

На правах рукописи



Ивашкин Константин Владимирович

Сравнительный анализ клинического течения и эффективности терапии у пациентов с синдромами избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации при циррозе печени

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный консультант:

Доктор медицинских наук, профессор

Широкова Елена Николаевна

Официальные оппоненты:

Ливзан Мария Анатольевна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор; кафедра факультетской терапии и гастроэнтерологии, заведующий кафедрой; Министерство здравоохранения Российской Федерации по Сибирскому федеральному округу, главный внештатный специалист-терапевт; председатель Омского совета ректоров, член Российского Союза ректоров

Никитин Игорь Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Российской Федерации, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета, заведующий кафедрой

Райхельсон Карина Леонидовна – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный университет", профессор, выполняющий лечебную работу

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» января 2023 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 202__ г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы диссертации

Цирроз печени (ЦП) занимает шестое место среди основных причин смертности трудоспособного населения. Ежегодно порядка 40 млн смертей в мире вызвано ЦП и его осложнениями. Смертность лиц в возрасте 35–60 лет от цирроза составляет 14–30 случаев на 100 тыс. населения. Это хронический процесс, вызывающий диффузное повреждение печени с нарушением ее структуры. Изменения происходят на фоне замещения ткани печени соединительной тканью с последующим развитием функционально и структурно неполноценных участков регенерации, а также возникновением артериовенозных и вено-венозных шунтов. Все эти изменения структуры и функций печени приводят к развитию осложнений (портальная гипертензия, асцит и др.).

Высокая летальность при циррозе печени подчеркивает важность исследования факторов, влияющих на прогноз у данных пациентов. На примере нашего исследования мы еще раз продемонстрировали, что тяжесть заболевания является основным прогностическим критерием летального исхода при циррозе печени. Основными факторами, влияющими на тяжесть заболевания и прогноз у таких пациентов служат: наличие энцефалопатии в анамнезе; снижение уровня альбумина; повышение концентрации билирубина; наличие асцита и выраженность портальной гипертензии; гепаторенальный синдром; наличие гемодинамических нарушений и общая сумма баллов по шкале Child-Pugh.

Отдельно важно упомянуть развитие лихорадки у пациентов циррозом печени. Бактериальная инфекция, вызывающая развитие сепсиса или синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) вносит свой вклад. По данным наших исследований у 52% пациентов с циррозом развивается лихорадка в сочетании с бактериальной инфекцией. Среди основных причин инфекционного процесса стоит выделить: воспаление дыхательных путей (пневмония; 48,8%); бактериальное инфицирование асцитической жидкости (синдром избыточного бактериального роста (СИБР) и патологической бактериальной транслокации (БТ); 35,6%); развитие генерализованного воспаления (сепсис; 6,8%); инфекционное воспаление почек (пиелонефрит; 4,4%), а также постинфекционные абсцессы мягких тканей (4,4%).

На фоне развития представлений о роли микробиома при различных заболеваниях, проблема ЦП становится все более актуальной. Значительные изменения микробиоты тонкой и толстой кишки у пациентов с ЦП и преобладание у них патогенной флоры влекут за собой тяжелые последствия для иммунной системы и барьерных свойств слизистых оболочек. Снижение иммунитета, длительные периоды нахождения в стационаре и взаимодействие с внутрибольничной инфекцией, проведение инвазивных процедур и не всегда правильно подобранная антибактериальная терапия значительно повышают у пациентов с ЦП риск

возникновения СИБР и БТ. На фоне развития СИБР и БТ, а также проникновения бактериальной флоры и токсинов в порталный и системный кровотоки развивается системный воспалительный процесс, что потенциально сопряжено с развитием сепсиса, перитонита, энцефалопатии, гепаторенального синдрома и других тяжелых осложнений у этой группы пациентов.

Степень разработанности проблемы

Инфекционные осложнения у больных ЦП служат одной из ведущих причин смерти. В стационаре риск развития инфекционных осложнений резко возрастает. Данная проблема остается мало изученной как в мировой, так и в отечественной литературе. Мало исследований о взаимосвязи ЦП и нарушений со стороны других органов и систем, в частности: а) сократительной функции миокарда, как отражения кардиомиопатии, которая достаточно часто рассматривается у пациентов с ЦП; б) практически не изучено соотношение алкогольного ЦП и алкогольного панкреатита, а также развитие хронического панкреатита (ХП), который необоснованно часто диагностируется у пациентов с ЦП.

Данная тематика имеет целый ряд научных пробелов и плохо разработанных моментов. Начиная по порядку, стоит отметить, что в России нет четких единых данных по распространенности цирроза печени среди населения, а также по этиологии цирроза. Все имеющиеся данные ограничиваются уровнем отдельных регионов и субъектов, что не позволяет полноценно анализировать цирроз печени с эпидемиологической точки зрения. Из этого вытекает отсутствие четкой статистики причин смертности среди пациентов с ЦП, а также тех осложнений, которые оказывают решающее влияние при определении жизненного прогноза.

Целый ряд вопросов требуют более детального изучения. Среди них нужно выделить модель прогрессирования цирроза различной этиологии и на фоне влияния отягощающих факторов. Также до сих пор нет четкого представления о возможности обратного развития данного патологического состояния, что объясняет отсутствие четких подходов к решению данной задачи. Все ограничивается отдельными исследованиями различных этиологических факторов и данных для системного анализа пока недостаточно. Отдельного рассмотрения заслуживает вопрос о влиянии других органов и систем желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на прогрессирование и степень тяжести ЦП.

Кроме того, стоит выделить влияние нарушенной функции поджелудочной железы (ПЖ) на течение ЦП. Многие врачи твердо ассоциируют ЦП алкогольной этиологии с алкогольным поражением ПЖ. С учетом того, что в мире алкоголь является ведущей причиной развития ЦП, разработанность данной темы имеет огромное значение. То же самое можно сказать о взаимосвязи ЦП и нарушения сократительной функции миокарда. До сих пор нет четкого понимания о патогенезе формирования асцита у пациентов с декомпенсированной хронической

сердечной недостаточностью (ХСН) и связи этого процесса с поражением печени, и формированием фиброза. Данная проблематика также затрагивает огромное количество пациентов по всему миру.

В последние 10 лет происходит достаточно активная работа по оценке и переосмыслению структурно-функционального состояния слизистой ЖКТ, а также изучение роли микробиоты и их совместного влияния на функциональное состояние печени и других органов и систем. В рамках данного процесса отдельная роль отводится СИБР и БТ. В литературе существуют данные и взаимосвязи нарушения проницаемости кишечной стенки на фоне СИБР и БТ с развитием целого каскада воспалительных процессов, результатом которого является развитие тяжелой полиорганной недостаточности. Данных по этой теме все еще недостаточно, а по некоторым системам имеются лишь единичные исследования на небольших выборках пациентов.

Цель исследования

Изучить влияние СИБР и патологической БТ на клинко-функциональное состояние внутренних органов, развитие тяжелых осложнений со стороны различных органов и систем, а также оценить жизненный прогноз пациентов с ЦП.

Задачи исследования

1. Оценить структуру причин лихорадки и выявить факторы риска развития лихорадки у больных ЦП, а также оценить сопряженность лихорадки у больных ЦП с клиническими и лабораторными признаками заболевания. Оценить независимые факторы риска появления лихорадки инфекционной природы и лихорадки неустановленной этиологии
2. Изучить вклад нормализации температуры тела при лихорадках инфекционной природы и неустановленной этиологии в улучшение функционального состояния печени. Оценить роль пирогенных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α) в инициации лихорадочной реакции у больных ЦП
3. Сформулировать клиническую характеристику синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации у пациентов с ЦП
4. Изучить роль липополисахарид-связывающего белка (ЛПС-СБ) как маркера БТ и оценить корреляцию между увеличением уровня ЛПС-СБ и нарастанием тяжести течения ЦП по шкале Child-Pugh
5. Проанализировать возможное влияние фактора БТ у пациентов с ЦП и наличием СИБР на структурно-функциональное состояние ПЖ
6. Оценить сократительную функцию миокарда у пациентов с ЦП и асцитом на фоне СИБР и патологической БТ

7. Проанализировать различные факторы риска летального исхода у пациентов с ЦП и оценить независимые факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с ЦП
8. Оценить влияние СИБР и патологической БТ на выживаемость больных ЦП в течение 12 месяцев

Научная новизна

Впервые в мире предложен принципиально новый способ лечения больных ЦП, включающий в себя: а) курсовое (1 раз в 2–3 месяца) применение невсасываемых в кишечнике антибиотиков; б) назначение пробиотиков; в) трансфузии 20% раствора альбумина 1 раз в 2 недели. За это в 2018 году автор в составе группы врачей был удостоен премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники для молодых ученых. Благодаря предложенным инновациям за три года практической реализации удалось снизить внутрибольничную смертность пациентов с ЦП в два раза, сократить сроки госпитализации больных с ЦП на 50% и уменьшить количество повторных госпитализаций, что позволило значительно сократить расходы на лечение.

В работах впервые показано, что риск развития лихорадки у пациентов с ЦП класса С по Child-Pugh в среднем выше в два раза по сравнению с пациентами, имеющими ЦП класса В по Child-Pugh. Кроме того, мы доказали, что у пациентов с ЦП класса С по Child-Pugh, алкогольной этиологией ЦП, с наличием ПЭ 2–3 степени и с резистентным асцитом риск возникновения эпизода лихорадки возрастает в 2 раза, 2,2 раза, 2,4 раза и в 3,2 раза соответственно.

Впервые показано достоверное ($p=0,028$) снижение содержания моноцитов в периферической крови у пациентов группы с лихорадкой. Моноциты служат составной частью клеток иннатной иммунной системы и обнаруженный факт можно расценить как свидетельство снижения иммунного потенциала у больных с ЦП и лихорадкой.

Впервые описаны независимые факторы риска развития лихорадки инфекционной природы, а именно: алкогольная этиология ЦП ($p=0,015$), низкий уровень альбумина ($p=0,009$), низкий уровень холинэстеразы ($p=0,031$) и повышенный уровень билирубина ($p=0,035$).

Впервые описаны независимые факторы риска развития лихорадки неустановленной этиологии, а именно: резистентный асцит ($p=0,025$), низкое содержание альбумина в крови ($p=0,035$) и высокий уровень общего билирубина ($p=0,022$).

Впервые показано, что нормализация температуры, как индикатор успешного лечения инфекции, служит отправной точкой для последующего улучшения функции печени и смягчения или купирования проявлений печеночной недостаточности, в частности ПЭ. Предположительно, терморегуляторный аппарат гипоталамуса, включая эндотелиоциты капилляров и глиальные клетки, продуцирующие, собственно, PGE_2 и cAMP, более чувствительны у этой группы

пациентов даже к небольшому повышению концентраций пирогенных цитокинов, по сравнению с другими группами больных.

Нами впервые описано, что средний уровень таких показателей воспаления, как СОЭ и С-реактивный белок у пациентов с ЦП и СИБР регистрировались на более высоких значениях, чем у пациентов с ЦП без СИБР. Эти данные позволяют говорить о возможной сопряженности СИБР с системным воспалением у пациентов с тяжелым течением ЦП.

Мы впервые продемонстрировали достоверную связь между увеличением тяжести заболевания печени в соответствии со шкалой Child-Pugh и нарастанием концентрации ЛСБ в крови; определение ЛСБ в асцитической жидкости служит достаточно надежным маркером патологической БТ. При обследовании пациентов с декомпенсированным ЦП средние значения ЛСБ оказались достоверно выше у пациентов с диагностированной патологической БТ. В случаях присоединения бактериальной инфекции у пациентов с ЦП средние значения ЛСБ и СРБ в сыворотке крови больных с ЦП повышались синхронно и статистически достоверно превышали значения этих показателей у пациентов с ЦП без инфекционных осложнений.

Впервые обоснована в исследовании причина того, почему специфичным маркером патологической БТ у пациентов с декомпенсированным ЦП может выступать только ЛСБ; существует высокая корреляционная связь между концентрацией ЛСБ при ЦП различной этиологии с тяжестью и прогрессированием заболевания по шкале Child-Pugh ($p=0,001$), а также с декомпенсацией заболевания и появлением асцита ($p < 0,001$), с появлением СИБР в тонкой кишке ($p=0,001$) и с появлением патологической БТ ($p=0,016$).

Мы продемонстрировали, что БТ сопровождается почти у всех пациентов с ЦП эпизодами лихорадки (92,3%), болью в животе (92,3%), формированием резистентного асцита (84,6%) и эпизодами энцефалопатии (84,6%). СИБР клинически манифестирует лихорадкой (44,4%), нарушением стула (44,4%), болью в животе (55,5%) и парезом кишечника (77,7%). Абдоминальная боль при ЦП выступает индикатором БТ, а нарушения стула и угнетение кишечной перистальтики – следствием СИБР.

Вопреки бытующему мнению мы впервые показали отсутствие взаимосвязи между тяжестью ЦП и появлением клинических и структурно-функциональных изменений, указывающих на повреждение ПЖ. У пациентов с ЦП, в большинстве случаев обусловленным злоупотреблением алкоголя, внешнесекреторная функция ПЖ сохраняет нормальную активность. Все включенные в исследование пациенты имели СИБР в тонкой кишке. У пациентов с ЦП и БТ функциональная активность ПЖ была сохраненной.

Мы также еще раз подтвердили, что наличие СИБР и БТ не оказывают отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда. Об этом говорят низкие концентрации ВNP в сыворотке и асцитической жидкости, находящихся в диапазоне нормальных значений у

пациентов с ЦП, по сравнению с указанными показателями у пациентов с ХСН. Уровень ОБ в асцитической жидкости также показывал существенно более низкие значения по сравнению с этим показателем у пациентов с ХСН.

В нашей клинике мы впервые показали, что тяжесть заболевания служит основным прогностическим критерием летального исхода и определяется клиническими показателями, влияющими на жизненный прогноз при ЦП как по отдельности, так и в совокупности. Такие показатели, как энцефалопатия в анамнезе ($p=0,001$), снижение альбумина ($p=0,002$), повышение билирубина ($p < 0,049$), резистентный ($p < 0,001$) или не резистентный ($p=0,004$) асцит, гепаторенальный синдром ($p=0,011$), гемодинамические нарушения ($p < 0,001$), сумма баллов по шкале Child-Pugh ($P < 0,001$) и выраженность портальной гипертензии оказывают решающее влияние при оценке прогноза.

Мы впервые продемонстрировали, что системный воспалительный ответ (SIRS) существенно повышает риск летального исхода у пациентов с ЦП. Эпизоды лихорадки отмечены у 82,3% умерших по сравнению с 20% выживших в течение года. Среднее число лейкоцитов достоверно выше в подгруппе умерших по сравнению с выжившими ($7,5 \pm 3,3$ и $5,1 \pm 1,6$, $p=0,01$). Основной причиной SIRS среди выживших являлась острая печеночная недостаточность, развившаяся на фоне хронической (83,3%, $p < 0,001$). Среди умерших основной причиной SIRS были инфекции (80,9%) и реже острая печеночная недостаточность на фоне хронической (19%).

В нашей клинике впервые были сформулированы независимые факторы ухудшения жизненного прогноза. К ним относятся развитие сепсиса ($p < 0,001$), нарушение проницаемости кишечной стенки с развитием патологической БТ ($p=0,009$), повышение креатинина ($p=0,006$), снижение натрия ($p=0,004$) и тяжесть течения и стадия заболевания ($p < 0,001$).

Теоретическая и практическая значимость

Обоснованы критерии диагностики и лечения пациентов с лихорадкой, СИБР и БТ. Сформулированы диагностические критерии и оценен вклад СИБР и БТ в развитие осложнений со стороны других органов и систем. Произведена оценка вклада СИБР и БТ в показатели летальности у пациентов с ЦП различной этиологии.

Предложенный план обследования пациентов с осложненным ЦП, а также использованные в исследовании принципы медикаментозной терапии позволили значительно сократить летальность и уменьшить период нахождения таких пациентов в стационаре отделения гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко УКБ №2 Сеченовского Университета. По результатам данной работы в 2017 году коллективу исследователей была присуждена Государственная Премия Правительства РФ в области науки и техники для молодых ученых.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Инфекционные осложнения (пневмония, инфицированный асцит, сепсис, инфекция мочевыводящих путей, инфекция мягких тканей) служат наиболее частой причиной лихорадки у больных ЦП; алкогольная этиология заболевания, наличие желтухи, низкий уровень альбумина и холинэстеразы служат независимыми факторами риска развития лихорадки инфекционной природы; резистентный асцит, низкое содержание альбумина в крови, высокий уровень общего билирубина являются независимыми факторами риска лихорадки неустановленной природы
2. Нормализация температуры тела – один из ключевых индикаторов улучшения функционального состояния печени у больных ЦП; высокие значения IL-1, IL-6, TNF α при ЦП и инфекционной лихорадке предполагают участие в процессе экзогенных бактериальных возбудителей
3. Определяющим фактором СИБР выступает рост $>10^5$ колониеобразующих единиц в 1 мл и/или обнаружение толстокишечных бактерий при исследовании аспирата из верхнего отдела тощей кишки. СИБР диагностируется среди 48%–73% пациентов с ЦП. Среди лиц с декомпенсированным ЦП в сочетании со спонтанным бактериальным перитонитом и/или ПЭ данный синдром диагностируется значительно чаще. СИБР при ЦП служит основным фактором, провоцирующим патологическую БТ в мезентериальные лимфатические узлы, портальный кровоток и системную циркуляцию
4. По многолетним наблюдениям клиники СИБР чаще диагностируется при ЦП на фоне асцита; СИБР в тонкой кишке обнаруживается практически у всех пациентов с ЦП, даже при отсутствии у них лихорадки и признаков декомпенсации (асцита). При этом клиническими составляющими СИБР служат парез кишечника, боль и вздутие живота, лихорадка и нарушения стула.
5. Патологическая БТ – один из основных механизмов патогенеза у пациентов с заболеваниями печени, приводящая к формированию комплекса различных осложнений: 1) развитие культура-положительного спонтанного бактериального перитонита в сочетании с бактериемией и инфекций других локализаций; 2) увеличение концентрации бактериальных продуктов, поступающих в портальный кровоток
6. Развитие острой на фоне хронической печёночной недостаточности (ACLF), гепаторенального синдрома, печеночной энцефалопатии и др. тяжелых осложнений происходят в результате активации системного воспаления в ответ на поступающие бактериальные продукты и неспособность организма контролировать миграцию бактерий в портальный кровоток в сочетании с нарастающей сенсibilизацией иммунной системы к бактериальным агентам

7. Уровень липополисахарид-связывающего белка (ЛПС-СБ) у больных с ЦП можно рассматривать в качестве маркера патологической БТ. Существует достоверная корреляция между увеличением уровня ЛПС-СБ и нарастанием тяжести течения ЦП, что косвенно свидетельствует о возрастании риска БТ и инфекционных осложнений по мере прогрессирования ЦП
8. Наличие СИБР и патологической БТ у пациентов с ЦП не оказывает влияния на структурно-функциональное состояние ПЖ. Сравнительная оценка структурно-функционального статуса печени (сумма баллов по шкале Child-Pugh; асцит; энцефалопатия; ВРВП 1–3 ст.; спленомегалия; МНО >1,2) и структурно-функционального статуса поджелудочной железы (стеаторея, кальцификаты поджелудочной железы, дилатация панкреатического протока, панкреатические псевдокисты) у пациентов с ЦП классов В и С по Child-Pugh с преимущественно алкогольной этиологией заболевания не дает оснований для заключения о наличии сочетанного поражения печени (цирроз) и поджелудочной железы (панкреатит); активность фекальной эластазы, которая рассматривается как наиболее чувствительный критерий оценки внешнесекреторной функции ПЖ, сохраняет нормальные значения и у пациентов с ЦП классов В и С по шкале Child-Pugh, у которых диагностируются СИБР и патологическая БТ
9. Дифференциальный диагноз асцита, вызываемого тремя наиболее частыми причинами (сердечная недостаточность, ЦП, перитонеальный процесс), имеет большое клиническое значение, поскольку определяет всю последующую лечебную тактику. У пациентов с асцитом и ХСН, не переносивших инфаркт миокарда, показано определение уровня сывороточного BNP с последующим ЭХО-КГ исследованием. У всех пациентов с ХСН BNP сыворотки крови и асцитической жидкости превышает нормальные показатели. У пациентов с ЦП BNP в сыворотке крови и асцитической жидкости определяется в диапазоне нормальных диагностических значений. СИБР и БТ не оказывают существенного отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда у пациентов с ХСН. По нашим данным у пациентов с ЦП, асцитом, СИБР и патологической БТ низкое среднее артериальное давление и высокая частота пульса не сочетаются ни со снижением фракции выброса, ни с увеличением диаметра камер сердца. У большинства пациентов с ЦП и асцитом отсутствуют признаки диастолической дисфункции
10. Риск смерти больных ЦП значительно возрастает по мере утяжеления заболевания, при наличии асцита, ухудшении средних показателей гемодинамики, развитии печеночной энцефалопатии, печеночно-почечной дисфункции, гипербилирубинемии и гипоальбуминемии, а также присоединении сепсиса; к независимым факторам неблагоприятного исхода у пациентов с ЦП относятся более тяжелая стадия заболевания,

эпизоды инфекции в стационаре, более высокие показатели ЛПС-СБ в крови, повышенные показатели креатинина, гипонатриемия; СИБР и патологическая БТ значительно снижают выживаемость больных ЦП в течение 12 месяцев

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов подтверждается большим объемом клинико-лабораторного материала, использованием методик, адекватных поставленным задачам и применением современных методов статистического анализа.

Материалы работы доложены на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (2019, 2022гг); Европейской объединенной гастроэнтерологической неделе (2013, 2017гг); Всероссийской конференции с международным участием «Российской гастроэнтерологической неделе» РГА (2015, 2019, 2020, 2021гг); Всероссийской конференции с международным участием «Российской национальной школе гастроэнтерологов и гепатологов» РГА (2016, 2018, 2019, 2020, 2021гг); Всероссийской конференции с международным участием «Российской конференции общества по изучению печени» «Гепатология сегодня» (2010, 2018гг); Всероссийской конференции РГА «Intestinum» (2015г); Всероссийской конференции РГА «Pancreas» (2018, 2019гг); Конференции гастроэнтерологов южного федерального округа (2015г); Всероссийской конференции с международным участием Национального общества по изучению микробиома (2019, 2020, 2021гг); Всероссийском конгрессе РНМОТ (2019); Всероссийском конгрессе с международным участием по абдоминальной хирургии (2019г); XVI тихоокеанском медицинском конгрессе с международным участием (2019г); Научно-практической конференции «Место синдрома повышенной проницаемости слизистой оболочки ЖКТ в развитии гастроэнтерологических и внегастроинтестинальных заболеваний» (2019); Конференция «Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении заболевании пищеварительной и дыхательной систем» (2019); II Международный конгресс «Гастроэнтерология–2021» (2021).

Внедрение результатов в практику

Основные положения нашли практическое применение в отделении гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии УКБ №2 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (директор клиники – академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин), кроме того, материалы диссертационного исследования используются в учебно-методической работе со студентами и курсантами факультета последипломного образования на кафедре пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); а также в работе лечебных учреждений Российской Федерации при обследовании и лечении пациентов с диагнозом ЦП, СИБР и патологической БТ.

Личное вклад автора

Автор внес определяющий вклад при проведении данного исследований, принимал активное участие на всех этапах выполнения работы, самостоятельно проводил статистическую обработку полученного материала.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру специальности: 3.1.18. Внутренние болезни – область медицинской науки, изучающая этиологию, патогенез, семиотику, диагностику, прогноз и профилактику заболеваний внутренних органов, а также области исследования.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 22 научные работы из них: научных работ отражающих основные результаты диссертации 22: в изданиях из Перечня Университета/ Перечня ВАК при Минобрнауки России – 11 статей, в журналах, включенных в базы данных Scopus, Web of Science, Chemical Abstracts – 11 статей.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 243 страницах машинописного текста, иллюстрирована 38 таблицами, 39 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, глав, посвященных результатам собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Список литературы содержит 183 источника (16 отечественных и 167 зарубежных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В настоящей работе представлены результаты клинического проспективного когортного наблюдательного исследования, проходившего на базе клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с 2014 по 2019 год.

В исследование были включены 290 пациентов с ЦП различной этиологии классов В и С по Чайлд-Пью (фиброз и ЦП по МКБ 10 – K74; алкогольный ЦП – K70.3) в возрасте 26–70 лет. Они были отобраны из 944 пациентов с ЦП различной этиологии, находившихся на обследовании и лечении в отделениях гепатологии и воспалительных заболеваний кишечника и поджелудочной железы.

Дизайн исследования включал три этапа (Рисунок 1). На I этапе клинического исследования принимали участие 125 пациентов. Изучалась этиологическая структура лихорадки на фоне ЦП при наличии или отсутствии СИБР и патологической БТ. На II этапе клинического исследования принимали участие 81 пациент. Изучалось возможное влияние СИБР и БТ на структурно-функциональное состояние ПЖ и на сократительную функцию миокарда, а также возможность участия механизмов сердечной недостаточности в формировании асцита у пациентов с ЦП. На III этапе клинического наблюдательного исследования принимали участие 84 пациента. Изучалось влияние независимых факторов патогенеза и различных осложнений на жизненный прогноз пациентов с ЦП.

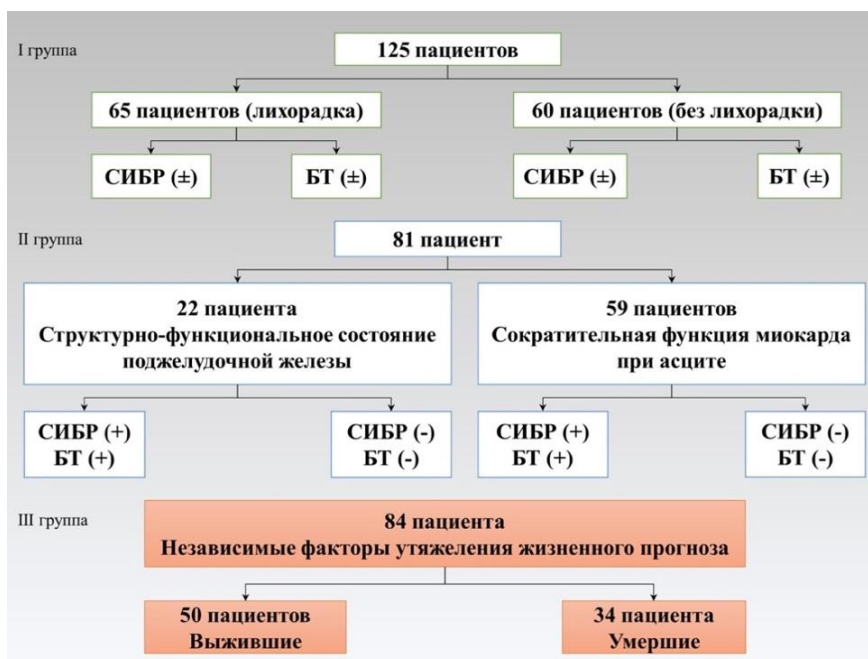


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Все пациенты были обследованы по единому плану, включавшему сбор и анализ: жалоб на момент поступления в стационар; истории жизни и истории заболевания пациентов. Проводилось физикальное обследование, а также изучение лабораторных и инструментальных данных. В большинстве случаев госпитализация пациентов была связана с появлением признаков декомпенсации основного заболевания. Среди признаков декомпенсации следует отдельно выделить возникновение асцита, эпизод кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и/или желудка в анамнезе, появление и/или нарастание энцефалопатии, инфекционные осложнения. При сборе анамнеза жизни обязательно уточнялось наличие в анамнезе эпизодов злоупотребления алкоголем и/или психотропных препаратов/наркотических средств.

У пациентов с лихорадкой также исключали наиболее частые неинфекционные причины лихорадки: острый инфаркт миокарда, тромбоэмболию легочной артерии, лекарственно-индуцированную гиперчувствительность, трансфузионные реакции, глубокую тканевую гематому у лиц с тромбофилическим статусом, субарахноидальные кровоизлияния, тиреотоксикоз, феохромоцитому [Kushimoto S., et al., 2014]. Тяжесть ЦП оценивалась в соответствии с классификацией Child-Pugh и шкалой MELD [Fernández-Esparrach G., et al., 2001; Karvellas C.J., et al., 2009]. Диагноз ЦП устанавливался на основании клинической симптоматики портальной гипертензии (асцит, расширение подкожных вен передней брюшной стенки, увеличение селезенки), подтверждаемой данными инструментального исследования (варикозное расширение вен пищевода и желудка при ЭГДС; увеличение селезенки, наличие свободной жидкости в брюшной полости, увеличение диаметра воротной и селезеночной вен при УЗИ органов брюшной полости). Критериями хронической *печеночной недостаточности* служили: гипоальбуминемия (альбумин <3,5 г/дл), увеличение протромбинового времени (ПВ >3,0 сек), снижение протромбинового индекса (ПИ <85%), повышение уровня билирубина (билирубин >3 мг/дл). При наличии лихорадки оценивали наличие критериев синдрома системного воспалительного ответа (Systemic Inflammatory Response Syndrome; SIRS) [Vanderbilt University Medical Center MDSCC Management Guideline, 2012; American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference, 1992]. При обнаружении у госпитализированных пациентов симптомов системного воспалительного ответа далее исключался *сепсис* (SIRS + положительная гемокультура), *тяжелый сепсис* (сепсис в сочетании с недостаточностью одного или более органов), *септический шок* (показатели систолического артериального давления < 90 мм.рт.ст. или на 40 мм.рт.ст. ниже исходного артериального давления пациента) по меньшей мере на протяжении 1 часа несмотря на адекватное введение растворов, *синдром полиорганной недостаточности* (недостаточность более одного органа, требующая интенсивной терапии для поддержания жизнедеятельности). Одним из критериев лихорадки служило повышение температуры выше 37,2°C более чем на сутки [Морозова М.А., 2012]. Тяжесть асцита

устанавливалась на основании критериев IAC (International Ascites Club) [International Ascites Club, 2010]. Инфицирование асцитической жидкости в форме спонтанного бактериального перитонита диагностировалось в соответствии с клиническими критериями IAC (International Ascites Club) [Rimola A. et al., 2000]. В современной литературе сывороточно-асцитический градиент альбумина (СААГ) прочно закрепился, как один из главных факторов для классификации этиологии асцита и определения последующей медицинской тактики [Harrison's Principles of Internal Medicine, 2018]. Отдельно стоит упомянуть важность определения количества *полиморфноядерных лейкоцитов в асцитической жидкости* при диагностике СБП [Rimola A. et al., 2000]. Тяжесть печеночной энцефалопатии определялась в соответствии с международными критериями [Blei A.T. et al., 2001]. Также проводился иммуноферментный анализ (ELISA) для определения концентрации *пирогенных цитокинов IL-1, IL-6 и TNF α* в сыворотке пациентов с ЦП. Диагноз *гепаторенального синдрома* устанавливается на основании клинических критериев IAC (International Ascites Club) [Arroyo V. et al., 1996]. Исследование концентрации *липополисахарид-связывающего белка (ЛПС-СБ)* в крови и определение *ДНК бактерий* в асцитической жидкости у пациентов с ЦП осуществлялось методом иммуноферментного анализа (ELISA Human LBP, Нидерланды). *Фрагменты ДНК бактерий в асцитической жидкости* определяли методом полимеразной цепной реакции. Наличие у пациентов с ЦП СИБП определялось при проведении *водородного дыхательного теста* с помощью аппарата Gastrolyzer [Жаркова М.С., 2012]. Функция ПЖ оценивалась посредством определения *фекальной панкреатической эластазы-1*. Активность панкреатической фекальной эластазы-1 измерялась иммуноферментным методом (ELISA Pancreatic Elastase stool test) [Löser S. et al., 1996]. Оценка структурно-функциональных параметров миокарда у больных с ЦП осуществлялась с помощью метода эхокардиографии (ЭХО-КГ) с использованием тканевого доплеровского исследования в М и В режимах [Lang R.M. et al., 2005; Nagueh S.F. et al., 2009]. Состояние сократительной функции сердца оценивали посредством определения в крови и асцитической жидкости больных ЦП *мозгового натрийуретического пептида В-типа (BNP)* [de Lemos J.A. et al., 2003; Suttner S.W. et al., 2004; Maisel A. et al., 2008]. Всем пациентам стационара в ходе исследования проводилась терапия, направленная на компенсацию основного заболевания.

Статистическая обработка полученных результатов

Статистический анализ данных проводился с применением программ «IBM SPSS Statistics 21», «R», «RStudio», а также «Microsoft Office Excel 365», предназначенных для анализа результатов медицинских и биологических исследований. Применялись параметрические и непараметрические статистические методы.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Сопряженность лихорадки у больных циррозом печени с клиническими и лабораторными манифестациями заболевания

Термометрия пациентов с ЦП (n=125) показала развитие лихорадочной реакции разной продолжительности и разной степени выраженности у 52%. При проведении сравнительного анализа показателей распределения по полу и длительности пребывания в стационаре между группами лихорадящих (группа «Л») и не лихорадящих (до 37°C, группа «НЛ») не выявлено статистически значимых различий (Таблица 1). Проанализировав полученные данные, можно заключить, что лихорадка чаще наблюдается у пациентов с ЦП класса С по Чайлд-Пью и у пациентов с резистентным асцитом, хотя у значительной части пациентов этих двух категорий весь госпитальный период мог оказаться безлихорадочным. Далее мы проанализировали риск развития лихорадки у лиц с алкогольным и неалкогольным ЦП, у больных с ЦП классов В и С по Child-Pugh, у пациентов с резистентным и контролируемым асцитом и у пациентов с энцефалопатией 0–1 ст. и энцефалопатией 2–3 ст. по IAC (Таблица 2). Среди лихорадящих больных алкоголь как основной или единственный этиологический фактор был представлен в 66,2% случаев (n=43), тогда как с неалкогольной этиологией ЦП – в 33,8% (n=29) (p=0,013). В группе «НЛ» пациенты с алкогольной этиологией ЦП составили 50% (n=30). В целом различия между лихорадящими больными с алкогольной и неалкогольной природой заболевания оказались статистически значимыми (p=0,032).

Данные таблицы 1 говорят о том, что у лихорадящих пациентов с ЦП класса С по Child-Pugh средний балл был выше, чем у больных этой же категории в группе «НЛ». Та же тенденция отмечена у пациентов с ЦП класса В по Child-Pugh (p=0,392). *С учетом распределения числа больных в классах ЦП В и С среди групп «Л» и «НЛ» последующий анализ показал, что риск развития лихорадки (Таблица 2) у пациентов с ЦП класса С по Child-Pugh в среднем выше в два раза по сравнению с пациентами, имеющими ЦП класса В по Child-Pugh; отношение шансов составляет 2,029, p=0,05.*

В обеих группах (Таблица 1) число пациентов с асцитом достоверно превышало число пациентов без асцита и составило 86% в группе лихорадящих пациентов и 77,1% в группе без лихорадки. Таким образом, группы не отличались по показателю наличия асцита (IAC, p=0,090). Очень важно отметить, что в обеих группах преобладали пациенты с асцитом 3 степени по IAC (p=0,251). Среди 102 пациентов с асцитом резистентный к стандартной диуретической терапии асцит развился у 16 лихорадящих пациентов и у 5 без лихорадки. Впоследствии был проведен дополнительный анализ (табл.2), показавший, что риск развития лихорадки в 3,2 раза выше среди пациентов с резистентным асцитом (OR=3,231; p=0,040).

Таблица 1 – Сравнительная характеристика показателей лихорадящих (группа «Л») и не лихорадящих (группа «НЛ») больных с ЦП

Признак	Группа		U критерий Манна-Уитни
	Л (n=65)	НЛ (n=60)	
Средний возраст, годы ± std. отклонение Min ÷ Max	51,8 ± 10,9 26 ÷ 67	52,1 ± 9,7 28 ÷ 68	p=0,755
Пол			
○ Мужчины	39	38	p=0,973
○ Женщины	26	22	
Продолжительность госпитализации, дни ± std. отклонение	36,9 ± 10,0	32,1 ± 9,1	p=0,658
Класс цирроза печени по шкале С.-Р.			
Класс В			
○ Число больных (%)	25 (38%)	37 (62%)	p=0,075
○ Средний балл по шкале С.-Р.	7,53 ± 0,71	7,31 ± 0,91	
Класс С			
○ Число больных (%)	40 (62%)	23 (38%)	p=0,042
○ Средний балл по шкале С.-Р.	9,87 ± 1,13	9,23 ± 0,93	
Асцит (по IAC)	56 (86,0%)	46 (77,1%)	p=0,090
○ 1–2	24 (43,0%)	21 (45,6%)	p=0,345
○ 3	32 (57,0%)	25 (54,4%)	p=0,251
Резистентный асцит	16 (27,8%)	5 (10,8%)	p=0,040
Желтуха	31 (48,3%)	25 (42,3%)	p=0,326
Печеночная энцефалопатия (ПЭ)	28 (43,5%)	19 (31,7%)	p=0,201
○ ПЭ 0–1	16 (57,1%)	12 (63,1%)	p=0,315
○ ПЭ 2–3	12 (42,9%)	7 (36,9%)	p=0,099

Печеночная энцефалопатия (ПЭ) (Таблица 1) наблюдалась у 28 больных с лихорадкой (n=65) и у 16 без лихорадки (n=60). Среди лихорадящих ПЭ диагностировалась у 28 пациентов: 16 пациентов с ПЭ 1 степени и 12 пациентов с ПЭ 2–3 степени. Среди пациентов без лихорадки ПЭ определялась у 19 пациентов: 12 пациентов с ПЭ 1 степени и 7 пациентов с ПЭ 2–3 степени. При подсчете отношения шансов сделан вывод, что наибольший риск развития лихорадки имеют пациенты, у которых диагностирована ПЭ 2–3 степени (OR=2,383; p=0,099).

В целом можно отметить (Таблицы 1 и 2), что у пациентов с ЦП класса С по Child-Pugh, алкогольной этиологией ЦП, с наличием ПЭ 2–3 степени и с резистентным асцитом риск возникновения эпизода лихорадки возрастает в 2 раза, 2,2 раза, 2,4 раза и в 3,2 раза соответственно.

У пациентов с лихорадкой по сравнению с группой нелихорадящих были снижены концентрация альбумина (2,4 г/дл vs 2,55 г/дл), активность холинэстеразы (1935,5 ед/л vs 2508,0 ед/л) и уровень протромбинового индекса (68% vs 75%). Повышение показателей билирубина, включая фракцию конъюгированного, отразило более значительное нарушение функции транспорта пигмента (3,9 мг/дл vs 3,2 мг/дл) у пациентов с лихорадкой. *Достаточно неожиданным оказалось достоверное (p=0,028) снижение содержания моноцитов в*

периферической крови ($0,42 \cdot 10^9/\text{л}$ vs $0,52 \cdot 10^9/\text{л}$) у пациентов группы «Л». Если учесть, что моноциты служат составной частью клеток иннатной иммунной системы, то обнаруженный факт можно расценить как свидетельство определенного снижения иммунного потенциала у больных с ЦП и лихорадкой.

Таблица 2 – Оценка отношения шансов (риска) развития лихорадки у пациентов с ЦП в зависимости от этиологии и тяжести клинических проявлений

Параметр	Значение	95% ДИ	
		Нижнее	Верхнее
Для когорты «Алкогольная этиология»	1,520	1,017	2,272
Для когорты «Неалкогольная этиология»	0,685	0,484	0,968
Отношение шансов «Алкогольная Э»/ «Неалкогольная Э»	2,219	1,065	4,625
Для когорты «Цирроз класса С»	1,441	0,983	2,113
Для когорты «Цирроз класса В»	0,710	0,499	1,011
Отношение шансов «Цирроз класса С»/ «Цирроз класса В»	2,029	0,983	4,190
Для когорты «Резистентный асцит»	1,558	1,085	2,237
Для когорты «Контролируемый асцит»	0,482	0,201	1,156
Отношение шансов «Резистентный асцит»/ «Контролируемый асцит»	3,231	0,961	10,863
Для когорты «Энцефалопатия 2–3 ст»	2,102	0,844	5,236
Для когорты «Энцефалопатия 0–1 ст»	0,882	0,757	1,027
Отношение шансов «Энцефалопатия 2–3»/ «Энцефалопатия 0–1»	2,383	0,831	6,836

Ферментативная активность (АСТ, АЛТ, ГГТ) оказалась более высокой у пациентов группы «Л» по сравнению с группой «НЛ», однако различия не достигали статистической достоверности. Показатели активности ЩФ и концентрации натрия не отличались в двух группах. Более высокая средняя концентрация калия ($p=0,033$) у пациентов группы «Л» по сравнению с пациентами группы «НЛ» ($4,54 \text{ мМ/л}$ vs $4,32 \text{ мМ/л}$) могла быть обусловлена или более высокой суммарной дозой принимаемых спиронолактонов в группе «Л» или большей частотой почечной недостаточности у пациентов этой группы.

К независимым факторам риска развития лихорадки относятся алкогольная этиология ЦП ($p=0,015$), низкий уровень альбумина ($p=0,009$), низкий уровень холинэстеразы ($p=0,031$) и желтуха, т.е. повышение уровня билирубина ($p=0,035$). Объяснение полученных данных может заключаться в индукции алкоголем хронического оксидативного стресса в печени, сопровождающегося снижением синтеза АТФ вследствие известного токсического повреждения митохондрий [Ивашкин В.Т. и соавт., 1990].

Факторы, способствующие возникновению лихорадки у пациентов с циррозом печени

Нами были проанализированы характерные особенности клиники ЦП у пациентов с лихорадками инфекционной природы и неустановленной этиологии (Таблица 3).

Таблица 3 – Распределение больных с ЦП по характеру инфекционного процесса

Инфекции	Количество пациентов (%)
Пневмония	22 (48,8%)
Инфицированный асцит	16 (35,6%)
Сепсис	3 (6,8%)
Пиелонефрит	2 (4,4%)
Постинъекционный абсцесс мягких тканей	2 (4,4%)
	45 (100%)

В целом у большинства пациентов с ЦП и лихорадочной реакцией наиболее частой причиной лихорадки выступала та или иная диагностируемая инфекция (45 из 65; $p < 0,05$). В подгруппу инфекционной лихорадки («ЛИ») вошли 24 мужчины и 21 женщина, средний возраст составил 53 ± 9 лет (Таблица 3). В подгруппу неинфекционной лихорадки («ЛН») вошли 7 мужчин и 3 женщины. Средний возраст составил $51,5 \pm 13,3$ лет. Среди пациентов обеих групп преобладали лица с алкогольным ЦП ($p=0,013$) и с классом С по Child-Pugh. У подавляющего большинства пациентов в обеих группах наблюдался асцит ($p=0,011$). Характеристики пациентов обеих подгрупп представлены для сравнения в таблице 4. Расчет риска развития лихорадки неустановленной природы показал, что наличие резистентного асцита повышает риск появления лихорадки этого типа в 10,7 раз по сравнению с риском развития лихорадки у пациентов с ЦП и контролируемым асцитом ($OR=10,714$; $p=0,011$). Сравнительный анализ лабораторных показателей пациентов подгрупп «ЛИ» и «ЛН» не показал статистически значимых различий со стороны периферической крови, синтетической функции печени, активности печеночных ферментов и электролитов крови.

Независимыми факторами риска развития лихорадки неустановленной этиологии были: резистентный асцит ($p=0,025$), низкое содержание альбумина в крови ($p=0,035$) и высокий уровень общего билирубина ($p=0,022$).

Значение антибиотиков и нормализации функций печени для купирования лихорадки при циррозе печени

Все больные с ЦП получали лечение в соответствии с международными согласительными рекомендациями [International Ascites Club, 2010; AASLD clinical practice guidelines, 2013]. При внебольничной пневмонии назначали цефтриаксон в сочетании с макролидами и при госпитальной пневмонии – меропенем в сочетании с ципрофлоксацином. При спонтанном

бактериальном перитоните пациенты получали цефтриаксон или меропенем. При сепсисе больным назначался цефотаксим или цефтриаксон, или амоксициллин/клавулоновая кислота. Больные с мочевой инфекцией получали ципрофлоксацин, пациенты с постинфекционным абсцессом – цефтриаксон в сочетании с оксациллином. Серьезных побочных эффектов на фоне применения антибиотиков получено не было.

Инфекционные осложнения (пневмония, инфицированный асцит, сепсис, пиелонефрит, постинфекционный абсцесс), служащие причиной лихорадочных реакций, успешно разрешились на фоне антибактериальной терапии. Нормализация температуры тела у этой категории пациентов достигалась до стадии относительной компенсации функции печени. *Нормализация температуры, как индикатор успешного лечения инфекции, служила отправной точкой для последующего, хотя бы временного, улучшения функции печени и смягчения или купирования проявлений печеночной недостаточности, в частности ПЭ.* Вместе с тем лихорадка с неустановленными причинами не реагировала на антибиотикотерапию, но закономерно исчезала после значительного улучшения клинической картины и функциональных показателей печени. Это косвенно свидетельствует в пользу восстановления нормального центрального термогенеза в результате снижения иммунопатологической активности в печени и уменьшения продукции провоспалительных термогенных цитокинов (IL-1; IL-6; TNF α).

Таблица 4 – Сравнительная характеристика этиологических факторов и клинических проявлений цирроза печени у пациентов с инфекционной лихорадкой (группа «ЛИ») и лихорадкой неустановленной причины (группа «ЛН»)

Признак	Подгруппа		Значимость различий
	«ЛИ», n=45	«ЛН», n=10	
Средний возраст, годы	52,7 ± 9,2	51,5 ± 13,3	p=0,765
Пол	69,2%	30,8%	p=0,929
Мужчины	24	7	
Женщины	21	3	
Продолжительность госпитализации, дни	32,9 ± 6,9	32,5 ± 13,7	
Этиология			p=0,013
Алкогольный цирроз	30	7	
Неалкогольный цирроз	15	3	
Класс ЦП			p=0,197
В	19	3	
С	26	7	
Асцит	42	7	p=0,673
Асцит резистентный	9	5	p=0,011
Желтуха	20	8	p=0,273
ПЭ	20	5	p=0,423

Экзогенные и эндогенные пирогены в инициации лихорадочной реакции при циррозе печени

Продукция пирогенных интерлейкинов (IL-1, IL-6, TNF α) может возрастать как при попадании в циркуляцию экзогенных инфекционных агентов (бактерии, вирусы, грибы, инфекционные токсины), так и при протекании в организме реакций воспаления, некроза, формирования иммунных комплексов. Мы попытались пролить свет на вклад экзогенных (инфекционных) и эндогенных (воспалительно-некротических) пирогенов в стимуляцию продукции пирогенных цитокинов (IL-1, IL-6 и TNF α) и возможное участие последних в инициации лихорадки у больных с ЦП. Для этого определялась концентрация пирогенных цитокинов (IL-1, IL-6 и TNF α) в крови у 6 пациентов с ЦП и с инфекционной лихорадкой, купированной применением антибиотиков, у 6 пациентов с ЦП и лихорадкой неизвестной природы, разрешившейся в процессе лечения основного заболевания, и у 6 пациентов с ЦП без лихорадочной реакции. Измерение цитокинов проводилось в первые 1–3 дня после госпитализации и за 1–3 дня до выписки с тем, чтобы лечебные факторы, помимо антибиотиков, полностью проявили свою эффективность. Средняя продолжительность интервала между измерениями цитокинов составила 31 ± 9 дней.

Характеризуя пациентов стоит отметить, что в начале исследования у всех обнаруживались признаки печеночной недостаточности (наличие асцита, желтухи, энцефалопатии, низкий уровень альбумина и протромбинового индекса), повышенной некрвоспалительной активности в печени (повышение значения АСТ и АЛТ) и системного воспаления (СОЭ 17–21,2 мм/час и СРБ 21,7–32,5 мг/л). В конце курса лечения симптомы ПЭ разрешились у всех пациентов. Асцит разрешился у 50% в группе «ЛИ», у 33,3% в группе «ЛН» и у 16,6% в группе без лихорадки («НТ»). Желтуха исчезла у 16,6% (1 чел.) в группе «ЛИ», у 33,3% (2 чел.) в группе «ЛН» и у 16,6% (1 чел.) в группе «НТ». Отмечено также повышение уровня альбумина к концу лечения у пациентов всех групп до 3,1–3,3 г/л, а также протромбинового индекса до 79–86%. Число лейкоцитов снизилось значительно у пациентов группы «ЛИ» и практически не изменилось в остальных группах.

При определении пирогенных цитокинов было показано, что значения IL-1 у больных ЦП существенно превышали диапазон нормальных значений этого цитокина (Рисунок 2): >12 раз у пациентов с инфекционной лихорадкой (≈ 25 пг/мл), >3 раза у пациентов с неинфекционной лихорадкой (≈ 18 пг/мл) и почти в 9 раз у пациентов с ЦП без лихорадочной реакции (≈ 7 пг/мл). К концу лечения значения IL-1 снизились статистически значимо ($p < 0,05$) у пациентов всех групп, однако по-прежнему превышали верхний предел нормальных значений (≈ 12 пг/мл, ≈ 8 пг/мл и ≈ 3 пг/мл соответственно) [Carson R. et al., 1999]. Аналогичные изменения демонстрируют TNF α (Рисунок 3) и IL-6 (Рисунок 4). Можно выделить общие черты: 1) Уровни IL-1, TNF α и IL-

6 оказались значительно выше у пациентов с инфекционной лихорадкой как в начале госпитализации, так и по окончании лечения; 2) Изменения концентраций всех цитокинов при лихорадке неизвестной природой соответствовали динамике цитокинов в группе больных с инфекционной лихорадкой, однако при более низких значениях; 3) Концентрации IL-1 и TNF α у пациентов с ЦП без лихорадки повторяли на более низком уровне значения этих показателей при инфекционной лихорадке.

Более высокие значения пирогенных цитокинов при ЦП и инфекционной лихорадке указывают на участие экзогенных бактериальных пирогенов в формировании лихорадочной реакции. Высокие значения пирогенных цитокинов на начальном и заключительном этапах лечебного процесса подчеркивают существенный вклад некро-воспалительной реакции при прогрессирующем ЦП в процессы индукции пирогенных цитокинов. Аналогичное предположение можно высказать и в отношении пациентов с ЦП и лихорадкой неустановленной этиологии.

Почему концентрация пирогенных цитокинов у лиц с ЦП и лихорадкой неустановленной природы оказалась ниже, чем у пациентов с ЦП без лихорадки? *Предположительно, терморегуляторный аппарат гипоталамуса, включая эндотелиоциты капилляров и глиальные клетки, продуцирующие, собственно, PGE₂ и cAMP (Рисунок 1), более чувствительны у этой группы пациентов даже к небольшому повышению концентраций пирогенных цитокинов, по сравнению с другими группами больных (Рисунок 4).* С клинических позиций объяснение может базироваться на преобладании среди пациентов с ЦП и лихорадкой неустановленной причины лиц с резистентным асцитом (Таблица 4). Резистентный асцит служит фактором риска кишечной транслокации бактериальных токсинов и поступления их в портальный кровоток с последующей сенсibilизацией терморегуляторных структур гипоталамуса и развитием токсической пирогенной реакции, резистентной к антибиотикам.

Синдром избыточного бактериального роста у пациентов с циррозом печени

СИБР обнаруживается у 65% пациентов с ЦП, у которых на протяжении всего периода госпитализации не были зарегистрированы эпизоды лихорадки. В группе больных с лихорадкой неустановленной причины СИБР был выявлен у всех обследованных. Преобладали лица с алкогольной этиологией ЦП в обеих группах (71,8% и 57,1%). СИБР чаще встречался у пациентов с асцитом (85%) по сравнению с пациентами без асцита (62%). В группе резистентного асцита дыхательный водородный тест был положительным у 100% пациентов (Рисунок 5).

В группе пациентов с ЦП без СИБР асцит встречался значительно реже ($p=0,035$). Более 48% пациентов с СИБР были госпитализированы с симптомами ПЭ. Ни у одного из госпитализированных с ЦП без СИБР не было клинических симптомов ПЭ ($p=0,004$).

Далее была выявлена связь варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП) и СИБР в тонкой кишке. У пациентов с ВРВП 3 степени водородный дыхательный тест был положительным, в то время как при ВРВП 1 степени дыхательный тест был отрицательным. Отдельно стоит отметить, что среди 48 пациентов, имевших в анамнезе желудочно-кишечное кровотечение из ВРВП, у 37 (80%) был диагностирован СИБР (Рисунок 6).

Клинические признаки (гипотония и тахикардия) при ЦП и лихорадке, предполагающие исключение сепсиса, чаще встречался у больных с СИБР. Среднее АД и ЧСС у пациентов с СИБР составляли $84,7 \pm 7$ мм.рт.ст. и 85 ударов в минуту, тогда как у пациентов без СИБР $94,0 \pm 5$ мм.рт.ст. и 70 ± 7 ударов в минуту ($p < 0,001$) (Рисунок 7).

Боль в животе присутствовала у 75% пациентов с ЦП классов В и С по Child-Pugh. Среди этих 75% СИБР диагностирован у 87% (39 пациентов) ($p=0,000$). Еще одной жалобой стало нарушение стула. Более 33% (20 из 60) пациентов с ЦП классов В и С по Child-Pugh предъявляли жалобы на нарушение стула (диарея). Данная жалоба сочеталась с СИБР и у всех пациентов из данной группы определялся положительный дыхательный тест ($p=0,020$) (Рисунок 8).

Симптом «отсутствия звуков кишечной перистальтики» при аускультации живота был обнаружен у 30 из 39 (76,9%) пациентов с СИБР и у 1 из 21 (4,8%) – без СИБР. Обзорный снимок живота или КТ брюшной полости показали скопление жидкости в тонкой кишке (жидкостно-газовые уровни) у всех обследованных ($p=0,000$) (Рисунок 8).

Сравнительный анализ критериев системной воспалительной реакции показал, что в группе пациентов с СИБР средний уровень СОЭ (мм/час) составил $15,5 \pm 11,0$ мм/час по сравнению с $9,8 \pm 4,4$ мм/час в группе без СИБР ($p < 0,022$, дисперсионный анализ). Аналогично и С-реактивный белок (СРБ, мг/дл) оказался значительно выше в первой группе пациентов ($2,2 \pm 2,7$ мг/дл) по сравнению со второй группой ($0,5 \pm 1,1$ мг/дл) ($p=0,015$). Эти данные позволяют говорить о возможной сопряженности СИБР с системным воспалением у пациентов с тяжелым течением ЦП.

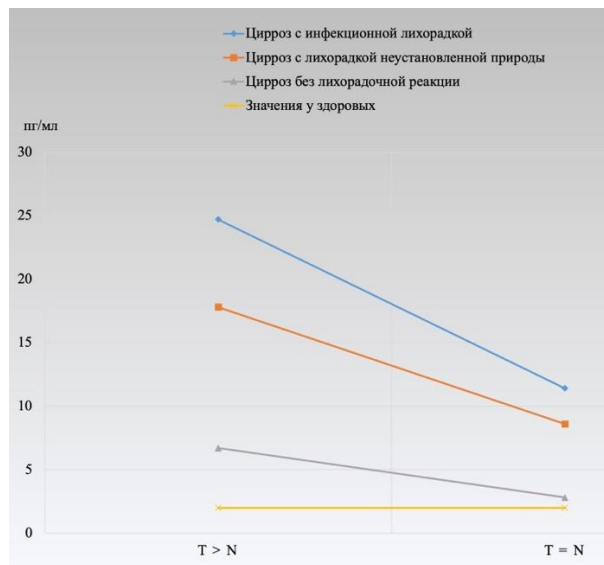


Рисунок 2 – Изменения концентрации IL-1 в лихорадочный период и после нормализации температуры тела при ЦП с инфекционной лихорадкой, с лихорадкой неустановленной природы и у пациентов без лихорадочной реакции. Желтая линия – значения IL-1 у здоровых добровольцев

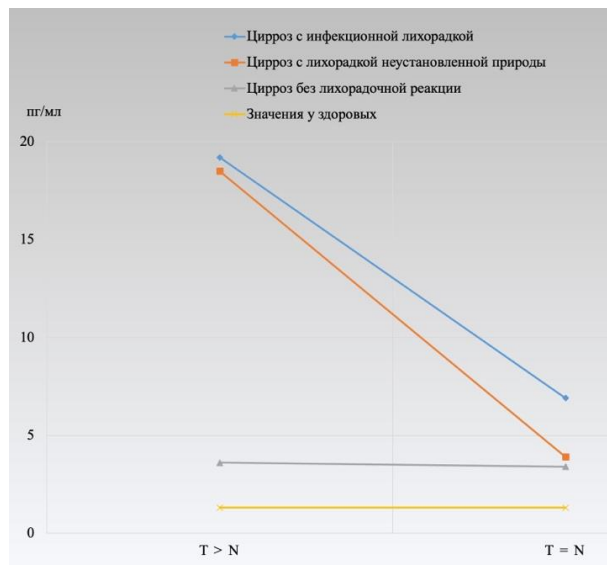


Рисунок 3 – Изменения концентрации TNFα в лихорадочный период и после нормализации температуры тела при ЦП с инфекционной лихорадкой, с лихорадкой неустановленной природы и у пациентов без лихорадочной реакции

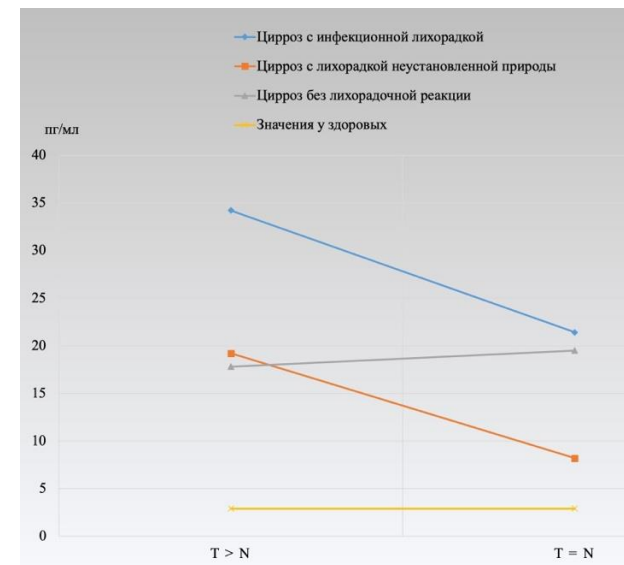


Рисунок 4 – Изменения концентрации IL-6 в лихорадочный период и после нормализации температуры тела при ЦП с инфекционной лихорадкой, с лихорадкой неустановленной природы и у пациентов без лихорадочной реакции

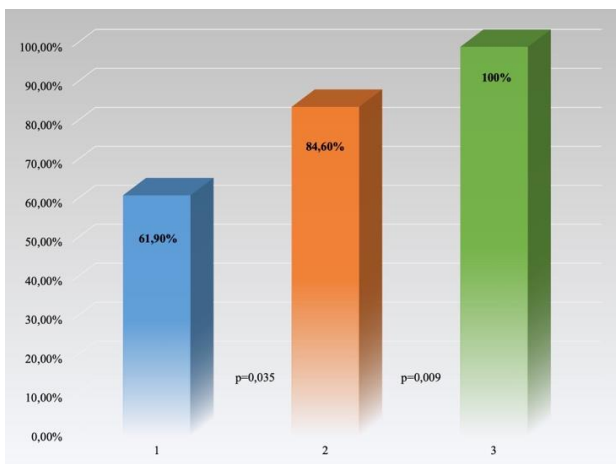


Рисунок 5 – Частота положительного водородного теста у больных ЦП В, С классов по Child-Pugh: 1 – пациенты без асцитом; 2 – пациенты с асцитом; 3 – пациенты с резистентным асцитом

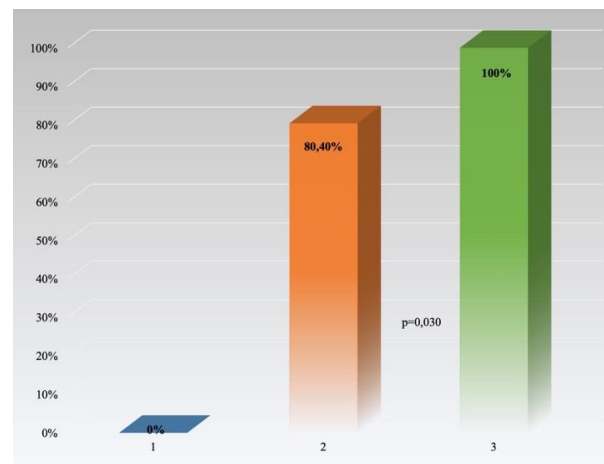


Рисунок 6 – Частота положительного водородного теста у больных ЦП В и С классов по Child-Pugh: 1 – пациенты с ВРВП 1 степени; 2 – пациенты с кровотечением из ВРВП в анамнезе; 3 – пациенты с ВРВП 3 степени

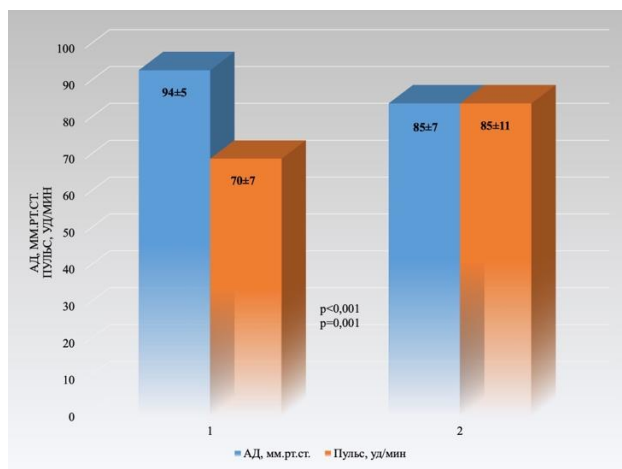


Рисунок 7 – Показатели среднего артериального давления и пульса у пациентов с отрицательным водородным тестом (1) и у пациентов с положительным водородным тестом (2)

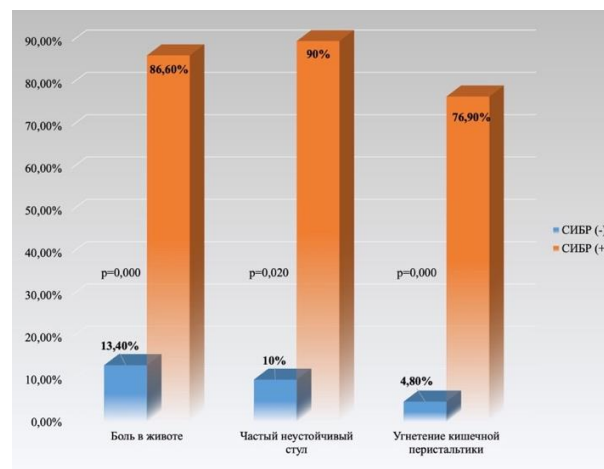


Рисунок 8 – Абдоминальные симптомы у пациентов с ЦП классов В и С по Child-Pugh

Маркеры воспалительного ответа

СРБ – критерий ранней диагностики бактериальной инфекции у больных с ЦП. При нижнем пределе чувствительности СРБ в 24,7 нг/мл площадь под кривой ROC предсказания сепсиса составляет 0,811. Это практически соответствует показателям прокальцитонина, когда, при нижнем пределе чувствительности 0,49, площадь под кривой ROC предсказания сепсиса составляет 0,89 [Jalan R. et al., 2014]. Воспаление и БТ способны индуцировать синтез как СРБ, так и прокальцитонина. Оба показателя коррелируют с наличием инфекции, тяжестью течения и исходом сепсиса у пациентов с ЦП, а также в общей популяции больных [Wacker C. et al., 2013]. Вместе с тем отмечено, что приблизительно у 15% пациентов с ЦП и бактериальной инфекцией концентрация СРБ может существенно снижаться ввиду функциональной недостаточности печени.

Полученные результаты (Рисунок 9) свидетельствуют о наличии статистически достоверной закономерности между увеличением тяжести заболевания печени в соответствии со шкалой Child-Pugh и нарастанием концентрации ЛСБ в крови ($P=0,001$). Эти данные косвенно указывают на возрастающий риск развития БТ и инфекционных осложнений по мере прогрессирования ЦП. Такая возможность подтверждается прямыми измерениями концентрации ЛСБ у пациентов с ЦП в зависимости от отсутствия или наличия таких симптомов как асцит, лихорадка, СИБР и БТ (Рисунок 10). Концентрация ЛСБ в асцитической жидкости была достоверно выше ($P=0,016$) среди пациентов с подтвержденной БТ. Определение ЛСБ в асцитической жидкости служит достоверным маркером патологической БТ.

Для клиницистов более привычным показателем, свидетельствующим о воспалительном ответе, служит СРБ. Мы проанализировали связь концентрации ЛСБ с наличием БТ и развитием инфекций при ЦП, и аналогичную связь СРБ (Рисунки 11 и 12). Средний уровень СРБ достоверно не отличается у пациентов с обнаруженной ДНК в асцитической жидкости ($2,4\pm 2,6$ мг/дл) и без таковой ($2,6\pm 1,5$ мг/дл) ($p=0,878$). При этом очень важно отметить обратную ситуацию с ЛСБ в аналогичных условиях. *При обследовании пациентов с декомпенсированным ЦП средние значения ЛСБ были достоверно выше у пациентов с диагностированной патологической БТ: ($30,1\pm 10,2$ нг/мл) против ($13,6\pm 9,3$ нг/мл) у пациентов без БТ ($p=0,005$). В случаях присоединения бактериальной инфекции у пациентов с ЦП средние значения ЛСБ и СРБ в сыворотке крови больных с ЦП повышаются синхронно, до $30,7\pm 10,7$ нг/мл и $4,0\pm 3,5$ мг/дл соответственно, и статистически достоверно превышают значения показателей этих концентраций у пациентов с ЦП без инфекционных осложнений ($p<0,001$ и $p=0,002$).*

Специфичным маркером патологической БТ у пациентов с декомпенсированным ЦП может выступать только ЛСБ. Получены статистически достоверные данные о наличии связи

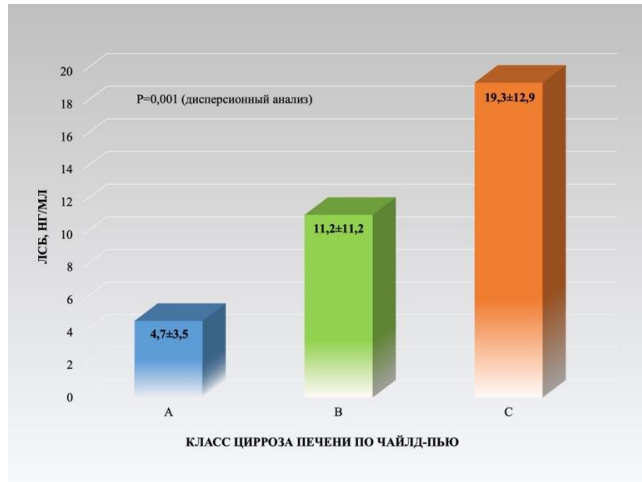


Рисунок 9 – ЛСБ (нг/мл) в крови у пациентов с ЦП класса А, В и С по Child-Pugh

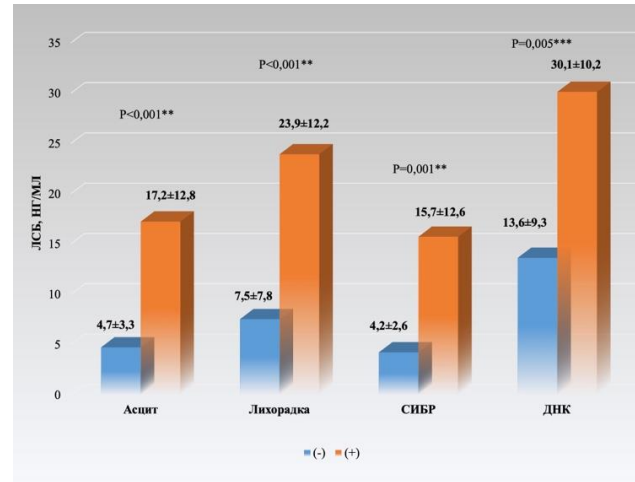


Рисунок 10 – ЛСБ (нг/мл) у пациентов с ЦП в зависимости от отсутствия (-) или наличия (+) асцита, лихорадки, СИБР и БТ

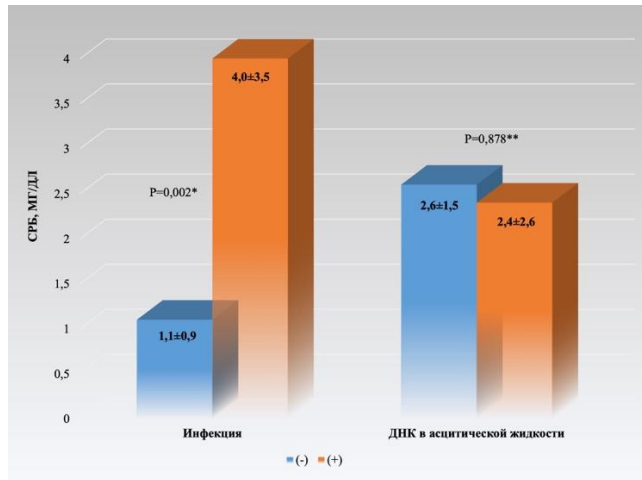


Рисунок 11 – СРБ (мг/дл) при инфекционных осложнениях (+) и при наличии БТ (ДНК+) у пациентов с ЦП и асцитом

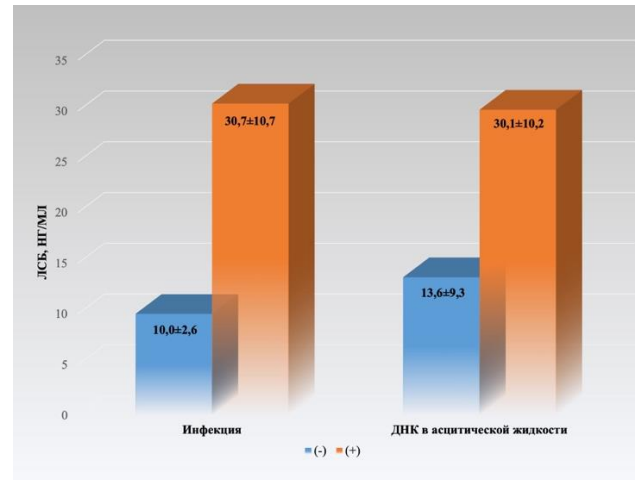


Рисунок 12 – ЛСБ при инфекционных осложнениях (+) и при наличии БТ (ДНК+) у пациентов с ЦП и асцитом

между концентрацией ЛСБ при ЦП различной этиологии с комплексом угрожающих жизни патологических состояний, развивающихся на фоне декомпенсации основного заболевания, а именно: 1) *Концентрация ЛСБ связана с тяжестью и прогрессированием заболевания в соответствии со шкалой Child-Pugh ($p=0,001$); 2) Концентрация ЛСБ связана с декомпенсацией заболевания и появлением асцита ($p < 0,001$); 3) Концентрация ЛСБ связана с появлением СИБР в тонкой кишке ($p=0,001$); 4) Концентрация ЛСБ связана с появлением патологической БТ ($p=0,016$).*

Синдром избыточного бактериального роста, патологическая бактериальная транслокация и структурно-функциональное состояние поджелудочной железы у пациентов с циррозом печени

Патологическая бактериальная транслокация среди пациентов с декомпенсированным циррозом печени и СИБР происходит в 59% случаев. Бактериальные патогены представлены грамотрицательной флорой, главным образом *E.coli* и *Enterobacter*. *БТ сопровождается почти у всех пациентов с ЦП эпизодами лихорадки (92,3%), болью в животе (92,3%), формированием резистентного асцита (84,6%) и эпизодами энцефалопатии (84,6%). СИБР клинически манифестирует лихорадкой (44,4%), нарушением стула (44,4%), болью в животе (55,5%) и парезом кишечника (77,7%). Абдоминальная боль при ЦП выступает индикатором БТ, а нарушения стула и угнетение кишечной перистальтики – следствием СИБР.*

Все это служит основанием для исключения у больных ЦП, в особенности злоупотребляющих алкоголем, ХП. Однако по разным данным ХП даже среди алкоголиков формируется менее чем в 5% случаев, а сочетание тяжелого алкогольного ЦП и алкогольного панкреатита представляет скорее исключение, чем закономерность [Vonlaufen A. et al., 2014]. Роль бактерий и бактериальных продуктов (таких как эндотоксин) в инициации панкреатита и в развитии осложнений при панкреатите остается высокой [Fortunato F. et al., 2006; Vonlaufen A. et al., 2011].

Мы проанализировали возможное влияние БТ у пациентов с ЦП и наличием СИБР на структурно-функциональное состояние ПЖ. В обеих группах преобладали мужчины (76,9%–77,7%). Средний ежедневный прием алкоголя составлял 90 г/день и злоупотребление алкоголем продолжалось 20–21 год. Дополнительным фактором риска развития панкреатита было курение [Ивашкин В.Т. и соавт., 2015; Курбатова А.А. и соавт., 2013], которое было отмечено у 77,7%–84,6%. Ключевыми диагностическими критериями алкогольного рецидивирующего ХП были: «панкреатическая» боль, стеаторея, кальцификаты ПЖ, дилатация панкреатического протока, наличие панкреатических псевдокист. *Ни в одном случае нам не удалось обнаружить указанные структурно-функциональные изменения, которые указывали бы на существенное повреждение ПЖ. У обследованных больных обнаруживались все или большая часть симптомов, характерных*

для пациентов с развернутой клиникой ЦП любой этиологии: «непанкреатическая» боль и неустойчивый стул (без стеатореи), спленомегалия, асцит, ПЭ, ВРВП, гипокоагуляция (МНО >1,2) и средний индекс Child-Pugh более 6 баллов. Абдоминальная боль у пациентов с инфицированным асцитом в 15%–20% сочеталась с признаками раздражения брюшины.

Активность фекальной эластазы (ФЭ) – один из наиболее объективных и чувствительных критериев состояния внешнесекреторной функции ПЖ. Нормальные показатели ФЭ превышают 200 мкг/г. Значения менее 200 мкг/г указывают на умеренное поражение ПЖ и снижение ниже 100 мкг/г – на серьезную внешнесекреторную недостаточность органа [Löser S. et al., 1996]. У пациентов с ЦП, в большинстве случаев обусловленным злоупотреблением алкоголя, внешнесекреторная функция ПЖ сохраняет нормальную активность (Рисунок 13). Все включенные в исследование пациенты имели СИБР в тонкой кишке. У пациентов с ЦП и БТ функциональная активность ПЖ была сохраненной.

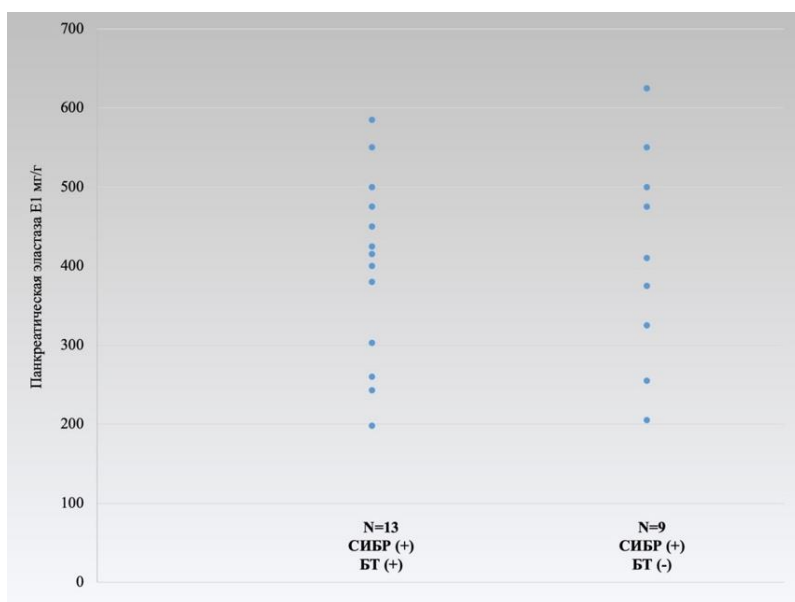


Рисунок 13 – Активность фекальной эластазы (мг/г кала) у пациентов с ЦП и наличием СИБР (+) и БТ (+), а также у пациентов с наличием СИБР (+) и без БТ (-)

Сократительная функция миокарда у пациентов с циррозом печени и асцитом на фоне СИБР и патологической бактериальной транслокации

Прогноз при ЦП ухудшается на фоне декомпенсации основного заболевания [Agroyo V. et al., 2005]. Трансформация асцита в резистентный асцит омрачает жизненный прогноз [Fernández-Esparrach G. et al., 2001]. При ЦП алкогольной этиологии или с наличием инфекции угнетение сократительной функции миокарда с развитием ХСН может быть обусловлено алкогольной кардиомиопатией и сопровождается снижением АД и нарастанием ЧСС. В основе развития асцита при ЦП и при ХСН лежит печеночная синусоидальная портальная гипертензия, и при обоих состояниях сывороточно-асцитический альбуминовый градиент (СААГ) обычно $\geq 1,1$ г/дл [Runyon B.A. et al., 1992; Ивашкин К.В. и соавт., 2019]. При ХСН эндотелиальный слой,

выстилающий печеночные синусоиды, имеет нормальную проницаемость, тогда как при ЦП проницаемость синусоидальной стенки снижается по мере капилляризации синусоидов в форме отложения коллагена в пространстве Диссе. Это определяет более высокое содержание белка в асцитической жидкости при ХСН (>2,5 мг/дл). У пациентов с тяжелыми заболеваниями печени диагностика ХСН затрудняется осложнениями (пневмония, гепато-плевральный синдром, гепато-пульмональный синдром, порто-пульмональная гипертензия и др.) [Ивашкин К.В. и соавт., 2019].

Определение BNP помогает диагностировать ХСН у пациентов с одышкой, поскольку метод имеет чувствительность 90% и специфичность 76% [Maisel A. et al., 2008; de Lemos J.A. et al., 2003; Suttner S.W. et al., 2004]. При ЦП могут быть изменения со стороны ССС, включая повышение сердечного выброса, ослабление систолической сократительной функции и функции диастолического расслабления, ограничение ответа на бета-1 адренергическую стимуляцию, что рассматривается как проявление цирротической кардиомиопатии [Zardi E.M. et al., 2010]. Логично возможное повышение уровня BNP при ЦП [Henriksen J.H. et al., 2003; Yildiz R. et al., 2005].

В наше исследование были включены 59 пациентов с ЦП и асцитом: 13 без СИБР, 33 с СИБР и у 13 СИБР сочетался с наличием БТ. Всем проведено ЭХО-КГ. Контрольная группа включала 12 пациентов с ИБС и клиникой ХСН.

По результатам исследования обнаружено, что у пациентов с ХСН тенденция к низким показателям среднего АД и более высокой частоте пульса накладывается на существенное снижение фракции выброса (29%), увеличение диаметра всех камер сердца, наличие диастолической дисфункции у всех обследованных (66,7%) с преобладанием крайних степеней и заметное повышение (49 мм.рт.ст) систолического давления в легочной артерии [Ивашкин К.В. и соавт., 2019]. У пациентов с ЦП в группе СИБР (+) и в группе СИБР (+) в сочетании с БТ (+) снижение среднего АД, соответственно до 84,7 мм.рт.ст и 81,5 мм.рт.ст. по сравнению с пациентами группы СИБР (-) – 94,5 мм.рт.ст., а также увеличивающаяся ЧСС в аналогичных условиях до 85 уд/мин и 87 уд/мин по сравнению с 70 уд/мин (группа СИБР (-)) не были сопряжены ни со снижением фракции выброса (69%, 68% и 66%), ни с увеличением диаметра камер сердца. У большинства пациентов с ЦП (69,2%–76,9%) отсутствовали признаки диастолической дисфункции и лишь примерно у 1/3 из них (23,1%–30,8%) была обнаружена диастолическая дисфункция 1 степени (нарушенная релаксация ЛЖ).

Далее у пациентов с ХСН (n=12) и ЦП (n=24) был определен СААГ и общий белок (ОБ) в асцитической жидкости, а также концентрации BNP в крови и асцитической жидкости. У пациентов с ЦП (8 без СИБР; 8 с СИБР; 8 с СИБР и БТ) СААГ $\geq 1,1$ был определен у всех пациентов. Концентрация ОБ в асцитической жидкости была $\leq 2,5$ мг/дл в группах без СИБР и с

СИБР. В группе СИБР и БТ у 4 пациентов ОБ составил $\leq 2,5$ мг/дл и 4 пациентов $\geq 2,5$ мг/дл. Более высокое содержание ОБ в асцитической жидкости указывает на наличие воспалительной реакции брюшины. Другой возможной причиной может быть сохраняющаяся проницаемость синусоидов у этой группы пациентов с ЦП. Следовательно, высокая концентрация ОБ в асцитической жидкости может быть как индикатором отсутствия процесса капилляризации синусоидов (у пациентов с ХСН), так и реакцией брюшины на воздействие бактериального токсина. Обнаружение значений СААГ $\geq 1,1$ указывает на транссудативный характер жидкости в брюшной полости и на наличие печеночной синусоидальной портальной гипертензии [Ивашкин К.В. и соавт., 2019].

Определение BNP позволило провести дифференциацию: в группе пациентов с ХСН у 100% обследованных BNP сыворотки превышал 364 пг/мл и BNP асцитической жидкости был выше 229 пг/мл. У пациентов с ЦП концентрация BNP в сыворотке крови не превышала 182 пг/мл и концентрация BNP в асцитической жидкости у всех пациентов оказалась ниже 100 пг/мл (Рисунки 14–17).

Наличие СИБР и БТ не оказывали отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда. Об этом говорят низкие концентрации BNP в сыворотке и асцитической жидкости ($62,5 \pm 4,1$ пг/мл и $53,3 \pm 4,9$ пг/мл), находящихся в диапазоне нормальных значений у пациентов с ЦП, по сравнению с указанными показателями у пациентов с ХСН ($1820 \pm 95,5$ пг/мл и $497,1 \pm 39,6$ пг/мл). Уровень ОБ в асцитической жидкости также показывал существенно более низкие значения ($1,77 \pm 0,1$ мг/дл) по сравнению с этим показателем у пациентов с ХСН ($4,43 \pm 0,35$ мг/дл). СААГ в обеих группах пациентов превосходил значение 1,1 и составил у пациентов с ХСН $1,58 \pm 0,13$ и у пациентов с ЦП – $1,88 \pm 0,19$ ($p > 0,05$) [Ивашкин К.В. и соавт., 2019].

Независимые факторы риска летального исхода у пациентов с циррозом печени

За 12 месяцев при ЦП у 84 пациентов смертность составила 40,5% (34 из 84). Тяжесть заболевания служит основным прогностическим критерием летального исхода и определяется клиническими показателями, влияющими на жизненный прогноз при ЦП как по отдельности, так и в совокупности. К этим показателям относятся: 1) энцефалопатия в анамнезе ($p = 0,001$); 2) снижение альбумина ($p = 0,002$); 3) повышение билирубина ($p < 0,049$); 4) резистентный ($p < 0,001$) или не резистентный ($p = 0,004$) асцит; 5) гепаторенальный синдром ($p = 0,011$); 6) гемодинамические нарушения ($p < 0,001$); 6) сумма баллов по шкале Child-Pugh ($P < 0,001$); 7) выраженность портальной гипертензии (большая частота асцита в группе умерших (88,2%) по сравнению с выжившими пациентами (40%)). На это указывает и большая частота резистентного асцита у пациентов с неблагоприятным исходом по сравнению с выжившими (67,6% и 10%).

Уровень тромбоцитов в среднем существенно ниже у умерших пациентов ($90,7 \pm 24,5 * 10^9/\text{л}$ у умерших и $136,0 \pm 56,2 * 10^9/\text{л}$ у выживших), что подчеркивает важность этого критерия. Уровень креатинина в плазме крови выше в группе умерших ($1,3 \pm 0,9$ мг/дл и $0,8 \pm 0,2$ мг/дл), что указывает на возрастание риска смерти при ухудшении функции почек.

Тяжесть печеночной недостаточности характеризовалась комплексом переменных, в которые входят эпизоды ПЭ, чаще в группе умерших (70,6%) по сравнению с выжившими (14%). Более высокий уровень общего билирубина в группе с неблагоприятным исходом ($4,9 \pm 1,7$ мг/дл) свидетельствует о нарастающих нарушениях конъюгирующей способности и транспортной функции гепатоцитов. Тяжелое клиническое течение определяется низкими уровнями альбумина и протромбинового индекса в группе умерших. Концентрация сывороточного натрия тесно коррелирует со степенью перегрузки водного внеклеточного объема и является важным прогностическим критерием выживания.

Системный воспалительный ответ существенно повышает риск летального исхода у пациентов с ЦП. Эпизоды лихорадки отмечены у 82,3% умерших по сравнению с 20% выживших в течение года. СРБ в 4 раза ($4,3 \pm 2,51$ мг/дл) превышает концентрацию в подгруппе умерших в сравнении с подгруппой выживших ($1,01 \pm 1,12$ мг/дл). Среднее число лейкоцитов достоверно выше в подгруппе умерших по сравнению с выжившими ($7,5 \pm 3,3$ и $5,1 \pm 1,6$, $p=0,01$). Прогностическая значимость СРБ оказалась ниже, чем ожидалось изначально. Синдром системного воспалительного ответа (SIRS) диагностировался при наличии у пациентов минимум двух из следующих четырех симптомов: 1) лихорадка (температура тела $>38^\circ\text{C}$; 2) тахипноэ (>24 дыханий/мин); 3) тахикардия (ЧСС >90 уд/мин); 4) лейкоцитоз ($>12000/\text{мкл}$) или лейкопения ($<4000/\text{мкл}$) или $>10\%$ палочкоядерных лейкоцитов [Harrison's Principles of Internal Medicine, 2018]. SIRS был диагностирован у 6 из 50 выживших в течение года (12%) и у 21 из 34 (61,7%) умерших за тот же период. Основной причиной SIRS среди выживших являлась острая печеночная недостаточность, развившаяся на фоне хронической (83,3% по сравнению с 16,7% при инфекции, $p < 0,001$). Среди умерших основной причиной SIRS были инфекции (80,9%) и реже острая печеночная недостаточность на фоне хронической (19%).

Концентрация ЛСБ, отражающего массивность проникновения бактериального эндотоксина в системный кровоток, оказались значительно выше у умерших ($21,1 \pm 13,1$ нг/мл) по сравнению с выжившими ($6,7 \pm 5,3$ нг/мл) пациентами с ЦП. ДНК бактерий методом ПЦР определялась в асцитической жидкости у 15 пациентов в каждой подгруппе. БТ по факту обнаружения ДНК бактерий в асцитической жидкости была диагностирована у 73,3% умерших и у 20% выживших ($p < 0,01$). Инфекции осложняли течение основного заболевания у 1 пациента в подгруппе выживших (2%) и у 17 пациентов (50%) в подгруппе умерших ($p < 0,001$).

К независимым факторам ухудшения жизненного прогноза относятся: 1) развитие сепсиса ($p < 0,001$); 2) нарушение проницаемости кишечной стенки с развитием патологической БТ ($p=0,009$); 3) повышение креатинина ($p=0,006$); 4) снижение натрия ($p=0,004$); 5) тяжесть течения и стадия заболевания ($p < 0,001$).

Далее мы исследовали жизненный прогноз пациентов с ЦП методом Каплана-Майера с учетом влияния ряда переменных: наличие СИБР в тонкой кишке, БТ и инфекционных осложнений, диагностированных в период госпитализации. Наличие СИБР повышает риск летального исхода в течение 12 месяцев до 50%. Наиболее опасными в плане прогноза являются месяцы со 2 по 4-й от момента госпитализации. Для сравнения, у пациентов с ЦП, но без СИБР риск летального исхода в течение 12 месяцев составляет 35%, т. е. на 15% ниже ($p < 0,042$). Также мы определяли БТ в асцитическую жидкость у 30 пациентов: у 15 выживших и у 15 умерших. У пациентов с определяемой бактериальной ДНК в асцитической жидкости выживаемость в течение 12 месяцев составила 12,8%, а у пациентов без БТ – 82,6% ($p < 0,01$). Инфекции с высокой достоверностью ($p < 0,001$) повышают смертность у пациентов с ЦП на протяжении одного года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У 69,2% пациентов с ЦП и лихорадкой наиболее частой причиной гипертермии служит инфекция. Риск появления лихорадки возрастает в 2 раза, в 2,2 раза, в 2,4 раза и в 3,2 раза при ЦП класса С, при алкогольной этиологии ЦП, при наличии ПЭ, при резистентном асците. В качестве независимых факторов риска развития лихорадочного состояния выступают гипербилирубинемия (желтуха), снижение уровня альбумина в крови (и асцитической жидкости) и активности холинэстеразы.

Расчет риска развития лихорадки неустановленной природы при ЦП (30,2%) доказывает, что наличие резистентного асцита повышает риск появления лихорадки неустановленной природы в 10,7 раз по сравнению с контролируемым диуретической терапией асцитом на фоне лихорадки у пациентов с ЦП ($OR=10,714$; $p=0,011$). Также среди независимых факторов развития лихорадки неустановленной природы у пациентов с ЦП выделяют низкое содержание альбумина в крови ($p=0,035$) и высокий уровень общего билирубина ($p=0,022$).

Более высокие значения пирогенных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α) у больных с ЦП и инфекционной лихорадкой предполагают вклад экзогенных бактериальных пирогенов в формировании лихорадочной реакции. Сохранение высоких значений пирогенных цитокинов на начальном и заключительном этапах лечебного процесса подчеркивает существующий вклад некро-воспалительной реакции при прогрессирующем ЦП в процессы индукции пирогенных цитокинов. Аналогичное предположение можно высказать и в отношении пациентов с ЦП и лихорадкой неустановленной причины. Мы не можем на данном этапе исследований полностью

исключить инфекционную природу лихорадки у последней категории пациентов, поскольку асцит (особенно резистентный асцит) создает условия для транслокации бактерий/токсинов через кишечный барьер в портальный кровоток и развития лихорадки, которая может исчезать при снижении портальной гипертензии и санации асцита. Например, на фоне приема неселективных блокаторов β -адренорецепторов [Bruns T. et al., 2014; Масленников Р.В. и соавт., 2017; Морозова М.А., 2012; Жаркова М.С., 2012].

БТ остается пока наименее изученной возможной причиной лихорадки у пациентов с ЦП. У 15,4% пациентов с лихорадкой неустановленной причины в процессе исследования были последовательно исключены наиболее частые неинфекционные причины лихорадки, (острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, лекарственная гиперчувствительность, трансфузионные реакции, глубокие тканевые гематомы у лиц с тромбофилическим статусом, субарахноидальные кровоизлияния, тиреотоксикоз, феохромоцитомы).

В последние годы в работах патофизиологической направленности делаются попытки обосновать возможное одновременное повреждение печени и ПЖ у лиц с эндотоксимией, обусловленной СИБР в тонкой кишке и БТ [Clemens D.L. et al., 2010; Vonlaufen A. et al., 2014]. Эта концепция базируется на том, что у лиц, не злоупотребляющих алкоголем, небольшие концентрации липополисахаридов (LPS) мембран комменсальных грамотрицательных бактерий пересекают кишечный эпителиальный барьер через интерэндотелиальные соединения. Липополисахариды поступают в синусоиды печени по портальной циркуляции, где они полностью поглощаются резидентными макрофагами – клетками Купфера, что блокирует поступление LPS в системную циркуляцию и перемещение в другие органы, например, в ПЖ. Хроническое злоупотребление алкоголем сопровождается пролиферацией бактерий в проксимальных отделах тонкой кишки (СИБР), диссоциацией интерэндотелиальных соединений вследствие прямого токсического действия этанола и его метаболитов, и повышенной транслокацией LPS в портальную циркуляцию (синдром БТ). В печени алкоголь угнетает фагоцитарную активность Купферовских клеток. В результате LPS перемещаются в системную циркуляцию и вызывают повреждение ПЖ. Алкоголь и липополисахариды вызывают некро-воспалительные изменения в ПЖ и фиброз посредством активации панкреатических stellatных клеток.

Полученные нами результаты не поддерживают изложенную концепцию, тем более что в нашей работе исследовались пациенты с далеко зашедшими стадиями заболевания печени, наличием СИБР и БТ.

Следует отметить, что в работе испанских исследователей, в которой сравнивались клинические и морфофункциональные особенности больших групп пациентов с алкогольным ХП (n=53), алкогольным ЦП (n=57) и бессимптомных алкоголиков (n=30) не было обнаружено

ассоциации между ХП и ЦП. Не было обнаружено конкурирующего или сочетанного течения ЦП и ХП. В работе A.L.Yang и коллег [Yang A.L. et al., 2008] была проанализирована эпидемиология алкогольного панкреатита и алкогольного гепатита/цирроза печени в США. Авторы показали, что число пациентов, выписываемых из госпиталей с диагнозом сочетания острого алкогольного панкреатита и острого алкогольного гепатита или с диагнозом сочетания хронического алкогольного панкреатита и хронической алкогольной болезни печени ничтожно мало по сравнению с числом диагнозов каждого из отдельных заболеваний – острый или хронический панкреатит, или острый гепатит или хронический гепатит/цирроз печени.

При анализе 600 историй болезни пациентов с ЦП разных классов, находившихся на обследовании и лечении в клинике пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко УКБ№2 в период с 2011 по 2015 год включительно, тяжелый панкреатит был диагностирован лишь у 2 пациентов с ЦП. В обоих случаях заболевание закончилось летально на фоне нарастающей панкреатической интоксикации.

Обсуждение полученных результатов

Понимание патофизиологии кишечно-бактериальных взаимодействий и патогенеза БТ лежит в основе выявления новых терапевтических мишеней в профилактике инфекций и других осложнений ЦП. Мы сочли обоснованной рабочую модель комплекса механизмов, повышающих риск присоединения инфекционных осложнений, системного воспаления и органной недостаточности у пациентов с ЦП и наличием СИБР в тонкой кишке и патологической БТ (Рисунок 18).

У пациентов с ЦП класса С по Child-Pugh риск возникновения эпизода лихорадки возрастает от 2 до в 3,2 раз. Наиболее опасно наличие печеночной желтухи, низкого уровня альбумина и холинэстеразы. Нормализация температуры тела у пациентов с инфекционной лихорадкой служит отправной точкой для последующего, хотя бы временного, улучшения функции печени и смягчения или купирования проявлений печеночной недостаточности, в частности энцефалопатии. Вместе с тем лихорадка неустановленной этиологии не реагирует на антибиотикотерапию, но закономерно исчезает после значительного смягчения клинической симптоматики и функциональных показателей печени под влиянием лечебных воздействий. Высокие значения пирогенных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α) при ЦП, которые снижаются на фоне лечения антибиотиками, но не достигают нормальных значений, указывают на участие экзогенных бактериальных пирогенов в формировании лихорадочной реакции.

Определяющим фактором СИБР является рост $>10^5$ колониеобразующих единиц в 1 мл и/или обнаружение толстокишечных бактерий при исследовании аспирата из верхнего отдела тощей кишки [Corazza G.R. et al., 1990]. По многолетним наблюдениям нашей клиники СИБР

чаще диагностировался при ЦП на фоне асцита (84,5%), чем без него (61,9%) ($p=0,035$). В случае развития резистентного асцита СИБР был диагностирован у всех пациентов. На боль в животе жаловались 75% пациентов с ЦП классов В и С по Child-Pugh и у 86,6% из них был диагностирован СИБР при проведении дыхательного теста ($p=0,000$). В этой же группе пациентов с ЦП в 33,3% случаев наблюдались нарушения стула преимущественно со склонностью к полуоформленному, и у всех пациентов с наличием полуоформленного стула был зарегистрирован положительный дыхательный тест (наличие СИБР). Парез кишечника был диагностирован у 76,9% пациентов с СИБР и только у 4,8% пациентов без СИБР ($p=0,000$).

По нашим наблюдениям острофазовые показатели (СРБ и СОЭ) у пациентов с ЦП значительно выше на фоне развития СИБР ($15,5 \pm 11,0$ мм/час и $2,2 \pm 2,7$ мг/дл) в сравнении с пациентами без СИБР ($9,8 \pm 4,64$ мм/час и $0,5 \pm 1,1$ мг/дл) ($p=0,015$). На основании этих данных мы сделали вывод о связи СИБР и системного воспаления на фоне среднего и тяжелого течения ЦП.

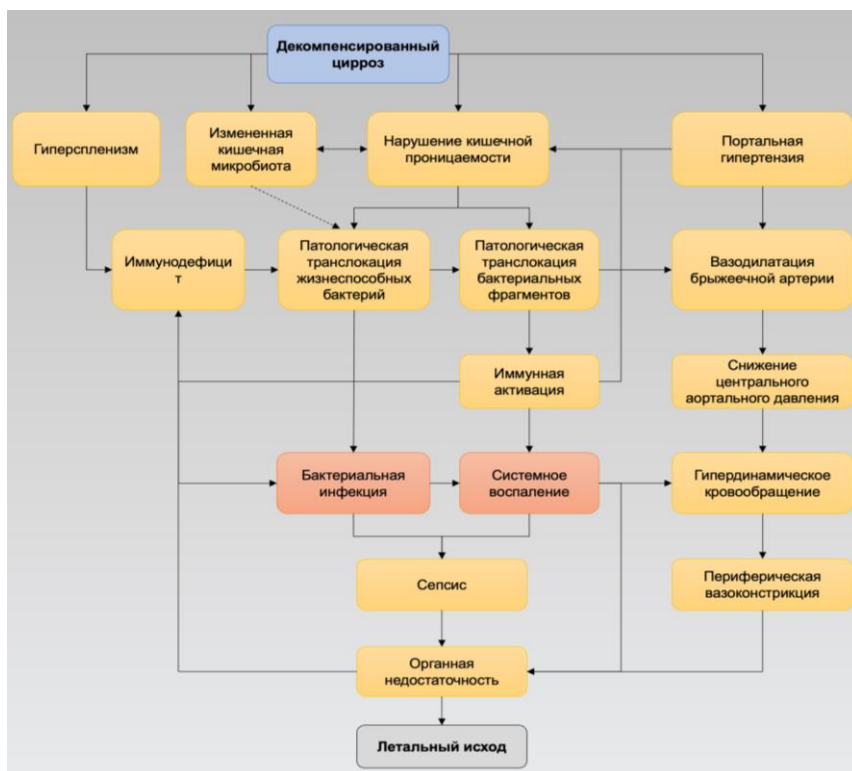


Рисунок 18 – Механизмы, способствующие развитию БТ, системного воспаления и органной недостаточности у пациентов с декомпенсированным ЦП (Модифицировано по T. Bruns et.al. [Bruns T. et al., 2014])

Наши исследования говорят о том, что у 60% лиц с СИБР на фоне ЦП при исследовании асцитической жидкости обнаруживалась патологическая бактериальная ДНК. БТ, диагностированная по обнаружению ДНК в асцитической жидкости, сопровождается у пациентов с ЦП классов В и С по Child-Pugh эпизодами лихорадки (92,3%), болями в животе (92,3%), резистентным асцитом (84,6%) и эпизодами энцефалопатии (84,6%). СИБР включает в

себя такие же клинические составляющие, как и синдром патологической БТ, поскольку последний диагностировался у пациентов с СИБР. Однако эти клинические проявления регистрировались реже: лихорадка (44,4%), нарушения стула (44,4%), боль в животе (55,5%) и парез кишечника (77,7%).

Нами была обнаружена четкая взаимосвязь между увеличением уровня ЛПС-связывающего белка в крови и утяжелением клинического состояния пациентов с ЦП. Данная тенденция наблюдалась по целому комплексу диагностических показателей: 1) Количество баллов по Child-Pugh ($p=0,001$); 2) Наличием асцита ($p < 0,001$); 3) Наличие лихорадки ($p < 0,001$); 4) Наличие СИБР ($p=0,001$). На основании полученных в нашей работе данных маркером БТ у пациентов с ЦП, асцитом и СИБР, может выступать только ЛПС-связывающий белок.

Сравнительная оценка структурно-функционального статуса печени (сумма баллов по шкале Child-Pugh; асцит; энцефалопатия; ВРВП 1–3 ст.; спленомегалия; МНО $>1,2$) и структурно-функционального статуса поджелудочной железы (стеаторея, кальцификаты поджелудочной железы, дилатация панкреатического протока, панкреатические псевдокисты) у пациентов с ЦП классов В и С по Child-Pugh с преимущественно алкогольной этиологией заболевания (77,7% – 84,6%) не дала оснований для заключения о наличии сочетанного поражения печени (цирроз) и поджелудочной железы (панкреатит).

Активность фекальной эластазы у пациентов с ЦП, который в большинстве случаев был обусловлен длительным злоупотреблением алкоголем, находилась в пределах нормальных значений. Активность фекальной эластазы, которая рассматривается как наиболее чувствительный критерий оценки внешнесекреторной функции ПЖ, сохраняет нормальные значения и у пациентов с ЦП классов В и С по шкале Child-Pugh (Рисунок 13), у которых диагностируются СИБР и синдром патологической БТ.

Наше исследование показало, что у пациентов с ЦП и асцитом при наличии СИБР и патологической БТ более низкое среднее артериальное давление и более высокая частота пульса по сравнению с контрольной группой не сочетаются, по данным эхокардиографии, ни со снижением фракции выброса, ни с увеличением диаметра камер сердца. У большинства пациентов с ЦП и асцитом отсутствуют признаки диастолической дисфункции (76,9%) и только у трети из них обнаруживается диастолическая дисфункция 1 степени. Систолическое давление в легочной артерии у пациентов с ЦП и асцитом находится на верхней границе нормальных значений ($28 \pm 0,68 - 30 \pm 0,57$ мм.рт.ст.) по сравнению с этим показателем у пациентов с сердечной недостаточностью ($49 \pm 1,6$ мм.рт.ст.). Разброс показателей не исключает у этой группы пациентов с ЦП развития порто-пульмональной гипертензии [Ивашкин К.В. и соавт., 2019].

Концентрация общего белка в асцитической жидкости составляла 2,5 мг/дл у пациентов с ЦП и как с наличием, так и без наличия СИБР. Вместе с тем, в группе с наличием патологической

БТ (бактериальная ДНК в асцитической жидкости) у 50% пациентов общий белок асцитической жидкости был $<2,5$ мг/дл и у 50% – более 2,5 мг/дл. Более высокое содержание общего белка в асцитической жидкости у пациентов с синдромом БТ может служить указанием на наличие воспалительной реакции брюшины в ответ на проникновение в асцитическую жидкость бактериального токсина.

Определение В-типа натрийуретического пептида позволило провести дифференциацию основных механизмов развития синусоидальной гипертензии: в группе пациентов с сердечной недостаточностью у 100% обследованных BNP сыворотки превышал 364 пг/мл и BNP асцитической жидкости был выше 229 пг/мл. У пациентов с ЦП концентрация BNP в сыворотке крови не превышала 182 пг/мл и концентрация BNP в асцитической жидкости у всех пациентов с ЦП оказалась ниже 100 пг/мл (Рисунки 14–17).

Проведенные исследования дают основание заключить, что наличие СИБР и патологической БТ не оказывали заметного отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда у пациентов с ЦП и асцитом. Это подтверждается обнаружением низких концентраций BNP в сыворотке и асцитической жидкости ($62,5 \pm 4,1$ пг/мл и $53,3 \pm 4,9$ пг/мл), находящихся в диапазоне нормальных значений у пациентов с ЦП, по сравнению с указанными показателями у пациентов с сердечной недостаточностью ($1820 \pm 95,5$ пг/мл и $497,1 \pm 39,6$ пг/мл). Уровень общего белка в асцитической жидкости также показывал существенно более низкие значения ($1,77 \pm 0,11$ мг/дл) по сравнению с этим показателем у пациентов с сердечной недостаточностью ($4,43 \pm 0,35$ мг/дл). СААГ в обеих группах пациентов превосходил значение 1,1 и составил $1,58 \pm 0,13$ у пациентов с сердечной недостаточностью против $1,88 \pm 0,19$ у пациентов с ЦП.

Следует отметить, что дифференциальный диагноз асцита, вызываемого тремя наиболее часто встречающимися причинами (сердечная недостаточность, ЦП, перитонеальный процесс), имеет принципиальное значение, поскольку определяет во многом всю последующую лечебную тактику. В соответствии с современными международными рекомендациями у пациентов с асцитом при подозрении на наличие ХСН и не переносивших в прошлом инфаркт миокарда, необходимо определить уровень сывороточного BNP как первый диагностический шаг с последующим ЭХО-КГ исследованием и оценкой специалиста-кардиолога при обнаружении BNP и изменений при эхокардиографии [Mant J. et al., 2011; Ивашкин К.В. и соавт., 2019].

Желудочно-кишечные кровотечения индуцируют БТ на фоне имеющейся портальной гипертензии, а высокая проницаемость кишечной стенки у пациентов с декомпенсированным ЦП и активным желудочно-кишечным кровотечением выступает независимым фактором риска присоединения бактериальных инфекций [Kim B.I. et al., 2011].

Выделение и анализ независимых факторов риска высокой смертности у больных с декомпенсированным ЦП имеет большое практическое значение. Риск смерти значительно возрастает по мере утяжеления заболевания в соответствии с критериями шкалы Child-Pugh ($p < 0,001$) и при наличии асцита различной степени выраженности ($p = 0,004$), и в особенности резистентного асцита ($p < 0,001$), ухудшении средних показателей гемодинамики ($p < 0,001$), развитии эпизодов печеночной энцефалопатии ($p = 0,001$), печеночно-почечной дисфункции ($p = 0,011$), гипербилирубинемии ($p < 0,049$) и гипоальбуминемии ($p = 0,002$).

Жизненный прогноз пациентов с ЦП значительно утяжеляется при присоединении симптомов системного воспалительного ответа: увеличении концентрации СРБ ($p = 0,002$), нарастании числа лейкоцитов ($p = 0,01$) и при развертывании собственно синдрома системного воспалительного ответа ($p < 0,001$).

Инфекционные осложнения и факторы, предрасполагающие к развитию инфекций, значительно усугубляют жизненный прогноз пациентов с ЦП и сопровождаются 100% летальностью ($p < 0,001$). Эпизоды лихорадки в период нахождения в стационаре ($p < 0,001$), СИБР ($p = 0,042$), синдром патологической БТ ($p = 0,003$) и инфекции в период госпитализации ($p < 0,001$) более характерны для пациентов, умерших за год наблюдения.

В группу независимых факторов риска более быстрого наступления смерти пациентов с ЦП входят: более тяжелая стадия заболевания (большая сумма баллов по шкале Child-Pugh; $p < 0,001$); эпизоды инфекции в стационаре ($p < 0,001$); наличие синдрома системного воспалительного ответа ($p < 0,001$); высокие показатели липополисахарид-связывающего белка в крови ($p = 0,009$); повышенная концентрация креатинина в крови ($p = 0,006$); гипонатриемия ($p = 0,004$).

СИБР и патологической БТ увеличивают риск летального исхода среди пациентов с ЦП более чем на 30% в течение 1 года наблюдения ($p < 0,042$).

Данная клиническая работа является очередным этапом сложного пути, ведущего к пониманию чрезвычайно сложных и крайне разнообразных механизмов, лежащих в основе понимания клинического течения и развития множественных осложнений у пациентов с ЦП различной этиологии. Это исследование стало возможным благодаря нескольким десятилетиям активной научной и клинической работы отделения гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко под руководством академика РАН В.Т. Ивашкина [Ивашкин В.Т. и соавт., 1990; Федосьина Е.А., 2006; Федосьина Е.А. и соавт., 2009; Жаркова М.С. и соавт., 2010; Жаркова М.С. и соавт., 2012; Морозова М.А., 2012; Жаркова М.С., 2012; Курбатова А.А. и соавт., 2013; Полуэктова Е.А. и соавт., 2013; Ивашкин В.Т. и соавт., 2015; Ивашкин В.Т. и соавт., 2015; Ивашкин В.Т. и соавт., 2017; Ивашкин

В.Т. и соавт., 2017; Масленников Р.В. и соавт., 2017; Масленников Р.В. и соавт., 2017; Ивашкин К.В. и соавт., 2019; Премия Правительства Российской Федерации для молодых ученых, 2017].

**«Патология кишечного микробиома при циррозе печени: клиника, диагноз, лечение»
(Премия Правительства Российской Федерации)**

В 2017 году коллективу Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко была присуждена премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники для молодых ученых за работу «Патология кишечного микробиома при циррозе печени: клиника, диагноз, лечение» (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 5 октября 2017 г. No 2163-р).

Огромный опыт отделения гепатологии нашей клиники говорит о высокой летальности пациентов с циррозом печени, связанной с инфекцией, сердечно-сосудистой и печеночной недостаточностью, кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Это стало для нас основанием для проведения исследования с целью понять механизмы вышеперечисленных состояний и предложить разработки новых подходов к лечению пациентов с циррозом печени, что позволило бы сохранить им жизнь и повысить ее качество.

В результате нашей научной работы впервые в мире мы установили:

1. В основе тяжелых осложнений цирроза печени лежат, помимо прочих, качественные и количественные изменения кишечной флоры (патология кишечной микробиоты) и транслокация патогенных возбудителей и/или их токсинов из кишечника в портальный кровоток
2. Неблагоприятные изменения кишечной микробиоты снижает выживаемость пациентов с циррозом печени в течение двенадцати месяцев с 85% до 50% ($p < 0,042$).
3. Кишечный дисбиоз повышает частоту развития инфекций в 5 раз ($p=0,012$), системного воспалительного ответа в 6,5 раз ($p=0,001$), гемодинамических нарушений в 2,5 раза ($p=0,003$) у больных циррозом печени.

Мы предложили более эффективный способ лечения больных циррозом печени, включающий в себя: а) курсовое (1 раз в 2–3 месяца) применение невсасываемых в кишечнике антибиотиков; б) назначение пробиотиков; в) трансфузии двадцати процентного раствора альбумина 1 раз в 2 недели.

За три года (2014–2016) практической реализации мы получили следующие результаты:

- 1) Снижение внутрибольничной летальности пациентов с циррозом печени в два раза;
- 2) Сокращение сроков госпитализации этих больных на 50%;
- 3) Уменьшение количества повторных госпитализаций, что позволило службе здравоохранения сократить расходы на лечение.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее частой (в 69,2% случаев) причиной лихорадки у больных ЦП служат инфекционные осложнения: пневмония (48,8%), инфицированный асцит (35,6%), сепсис (6,8%), инфекция мочевыводящих путей (4,4%), инфекция мягких тканей (4,4%). У 30,8% пациентов с ЦП причину лихорадки установить не удается.
2. Независимые факторы риска появления лихорадки инфекционной природы, по данным метода бинарной логистической регрессии: алкогольная этиология заболевания ($p=0,015$), наличие желтухи ($p=0,035$), низкий уровень альбумина ($p=0,009$) и холинэстеразы ($p=0,031$). Для лихорадки с неустановленными причинами независимыми факторами риска развития выступают резистентный асцит ($p=0,025$), низкое содержание альбумина в крови ($p=0,035$), высокий уровень общего билирубина ($p=0,022$).
3. Нормализация температуры тела у больных ЦП с лихорадкой инфекционной природы приводит к улучшению функционального состояния печени. Лихорадка неустановленной этиологии у пациентов с ЦП оказывается резистентной к антибиотикотерапии, но исчезает после купирования клинических симптомов и улучшения функциональных показателей печени. Более высокие значения пирогенных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α) у больных ЦП и инфекционной лихорадкой предполагают участие экзогенных бактериальных пирогенов в формировании лихорадочной реакции.
4. СИБР в тонкой кишке обнаруживается у 65% пациентов с ЦП, протекающим без лихорадки, и у 100% больных с ЦП и лихорадкой. При наличии асцита СИБР диагностируется достоверно чаще, чем при его отсутствии (соответственно, в 85,5% и 61,9% случаев; $p = 0,035$). Клиническими составляющими СИБР служат парез кишечника (77,7%), вздутие живота, боль в животе (55,5%), лихорадка (44,4%), нарушения стула (44,4%). БТ выявляется у 59% больных ЦП и сопровождается лихорадкой (92,3%), абдоминальной болью (92,3%), резистентным асцитом (84,6%) и эпизодами энцефалопатии (84,6%).
5. Уровень липополисахарид-связывающего белка (ЛПС-СБ) у больных с ЦП, у которых обнаруживается ДНК бактерий в асцитической жидкости, оказывается достоверно выше, чем у пациентов с отсутствием ДНК в асцитической жидкости (соответственно, $30,1\pm 10,2$ нг/мл и $13,6\pm 9,3$ нг/мл; $p=0,005$), что дает основание рассматривать ЛПС-СБ в качестве маркера патологической бактериальной транслокации. Уровень СРБ достоверно не различался в указанных группах больных, что делает невозможным использование его как маркера БТ.
6. Выявлена достоверная положительная корреляция между увеличением уровня ЛПС-СБ и нарастанием тяжести течения ЦП в соответствии с показателями шкалы Child-Pugh ($p=0,001$),

наличием асцита ($p < 0,01$) и СИБР ($p = 0,001$), что косвенно свидетельствует о повышении риска БТ и инфекционных осложнений по мере прогрессирования ЦП.

7. Тяжелый панкреатит у больных алкогольным циррозом печени встречается скорее как исключение, чем как закономерное сочетание. БТ у пациентов с ЦП и наличием СИБР не оказывает влияния на структурно-функциональное состояние ПЖ этих больных, что еще раз подтверждает редкость сочетания ЦП и ХП.
8. СИБР и БТ не оказывают существенного отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда, что подтверждается значениями фракции выброса $> 50\%$, низкими концентрациями BNP в сыворотке крови и асцитической жидкости, а также более низким уровнем общего белка в асцитической жидкости по сравнению с пациентами с сердечной недостаточностью.
9. Риск смерти больных ЦП значительно возрастает по мере утяжеления заболевания ($p < 0,001$), при наличии асцита ($p = 0,004$), в особенности резистентного ($p < 0,001$), ухудшении средних показателей гемодинамики ($p < 0,001$), развитии печеночной энцефалопатии ($p = 0,001$), печеночно-почечной дисфункции ($p = 0,011$), гипербилирубинемии ($p < 0,049$) и гипоальбуминемии ($p = 0,002$), а также присоединении синдрома системного воспалительного ответа ($p < 0,001$).
10. К независимым факторам более быстрого неблагоприятного исхода у пациентов с ЦП относятся: более тяжелая стадия заболевания (сумма баллов по Child-Pugh) ($p < 0,001$), эпизоды инфекции в стационаре ($p < 0,001$), более высокие показатели ЛПС-СБ в крови ($p = 0,009$), повышенные показатели креатинина ($p = 0,006$), гипонатриемия ($p = 0,004$). СИБР и патологическая БТ снижают выживаемость больных ЦП в течение 12 месяцев с 85,1% (при отсутствии этих осложнений) до 49,9% (при их наличии) ($p < 0,042$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Боль в животе у пациентов с ЦП и асцитом очень часто является следствием патологической БТ, а нарушенный стул и угнетенная кишечная перистальтика являются следствием наличия избыточного бактериального роста. Патологическая БТ выявляется у 59% пациентов с декомпенсированным ЦП и СИБР. Пациентам с декомпенсированным ЦП необходимо проводить бактериальное исследование асцитической жидкости для выявления в ней бактериальных патогенов, представленных преимущественно грамотрицательной флорой, в основном *E.coli* и *Enterobacter*.
2. Во время лечения пациентов с декомпенсированным ЦП необходимо помнить, что БТ почти всегда сопровождается эпизодами лихорадки (92,3%), болью в животе (92,3%), формированием резистентного асцита (84,6%) и эпизодами энцефалопатии (84,6%). Можно с

уверенностью говорить, что СИБР включает в себя такие клинические составляющие как лихорадка (44,4%), нарушения стула (44,4%), боль в животе (55,5%) и парез кишечника (77,7%).

3. Важно помнить, что ЛСБ и СРБ являются маркерами системного воспалительного ответа, обладающими высокой чувствительностью. Однако, специфичным маркером патологической БТ у пациентов с декомпенсированным ЦП может выступать только ЛСБ. Концентрация ЛСБ в асцитической жидкости достоверно выше среди пациентов с БТ. Нами доказано, что концентрация ЛСБ связана с тяжестью течения и прогрессированием заболевания в соответствии со шкалой Child-Pugh; декомпенсацией заболевания и появлением асцита; появлением СИБР в тонкой кишке; появлением патологической БТ.
4. Лихорадка разной продолжительности и разной степени выраженности развивается у 52% пациентов с ЦП. Независимыми факторами риска возникновения лихорадки служат злоупотребление алкоголем, снижение концентрации альбумина, повышение уровня общего билирубина, снижение уровня холинэстеразы. При лечении пациентов с ЦП класса С по Child-Pugh, алкогольной этиологией ЦП, с наличием печеночной энцефалопатии 2–3 степени и с резистентным асцитом важно помнить, что риск возникновения лихорадки возрастает в 2 раза, 2,2 раза, 2,4 раза и в 3,2 раза соответственно.
5. У большинства пациентов с ЦП наиболее частой причиной лихорадки выступала инфекция. Наличие резистентного асцита повышает риск появления лихорадки в 10,7 раз по сравнению с контролируемым асцитом. К другим независимым факторам риска развития лихорадки относятся низкое содержание альбумина в крови и высокий уровень общего билирубина.
6. Опыт клиники, базирующийся на российских и международных клинических рекомендациях, позволяет рекомендовать лечение внебольничной пневмонии у больных с ЦП цефтриаксоном в сочетании с макролидами и лечение госпитальной пневмонии меропенемом в сочетании с ципрофлоксацином. Лечение спонтанного бактериального перитонита наиболее эффективно при применении цефтриаксона или меропенема. При сепсисе показали свою эффективность цефотаксим, цефтриаксон или амоксициллин/клавулоновая кислота. У пациентов с инфекцией мочевыделительной системы целесообразно использовать ципрофлоксацин.
7. При лечении пациентов с декомпенсированным ЦП и лихорадкой нормализация температуры (показатель успешного лечения инфекции) указывает на последующее (возможно временное) улучшение функции печени и уменьшение проявлений печеночной недостаточности, в частности энцефалопатии.
8. Следует учитывать, что лихорадка неустановленной этиологии у пациентов с циррозом печени не всегда реагирует на антибиотикотерапию, но исчезает после значимого улучшения клинической картины и функциональных показателей печени.

9. При лечении пациентов с декомпенсированным ЦП важно помнить, что патологическая БТ не имеет доминирующего значения в развитии органических поражений. В основе таких поражений лежит преимущественно иммунопатологическое воспаление и/или сепсис-обусловленное нарушение гемодинамики.
10. По данным нашего и ряда других международных исследований не удалось установить взаимосвязь между повреждением ПЖ с развитием панкреатита и наличием у пациента заболевания печени (в том числе на стадии цирроза), а также наличием СИБР и БТ. При сравнении клинических и морфофункциональных особенностей пациентов с алкогольным ХП, алкогольным ЦП и бессимптомных алкоголиков не было обнаружено ассоциации между ХП и ЦП. Также не было обнаружено конкурирующего или сочетанного течения ЦП и ХП. Число пациентов, выписываемых с диагнозом сочетания острого алкогольного ХП и острого алкогольного гепатита или с диагнозом сочетания алкогольного ХП и хронической алкогольной болезни печени не значимо по сравнению с числом отдельных диагнозов каждого из заболеваний.
11. Независимыми факторами, значительно ухудшающим жизненный прогноз у пациентов с ЦП, являются: 1) Инфекционные осложнения, развившиеся в стационаре (сепсис); 2) Тяжелое (осложненное) течение заболевания; 3) Возникновение у таких пациентов почечной недостаточности (гипонатриемия в сочетании с высокими значениями креатинина); 4) Нарушение проницаемости кишечной стенки и присоединения патологической БТ (увеличение ЛПС в плазме крови).
12. Среди показателей, оказывающих значимое влияние на жизненный прогноз и риск летального исхода в течение 12 месяцев после выписки у пациентов с ЦП, следует выделить: 1) Тяжесть течения и стадия заболевания (энцефалопатия в анамнезе; снижение альбумина; повышение билирубина; резистентный или не резистентный асцит; гепаторенальный синдром; гемодинамические нарушения); 2) Развитие сепсиса (развитие системного воспалительного ответа; увеличение концентрации СРБ; нарастание числа лейкоцитов); 3) Инфекционные осложнения и факторы, предрасполагающие к развитию инфекций (эпизоды лихорадки за время нахождения в стационаре; СИБР; синдром патологической БТ; инфекции в период госпитализации); 4) Нарушение проницаемости кишечной стенки с развитием патологической БТ (на 35% увеличивают риск летального исхода в течение 12 месяцев); 5) Повышение уровня креатинина; 6) Снижение содержания натрия.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Ивашкин К.В.** Гепатопротекторы существуют или нет? / Плюснин С.В., **Ивашкин К.В.**, Бобров А.Н., Белякин С.А., Плюснина И.В. // **Вестник Медицинского стоматологического института.** 2015. № 1 (32). С. 21–27. 6/1,2 с. ИФ – 0.205.
2. **Ивашкин К.В.** Эффективность терапии и жизненный прогноз при аутоиммунных заболеваниях печени. / **Ивашкин К.В.**, Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2015. – Т. 25. – № 5. – С. 46–56. 10/3,33 с. ИФ – 2.069.
3. **Ивашкин К.В.** Хронический панкреатит: вопросы остаются. / Ивашкин В.Т., **Ивашкин К.В.**, Охлобыстин А.В. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2015. – Т. 25. – № 4. – С. 6–14. 8/2,66 с. ИФ – 2.069.
4. **Ивашкин К.В.** Алкогольная болезнь печени: первичная и вторичная профилактика. / Плюснин С.В., **Ивашкин К.В.**, Бобров А.Н., Белякин С.А., Плюснина И.В. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2015. – Т. 25. – № 3. – С. 42–48. 6/1,2 с. ИФ – 2.069.
5. **Ивашкин К.В.** Боль при хроническом панкреатите: происхождение и возможности коррекции. / Ивашкин В.Т., **Ивашкин К.В.**, Охлобыстин А.В. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2015. – Т. 25. – № 3. – С. 4–11. 7/2,33 с. ИФ – 2.069.
6. **Ивашкин К.В.** Аутоиммунные заболевания органов пищеварительной системы. / Ивашкин В.Т., Шептулина А.Ф., Райхельсон К.Л., Лосик Е.А., **Ивашкин К.В.**, Охлобыстин А.В., Баранская Е.К., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. // **Вестник Российской академии медицинских наук.** – 2015. – Т. 70. – № 2. – С. 139–151. 12/1,33 с. ИФ – 0.232, Q4. [Scopus]
7. **Ивашкин К.В.** Микробиом человека в приложении к клинической практике. / Ивашкин В.Т., **Ивашкин К.В.** // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2017. – Т. 27. – № 6. – С. 4–13. 9/4,5 с. ИФ – 2.069.
8. **Ивашкин К.В.** Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы. / Ивашкин В.Т., **Ивашкин К.В.** // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2017. – Т. 27. – № 5. – С. 11–19. 8/4 с. ИФ – 2.069.
9. **Ивашкин К.В.** Роль синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления в патогенезе гемодинамических изменений у больных циррозом печени. / Масленников Р.В., Дрига А.А., **Ивашкин К.В.**, Жаркова М.С., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Арсланян М.Г., Мусина Н.Б., Березина Е.Н., Ивашкин В.Т. // **Российский журнал гастроэнтерологии,**

- гепатологии, колопроктологии. – 2017. – Т. 27. – № 3. – С. 45–56. 11/1,1 с. ИФ – 2.069.
10. **Ивашкин К.В.** Роль неалкогольной жировой болезни печени в формировании атеросклеротического поражения сосудистой стенки у пациентов с абдоминальным ожирением. / Денисов Н.Л., Гриневич В.Б., Чернецова Е.В., Кравчук Ю.А., **Ивашкин К.В.** // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2017. – Т. 27. – № 1. – С. 62–71. 9/1,8 с. ИФ – 2.069.
 11. **Ivashkin K.** NT-ProBNP as a biomarker for hyperdynamic circulation in decompensated cirrhosis. / Maslennikov R., Driga A., **Ivashkin K.**, Ivashkin V. // **Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench.** – 2018. – Т. 11. – № 4. – С. 325–332. 7/1,75 с. ИФ – 1.452, Q3. [Scopus]
 12. **Ивашкин К.В.** Психобиотические эффекты пробиотиков и пребиотиков. / Ивашкин В.Т., **Ивашкин К.В.** // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2018. – Т. 28. – № 1. – С. 4–12. 8/4 с. ИФ – 2.663.
 13. **Ивашкин К.В.** Сократительная функция миокарда у пациентов с циррозом печени и синдромом избыточного бактериального роста. / **Ивашкин К.В.**, Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т., Плюснин С.В., Жаркова М.С., Масленников Р.В., Схиртладзе М.Р., Маевская М.В. // **Кардиология.** – 2019. – Т. 59. – № 4. – С. 67–73. 6/0,75 с. ИФ – 0.395, Q4. [Scopus]
 14. **Ивашкин К.В.** Неалкогольная жировая болезнь печени как причина и следствие кардиометаболических осложнений. особенности фармакотерапии. место урсодезоксихолевой кислоты. / Маевская М.В., Ивашкин В.Т., **Ивашкин К.В.**, Луньков В.Д., Люсина Е.О., Зозуля В.Н., Лещенко В.И. // **Терапевтический архив.** – 2019. – Т. 91. – № 2. – С. 109–117. 8/1,142 с. ИФ – 0.467, Q4. [Scopus]
 15. **Ивашкин К.В.** Микробиота кишечника, нутриенты и пробиотики с позиции взаимодействия оси "кишка-легкие". / Зольникова О.Ю., **Ивашкин К.В.**, Буеверова Е.Л., Ивашкин В.Т. // **Вопросы питания.** – 2019. – Т. 88. – № 3. – С. 13–22. 9/2,25 с. ИФ – 0.828, Q4. [Scopus]
 16. **Ivashkin K.** Clinical validation of the "7 × 7" questionnaire for patients with functional gastrointestinal disorders. / Ivashkin V., Sheptulin A., Shifrin O., Poluektova E., Pavlov C., **Ivashkin K.**, Drozdova A., Lyashenko O., Korolev A. // **Journal of Gastroenterology and Hepatology.** – 2019. – Т. 34. – № 6. – С. 1042–1048. 6/0,7 с. ИФ – 4.029, Q1. [Scopus]
 17. **Ivashkin, K.V.** The microbiota of the gastrointestinal tract: What do we know? Zolnikova, O.Y., **Ivashkin, K.V.**, Korneeva, V.R., Ivashkin, V.T. **Voprosy Detskoj Dietologii.** – 2020. – Т. 18. – № 1. – С. 48–55. 7/0,875 с. ИФ – 0.309, Q4. [Scopus]
 18. **Ивашкин К.В.** Практические рекомендации научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у взрослых. / Ивашкин В.Т.,

- Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., Успенский Ю.П., Цуканов В.В., Шифрин О.С., Зольникова О.Ю., **Ивашкин К.В.**, Лапина Т.Л., Масленников Р.В., Ульянин А.И. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2020. – Т. 30. – № 2. – С. 76–89. 13/0,765 с. ИФ – 2.350. [Scopus]
19. **Ивашкин К.В.** Место пробиотиков в комплексной терапии различных заболеваний желудочно-кишечного тракта. / **Ивашкин К.В.**, Решетова М.С., Зольникова О.Ю., Корнеева В.Р., Широкова Е.Н. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2020. – Т. 30. – № 1. – С. 42–48. 6/1,2 с. ИФ – 2.350. [Scopus]
20. **Ивашкин К.В.** Практические рекомендации научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. / Ивашкин В.Т., Маев И.В., Абдулганиева Д.И., Алексеенко С.А., Горелов А.В., Захарова И.Н., Зольникова О.Ю., Ивашкина Н.Ю., Корочанская Н.В., Маммаев С.Н., Полуэктова Е.А., Трухманов А.С., Усенко Д.В., Успенский Ю.П., Цуканов В.В., Шифрин О.С., Бережная И.В., **Ивашкин К.В.**, Лапина Т.Л., Масленников Р.В. и др. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2021. – Т. 31. – № 2. – С. 65–91. 26/1,3 с. ИФ – 2.350. [Scopus]
21. **Ивашкин К.В.** Связь синдрома раздраженного кишечника и синдрома избыточного бактериального роста: бактериальная гипотеза в основе функционального заболевания. / **Ивашкин К.В.**, Гречишникова В.Р., Решетова М.С., Ивашкин В.Т. // **Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.** – 2021. – Т. 31. – № 1. – С. 54–63. 9/2,25 с. ИФ – 2.350. [Scopus]
22. **Ivashkin K.** Gut Dysbiosis is Associated with Poorer Long-Term Prognosis in Cirrhosis / Maslennikov R., Ivashkin V., Efremova I., Alieva A., Kashuh E., Tsvetaeva E., Poluektova E., Shirokova E., **Ivashkin K.** // **World Journal of Hepatology.** – 2021. – 13(5). – P. 557–570. 13/1,44 с. ИФ – 3.173, Q3. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИИ

АЛТ – Аланиновая аминотрансфераза	ACLF (acute-on-chronic liver failure) – Острая печеночная недостаточность на фоне
АСТ – Аспарагиновая аминотрансфераза	хронической печеночной недостаточности
БТ – Бактериальная транслокация	BNP – Мозгового натрийуретического
ВРВП – Варикозное расширение вен пищевода	пептида В-типа
ГГТ – Гамма глутамилтранспептидаза	CNTF – Цилиарный нейротропный фактор
ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт	cAMP – Циклический аденозин-монофосфат
ЛПС (LPS) – Липополисахарид	DAMPs (damage-associated molecular patterns)
ЛПС-СБ – Липополисахарид-связывающего белка	– Ассоциированные с повреждением молекулярные комплексы
МНО – Международное нормализованное отношение	FXR – Фарнезоидный X рецептор
МЖП – Толщина межжелудочковой перегородки	IL-1 – Интерлейкин-1
МЛУ – Мезентериальные лимфатические узлы	IL-6 – Интерлейкин-6
ПВ – Протромбиновое время	INF α – Интерферон альфа
ПИ – Протромбиновый индекс	IAC (International Ascites Club) –
ПЦР – Полимеразная цепная реакция	Международное общество по изучению асцита
ПЭ – Печеночная энцефалопатия	IgG – Иммуноглобулины класса G
СААГ – Сывороточно-асцитический альбуминовый градиент	IgM – Иммуноглобулины класса M
СБП – Спонтанный бактериальный перитонит	MAMPs (microbe-associated molecular patterns)
СИБР – Синдром избыточного бактериального роста	– Микроб-ассоциированные молекулярные комплексы
СОЭ – Скорость оседания эритроцитов	MALDI-TOF-MS метод – Матрично-активированная лазерная десорбция ионов (MALDI) на основе время-пролетной (TOF) масс-спектрометрии (MS)
СРБ – С-реактивный белок	NF-kB – Ядерный фактор каппа В
ХСН – Хроническая сердечная недостаточность	NLR – Nod-подобные рецепторы
ХП – Хронический панкреатит	PCT – Прокальцитонин
ЦП – Цирроз печени	PGE2 – Простагландин E2
ЧСС – Частота сердечных сокращений	TNF α – Фактор некроза опухоли альфа
ЧДД – Частота дыхательных движений	TLR (Toll-like receptors) – Толл-подобные рецепторы
ЭГДС – Эзофагогастродуоденоскопия	SIRS (Systemic inflammatory response syndrome) – Синдром системной воспалительной реакции
ЭХОКГ – Эхокардиография	