатия: возможна ли медицинская реабилитация? Место и эффективность тиоцетама. Наркология. 2013;10:65-8].
9. Reynuk V.L., Shefer T.V., Krasnov K.A., Ivnitskiy Y.Y. Influence cyclophosphan and lactaloza on stream ammonia and substances middle molecula mass from bowels into blood on rat. Byulleten' Eksperimental'noy Biologii i Meditsiny. 2012;10:455-8. (In Russ.) [Рейнюк В.Л., Шефер Т.В., Краснов К.А., Ивницкий Ю.Ю. Влияние циклофосфана и лактулозы на поступление аммиака и веществ средней молярной массы из кишечника в кровь у крыс. Бюллетень Экспериментальной Биологии и Медицины. 2012;10:455-8].
10. Pizova N.V. Encephalopathiesnin nevrologic practice. Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha. 2014;6:30-5. (In Russ.) [Пизова Н.В. Энцефалопатии в неврологической практике. Справочник Поликлинического Врача. 2014;6:30-5].
11. Yakovenko E.P., Yakovenko A.V., Kagramanova A.V., et al. Modern approaches to therapy of human with liver cirrhosis. Farmateka. 2012;13:88-93. (In Russ.)(Современные подходы к терапии больных цирроз печени / Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Каграманова А.В., и др. Фарматека. 2012;13:88-93].
12. Morozova T.S., Grishina I.F., Gurikova I.A. Peculiarities of cerebral hemodynamics patients with chronic diffuse liver diseases. Kazanskii Meditsinskii Zhurnal. 2014;6:859-65. (In Russ.) [Морозова Т.С., Гришина И.Ф., Гурикова И.А. Особенности церебральной гемодинамики у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. Казанский Медицинский Журнал. 2014;6:859-65].
13. Ardatskaya M.D., Minushkin O.N. Modern approaches to diagnostic and medical treatment of liver encephalopathy. Gastroenterologiia. 2012;8:41-7. (In Russ.) [Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Современные подходы к диагностике и лечению печеночной энцефалопатии. Гастроэнтерология. 2012;8:41-7].
14. Bueverov A.O. Pathogenetic bases of liver encephalopathy: focus on ammonia. Klinicheskie Perspektivy v Gastroenterologii, Gepatologii. 2012;6:3-10. (In Russ.) [Буеверов А.О. Патогенетические основы печеночной энцефалопатии: фокус на аммиак. Клинические Перспективы в Гастроэнтерологии, Гепатологии. 2012;6:3-10].
15. Lelyuk S.E., Lelyuk V.G. Methodical aspects ultrasound investigation cerebrovascular reactivity in norm and atherosclerotic lesions of brachiocephalic arteries. Tutorial. Moscow: RMAPO; 2010. (In Russ.) [Лелюк С.Э., Лелюк В.Г. Методические аспекты ультразвукового исследования цереброваскулярной реактивности в норме и при атеросклеротическом поражении брахиоцефальных артерий. Учебное пособие. М.: РМАПО; 2010].
16. Mirodzhanov G.K., Avezov S.A., Giyasov M.M., Abdullaeva Z.M. Interleukin - 6 and nitric oxide in the pathogenesis of portal hypertension and decompensation liver cirrhosis. Klinicheskaya Meditsina. 2012;1:47-53. (In Russ.) [Мироджанов Г.К., Авезов С.А., Гиясов М.М., Абдуллаева З.М. Интерлейкин - 6 и оксид азота в патогенезе портальной гипертензии и декомпенсации цирроза печени. Клиническая Медицина. 2012;1:47-53].
17. Abdullaev R.F., Bashhaliev A.B., Kulieva A.D. Gusein-zade R.R. Evaluation based endothelin - 1 and magnium concentration in blood from severity of coronary heart disease. Kazanskii Meditsinskii Zhurnal. 2016;4:492-6. (In Russ.) [Абдуллаев Р.Ф., Башхалиев А.Б., Кулиева А.Д., Гусейн-заде Р.Р. Оценка зависимости концентрации эндотелина - 1 и магния в крови от степени тяжести ишемической болезни сердца. Казанский Медицинский Журнал. 2016;4:492-6].
18. Chen T.A., Csao T Y., Chen T.A. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. Scand J Gastroenterol. 2009;44:619-25.
19. Elsing C., Harenberg S., Stremmel W., Herrman T. Serum levels of soluble fas, nitric oxide and ytokines in acute decompensated cirrhotic patients. Wild J Gastroenterol. 2007;13(3):421-5.
20. Anderson T. J. Nitric oxide, atherosclerosis and the clinical relevance of endothelial dysfunction. Heart Failure Reviews. 2003;8:71-86.
21. Kъksal A.S., Koklu S., Ibic M. Clinical features, serum interleukin-6, and interferon-gamma levels of 34 Turkish patients with hepatoportal sclerosis. Dig Dis Sci. 2007;2(12):3494-7.
22. Tajanovskaja V.Ju., Leljuk V.G., Kutuzova A.B. et al. Ultrasound assessment of vasomotor endothelial function in subjects exposed to different doses. Ul'trazvukovaya i Funktsional'naya Diagnostika. 2003;1:84-97. (In Russ.) [Таяновская В.Ю., Лелюк В.Г., Кутузова А.Б. и др. Ультразвуковая оценка сосудодвигательной функции эндотелия у лиц, облученных в различных дозах. Ультразвуковая и Функциональная Диагностика. 2003;1:84-97].
23. Kugiyama K., Ohgushi M., Motoyama T., et al. Nitric oxide-mediated flow-dependent dilation is impaired in coronary arteries in patients with coronary spastic angina. J Am Coll Cardiol. 1997;30:920-6.
24. Doronina N.L. The method of evaluating autoregulation of cerebral blood flow using transcranial Doppler stress. Novosibirsk: Intermedika; 2001. (In Russ.) [Доронина Н.Л. Способ оценки ауторегуляции мозгового кровообращения с помощью транскраниальной стресс-допплерографии. Новосибирск: Интермедика; 2001].
25. Svistov D.V. Doppler assessment of autoregulatory reserveof cerebral vessels in normal and neurosurgical pathology. Otradnoe: Medsfera; 1998. (In Russ.) [Свистов Д.В. Допплерографическая оценка ауторегуляторного резерва сосудов головного мозга в норме и при нейрохирургической патологии. Отрадное: Медсфера; 1998].
26. Chernikova I.V., Kulikov V.P., Kostjuchenko G.I. Vasomotor endothelial function in patients with coronary heart disease with different concentrations of homocysteine the blood. Ul'trazvukovaya i Funktsional'naya Diagnostika. 2006;3:52-7. (In Russ.) [Черникова И.В., Куликов В.П., Костюченко Г.И. Сосудодвигательная функция эндотелия у больных ишемической болезнью сердца с различной концентрацией гомоцистеина в крови. Ультразвуковая и Функциональная Диагностика. 2006;3:52-7].

*About the Authors:*
***Vladimir E. Kulikov*** *– MD, PhD, Professor, Chair of Hospital Therapy, Ulyanovsk State University*
***Tatiana A. Emelina*** *– MD, Post-Graduate Student, Chair of Hospital Therapy, Ulyanovsk State University*
***Oxana G. Kazakova*** *– MD, Post-Graduate Student, Chair of Hospital Therapy, Ulyanovsk State University*
***Ksenia V. Nikolaeva*** *– MD, Post-Graduate Student, Chair of Hospital Therapy, Ulyanovsk State University*
***Marat E. Hapman*** *– MD, PhD, Teaching Assistant, Chair of Biology, Ulyanovsk State University*
***Marina A. Toneva*** *– MD, PhD, Teaching Assistant, Chair of Hospital Therapy, Ulyanovsk State University*

*Сведения об авторах:*
***Куликов Владимир Евгеньевич*** *– д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии, Ульяновский государственный университет*
***Емелина Татьяна Александровна*** *– аспирант кафедры госпитальной терапии, Ульяновский государственный университет*
***Казакова Оксана Георгиевна*** *– аспирант кафедры госпитальной терапии, Ульяновский государственный университет*
***Николаева Ксенья Владимировна*** *– аспирант кафедры госпитальной терапии, Ульяновский государственный университет*
***Хапман Марат Эрикович*** *– к.м.н., ассистент кафедры биологии, Ульяновский государственный университет*
***Тонеева Марина Александровна*** *– к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии, Ульяновский государственный университет*