

На правах рукописи

Масленников Роман Вячеславович

**Бактериальная транслокация как причина системной воспалительной
реакции при циррозе печени**

14.01.28 – гастроэнтерология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2018

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Павлов Чавдар Савов

Официальные оппоненты:

Бессонова Елена Николаевна – доктор медицинских наук, ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», отделение гастроэнтерологии, заведующая отделением

Райхельсон Карина Леонидовна – доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Институт высоких медицинских технологий, Научно-клинический и образовательный центр гастроэнтерологии и гепатологии, профессор, выполняющий лечебную работу

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в 13:00 на заседании Диссертационного совета Д.208.040.10 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. 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 Московский государственный медицинский университет им. 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 «___» _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

кандидат медицинских наук, доцент

Чебышева Светлана Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Цирроз печени (ЦП) - терминальная стадия широкого спектра хронических заболеваний печени, которая сопровождается высокой частотой инвалидизации и смертности. Основные этапы и механизмы патогенеза ЦП продолжают изучаться и по сей день. В последнее время важное место в патогенезе осложнений ЦП исследователи отводят бактериальной транслокации (БТ) — последовательному проникновению живых бактерий и их компонентов из содержимого кишечника в его стенку, мезентериальные лимфатические узлы, портальный и системный кровотоки (Giannelli V., 2014). Недавно установлена связь между БТ и развитием инфекционных осложнений ЦП (Жаркова М.С., 2012). В настоящей работе оценен вклад БТ в развитии системной воспалительной реакции. Данное осложнение запускает ряд последовательных патогенетических механизмов ЦП, таких как гипердинамический тип кровообращения, спланхническая вазодилатация, асцит и варикозное расширение вен пищевода (ВРВП).

Ряд факторов влияет на характер и последствия БТ, в том числе: изменение состава кишечной микробиоты, наличие избыточного бактериального роста в тонкой кишке (далее ИБР), состояние кишечного эпителия (Giannelli V., 2014). Одним из ведущих факторов развития БТ выступает ИБР. ИБР - единственный фактор БТ, который возможно выявить и устранить в реальной клинической практике (Jan Bures, 2010). ИБР часто выявляется при ЦП. Активно изучается связь между ИБР и осложнениями ЦП (Lakshmi S.P., 2010; Жаркова М.С., 2012).

Всё вышеизложенное определяет актуальность изучения вклада БТ в патогенез осложнений ЦП и служит предпосылкой для постановки цели и задач настоящего исследования.

Цель исследования

Оценить вклад избыточного бактериального роста в тонкой кишке и бактериальной транслокации в развитие системной воспалительной реакции и осложнений цирроза печени.

Задачи исследования

1. Оценить вклад ИБР в развитие системного воспаления при ЦП.
2. Изучить роль ИБР и системного воспаления в развитии гипердинамического типа кровообращения при ЦП.

3. Охарактеризовать связь ИБР и системного воспаления с развитием систолической и диастолической дисфункции сердца при ЦП.

4. Определить влияние ИБР и системного воспаления на гемодинамические показатели в зависимости от степени компенсации печеночной функции при ЦП.

5. Оценить связь ИБР и системного воспаления с изменениями спланхнического кровообращения и симптомами портальной гипертензии при ЦП.

Научная новизна

Впервые охарактеризован вклад ИБР как причины системного воспаления в развитие нарушений центральной гемодинамики и спланхнического кровообращения при ЦП, а также таких проявлений портальной гипертензии, как асцит и ВРВП. Разработана патогенетическая модель развития данных осложнений.

Теоретическая и практическая значимость работы

На основании полученных данных разработана клиническая модель, позволяющая проводить оценку риска развития гипердинамического кровообращения, спланхнической вазодилатации и ассоциированных с ними осложнений ЦП. Сформулированы клинические рекомендации для профилактики и лечения данных осложнений.

С целью диагностики гипердинамического кровообращения и спланхнологической вазодилатации предложен простой доступный не требующий специального оборудования безопасный неинвазивный метод. Создано и запатентовано программное обеспечение для анализа системной гемодинамики у больных ЦП (свидетельство №2017618850 от 10.08.2017).

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования послужила совокупность клинических, лабораторно-инструментальных и статистических методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке при циррозе печени ассоциирован с развитием системного воспаления.
2. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке при циррозе печени способствует развитию гипердинамического типа кровообращения.

3. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке ассоциирован с развитием гипердинамического типа кровообращения у больных декомпенсированным циррозом печени (классы В и С по Чайлд-Пью), но не у больных компенсированным циррозом печени (класс А по Чайлд-Пью).
4. Систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка при циррозе печени не ассоциированы с наличием избыточного бактериального роста в тонкой кишке.
5. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке при циррозе печени усугубляет нарушения спланхической и портальной гемодинамики, что ухудшает течение портальной гипертензии, увеличивая частоту развитию асцита и ВРВП 3^{ей} степени, но значимо не влияет на степень выраженности спленомегалии и гиперспленизма.

Степень достоверности результатов

Достоверность полученных в ходе работы данных определяется достаточным числом исследований, комплексным подходом к проведению исследований, выполненным с использованием современных методов и статистическим анализом полученных результатов. Все выводы и практические рекомендации диссертации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования.

Апробация результатов исследования

Материалы диссертации доложены на 22-ом Международном конгрессе “Гепатология сегодня” (март 2017 г., Москва), конференции "Микробиом и здоровье" (июнь 2017г, Москва), 9th конференции PROBIOTICS, PREBIOTICS & NEW FOODS NUTRACEUTICALS AND BOTANICALS for Nutrition & Human and Microbiota Health (сентябрь 2017 г., Рим), 23-ем Международном конгрессе “Гепатология сегодня” (март 2018 г., Москва) и на EASL Monothematic conference "Gut-liver axis" (июнь 2018 г., Левен).

Апробация диссертационной работы состоялась на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Сеченовского Университета 11 мая 2018г.

Личное участие автора в получении результатов

Автором самостоятельно проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой теме, обобщены и проанализированы результаты клинического и лабораторно-инструментального обследования пациентов. Лично автором выполнен водородный дыхательный тест с лактулозой всем исследуемым, предложен метод для определения параметров системной гемодинамики, создано программное обеспечение для проведения данных расчетов. Самостоятельно проведена статистическая обработка полученных данных

исследования и подготовлены материалы к публикациям.

Внедрение результатов работы в практику

Основные положения диссертационной работы нашли практическое применение в отделении гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко Сеченовского университета (директор клиники – академик РАН, профессор В. Т. Ивашкин, зав. отделением — к.м.н. Жаркова М.С.) и используются в педагогическом и научно-исследовательском процессе кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру научной специальности 14.01.28 – гастроэнтерология. Гастроэнтерология – область медицинской науки, занимающаяся изучением заболеваний органов пищеварительной системы. Основное внимание уделяется этиологии, эпидемиологии, патогенезу, диагностике, лечению и профилактике гастроэнтерологических заболеваний. Диссертация соответствует формуле специальности и области исследований согласно пункту 12.

Публикации

Содержание исследования отражено в 6 научных публикациях, среди которых 2 статьи в научных изданиях, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией.

Объём и структура диссертации

Материалы диссертации изложены на 133 страницах машинописного текста. Работа включает: введение, 4 главы, выводы, практические рекомендации и список сокращений. Библиографический указатель содержит 176 источников литературы (18 отечественных и 158 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 19 таблицами и 35 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее поперечное обсервационное исследование одобрено Локальным комитетом по этике ГБОУ ВПО Первого МГМУ им И.М. Сеченова (протокол № 03-16 от 02.03.2016).

Все больные, поступившие в отделение гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко (директор Клиники - академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин, заведующая отделением - к.м.н. М.С. Жаркова) в период с января 2016 г. по декабрь 2016 г. с направительным диагнозом "цирроз печени", были обследованы для участия в Исследовании.

В Исследование включались больные ЦП, диагноз которых был подтверждён

клинически и на основании лабораторно-инструментальных данных, в возрасте от 18 до 70 лет, подписавшие информированное согласие на участие в Исследовании.

В Исследование не включались пациенты, принимавшие лактулозу, лактитол или другие пребиотики, пробиотики, антибиотики и прокинетики в течение 6 недель до Исследования, употреблявшие алкоголь в течение 6 недель до Исследования, имевшие явную инфекцию, сахарный диабет, воспалительное заболевание кишечника, патологию сердца, онкологическое или иное серьезное заболевание.

Из обследованных 113 человек 50 соответствовали критериям включения и не соответствовали критериям невключения, поэтому они были включены в Исследование. Не включенные в Исследование пациенты принимали лактулозу (n=10), лактитол (n=8), пробиотики (n=4), антибиотики (n=12), прокинетики (n=3) в течение 6 мес. до начала Исследования, имели инфекционное заболевание (n=4), сахарный диабет (n=10), воспалительное заболевание кишечника (n=2), рак легких (n=1), отказались от участия в Исследовании (n=4). У 5 больных диагноз ЦП подтвержден не был.

На основании комплексного обследования устанавливалась этиология ЦП и определялась степень тяжести поражения печени по классификации Чайлд-Пью. ЦП класса А считался компенсированным, классов В и С – декомпенсированным.

В качестве группы контроля было взято 15 здоровых добровольцев (группа Н).

Всем исследуемым был проведен водородный дыхательный тест с лактулозой для выявления ИБР.

В соответствии с наличием или отсутствием ИБР больные ЦП были подразделены на группы ЦП-ИБР(+) и ЦП-ИБР(-) соответственно. В зависимости от тяжести ЦП пациенты в данных группах были разделены на подгруппы: больные компенсированным ЦП (ЦП(К)-ИБР(+) и ЦП(К)-ИБР(-) соответственно) и больные декомпенсированным ЦП (ЦП(Д)-ИБР(+) и ЦП(Д)-ИБР(-) соответственно).

Далее всем больным была определена концентрация С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови, выполнены эхокардиография и ультразвуковое дуплексное исследование непарных сосудов брюшной полости.

Больным натошак выполнялось эхокардиографическое исследование в соответствии с рекомендациями American Society of Echocardiography. Конечнo-диастолический и конечнo-систолический объемы определяли методом дисков Симпсона. Фракцию выброса левого желудочка определяли как отношение разности между конечнo-диастолическим и конечнo-систолическим объемами к конечнo-диастолическому объему. Ударный объем определяли по интегралу скорости кровотока через отверстие аорты. Во время определения ударного объема

больному в положении лежа автоматическим тонометром (осциллометрический метод) определялись: систолическое и диастолическое артериальное давление (АД) с точностью до 1 мм рт. ст. и частота сердечных сокращений (ЧСС). Сердечный выброс рассчитывался как произведение ударного объема на ЧСС.

Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) определяли как отношение среднего АД к сердечному выбросу (формула Франка), среднее АД рассчитывали по стандартной формуле: $((\text{систолическое АД}) + 2 \times (\text{диастолическое АД}))/3$.

Также с помощью эхокардиографии определялись индекс массы левого желудочка и среднее давление в легочной артерии.

Дуплексное сканирование воротной и селезеночной вен, а также собственной печеночной, верхней брыжеечной и селезеночной артерий и чревного ствола проводилось утром натощак в положении пациента лежа на спине во время непродолжительной задержки дыхания на высоте вдоха. Селезеночную вену исследовали в области ворот селезенки. Для вен определялись: внутренний диаметр и максимальную линейную скорость кровотока (МакЛС). Далее рассчитывалась средняя линейная скорость кровотока ($\text{СрЛС} = \text{МакЛС} \times 0,57$) и минутный кровоток ($\text{СрЛС} \times \text{площадь сечения сосуда} \times 60$). Для артерий определялись: внутренний диаметр, максимальная и конечная диастолическая линейные скорости кровотока. Далее рассчитывался индекс резистивности $\text{ИР} = (\text{МакЛС} - \text{конечная диастолическая скорость})/\text{МакЛС}$. Минутный кровоток в артериях определялся по тем же формулам, что и в венах. Все линейные скорости определялись с поправкой на угол сканирования.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). В виду того, что часть показателей не была нормально распределена, результаты представлены в виде медиана [интерквартильный размах], а при сравнении групп использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Анализ качественных признаков производился с использованием точного критерия Фишера. Значимость оценивалась как вероятность совершить ошибку первого рода (p): $p \leq 0,05$ считалось значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Включенные в исследование больные ЦП и клинически здоровые лица были сравнимы по возрасту (50,0 [39,0-55,0] лет vs. 46,1 [39,0-54,0] лет; $p=0,541$), индексу массы тела (24,3 [22,7-27,7] кг/м² vs. 25,9 [23,3-29,0] кг/м²; $p=0,278$) и полу (мужчины/женщины: 24/26 vs. 6/9; $p=0,789$). ЦП был компенсированным (класс А по Чайлд-Пью) у 19 человек, декомпенсированным у 31 человека, в том числе класса В у 19, а класса С у 12 человек.

ИБР был выявлен у 26 больных ЦП (52%), которые составили группу ЦП-ИБР(+), в

отличие от больных ЦП без ИБР, вошедших в группу ЦП-ИБР(-). Группы ЦП-ИБР(+) и ЦП-ИБР(-) также были сравнимы по возрасту (52,0 [38,5-57,5] лет vs. 48,5 [39,0-59,0] лет; $p=0,904$), индексу массы тела (24,1 [22,5-26,8] кг/м² vs. 24,5 [22,7-27,6] кг/м²; $p=0,636$), полу (мужчины/женщины: 13/13 vs. 11/13; $p=0,785$). ИБР был выявлен у 52,6% (10 из 19) больных компенсированным ЦП и у 51,6% (16 из 31) больных декомпенсированным ЦП. Разница была статистически не значима ($p=1,000$). Больные компенсированным ЦП с ИБР составили подгруппу ЦП(К)-ИБР(+) (10 человек), декомпенсированным ЦП с ИБР — подгруппу ЦП(Д)-ИБР(+) (16 человек). Больные компенсированным ЦП без ИБР составили подгруппу ЦП(К)-ИБР(-) (9 человек), декомпенсированным ЦП без ИБР — подгруппу ЦП(Д)-ИБР(-) (15 человек).

Ни у одного обследованного лица из группы контроля ИБР выявлен не был.

Подробная характеристика больных, включенных в Исследование, представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Подробная характеристика больных, включенных в Исследование

	ЦП-ИБР(+) (n=26)	ЦП-ИБР(-) (n=24)	p
Шкала Чайлд-Пью, баллы	8[6-10]	8[6-9]	0,465
Шкала MELD (Model for End-Stage Liver Disease), баллы	10,5[7,4-13,5]	9,2[7,1-11,6]	0,317
Альбумин крови, г/л	35,0[30,4-39,6]	36,0[30,9-40,7]	0,505
Протромбиновый индекс, %	56,5[50,0-68,0]	64,5[55,0-70,5]	0,146
Общий билирубин крови, мкмоль/л	36,8[26,9-55,2]	36,6[23,2-64,0]	0,954
Фибриноген, г/л	2,25[1,98-2,85]	2,48[1,89-3,06]	0,699
Эритроциты крови, 10 ¹² клеток/л	3,77[3,42-4,24]	3,95[3,56-4,30]	0,360
Лейкоциты крови, 10 ⁹ клеток/л	3,61[2,59-5,09]	4,00[3,29-5,38]	0,458
Тромбоциты крови, 10 ⁹ клеток/л	78[45-106]	91[62-112]	0,160
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	12,5[11,0-25,0]	11,5[7,0-26,0]	0,603
Длина селезенки, см	16,1[14,2-19,9]	14,7[13,3-16,5]	0,116
Тест связи чисел, сек.	83[58-118]	84[63-100]	0,938
Применение лекарственных препаратов до исследования (да/нет):			
Ингибиторы протонной помпы	10/16	9/15	1,000
Бета-блокаторы	5/21	3/21	0,704
Орнитин-аспарат	4/22	4/20	1,000
Диуретики	14/12	9/15	0,272
Урсодезоксихолевая кислота	4/22	6/18	0,490

Системная воспалительная реакция (СРБ более 10 мг/л) была выявлена у 14 (53,8%) из 26 больных ЦП с ИБР и 2 (8,3%) из 24 больных ЦП без ИБР ($p=0,001$). Среди больных декомпенсированным ЦП системная воспалительная реакция встречалась у 12 (75,0%) из 16

больных с ИБР и у 2 (13,3%) из 15 без ИБР ($p=0,001$). Среди больных компенсированным ЦП - у 2 (20%) из 10 пациентов с ИБР, и не у одного больного без ИБР ($p=0,474$).

Концентрация СРБ у больных ЦП с ИБР была выше, чем у больных ЦП без ИБР (10,5 [1,2-16,5] мг/л vs. 2,8 [0,6-9,1] мг/л; $p=0,028$), причем как при декомпенсированном ЦП, так и компенсированном ЦП (рис. 1).

У всех лиц из группы контроля концентрация СРБ в плазме крови была ниже пределов чувствительности определения.

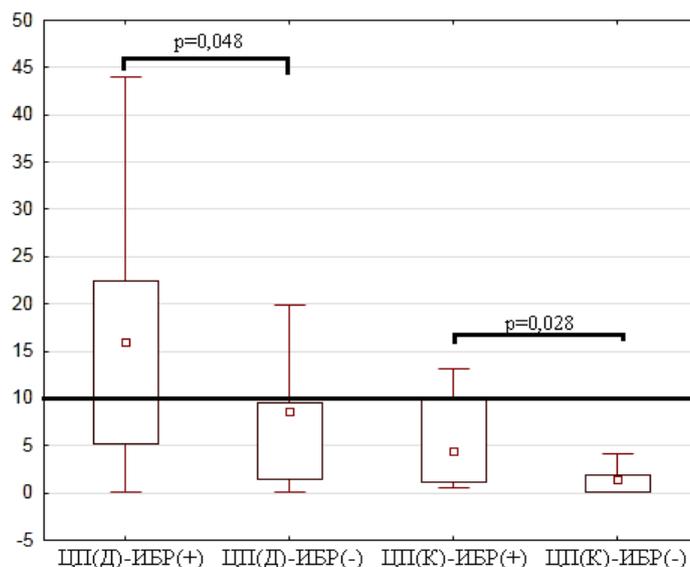


Рисунок 1 – Концентрация СРБ (мг/л) у больных ЦП в зависимости от степени компенсации и наличия ИБР. Точка - медиана, прямоугольник - интерквартильный размах, конечные планки - размах без выбросов, горизонтальная черная линия – уровень системной воспалительной реакции (10 мг/л)

Сравнение основных гемодинамических показателей у клинически здоровых лиц, больных ЦП с ИБР и без ИБР представлено в таблице 2.

Среднее давление в легочной артерии и индекс массы левого желудочка были значимо выше, чем в группе контроля, только у больных с ИБР, при этом разница между группами ЦП-ИБР (+) и ЦП-ИБР (-), а также между ЦП-ИБР (-) и контрольной группой была статистически не значима.

Максимальная скорость трансмитрального потока в систолу предсердий (А) при ЦП была значимо выше, чем в группе контроля и значимо не отличалась между больными с ИБР и без него. Максимальная скорость трансмитрального потока в фазу быстрого (раннего) заполнения (Е) значимо не различалась между исследуемыми группами. Диастолическая дисфункция 1 типа была выявлена у 7/26 больных ЦП с ИБР и у 11/24 больных ЦП без ИБР ($p=0,136$), 2 типа - у 3/26 больных ЦП с ИБР и у 3/24 больных ЦП без ИБР ($p=0,627$).

Диастолическая дисфункция 3 типа не была выявлена ни у одного больного.

Таблица 2 – Сравнение основных гемодинамических показателей у клинически здоровых лиц (группа Н), больных ЦП с ИБР (группа ЦП-ИБР (+)) и больных ЦП без ИБР (группа ЦП-ИБР(-))

Показатель	ЦП-ИБР (+)	ЦП-ИБР (-)	Н	р, ЦП-ИБР (+) vs. ЦП-ИБР (-)	р, Н vs. ЦП-ИБР (+)	р, Н vs. ЦП-ИБР (-)
СрДЛА, мм рт. ст.	18,5[17,3-26,4]	17,9[13,3-20,9]	14,8[13,6-17,9]	0,220	0,003	0,175
Е, м/с	0,83[0,70-0,97]	0,71[0,56-0,86]	0,70[0,64-0,80]	0,166	0,101	0,919
А, м/с	0,70[0,57-0,84]	0,72[0,63-0,92]	0,50[0,48-0,60]	0,481	0,003	0,001
КДО, мл	118[102-137]	97[84-116]	98[81-110]	0,005	0,003	0,583
КСО, мл	44,5[38,0-51,0]	38,0[31,0-42,5]	35,0[26,0-39,0]	0,009	0,001	0,083
ФВ, %	61,2[58,6-63,8]	61,2[59,3-63,2]	65,2[62,5-67,3]	0,961	0,004	0,004
ИМЛЖ, г/м ²	89,8[78,7-115,8]	87,4[68,9-98,1]	72,7[58,6-83,2]	0,220	<0,001	0,095
УО, мл	72,5[59,0-85,0]	60,2[49,5-71,5]	63,0[55,0-68,0]	0,009	0,010	0,931
ЧСС, уд. в мин.	72,5[63,0-81,0]	73,5[68,5-81,5]	74,0[66,0-76,0]	0,651	0,914	0,544
СВ, л/мин.	5,41[4,22-6,16]	4,38[3,75-5,44]	4,35[4,07-5,03]	0,034	0,041	0,795
САД, мм рт. ст.	111[101-120]	124[112-139]	118[112-132]	0,005	0,011	0,554
ДАД, мм рт. ст.	69[66-74]	74[69-82]	71[69-76]	0,040	0,120	0,403
СрД, мм рт. ст.	83[78-89]	91[81-100]	87[83-91]	0,016	0,032	0,402
ОПСС, дин.× с/см ⁻⁵	1302 [1033-1625]	1679 [1415-1962]	1632 [1450-1836]	0,001	0,006	0,874
ПД, мм рт. ст.	42[35-46]	49[38-62]	47[42-54]	0,020	0,034	0,851
Податливость, мл/ мм рт. ст.	1,80[1,38-2,23]	1,18[1,12-1,43]	1,28[1,07-1,50]	<0,001	<0,001	0,554

Примечание: СрДЛА — среднее давление в легочной артерии; КДО — конечно-диастолический объем; КСО — конечно-систолический объем; ФВ — фракция выброса; ИМЛЖ — индекс массы левого желудочка; УО — ударный объем; СВ — сердечный выброс; САД — систолическое АД; ДАД — диастолическое АД; СрД — среднее АД; ПД — пульсовое АД.

Конечно-диастолический, конечно-систолический, ударный объемы левого желудочка, сердечный выброс, податливость артерий были значимо выше, а среднее АД и ОПСС — значимо ниже только у больных ЦП с ИБР, в то время как различие этих показателей между больными ЦП без ИБР и здоровыми лицами было незначимым.

Для всех групп обследуемых зависимость между конечно-диастолическим объемом и сердечным выбросом (рис. 2) носила прямой линейный характер: с увеличением конечно-диастолического объема наблюдался рост сердечного выброса, а не стабилизация или

снижение последнего, что имеет место, если дилатация левого желудочка развивается при сердечной недостаточности.

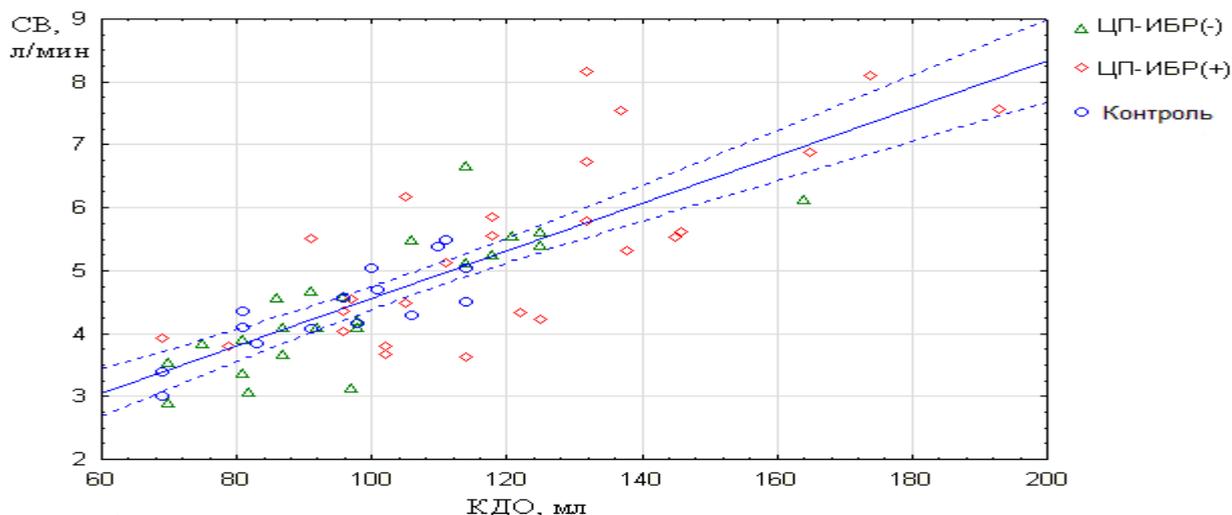


Рисунок 2 – Диаграмма зависимости сердечного выброса (л/мин.) от конечно-диастолического объема (мл) у больных ЦП без ИБР (группа ЦП-ИБР (-)), больных ЦП с ИБР (группа ЦП-ИБР (+)) и клинически здоровых лиц (Контроль)

Фракция выброса левого желудочка была значимо ниже у больных ЦП независимо от наличия ИБР, который не оказывал на нее значимого эффекта.

ЧСС значимо не различалась между исследуемыми группами.

При сравнении основных гемодинамических показателей между больными компенсированным ЦП с ИБР и без ИБР значимым было только различие в податливости артерий и пульсового АД.

У больных декомпенсированным ЦП с ИБР по сравнению с больными декомпенсированным ЦП без ИБР конечно-диастолический, конечно-систолический, ударный объемы левого желудочка, сердечный выброс, податливость были значимо выше, а ОПСС, систолическое, диастолическое и среднее АД - значимо ниже; при этом значимых различий в среднем давлении в легочной артерии, фракции выброса, индексе массы левого желудочка, ЧСС и пульсовом АД выявлено не было.

При декомпенсации ЦП у больных без ИБР значимых различий в гемодинамических показателях не выявлено.

При декомпенсации ЦП у больных с ИБР наблюдается значимое увеличение среднего давления в легочной артерии, конечно-диастолического, конечно-систолического и ударного объемов, сердечного выброса, податливости артерий и снижение ОПСС, при этом значимых различий в фракции выброса, ЧСС, индексе массы левого желудочка, систолическом, диастолическом, пульсовом и среднем АД не было выявлено.

Ни у одного из больных ЦП не обнаружено эхокардиографических признаков систолической сердечной недостаточности (фракция выброса менее 52% у мужчин и менее 54% у женщин).

Так как среднее АД зависит от ОПСС, сердечного выброса, ЧСС, ударного объема, конечно-диастолического объема и фракции выброса левого желудочка, был проанализирован вклад каждого из данных показателей в формирование среднего АД у здоровых лиц и у больных ЦП. У здоровых лиц не отмечено значимой корреляции между данными показателями и средним АД. У больных ЦП была выявлена значимая корреляция только между ОПСС и средним АД ($r=0.526$, $p<0,001$). Это свидетельствует о том, что именно ОПСС является основным фактором, регулирующим АД у больных ЦП, в отличие от клинически здоровых лиц, в регуляции АД которых не выделяется какой-либо ведущий фактор (рис. 3).

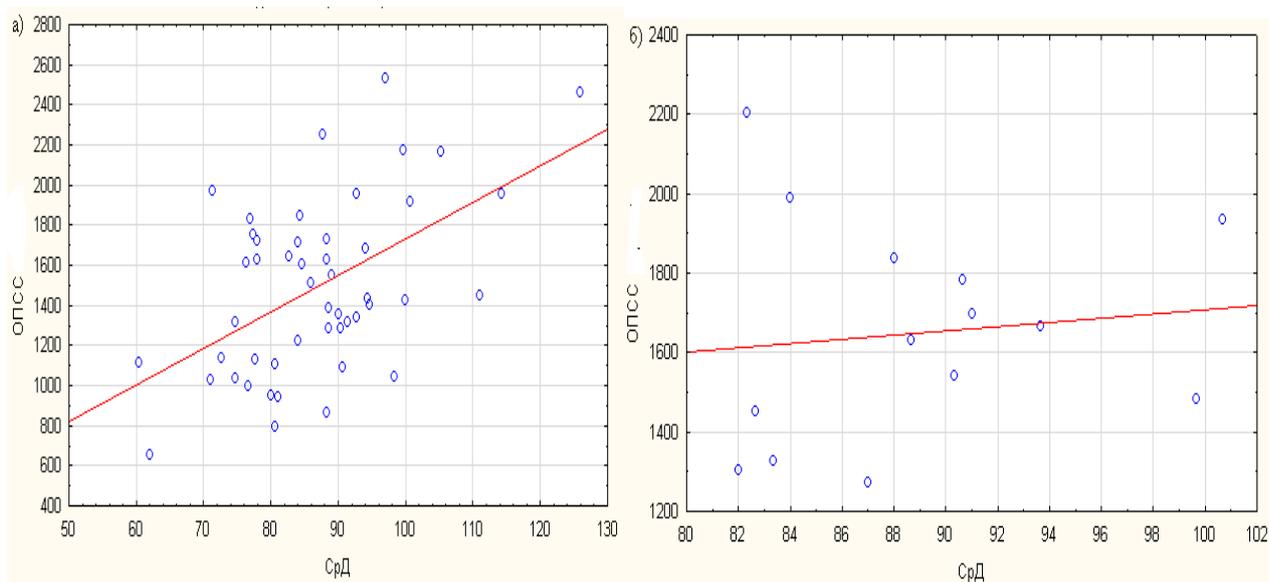


Рисунок 3 – Диаграмма рассеяния среднего АД (мм рт. ст.) и ОПСС (дин. \times с/см⁵) у больных ЦП (а) и клинически здоровых лиц (б)

Была оценена частота выявления ИБР у больных ЦП с различными вариантами гемодинамических изменений: гипердинамическим кровообращением (сердечный выброс больше 5,5 л/мин - максимального в контрольной группе), артериальной вазодилатацией (ОПСС меньше 1200 дин \times сек/см⁵ - минимального в контрольной группе), гипертрофией левого желудочка (индекс массы левого желудочка более 95 г/м² у женщин и 115 г/м² у мужчин) и легочной гипертензией (среднее давление в легочной артерии в покое более 25 мм рт.ст). Гипердинамическое кровообращение и артериальная вазодилатация значимо чаще встречались у больных с ИБР, особенно при декомпенсированном ЦП. (Таблица 3).

У больных ЦП была выявлена положительная корреляционная связь средней силы

между концентрацией СРБ в плазме крови с одной стороны и конечно-диастолическим ($r=0,385$; $p=0,006$), конечно-систолическим ($r=0,382$; $p=0,005$), ударным ($r=0,354$; $p=0,012$) объемами, индексом массы левого желудочка ($r=0,412$; $p=0,004$), сердечным выбросом ($r=0,313$; $p=0,027$) и податливостью стенки артерий ($r=0,393$; $p=0,005$) с другой стороны, а также значимая отрицательная корреляционная связь средней силы между СРБ и ОПСС ($r=-0,367$; $p=0,009$). Корреляционные связи между СРБ с одной стороны и средним давлением в легочной артерии ($r=0,204$; $p=0,155$), ЧСС ($r=-0,046$; $p=0,753$), фракцией выброса ($r=-0,001$; $p=0,994$), систолическим ($r=-0,232$; $p=0,105$), диастолическим ($r=-0,260$; $p=0,068$), пульсовым ($r=-0,165$; $p=0,252$) и средним ($r=-0,227$; $p=0,113$) АД с другой стороны были слабыми и незначимыми.

Таблица 3 – Влияние ИБР и степени компенсации ЦП на развитие различных вариантов гемодинамических нарушений

Гемодинамические нарушения		ЦП-ИБР(+)	ЦП-ИБР(-)	ЦП(Д)-ИБР(+)	ЦП(Д)-ИБР(-)	ЦП(К)-ИБР(+)	ЦП(К)-ИБР(-)
Гипердинамическая циркуляция	Есть	13	5	12	4	1	1
	Нет	13	19	4	11	9	8
	p	0,042		0,012		1,000	
Артериальная вазодилатация	Есть	10	2	10	1	0	1
	Нет	16	22	6	14	10	8
	p	0,020		0,002		0,474	
Гипертрофия левого желудочка	Есть	9	4	6	2	3	2
	Нет	17	20	10	13	7	7
	p	0,203		0,220		1,000	
Легочная гипертензия	Есть	7	3	6	3	1	0
	Нет	19	21	10	12	9	9
	p	0,294		0,433		1,000	

У больных ЦП диаметр воротной вены был больше, а линейная скорость кровотока по ней меньше, чем у здоровых лиц. Минутный кровоток при этом отличался не значимо. В селезеночной вене линейная скорость кровотока значимо не изменялась, что при увеличении ее диаметра приводило к росту объемного кровотока. У больных ЦП был увеличен диаметр селезеночной и верхней брыжеечной артерий, причем у первой был также увеличен линейный кровоток, что приводило к росту минутного кровотока по данным сосудам. Снижение ИР верхней брыжеечной артерии в общей группе больных ЦП было статистически не значимо. Диаметр чревного ствола и минутный кровоток по нему также были увеличены, но вот его ИР практически не отличался от показателя группы здоровых лиц. Диаметр и кровоток по собственной печеночной артерии у больных ЦП статистически не отличались от

показателей здоровых лиц, а вот ИР был выше (табл. 4).

Таблица 4 – Основные показатели спланхического кровотока у больных ЦП и клинически здоровых лиц.

Сосуд	Показатель	Больные ЦП (n=50)	Контроль(n=15)	p
Воротная вена	Диаметр, мм	13,3[12,0-14,6]	11,0[11,0-12,0]	<0,001
	СрЛС, м/с	8,8[7,6-10,8]	12,5[12,0-13,7]	<0,001
	Кровоток, мл/мин	644[513-1168]	780[685-870]	0,391
Селезеночная вена	Диаметр, мм	11,0[10,0-13,0]	7,0[6,0-9,0]	<0,001
	СрЛС, м/с	10,7[8,5-12,5]	10,1[9,6-11,9]	0,635
	Кровоток, мл/мин	577[335-858]	278[189-385]	<0,001
Верхняя брыжеечная артерия	Диаметр, мм	6,0[5,5-6,8]	5,8[5,0-6,3]	0,049
	СрЛС, м/с	55,7[42,1-65,6]	53,9[43,1-58,2]	0,683
	ИР	0,85[0,82-0,89]	0,89[0,80-0,91]	0,383
	Кровоток, мл/мин	606[456-795]	454[393-565]	0,039
Чревный ствол	Диаметр, мм	6,6[6,0-7,5]	6,1[5,5-6,3]	0,005
	СрЛС, м/с	40,7[29,9-49,7]	35,7[34,7-44,3]	0,392
	ИР	0,76[0,72-0,81]	0,76[0,71-0,78]	0,208
	Кровоток, мл/мин	909[569-1087]	631[413-667]	0,018
Селезеночная артерий	Диаметр, мм	6,0[5,0-7,0]	5,0[4,5-5,7]	0,080
	СрЛС, м/с	26,8[18,7-37,2]	22,0[16,0-26,2]	0,025
	ИР	0,70[0,67-0,74]	0,64[0,61-0,77]	0,342
	Кровоток, мл/мин	374[255-747]	244[182-308]	0,009
Собственная печеночная артерия	Диаметр, мм	3,0[3,0-4,0]	3,5[3,4-3,6]	0,185
	СрЛС, м/с	16,5[13,2-21,1]	20,7[11,2-22,9]	0,707
	ИР	0,75[0,73-0,80]	0,70[0,69-0,71]	<0,001
	Кровоток, мл/мин	84[75-110]	88[65-152]	0,879

Выявленное у больных ЦП увеличение диаметра воротной вены не зависело от наличия ИБР. Изменения линейной скорости кровотока по воротной вене были в большей степени выражены у больных ЦП без ИБР, то есть сами по себе ЦП и ИБР влияли на данный показатель по-разному: наличие ЦП приводило к его снижению, а ИБР - к увеличению. При ЦП без ИБР линейная скорость кровотока по воротной вене была минимальной среди исследуемых групп, чем приводило, несмотря на рост диаметра сосуда, к снижению минутного кровотока по ней. У больных ЦП с ИБР линейная скорость кровотока была выше, чем у больных без ИБР, но ниже, чем у клинически здоровых лиц, что при увеличенном диаметре сосуда приводило к увеличению минутного кровотока по сравнению с больными ЦП без ИБР, но минутный кровоток не был значимо выше по сравнению с клинически здоровыми лицами (табл. 5).

Выявленные изменения кровотока по селезеночной вене и селезеночной артерии не зависели от наличия ИБР.

Таблица 5 – Основные показатели спланхического кровотока больных ЦП с ИБР (ЦП-ИБР (+)), ЦП без ИБР (ЦП-ИБР (-)) и клинически здоровых лиц (группа Н).

Сосуд	Показатель	ЦП-ИБР (+) (n=26)	ЦП-ИБР (-) (n=24)	Н (n=15)	p, ЦП-ИБР (+) vs. ЦП- ИБР (-)	p, Н vs. ЦП-ИБР (+)	p, Н vs. ЦП-ИБР (-)
Воротная вена	Диаметр, мм	13,3[11,5-14,6]	12,9[12,0-14,6]	11,0[11,0-12,0]	0,751	<0,001	0,001
	СрЛС, м/с	10,8[7,6-15,8]	8,3[7,1-9,3]	12,5[12,0-13,7]	0,016	0,023	<0,001
	Кровоток, мл/мин.	862[559-1637]	579[492-723]	780[685-870]	0,025	0,547	0,022
Селезе- ночная вена	Диаметр, мм	11,8[10,0-13,0]	11,0[9,0-13,0]	7,0[6,0-9,0]	0,349	<0,001	<0,001
	СрЛС, м/с	11,1[7,4-13,1]	10,5[8,7-11,1]	10,1[9,6-11,9]	0,460	0,837	0,558
	Кровоток, мл/мин.	522[454-1172]	576[385-712]	278[189-385]	0,291	<0,001	<0,001
Верхняя брыжееч- ная артерия	Диаметр, мм	6,5[6,0-7,3]	5,6[5,3-6,0]	5,8[5,0-6,3]	<0,001	0,001	0,939
	СрЛС, м/с	52,7[42,1-65,6]	61,2[46,9-69,0]	53,9[43,1-58,2]	0,275	0,883	0,352
	ИР	0,83[0,81-0,86]	0,88[0,83-0,90]	0,89[0,80-0,91]	0,013	0,192	0,831
	Кровоток, мл/мин.	677[559-930]	573[451-736]	454[393-565]	0,309	0,040	0,112
Чревный ствол	Диаметр, мм	7,0[6,0-8,0]	6,3[5,2-7,0]	6,1[5,5-6,3]	0,018	<0,001	0,152
	СрЛС, м/с	41,0[26,9-62,1]	38,2[30,3-48,1]	35,7[34,7-44,3]	0,846	0,484	0,415
	ИР	0,75[0,69-0,83]	0,79[0,73-0,81]	0,76[0,71-0,78]	0,927	0,578	0,091
	Кровоток, мл/мин.	946[569-1504]	703[553-966]	631[413-667]	0,216	0,016	0,080
Селезе- ночная артерий	Диаметр, мм	6,0[5,0-7,0]	5,5[4,8-7,0]	5,0[4,5-5,7]	0,931	0,046	0,270
	СрЛС, м/с	25,1[17,0-37,2]	28,3[20,6-40,4]	22,0[16,0-26,2]	0,172	0,142	0,010
	ИР	0,70[0,67-0,74]	0,70[0,67-0,75]	0,64[0,61-0,77]	0,931	0,221	0,658
	Кровоток, мл/мин.	366[194-818]	419[275-514]	244[182-308]	0,519	0,040	0,009
Собствен- ная пече- ночная артерия	Диаметр, мм	3,5[3,0-4,0]	3,0[3,0-4,0]	3,5[3,4-3,6]	0,198	0,640	0,047
	СрЛС, м/с	17,9[14,5-21,1]	14,2[11,2-19,0]	20,7[11,2-22,9]	0,021	0,700	0,282
	ИР	0,75[0,71-0,78]	0,77[0,73-0,82]	0,70[0,69-0,71]	0,419	<0,001	0,002
	Кровоток, мл/мин.	97[82-164]	78[59-104]	88[65-152]	0,003	0,212	0,124
Гастропанкреатодуоденальный кровоток, мл/мин		416[342-977]	240[40-510]	147[62-337]	0,028	0,006	0,634

Диаметр чревного ствола и минутный кровоток по нему значимо отличался от показателей клинически здоровых лиц только у больных ЦП с ИБР. Чревный ствол кровоснабжает печень, селезенку, желудок, часть поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки. Объем артериальной крови, поступающей к печени и селезенке, можно определить прямо (кровоток по собственной печеночной и селезеночной артериям). Гастропанкреатодуоденальный кровоток (объем крови, притекающей по чревному стволу к желудку, поджелудочной железе и двенадцатиперстной кишке) рассчитывается вычитанием

кровотока по собственной печеночной и селезеночной артерий из кровотока по чревному стволу. У больных ЦП без ИБР по сравнению с клинически здоровыми лицами незначимо снижен печеночный кровоток, значимо повышен селезеночный кровоток и практически не изменяется гастропанкреатодуоденальный кровоток. Именно увеличение селезеночного кровотока у данных больных приводит к незначимому росту кровотока через чревный ствол. При развитии ИБР у больных ЦП значимо растет гастропанкреатодуоденальный кровоток и печеночный кровоток, при этом селезеночный кровоток практически не изменяется. Таким образом, рост кровотока через чревный ствол у больных ЦП без ИБР связан с ростом селезеночного кровотока, а еще большее его увеличение у больных ЦП с ИБР - прежде всего с ростом гастропанкреатодуоденального кровотока.

Увеличение ИР собственной печеночной артерии при ЦП наблюдалось как у больных с ИБР, так и без ИБР. Интересно, что у больных компенсированным ЦП при развитии ИБР ИР этого сосуда снижался с $0,77[0,75-0,82]$ до $0,71[0,70-0,71]$ ($p=0,004$), становясь практически таким же, как у клинически здоровых людей ($p=0,997$). При декомпенсированном ЦП этого не наблюдалось: ИР у больных с ИБР был $0,78[0,75-0,79]$, без ИБР - $0,73[0,70-0,80]$ ($p=0,264$), отличие от клинически здоровых лиц - статистически значимо ($p<0,001$ и $p=0,050$ соответственно).

Величина сердечного выброса положительно коррелировала со значениями минутного кровотока по собственной печеночной артерии ($r=0,480$; $p=0,001$), верхней брыжеечной артерии ($r=0,420$; $p=0,003$) и воротной вене ($r=0,548$; $p<0,001$), но не со значением минутного кровотока по чревному стволу ($r=0,263$; $p=0,087$).

Величина ОПСС отрицательно коррелировала со значениями минутного кровотока по собственной печеночной артерии ($r=-0,504$; $p<0,001$), верхней брыжеечной артерии ($r=-0,414$; $p=0,003$) и воротной вене ($r=-0,505$; $p<0,001$), но не со значением минутного кровотока по чревному стволу ($r=-0,154$; $p=0,308$).

У лиц с гипердинамическим кровообращением больше диаметр и кровоток по воротной вене ($p=0,015$ и $p<0,001$) и верхней брыжеечной артерии ($p=0,012$ и $p=0,015$),

Диаметр воротной вены прямо коррелировал с величиной сердечного выброса ($r=0,486$; $p<0,001$) и обратно – с величиной ОПСС ($r=-0,407$; $p=0,003$). Так как диаметр воротной вены является косвенным показателем давления в портальной системе, можно утверждать, что развитие гипердинамического кровообращения при ЦП ассоциировано с увеличением выраженность портальной гипертензии.

Среди анализируемых показателей спланхнического кровообращения значимо коррелировали с концентрацией СРБ в плазме крови: диаметр верхней брыжеечной артерии

($r=0,542$; $p<0,001$), собственной печеночной артерии ($r=0,374$; $p=0,008$) и чревного ствола ($r=0,330$; $p=0,025$), максимальная систолическая ($r=0,349$; $p=0,015$) и усредненная по времени ($r=0,361$; $p=0,012$) линейные скорости кровотока по собственной печеночной артерии, а также минутный кровоток по верхней брыжеечной ($r=0,521$; $p<0,001$) и собственной печеночной ($r=0,546$; $p<0,001$) артерий. Во всех этих случаях связь была прямой средней силы.

К проявлениям портальной гипертензии относят асцит, ВРВП, спленомегалию и гиперспленизм.

Асцит у больных ЦП с ИБР выявлялся чаще, чем у больных ЦП без ИБР (69,2 % vs. 41,7%; OR=3.15; $p=0,046$). Среди больных ЦП с асцитом ИБР выявлялся чаще, чем у больных ЦП без асцита (64,3% vs. 33,4%; $p=0,046$) (Рисунок 4). У больных с выраженным асцитом (2ая и 3ья степень согласно классификации Международного клуба по изучению асцита) кровоток по чревному стволу, верхней брыжеечной артерии и воротной вене был выше, чем у больных без клинически выявляемого асцита (табл. 6).

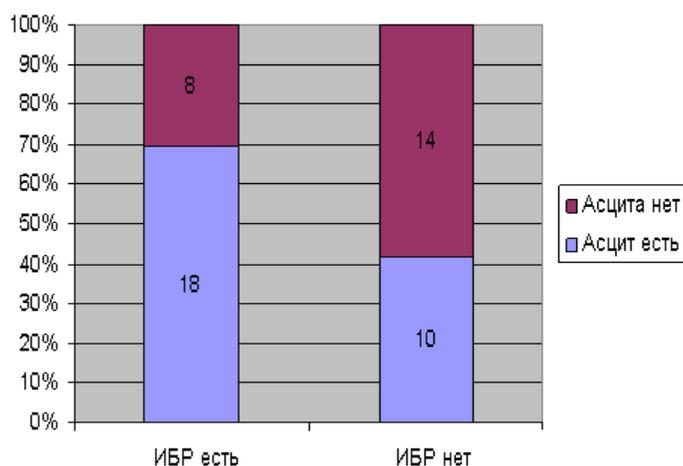


Рисунок 4 – ИБР и асцит у больных ЦП

Таблица 6 – Кровоток (мл/мин.) по брюшным сосудам у больных ЦП в зависимости от выраженности асцита

Сосуд	Асцит 0-1 ст. (n=34)	Асцит 2-3 ст. (n=16)	p
Чревный ствол	698[513-887]	1406[966-2233]	0,013
Верхняя брыжеечная артерия	583[451-703]	930[488-1341]	0,002
Воротная вена	637[513-887]	1250[476-1653]	0,049

У больных с асцитом концентрация СРБ в крови была выше, чем у больных без асцита ($p=0,003$), точно так же, как и у больных с клинически выявляемым асцитом (2ая и 3ья степень) по сравнению с больными без асцита и с асцитом, определяемом только инструментальными методами ($p<0,001$).

У лиц с системной воспалительной реакцией асцит выявлялся чаще, чем у больных ЦП

с концентрацией СРБ менее 10 мг/л (87,5% vs. 41,2%; p=0,002)

Среди больных ЦП без ИБР ВРВП 3ей степени было найдено у 8,3%, среди больных ЦП с ИБР - у 30,7% (OR=4,89; p=0,049). Среди больных ЦП с ВРВП 3ей степени ИБР выявлялся у 80,0%, в иных случаях - только у 45,0% (OR=4,89; p=0,049).

Увеличение притока крови в портальную систему по верхней брыжеечной артерии и чревному стволу приводит к росту шунтируемого кровотока по порто-кавальным анастомозам. Так, у больных ЦП без ИБР шунтируемый кровоток¹ составил 574[515-868] мл/мин, а у больных ЦП с ИБР - 828[581-1933] мл/мин. (p=0,044). Можно полагать, что именно увеличение шунтируемого кровотока способствует развитию ВРВП.

У лиц с системной воспалительной реакцией ВРВП 2ой и 3ей степени встречалось чаще, чем у больных ЦП с концентрацией СРБ менее 10 мг/л (75,0% vs. 35,3%; p=0,010)

У больных ЦП с ИБР и без ИБР длина и ширина селезенки, а также количество тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов в 1 л крови значимо не отличались (табл. 7). Это может быть объяснено тем, что селезеночный кровоток у больных ЦП значимо не зависел от наличия ИБР.

У лиц с системной воспалительной реакцией по сравнению с больными ЦП, имеющими концентрацию СРБ в плазме крови менее 10 мг/л, содержание лейкоцитов и тромбоцитов в крови и размеры селезенки значимо не отличались. Известно, что провоспалительные цитокины подавляют эритропоэз, приводя к развитию анемии хронических воспалительных заболеваний. Этим может быть объяснено то, что у больных с системной воспалительной реакцией уровень эритроцитов в крови ниже (p=0,001).

Таблица 7 – Гиперспленизм и спленомегалия у больных ЦП с ИБР и без ИБР

	Гиперспленизм			Спленомегалия	
	Эритроциты, 10 ¹² /л	Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Тромбоциты, 10 ⁹ /л	Длина селезенки	Ширина селезенки
ИБР есть	3,77[3,42-4,42]	3,61[2,59-5,09]	78[45-106]	16,1[14,2-19,9]	6,0[5,3-7,2]
ИБР нет	3,95[3,58-4,30]	4,00[3,29-5,38]	91[62-112]	14,7[13,3-16,5]	5,6[5,0-6,1]
p	0,360	0,458	0,160	0,116	0,116

На основании полученных данных можно предложить следующую схему патогенеза гемодинамических изменений при ЦП (рис. 5).

При компенсированном ЦП, когда барьерная функция кишечника и печени еще сохранены, развитие ИБР приводит к незначительной БТ, которая вызывает слабо

¹ Шунтируемый кровоток - разница между объемом крови, притекающим к органам, кровь от которых поступает в портальную систему, и объемом крови, проходящим по портальной вене через печень. Этот показатель определялся как остаток после вычитания кровотока по собственной печеночной артерии (отходит от чревного ствола, но не участвует в портальном кровотоке) и воротной вене из суммы кровотока по чревному стволу и верхней брыжеечной артерии.

выраженную системную воспалительную реакцию, недостаточную для развития артериальной вазодилатации и гипердинамического кровообращения. У данных больных снижается только тонус артерий амортизационного типа (крупных артерий), которые, видимо, более чувствительны к медиаторам воспаления, чем артерии резистивного типа, дающие основной вклад в ОПСС. Это приводит к росту податливости крупных артерий, что проявляется снижением пульсового АД и, как следствие, незначительным снижением систолического АД, не приводящим к значимой активации барорегуляторных физиологических систем.

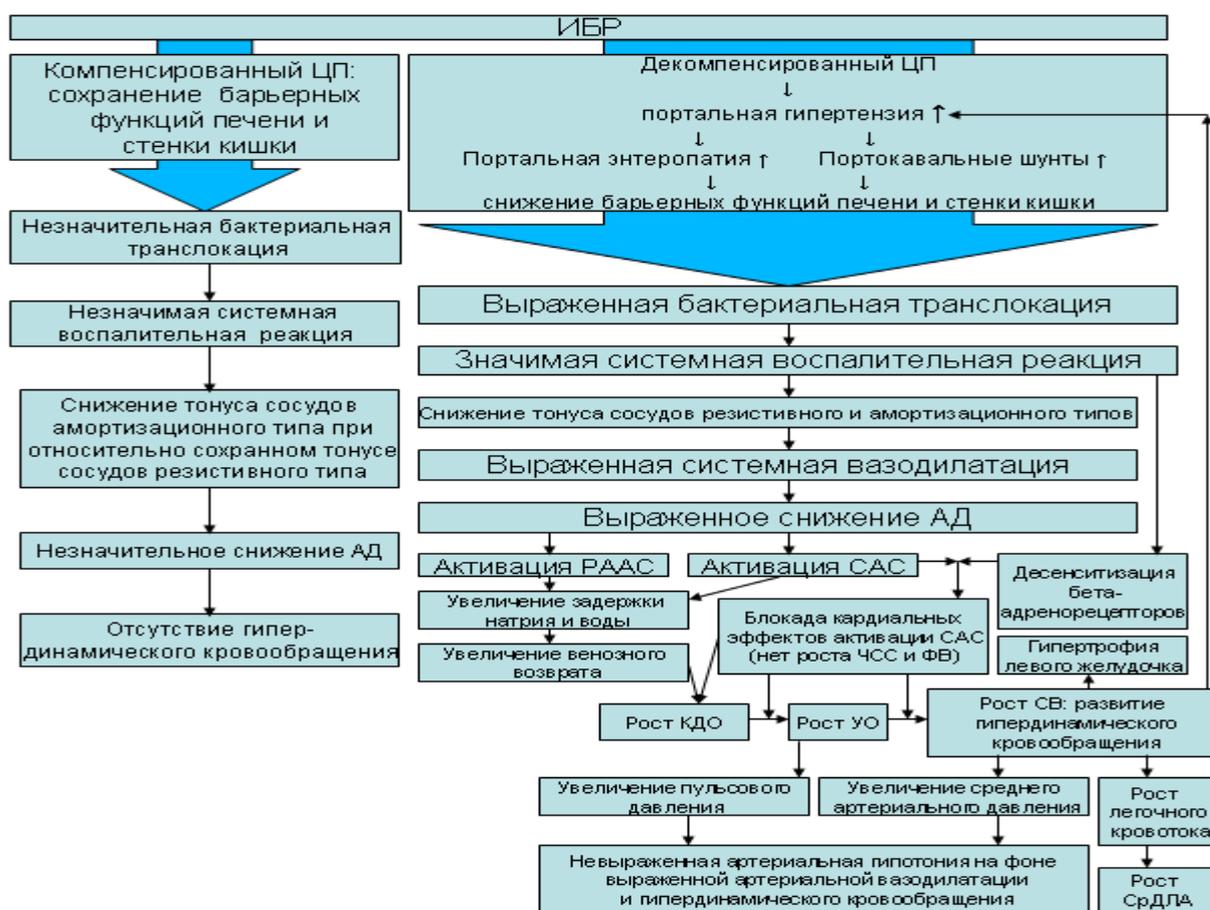


Рисунок 5 – Предполагаемый патогенез гемодинамических нарушений при ЦП

При декомпенсированном ЦП, когда барьерные функции кишечника и печени снижены, развитие ИБР приводит к более значительной БТ, которая вызывает более выраженную системную воспалительную реакцию. Медиаторы воспаления вызывают усиленное образование в стенке сосудов вазодилататоров (монооксид азота и другие), что приводит к снижению тонуса артериальных сосудов амортизационного и резистивного типов: происходит рост податливости крупных артерий и снижение ОПСС.

Эти изменения приводят к выраженному снижению АД, в ответ на которое происходит

активация симпатoadреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероной системы (РААС). Действие САС при ЦП блокируется десенситизацией бета-адренорецепторов, как полагают, из-за действия провоспалительных цитокинов. Это объясняет небольшую выраженность тахикардии у таких больных. Активация РААС приводит к задержке жидкости, увеличению объема циркулирующей крови и венозного возврата. В норме рост венозного возврата, приводящий к росту давления в устьях полых вен, ведет к росту фракции выброса левого желудочка и ЧСС через активацию САС (рефлекс Бейнбриджа). При ЦП чувствительность кардиомиоцитов к катехоламинам снижена, поэтому роста фракции выброса и ЧСС в ответ на увеличение венозного возврата практически не происходит, что приводит к увеличению конечно-диастолического объема, которое, при практически неизменной фракции выброса, приводит к росту конечно-систолического и ударного объемов. Увеличение ударного объема снижает влияние повышенной податливости крупных сосудов на пульсовое давление, а также при практически неизменной ЧСС приводит к росту сердечного выброса, то есть развитию гипердинамического кровообращения, которое снижает влияние вазодилатации на среднее АД. Это объясняет отсутствие корреляции между степенью системного воспаления и уровнем АД и то, что при наличии ИБР не было значимой разницы в АД между больными компенсированным и декомпенсированным ЦП.

Кроме того, гладкие мышечные клетки сосудов слабо реагируют на рост концентрации в крови сосудосуживающих медиаторов из-за развития гипоконтрактильности.

Гипердинамическое кровообращение, среди прочего, способствует прогрессированию портальной гипертензии из-за увеличенного притока крови в портальную систему: растет кровоток по верхней брыжеечной артерии и, как следствие, в воротной вене. Рост давления в воротной вене приводит к утяжелению портальной энтеропатии и усиленному функционированию порто-кавальных шунтов, что еще больше снижает барьерную функцию кишечника и печени, замыкая порочный круг.

Кроме того, гипердинамическое кровообращение увеличивает приток крови в малый круг кровообращения, способствуя развитию легочной гипертензии, а также приводит к усилению работы сердца, что ведет к рабочей гипертрофии миокарда, чему также способствуют медиаторы системного воспаления.

ВЫВОДЫ

1. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке при циррозе печени ассоциирован с развитием системного воспаления, проявлением которого выступает увеличение концентрации в плазме крови СРБ ($p=0,028$).

2. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке при циррозе печени способствует развитию гипердинамического типа кровообращения, а именно: снижению общего периферического сосудистого сопротивления ($p=0,001$), увеличению конечно-диастолического объема ($p=0.005$), ударного объема ($p=0.009$) и сердечного выброса ($p=0,034$).
3. Систолическая дисфункция левого желудочка, определяемая по величине фракции выброса, и диастолическая дисфункция левого желудочка, определяемая с помощью анализа пиков Е и А трансмитрального кровотока, при циррозе печени не ассоциированы с наличием избыточного бактериального роста в тонкой кишке ($p=0,961$; $p=0,166$ и $p=0,481$).
4. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке ассоциирован с развитием гипердинамического типа кровообращения у больных декомпенсированным циррозе печени (классы В и С по Чайлд-Пью) ($p=0,002$), но не у больных компенсированным циррозе печени (класс А по Чайлд-Пью) ($p=0,905$).
5. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке при циррозе печени усугубляет нарушения спланхической и портальной гемодинамики ($p=0,025$), что утяжеляет течение портальной гипертензии, увеличивая частоту развития асцита ($p=0,046$) и ВРВП 3^{ей} степени ($p=0,049$), но значимо не влияет на степень выраженности спленомегалии ($p=0,116$) и гиперспленизма ($p=0,160$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Больным компенсированным циррозом печени целесообразно проводить определение избыточного бактериального роста в тонкой кишке с использованием водородного дыхательного теста с целью оценки риска развития асцита и ВРВП высоких степеней.
2. Антибактериальная терапия избыточного бактериального роста в тонкой кишке при его выявлении показана всем больным компенсированным циррозом печени для профилактики развития асцита и ВРВП.
3. Больным декомпенсированным циррозом печени целесообразно проводить определение избыточного бактериального роста в тонкой кишке с использованием водородного дыхательного теста с целью выявления фактора, усугубляющего течение асцита и ВРВП.
4. Антибактериальная терапия избыточного бактериального роста в тонкой кишке при его выявлении показана всем больным декомпенсированным циррозом печени в составе комплексной терапии асцита и ВРВП.

5. Предложенный неинвазивный метод оценки системной гемодинамики целесообразно использовать с целью диагностики и контроля терапии гипердинамического кровообращения у больных циррозом печени.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Масленников Р.В.**, Дрига А.А., Ивашкин К.В., Жаркова М.С., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Арсланян М.Г., Мусина Н.П., Березина Е.Н., Ивашкин В.Т. Роль синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления в патогенезе гемодинамических изменений у больных циррозом печени. // **Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.** – 2017. – Т.27. - №3. – С. 45-55.

2. **Масленников Р.В.**, Татаркина М.А., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления на абдоминальную гемодинамику у больных циррозом печени. // **Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.** – 2017. – Т.27. - №4. – С. 52-61.

3. Дрига А.А., Мусина Н.П., **Масленников Р.В.**, Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Факторы риска развития артериальной гипотензии у больных циррозом печени. // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии. – Приложение №49 – Материалы XXII ежегодного Российского конгресса «Гепатология сегодня». – 2017. - Т.27. - № 1. – С. 48.

4. **Масленников Р.В.**, Маевская М.В., Павлов Ч.С., Жаркова М.С., Дрига А.А., Арсланян М.Г., Мусина Н.П., Ивашкин В.Т. Синдром избыточного бактериального роста ассоциирован с артериальной гипотензией при циррозе печени. // Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии.– Приложение №49 – Материалы XXII ежегодного Российского конгресса «Гепатология сегодня». – 2017. - Т.27. - № 1. – С. 50.

5. **Roman Maslennikov**, Marina Maevskaya, Chavdar Pavlov, Maria Zharkova, Anastasia Driga, Elena Poluektova, Marianna Arslanyan, Natalia Musina, Vladimir Ivashkin. Small Intestine Bacterial Overgrowth causes arterial hypotension in cirrhosis. // 9-th «Probiotics, prebiotics new foods, nutraceuticals and botanicals for nutrition & human and microbiota health». – 2017. - Posters, P. 101.

6. **Roman Maslennikov**, Chavdar Pavlov, Vladimir Ivashkin, Marina Maevskaya. Small intestine bacterial overgrowth is associated with arterial hypotension in cirrhosis. // EASL Monothematic conference "Gut-liver axis" – 2018. - Abstract book, P. 38.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- А — максимальная линейная скорость трансмитрального потока крови в систолу предсердий
- АД — артериальное давление
- БТ — бактериальная транслокация
- ВРВП — варикозное расширение вен пищевода
- ДАД — диастолическое артериальное давление
- Е — максимальная скорость трансмитрального потока крови в фазу быстрого наполнения
- ИБР — избыточный бактериальный рост в тонкой кишке
- ИМЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка
- ИР — индекс резистивности
- КДО — конечно-диастолический объем
- КСО — конечно-систолический объем
- МаксЛС — максимальная линейная скорость кровотока
- ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление
- ПД — пульсовое давление
- РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- САД — систолическое артериальное давление
- САС — симпатоадреналовая система
- СВ — сердечный выброс
- СрД — среднее артериальное давление
- СрДЛА — среднее давление в легочной артерии
- СрЛС — средняя линейная скорость кровотока
- СРБ — С-реактивный белок
- УО — ударный объем
- ЦП — цирроз печени
- ЦП-ИБР(+)— больные циррозом печени с ИБР
- ЦП-ИБР(-)— больные циррозом печени без ИБР
- ЦП(К)-ИБР(+)— больные компенсированным циррозом печени с ИБР
- ЦП(К)-ИБР(-)— больные компенсированным циррозом печени без ИБР
- ЦП(Д)-ИБР(+)— больные декомпенсированным циррозом печени с ИБР
- ЦП(Д)-ИБР(-)— больные декомпенсированным циррозом печени без ИБР
- ЧСС — частота сердечных сокращений