

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова
Министерство здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

на правах рукописи

Масленников Роман Вячеславович

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

Специальность: 14.01.28 – гастроэнтерология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., доцент Павлов Ч.С.

Москва – 2018 г.

Оглавление

Введение	4
Актуальность и степень разработанности темы исследования	4
Цель настоящей работы	5
Задачи исследования	5
Научная новизна	5
Теоретическая и практическая значимость работы	6
Методология и методы исследования	6
Основные положения, выносимые на защиту	6
Степень достоверности и апробация результатов	7
Личное участие автора в получении результатов	8
Объём и структура диссертации	8
Глава 1 Обзор литературы	9
1.1 Феномен бактериальной транслокации	9
1.2 Бактериальная транслокация и системное воспаление	17
1.3 Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке при циррозе печени	20
1.4 Гемодинамические изменения при циррозе печени	26
1.5 Изменение спланхнического кровотока при циррозе печени	34
Глава 2 Материалы и методы	41
2.1 Дизайн исследования	41
2.2. Водородный дыхательный тест для выявления ИБР	44
2.3 Маркер системного воспаления	47
2.4 Определение параметров системной гемодинамики	47
2.5 Ультразвуковое дуплексное сканирование непарных сосудов брюшной полости	52
2.6 Статистическая обработка данных	54
Глава 3 Результаты	56
3.1 Характеристика включенных в исследование лиц	56

3.2 ИБР и системное воспаление при циррозе печени.....	60
3.3 ИБР и нарушения системной гемодинамики при циррозе печени.....	62
3.4 Системное воспаление и нарушения системной гемодинамики	76
3.5 ИБР и нарушение спланхнического кровообращения при циррозе печени ..	78
3.6 Системное воспаление и спланхническое кровообращение при циррозе печени	85
3.7 ИБР, системное воспаление и проявления портальной гипертензии при циррозе печени.....	85
3.8 Клинический пример 1	90
3.9 Клинический пример 2	93
3.10 Клинический пример 3	96
Глава 4 Обсуждение полученных результатов.....	100
4.1 Бактериальная транслокация и системная воспалительная реакция при ЦП	100
4.2 Бактериальная транслокация и состояние системной гемодинамики у больных ЦП.....	101
4.3 Бактериальная транслокация, спланхнический кровоток и симптомы портальной гипертензии у больных ЦП	107
Выводы	112
Практические рекомендации	113
Список сокращений	114
Список литературы	116

Введение

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 [3]. 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 [60]. Недавно установлена связь между БТ и развитием инфекционных осложнений ЦП [7-8]. 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 выраженность БТ при ЦП, в том числе: изменения состава кишечной микробиоты (кишечный дисбиоз), наличие избыточного бактериального роста в тонкой кишке (далее ИБР) [82], состояние кишечного эпителия. В настоящее время большинство исследований посвящено изучению роли кишечного дисбиоза в развитии БТ при ЦП. Однако ИБР - единственный фактор БТ, который возможно выявить и устранить в реальной клинической практике. ИБР часто выявляется при ЦП [146]. Несмотря на то, что влияние ИБР на течение ЦП изучено во многих работах, результаты которых суммированы в систематическом обзоре [146], ни в одной из них не было исследовано влияние ИБР на системную и спланхническую гемодинамику, а данные о влиянии ИБР на системное воспаление были противоречивыми.

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

Цель настоящей работы

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 только у больных декомпенсированным циррозе печени (классы В и С по Чайлд-Пью), но не у больных компенсированным циррозе 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 усугубляет течение портальной гипертензии, увеличивая частоту развития асцита и ВРВП 3^{ей} степени, но значительно не влияет на степень выраженности спленомегалии и гиперспленизма.

Степень достоверности и апробация 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.

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

Результаты работы представлены в 5 публикациях, в том числе 2 в рецензируемом журнале из списка, рекомендованного Высшей аттестационной комиссией.

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. М.С. Жаркова).

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.

Объем 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.

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.

Глава 1 Обзор литературы

1.1 Феномен бактериальной транслокации

Бактериальная транслокация (БТ) - проникновение бактерий из кишечного содержимого во внутреннюю среду организма [60]. Способность патогенных бактерий проникать сквозь стенку кишки описана давно, однако не было известно, способны ли на это бактерии, входящие в состав нормальной кишечной микробиоты. Для ответа на этот вопрос Р.Д. Берг. и А.В. Гарлингтон провели ряд экспериментальных работ. В одной из них исследователи ввели обычным мышам и мышам-гнотобионтам (выросшим в асептических условиях и не имеющих своей микробиоты) через назогастральный зонд содержимое слепой кишки обычных мышей. Затем они подвергли бактериологическому исследованию мезентериальные лимфатические узлы (МЛУ), селезенку, печень и другие ткани обеих групп животных [26]. Из биоматериала от мышей-доноров и обычных мышей-реципиентов бактерии не высеялись, а из МЛУ 65% мышей-реципиентов, бывших до эксперимента гнотобионтами, были выявлены жизнеспособные микроорганизмы: чаще всех это была кишечная палочка (73% положительных культур) и лактобактерии (64%), реже - энтерококки (27%), клебсиеллы и протей (по 9%). Результаты работы позволили сделать вывод, что нормальная кишечная микробиота индуцирует защиту от БТ, так как БТ не наблюдалась ни у одной особи, ее имеющей. Исследователи обратили внимание на тот факт, что, несмотря на преобладание в составе кишечной микробиоты строгих анаэробов (бактероиды и прочие), в МЛУ была выявлена только факультативно анаэробная флора (лактобактерии, энтерококки, кишечная палочка и другие представители семейства кишечных бактерий).

Далее мышам-гнотобионтам ввели не содержимое слепой кишки, а чистые культуры бактерий, содержащихся в кишечном содержимом. При введении культуры кишечной палочки данные бактерии были выявлены из МЛУ 96% животных, из ткани печени - 12,5%, а из ткани селезенки - 4%. Опыт был повторен с лактобактериями: из МЛУ всех животных была получена культура, из печени - 50%, из селезенки - 37,5%. При введении мышам строгих анаэробов *Bacteroides fragilis* ни из одного органа данные микроорганизмы не были выделены. Это еще раз подтвердило, что строгие анаэробы, доминирующие в кишечной микробиоте, не являются субстратом БТ [26].

В следующем эксперименте было показано, что введение чистых культур факультативных анаэробов приводит к БТ практически всегда, а при введении кишечного содержимого, содержащего и факультативных и строгих анаэробов, - только в 2/3 случаев [26]. На основании полученных данных можно предположить, что строгие анаэробы препятствуют БТ факультативных.

Данная работа положила начало изучению транслокации нормальных компонентов кишечной микробиоты в патогенезе различных заболеваний.

При ЦП достаточно часто развивается спонтанный бактериальный перитонит (СБП) - бактериальная инфекция асцитической жидкости, источник которой установить не удастся. У большей части пациентов из асцитической жидкости высеиваются бактерии, которые являются факультативными анаэробами и в норме в небольшом количестве присутствуют в кишечном содержимом. Причем в 90% случаев высевается монокультура, в то время как при обычном перитоните всегда имеет место инфицирование многими видами бактерий. Строгие анаэробы, доминирующие в составе кишечного содержимого, при СБП высеваются редко и практически никогда не вызывают заболевание в монокультуре [4, 5, 9, 15,17]. В 40% случаев СБП из крови больных выделяются бактерии, идентичные найденным в асцитической жидкости, в 20% случаев данные микроорганизмы высевается также из мочи [164].

Поскольку бактерии, выявляемые в МЛУ при БТ, чаще всего вызывали СБП, было предположено, что эти именно БТ при ЦП приводит к развитию СБП. Для проверки этой гипотезы, у крыс с экспериментальным ЦП были исследованы не только асцитическая жидкость, но и МЛУ. Было установлено, что кишечные бактерии высеваются из МЛУ крыс с экспериментальным циррозом в 18 раз чаще, чем из МЛУ здоровых особей, причем при ЦП МЛУ были крупнее и темнее (из-за воспалительной гиперемии) [140]. Только у тех особей, у которых бактерии были выявлены в МЛУ, были выявлены возбудители из асцитической жидкости, причем обсеменность МЛУ в этом случае была выше. Повышение содержания нейтрофилов в асцитической жидкости был выявлен только у тех животных, у которых была положительная культура из асцитической жидкости, но не у всех животных данной группы. Высеваемые из МЛУ и асцитической жидкости микроорганизмы были идентичны и представлены в основном грамотрицательными факультативными анаэробами из семейства кишечных бактерий (кишечная палочка, энтеробактер, клебсиелла, цитробактер, синегнойная палочка, шигеллы и другие), реже выявлялись грамположительные факультативные анаэробы, также в незначительном количестве присутствующие в кишечном содержимом в норме (энтерококки, стрептококки). Строгие анаэробы не были выделены ни из МЛУ, ни из асцитической жидкости. У четверти больных с положительной культурой из МЛУ была выявлена положительная гемокультура из воротной вены, но из крови нижней полой вены бактерии не были выделены ни разу. Не было ни одной особи с положительной гемокультурой, не имевшей положительную культуру из асцитической жидкости. Другие авторы получили аналогичные результаты [59, 98].

В следующей работе дополнительно был произведен гистологический анализ стенки слепой кишки и МЛУ. Отек и выраженная воспалительная инфильтрация стенки кишки значительно чаще встречалась у особей с асцитом, реже при ЦП без асцита и ни разу не выявлялась у здоровых животных. Воспаление МЛУ было выявлено у всех животных с асцитом и лишь у 22% у животных с ЦП без асцита.

Среди особей, у которых из МЛУ была выделена кишечная палочка, этот возбудитель был выявлен в стенке кишки иммунологическими методами у 60%. Ни у одной особи с отрицательным результатом посева МЛУ кишечная палочка в стенке кишки не выявлялась [59].

В дальнейшем понятие бактериальной транслокации было расширено: в него было включено проникновение во внутреннюю среду организма не только жизнеспособных бактерий, но и их компонентов, прежде всего липополисахарида (ЛПС) [60]. Таким образом, мы можем говорить о *корпускулярной бактериальной транслокации*, когда во внутреннюю среду организма проникают бактериальные клетки, и о *молекулярной бактериальной транслокации*, при которой в тканях обнаруживается ЛПС и другие компоненты бактерий. Между этими понятиями есть значительная разница. Молекулярная бактериальная транслокация происходит пассивно: ЛПС через увеличенные отверстия в межклеточных контактах механически проникает в стенку кишки и далее в лимфу и кровь. В отличие от ЛПС, бактерии часто способны сами активно преодолевать эпителиальные и иные барьеры и размножаться во внутренней среде организма.

На основании имеющихся данных, можно выделить три уровня БТ - проникновение бактерий через три последовательных барьера (Рисунок 1).

Первый барьер препятствует проникновению бактерий в стенку кишечника. Он представлен:

- 1) желчными кислотами, оказывающими бактерицидный эффект на факультативных анаэробов [47, 51, 123, 137, 147, 156];
- 2) строгими анаэробами, которые конкурируют с факультативными анаэробами за питательные вещества и образуют бактерицидные продукты, в том числе превращают первичные желчные кислоты в более бактерицидные вторичные [138, 158];
- 3) слоем муцина, толщиной около 0,5 мкм, предотвращающего контакт бактерий и их рецепторов на поверхности эпителия [20];
- 4) секретируемыми иммуноглобулинами класса А [149];

- 5) различными бактерицидными белками (дефензимами и прочими), выделяемыми в полость кишечника клетками Пенета и другими клетками [22, 66, 115, 116];
- 6) плотными контактами между энтеро- и колоцитами.

Элементы этого барьера приводят к уменьшению доли факультативных анаэробов в кишечном содержимом и механически препятствуют проникновению ЛПС и иных компонентов бактерий в стенку кишечника.

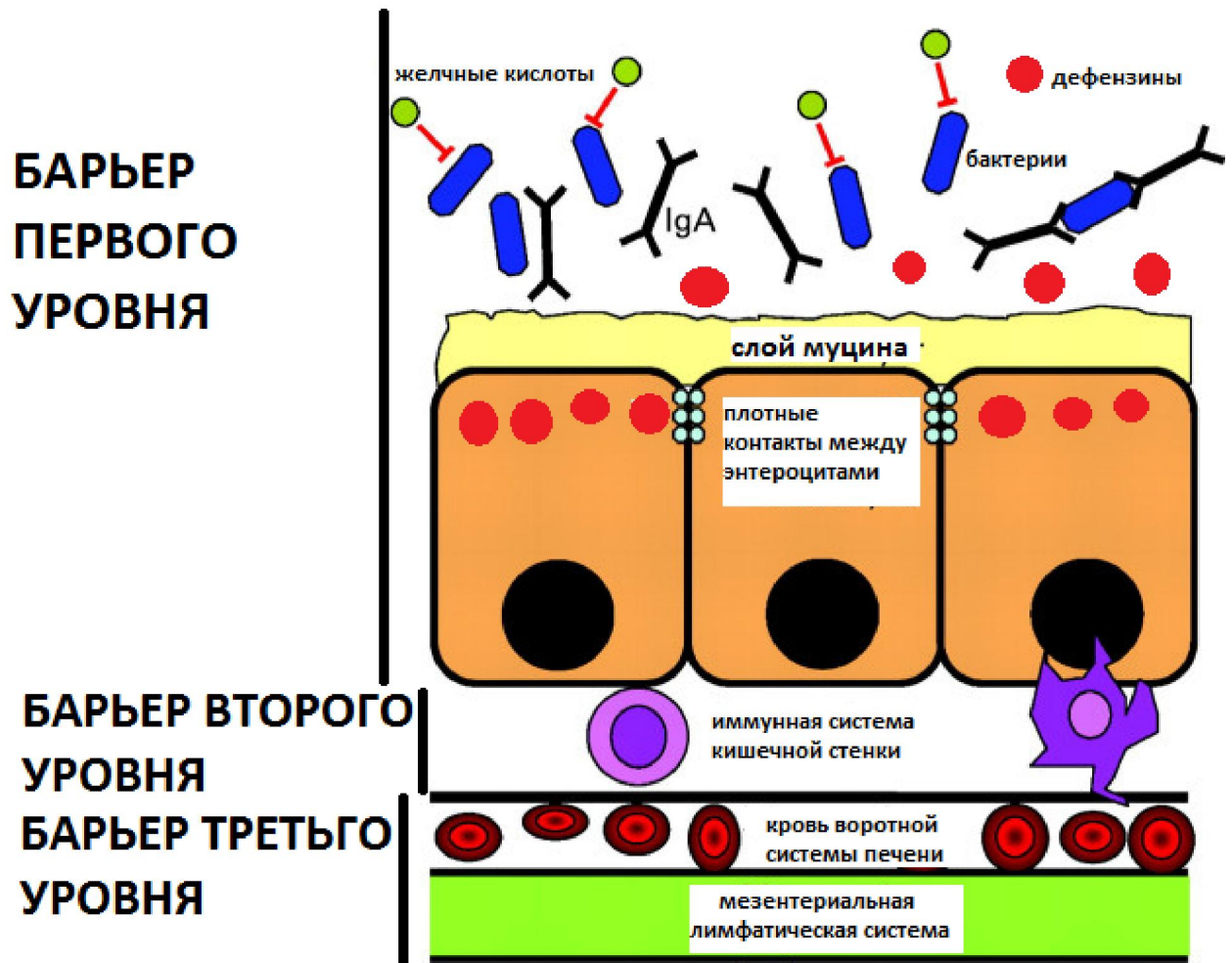


Рисунок 1. Три барьера, препятствующих бактериальной транслокации

Показано, что барьерная функция толстой кишки выражена в большей степени, чем тонкой, поэтому при развитии ИБР частота БТ растет [82,102, 133]. Применение прокинетики, ускоряющих пассаж содержимого по тонкой кишке и устраняющих тем самым ИБР, приводит к снижению частоты выявления БТ [122]

При ЦП происходит снижение возможностей первого барьера, связанное с уменьшением поступления в кишечник желчных кислот [79], уменьшением доли

строгих анаэробов [79], нарушением функции плотных контактов [34, 56, 124, 175].

При неэффективности первого барьера, бактерии сталкиваются со вторым барьером, представленным иммунной системой кишечной стенки. Роль этого барьера хорошо видна, если сравнить гистологическое строение слизистой оболочки кишечника обычных мышей и мышей-гнотобионтов: у первых в ней обильно представлены лимфоциты и плазмоциты [143], у вторых их очень мало [49]. Так плазмоцитов, продуцирующих IgA, в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника у мышей-гнотобионтов в 10 раз меньше, чем у обычных особей [49].

В настоящее время принято считать, что в физиологических условиях небольшое количество бактерий и их продуктов проникает в стенку кишечника, где, вступив в контакт с иммунной системой, приводит к развитию "физиологического воспаления", которое ограничивает дальнейшее проникновение микроорганизмов. Это состояние можно определить как *физиологическая бактериальная транслокация*. У мышей-гнотобионтов, которым ввели в желудок кишечное содержимое обычных мышей, это физиологическое воспаление не успело развиться, что и привело к распространению бактерий в МЛУ, печень и селезенку [160].

Таким образом, барьеры первого и второго уровня имеют разные функции. Барьер первого уровня значительно снижает, но не предотвращает БТ, его задача - удержание воспаления в слизистой оболочке кишечника на минимальном, "физиологическом" уровне. Барьер второго уровня локализует БТ, ограничивая ее слизистой оболочкой кишечника. Нормальная работа барьера первого уровня нужна для адекватного функционирования барьера второго уровня. Недостаточная функция первого приводит к такому поступлению бактерий и их компонентов в стенку кишечника, что барьер второго уровня не может их нейтрализовать, и БТ преодолевает второй барьер. Избыточная функция первого барьера привела бы к «герметизации» полости кишечника, и иммунная система

стенки кишечника не была бы подготовлена к увеличению агрессивности содержимого кишечника, как это наблюдалось у мышей-гнотобионтов [26].

Если же БТ в стенку кишки слишком массивная и/или иммунный ответ на нее недостаточен, второй барьер не способен сдержать микроорганизмы, и они проникают далее: с лимфой в МЛУ, с кровью по портальной системе в печень, вглубь стенки кишечника через серозную оболочку в перитонеальную жидкость. БТ такого уровня не происходит в физиологических условиях, поэтому она является *патологической*.

Клетки иннатной и адаптивной иммунной системы МЛУ, печени и брюшины являются барьером третьего уровня, преодолев который, кишечные бактерии и их компоненты попадают в системный кровоток. О важной роли данного барьера говорит следующее наблюдение: у крыс с экспериментальным ЦП бактерии высевались из МЛУ и крови воротной вены, но не из крови нижней полой вены [140].

Таким образом, функции трех барьеров можно описать следующим образом: первого - минимизация БТ в стенку кишечника до физиологического уровня, вызывающего стимулирование иммунной системы кишечника, второго - локализация физиологической БТ, третьего - локализация патологической БТ (Таблица 1).

При ЦП большую роль имеет тот факт, что достаточный процент бактерий и их компонентов обходит третий барьер по развитым порто-кавальным анастомозам: кровь из кишечника попадает в системную циркуляцию минуя печеночный барьер.

Однако описанные выше результаты экспериментальных работ некорректно напрямую экстраполировать в отношении людей, так как исследование БТ при ЦП у человека ограничивается тем, что классическое определение этого феномена требует бактериологического анализа МЛУ, которое проблематично выполнить у человека. Тем не менее, есть данные подтверждающие усиление БТ у больных ЦП. Так в биоптате МЛУ больных ЦП, подвергшихся трансплантации или

резекции печени, бактерии были выделены у 3,4% больных ЦП класса А, 8.1% - класса В, 30,8% - класса С и у 8.6% больных иными заболеваниями печени. При этом у больных декомпенсированным ЦП (класс В и С), которые до этого подверглись селективной интестинальной деконтаминации, бактерии из МЛУ были выявлены только в 4,5% случаев (Рисунок 2) [45]. В другом исследовании почти у 20% больных ЦП после частичной гепатэктомии определялась положительная культура в лимфатических узлах. В большинстве случаев выделялись штаммы бактерий, вызывающие послеоперационные инфекционные осложнения у данной группы пациентов [167].

Таблица 1. Уровни бактериальной транслокации и барьеры на ее пути

Уровень	Барьер	Функция барьера	Локализация транслокации при преодолении барьера
Первый	Содержимое кишечника, пристеночная слизь, эпителий кишечника	Значительное снижение БТ до физиологического уровня, стимуляция иммунной системы стенки кишечника	Стенка кишечника
Второй	Иммунная система стенки кишечника	Локализация физиологической БТ, снижение патологической БТ	МЛУ, кровь воротной вены, ткани печени, перитонеальная жидкость
Третий	Иммунная система печени, МЛУ, брюшины	Локализация патологической БТ	Системный кровоток

К настоящему времени было предложено несколько биомаркеров БТ, которые можно использовать у человека: бактериальная ДНК, ЛПС, растворимый CD14 и другие. Однако их научную и клиническую значимость еще предстоит установить [19, 83, 110].

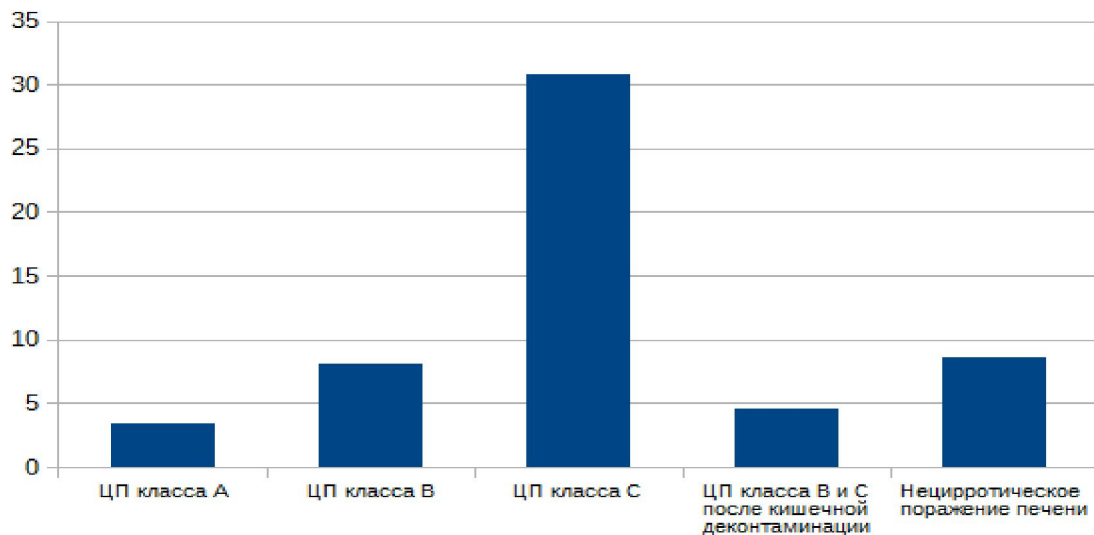


Рисунок 2. Частота (%) выявления бактериальной транслокации при заболеваниях печени (биоптаты МЛУ во время трансплантации)

Таким образом, при ЦП снижена барьерная функция организма, что приводит к развитию БТ, которая опосредует инфекционные осложнения ЦП, в том числе СБП.

1.2 Бактериальная транслокация и системное воспаление

Проникнув во внутреннюю среду организма, бактерии и их компоненты начинают взаимодействовать с иммунной системой.

В соответствии с современной концепцией иммунного ответа, иммунная система состоит из иннатной (от англ. "innate" - "врожденная") и адаптивной [110]. Иннатная иммунная система филогенетически более древняя и реагирует на консервативные компоненты микроорганизмов, то есть такие, которые широко распространены среди них и мало отличаются от вида к виду. К таким структурам, именуемым в англоязычной литературе *связанными с патогеном молекулярными паттернами* (pathogen-associated molecular patterns), относятся: компоненты клеточной стенки бактерий (ЛПС, пептидогликан, тейхоевые кислоты и прочие) и грибов (хитозан), белок жгутиков флагеллин и другие. Клетки иннатной иммунной системы, являющиеся в большинстве своем фагоцитами, имеют на своей поверхности *рецепторы, распознающие паттерны*

бактерий, представленные, в том числе Толл-подобными рецепторами (TLR - Toll-like receptors). Кроме того, есть еще гуморальные компоненты иннатной иммунной системы, представленные не связанными с клетками рецепторами, распознающими паттерны.

На протяжении последних десятилетий молекулярные процессы, лежащие в основе взаимодействия компонентов микроорганизмов и клеток иммунной системы, интенсивно изучаются. Наиболее значительный прогресс наблюдается в изучении взаимодействия одного из самых распространенных и опасных из них - ЛПС.

В 1983г. группой исследователей в сыворотке кроликов был обнаружен гликопротеин, связывающий ЛПС [153]. В 1986г. этот гликопротеин был выделен и назван *липополисахарид-связывающим белком* (ЛСБ - *lipopolysaccharide-binding protein*) [154]. Для выявления рецептора комплекса ЛПС-ЛСБ макрофаги были обработаны моноклональными антителами к различным поверхностным антигенам: только антитела к CD14 блокировали фагоцитоз комплексов ЛПС-ЛСБ [162-163]. Однако сигнал с CD14 не может быть прямо передан внутрь клетки, так как CD14 не имеет ни только внутриклеточного, но и даже трансмембранного участка. Он прикреплен к клеточной мембране с наружной стороны фосфоинозитольным якорем [163]. Для объяснения этого противоречия была выдвинута гипотеза, что сам CD14 не является истинным рецептором для комплекса ЛПС-ЛСБ, а лишь связывает его, правильно размещая в пространстве, и передает истинному рецептору, природу которого предстояло установить [162].

В 1998г. выявили, что у мышей, у которых на введение ЛПС не развивается эндотоксиновый шок, есть мутация в гене TLR4. Это свидетельствовало в пользу того, что эта молекула необходима для детекции ЛПС [132]. Была выдвинута гипотеза, что ЛСБ нужен для того, чтобы ЛПС принял форму, в которой он может наиболее оптимально взаимодействовать с CD14, а тот, в свою очередь, размещает ЛПС в форме, необходимой для взаимодействия с TLR4, который является истинным рецептором для ЛПС [69].

Позже были получены данные, что CD14 может взаимодействовать не только с ЛПС, но и компонентами клеточной стенки грамположительных бактерий, спирохет, грибов, а также иными компонентами клеточных стенок грамотрицательных бактерий [48, 55, 70, 74, 85, 120, 145, 148, 161].

Активация TLR4 приводит к транслокации NF- κ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells - ядерный фактор, увеличивающий образование активированными В-клетками легких цепей типа каппа, более известный как ядерный фактор каппа В) в ядро клетки, что увеличивает продукцию мононуклеарами провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухолей альфа (ФНО-альфа), интерлейкинов-1, -6 и других, обладающих плеiotропным эффектом (Рисунок 3) [96]. Среди этих эффектов – многократное усиление образования гепатоцитами С-реактивного белка (СРБ).

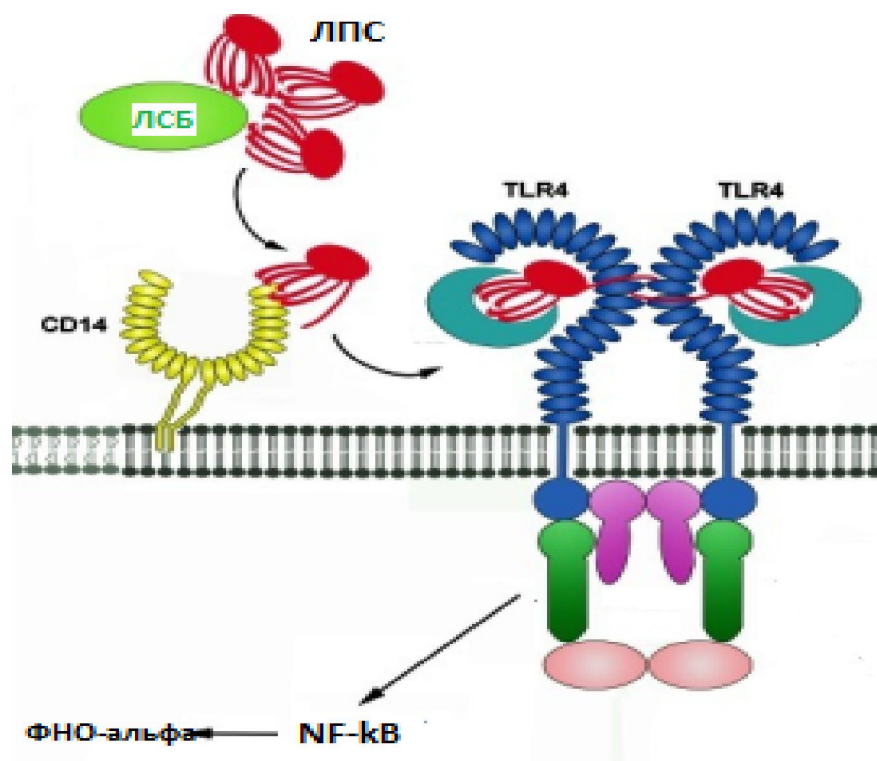


Рисунок 3. Молекулярный механизм реагирования иннатов иммунной системы

СРБ относится к положительным реактантам острой фазы воспаления. В норме его концентрация в крови не превышает 1 мг/л [58]. Концентрация СРБ в крови более 10 мг/л расценивается как системная воспалительная реакция [58].

СРБ — пентомер (белок, состоящий из 5 одинаковых субъединиц) из группы пентраксинов. Физиологическая роль СРБ состоит в том, что он служит растворимым распознающим паттерны рецептором. Он связывается с консервативными компонентами поверхности микроорганизмов и фосфатидилхолином погибших клеток макроорганизма, активируя комплемент и фагоцитоз (Рисунок 4) [31].

Таким образом, в ходе бактериальной транслокации запускается воспалительный ответ, одним из маркеров которого выступает СРБ.

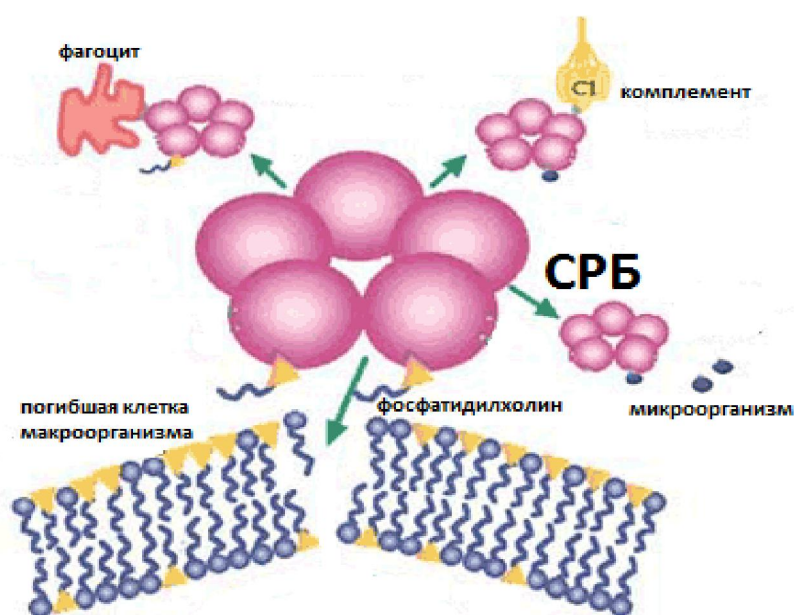


Рисунок 4. СРБ и его функции

1.3 Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке при циррозе печени

Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке (ИБР; SIBO – Small intestine bacterial overgrowth) был впервые описан у пациентов со стриктурой тонкой кишки [113]. В дальнейшем было показано, что ИБР может развиваться и при отсутствии анатомических сужений.

В норме микроорганизмы, поступающие в желудочно-кишечный тракт из ротовой полости и глотки, гибнут под воздействием кислоты желудка и желчных

кислот дуоденального содержимого, поэтому в тонкой кишке, кроме терминальных отделов, содержание бактерий не превышает 100.000 клеток в мл. Превышение данного показателя и определяется как ИБР [10].

Культуральный метод, будучи «золотым стандартом» в диагностике ИБР, из-за необходимости получать содержимое дальних отделов кишечника и трудоемкости, не получил широкое распространение. Вместо него были предложены дыхательные тесты с углеводами [71].

ИБР часто протекает бессимптомно. В частности, в различных исследованиях он был выявлен у 2,5-22% клинически здоровых лиц, которые были взяты в исследования в качестве контрольной группы. В других случаях, ИБР проявляется вздутием живота, метеоризмом, диареей, похуданием, болями в животе, признаками дефицита витаминов и микроэлементов. Такое состояние получило название *синдрома избыточного бактериального роста*. Таким образом, ИБР — патологическое состояние, которое может протекать бессимптомно, а синдром избыточного бактериального роста — клинически проявляющийся ИБР.

Бактерии в тонкую кишку поступают из двух источников: антеградно из ротовой полости и глотки через пищевод и желудок и ретроградно из толстой кишки. Ретроградному продвижению бактерий препятствует нормальная перистальтика кишечника и работающая баугиниева заслонка, отделяющая толстую кишку от терминальных отделов подвздошной. Также рост бактерий в тонкой кишке подавляется ее иммунной системой [75].

ИБР часто выявляется при синдроме раздраженного кишечника и в ряде случаев его устранение приводит к купированию симптомов заболевания [75].

Также ИБР распространен при болезни Крона (у 25% больных), неалкогольном стеатогепатите (до 50%), фибромиалгии (до 100%), акромегалии, розацеа, лимфопролиферативных заболеваниях. Частота выявления ИБР растет с возрастом. Так, он выявляется у половины лиц старше 75 лет [75].

Лечение ИБР проводится антибактериальными препаратами. Наиболее эффективными из них являются рифаксимин 600 мг 2 раза в сут. (нормализация дыхательных тестов у 92% больных [128]), норфлоксацин (90% [21]), цiproфлоксацин 500мг 2 раза в сут. (100% [36]) и метронидазол 250 мг 3 раза в сут (87% [36]). Весьма эффективны амоксициллин-клавулат (60% [21]). Мало эффективны тетрациклин (27% [32]) и неомицин (35% [128]). Однако даже после успешной терапии, если причина развития ИБР не устранена, данное состояние часто рецидивирует. Так, после успешной терапии рифаксимином, ИБР развился вновь в течение 9 мес. у 44% больных [88].

Изучение связи ЦП и ИБР берет свое начало в 1985г, когда было показано, что у лиц, злоупотребляющих алкоголем, увеличивается количество бактерий в тощей кишке, причем растет преимущественно доля бактерий семейства кишечной палочки [29]. Как продолжение этого исследования в 1993г были опубликованы данные, показывающие, что у лиц с алкогольной болезнью печени ИБР встречается чаще, чем среди лиц, не потребляющих алкоголь (37,8% vs. 13,3%, $p < 0,001$). При этом частота ИБР была выше как у лиц с ЦП (43%), так и без него (33,3%). Также у данных больных было выявлено замедление времени орально-цекального транзита, что предрасполагает к развитию ИБР [28]. Связь ИБР при ЦП с замедлением моторно-эвакуаторной функции кишечника была подтверждена и в более позднем исследовании [101].

В 1996г было опубликовано первое исследование, полностью посвященное ИБР при алкогольном ЦП. ИБР был выявлен у 30% больных. Активность аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтранспептидазы в крови больных не зависела от наличия ИБР. Среди лиц с асцитом ИБР выявлялся чаще. Частота выявления ИБР возрастала при переходе ЦП из классов А и В в класс С. Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) развивался чаще у больных с ИБР [81]. Более частое выявление ИБР у больных ЦП, у которых развился СБП, было подтверждено и китайскими исследователями: у лиц с СБП ИБР выявлялся в 68,2% случаев, у лиц без СБП - у 17,4% ($p < 0,01$) [38].

В 1991г исследователи из Латинской Америке опубликовали статью о том, что частота ИБР у больных ЦП алкогольной и неалкогольной этиологии статистически не различается. Авторы также установили, что частота ИБР коррелирует с количеством баллов по Чайлд-Пью [43].

Первая англоязычная статья, в которой исследовался ИБР при ЦП независимо от его этиологии, была опубликована в 1998г. [165]. ИБР был обнаружен у 35,6% больных ЦП, в том числе у 19% больных компенсированным ЦП и 50% больных декомпенсированным ЦП ($p < 0,05$). Причем при ЦП в исходе вирусного гепатита ИБР встречался с той же частотой, что и при алкогольном ЦП. При этом не была выявлена связь между ИБР при ЦП с одной стороны и уровнем альбумина, билирубина, значением протромбинового индекса и асцитом с другой.

Однако в другом исследовании было установлено, что у больных ЦП с гипоальбуминемией и гипербилирубинемией частота ИБР значимо выше (68% vs. 32%, $p = 0,036$; 63% vs. 30%, $p = 0,036$). При этом у лиц с гипокоагуляцией частота ИБР не была повышена. В данном исследовании ИБР был выявлен у 49% больных ЦП. Также наблюдалось увеличение частоты выявления ИБР с увеличением класса ЦП: ИБР был у 20% больных ЦП класса А, 52% - класса В и 73% - класса С. У больных с ИБР средний балл по шкале Чайлд-Пью был выше. ИБР чаще выявлялся у лиц с асцитом (72 % vs. 32%; $p = 0,009$). Не было достоверной связи между ИБР и ВРВП [121].

Недостатком предыдущих исследований было небольшое количество участников. В 2010г. индийскими авторами было опубликовано крупное исследование, в котором приняло участие 171 больной ЦП, 28 больных внепеченочной портальной гипертензией с сохраненной функцией печени и 51 клинически здоровый доброволец. Участие больных с внепеченочной портальной гипертензией было обусловлено тем, что авторы предположили, что именно портальная гипертензия и обусловленная ей портальная энтеропатия приводят к замедлению эвакуационной активности кишечника, предрасполагая к развитию ИБР при ЦП. В данном исследовании ИБР был выявлен у 24% больных ЦП,

причем, хотя частота выявления ИБР имела тенденцию к росту при увеличении класса по Чайлд-Пью, этот рост не был статистически значим ($p=0,163$). Так, среди больных ЦП класса А ИБР был выявлен у 18,6% участников, класса В - у 23,9%, класса С - у 35,1%. Аналогичное явление наблюдалось среди больных с асцитом и без него: 29,2% vs. 17,9%, $p=0,061$. Частота выявления ИБР не зависела от этиологии ЦП (Таблица 2). Также между больными ЦП с ИБР и без ИБР не было статистически значимой разницы в частоте применения до исследования ингибиторов протонной помпы, лактулозы, в наличии ВРВП, частоте печеночной энцефалопатии и кровотечения из ВРВП в анамнезе, количестве лейкоцитов и тромбоцитов в крови, концентрации в ней гемоглобина, билирубина, альбумина, значении протромбинового времени. Частота выявления ИБР при внепеченочной портальной гипертензии без нарушения функции печени была выше, чем у клинически здоровых лиц, но разница не достигала статистической значимости: 7,1% vs. 2,0%, $p=0,284$. При этом ИБР значимо чаще выявлялся у больных ЦП по сравнению с больными внепеченочной портальной гипертензией и клинически здоровыми лицами ($p=0,040$, $p<0,001$). Данное исследование позволило установить, что применение ингибиторов протонной помпы и наличие портальной гипертензии не являются значимыми факторами в развитии ИБР при ЦП [86].

Таблица 2. Частота выявления ИБР в зависимости от этиологии ЦП [86]

Этиология ЦП	Частота ИБР, %
Алкоголь	21,3
Вирус гепатита В	24,1
Вирус гепатита С	28,6
Болезнь Вильсона-Коновалова	33,3
Аутоиммунный гепатит	31,8

Авторы из Китая установили связь ИБР с эндотоксемией и системным воспалением при ЦП. В том исследовании ИБР был выявлен у 25% больных ЦП. У больных с ИБР был выше уровень в крови ЛПС ($0,715 \pm 0,229$ Ед/л vs.

0,379±0,223 Ед/л, $p<0,01$), медиатора активации адаптивного иммунитета ИЛ-2 (19,15±4,60 нг/л vs. 9,41±6,69 нг/л, $p<0,01$), маркеров системного воспаления ИЛ-6 (93,29±27,37 нг/л vs. 53,22±28,31 нг/л, $p<0,01$) и ФНО-альфа (42,18±16,9 нг/л vs. 27,72±17,06 нг/л, $p<0,01$) [35].

Корейские специалисты показали, что ИБР ассоциирован с более частым обнаружением бактериальной ДНК в крови больных ЦП. Так, у лиц с ИБР ДНК бактерий в крови была найдена в 31,3% случаев, а у лиц без ИБР - только в 4,8% ($p=0,020$). Практически все (88,2%) больные ЦП, в крови которых была выявлена бактериальная ДНК, имели ИБР. В этом исследовании ИБР был выявлен у 60,4% больных ЦП, в том числе у 53,1% больных ЦП класса А, 69,2% - класса В и 75,0% - класса С. При этом ассоциация ИБР с классами ЦП не была значимой ($p=0,19$). ИБР чаще выявлялся у больных с асцитом. Не было выявлено значимой связи между ИБР и ВРВП. Концентрация ФНО-альфа и ИЛ-6, в отличие от цитированного выше исследования, значимо не отличалась между больными с ИБР и без ИБР [78].

В недавних исследованиях была показана связь между ИБР у больных ЦП с одной стороны и недостаточностью питания [166] и печеночной энцефалопатией [169-170] с другой.

В российской популяции влияние ИБР на течение ЦП было изучено М.С. Жарковой [7-8]. ИБР был выявлен у 69% больных ЦП, в том числе у 46,7% пациентов с ЦП класса А, у 60,0% - класса В и у 94,1% - класса С ($p = 0.013$). Частота выявления ИБР не зависела от этиологии ЦП. ИБР чаще определялся у пациентов с асцитом (84,0%) по сравнению с пациентами без асцита (47,1%) ($p=0,035$). У больных с напряженным асцитом эта разница была еще более значимой: 92,3% vs. 47,1% ($p=0,017$). У 44,8% больных с ИБР имелось указание на эпизод клинически выраженной печеночной энцефалопатии в анамнезе, что было значимо выше, чем у больных без ИБР ($p = 0,004$). Данное исследование было единственным, в котором оценивалась связь ИБР с изменениями АД и ЧСС при ЦП. У лиц с ИБР АД было ниже, а ЧСС выше, чем у больных без ИБР. Наличие

ИБР не было ассоциировано с изменением содержания в крови больных лейкоцитов, тромбоцитов, билирубина, креатинина, альбумина, но при этом у лиц с ИБР была выше концентрация СРБ в крови ($p=0,015$). В этом исследовании также была показана связь ИБР с развитием инфекционных осложнений ЦП ($p=0,036$) и транслокацией бактерий в асцитическую жидкость ($p=0,014$) [7-8].

В конце 2017г был опубликован мета-анализ, в котором на основании обобщения 12 исследований (715 больных ЦП, 301 клинически здоровое лицо) было показано, что ИБР при ЦП встречается в среднем у 40,1% больных (95% CI, 36.6–43.8) и у 7.3% клинически здоровых лиц (95% CI, 4.9–10.80) [146].

Таким образом, в большинстве исследований было уставлено, что ИБР при ЦП встречается значительно чаще, чем у клинически здоровых лиц, и что он ассоциирован с развитием бактериальной транслокации. При этом данные о связи ИБР с системным воспалением противоречивы. В единственном исследовании показана связь ИБР с гипотонией и тахикардией при ЦП [8]. Систематический поиск литературы не выявил данных о влиянии ИБР на состояние системной и спланхнической гемодинамики, кроме влияния на АД и ЧСС.

1.4 Гемодинамические изменения при циррозе печени

Изменения системной гемодинамики при ЦП впервые были описаны более 60 лет назад [84]. Авторы установили, что у больных алкогольной болезнью печени, 86,4% которых имели ЦП, увеличен ударный объем, сердечный выброс и снижено общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). При этом АД не было значимо изменено. ЧСС была слегка увеличена. К сожалению, технологический уровень того времени не позволял оценить размеры камер сердца с достаточной точностью, поэтому их увеличение зафиксировано не было. Также была показана сильная корреляция сердечного выброса с ударным объемом но не с ЧСС, что свидетельствовало в пользу того, что именно увеличение ударного объема является причиной роста сердечного выброса. Кроме того, было

показано, что увеличение сердечного выброса тесно коррелирует со снижением ОПСС.

Последующее исследование Шейлы Шерлок и коллег подтвердило данные выводы, дополнив их тем, что при ЦП наблюдается снижение среднего и увеличение пульсового АД [111]. Кроме того, было выявлено, что снижение ОПСС и рост сердечного выброса при ЦП сопровождается увеличением объема циркулирующей крови [62].

Сочетание артериальной вазодилатации, незначительного снижения АД, увеличения сердечного выброса и объема циркулирующей крови было определено как *гипердинамическое кровообращение*. Подобное состояние может развиваться как компенсаторная реакция при анемии, но связь между значением сердечного выброса и гематокритом установить не удалось [84]. У лиц с более выраженной печеночной дисфункцией сердечный выброс и ЧСС были выше, а ОПСС и АД имели тенденцию к снижению [33].

Гипердинамическое кровообращение оказывает комплексное негативное влияние на организм при ЦП. Так, изначально предполагалось, что портальная гипертензия обусловлена только повышением сосудистой резистентности внутripеченочных ветвей воротной вены («теория оттока»). Эта теория предсказывала, что кровоток по непарным сосудам брюшной полости, кровь от которых оттекает в воротную вену, при ЦП снижен, но были получены противоположные данные. Таким образом, на данный момент считается, что портальная гипертензия при ЦП обусловлена не только затруднением кровообращения в воротной системе печени, но и избыточным количеством крови, которая в нее поступает («теория притока») [72].

Интересно, что у больных с обструкцией воротной вены и сохраненной функцией печени также было выявлено гипердинамическое кровообращение, причем его параметры (сердечный выброс и ОПСС) значимо не отличались от гемодинамических характеристик больных ЦП. Значения АД не отличались среди больных ЦП, обструкцией воротной вены и клинически здоровых лиц [89].

Подобные результаты были получены и на животных моделях подпеченочной портальной гипертензии [76, 93]. Также на животных моделях было показано, что гипердинамическое кровообращение не развивается при ЦП без портальной гипертензии [94].

Большинство исследователей считает, в патогенезе гипердинамического кровообращения первична артериальная вазодилатация, приводящая к снижению АД и компенсаторному увеличению сердечного выброса [72].

Расширение сосудов происходит в результате снижения тонуса гладких мышечных клеток (ГМК). Ключевую роль в этом играет дефосфорилирование легких цепей миозина, которое осуществляет фосфатаза легких цепей миозина, активируемая протеинкиназой G. Этот фермент, в свою очередь, активируется циклическим гуанозинмонофосфатом, который образуется из гуанозинтрифосфата под действием гуанилатциклазы при взаимодействии ее с NO - оксидом азота (II) [68].

Большинство вазодилататоров (ацетилхолин, брадикинин, адреномедуллин и другие) действуют именно через систему NO, который в физиологических условиях является нестабильным газом. Время полужизни NO составляет 3-5 секунд. За это время он успевает распространиться не более чем на 0,1 мм, то есть NO не является гормоном, который действует на отдаленные клетки, а представляет собой паракринный регулятор, передающий сигнал клеткам, расположенным рядом (Рисунок 5) [71].

Оксид азота образуется в эндотелии под действием фермента NO синтазы (NOS). В организме есть 3 изофермента NOS — эндотелиальная (конститутивная) NOS, преобладающая в эндотелиоцитах, нейрональная, находящаяся в нервных окончаниях, и индуцибельная, функционирующая в макрофагах. В норме основную роль в регуляции сосудистого тонуса играет эндотелиальная NOS. Взаимодействие ацетилхолина, брадикинина и адреномедуллина со своими рецепторами на поверхности эндотелиоцитов и увеличение давления сдвига приводят к образованию эндотелиоцитами NO и выделению его в окружающее

межклеточное пространство, где он проникает через плазматическую мембрану ГМК и активирует внутри них гуанилатциклазу, приводя к снижению тонуса сосудов и их расширению. Таким образом, NO является паракринным третичным мессенджером, передающим вазодилатирующие сигналы от рецепторов эндотелия к расположенным глубже ГМК [68].

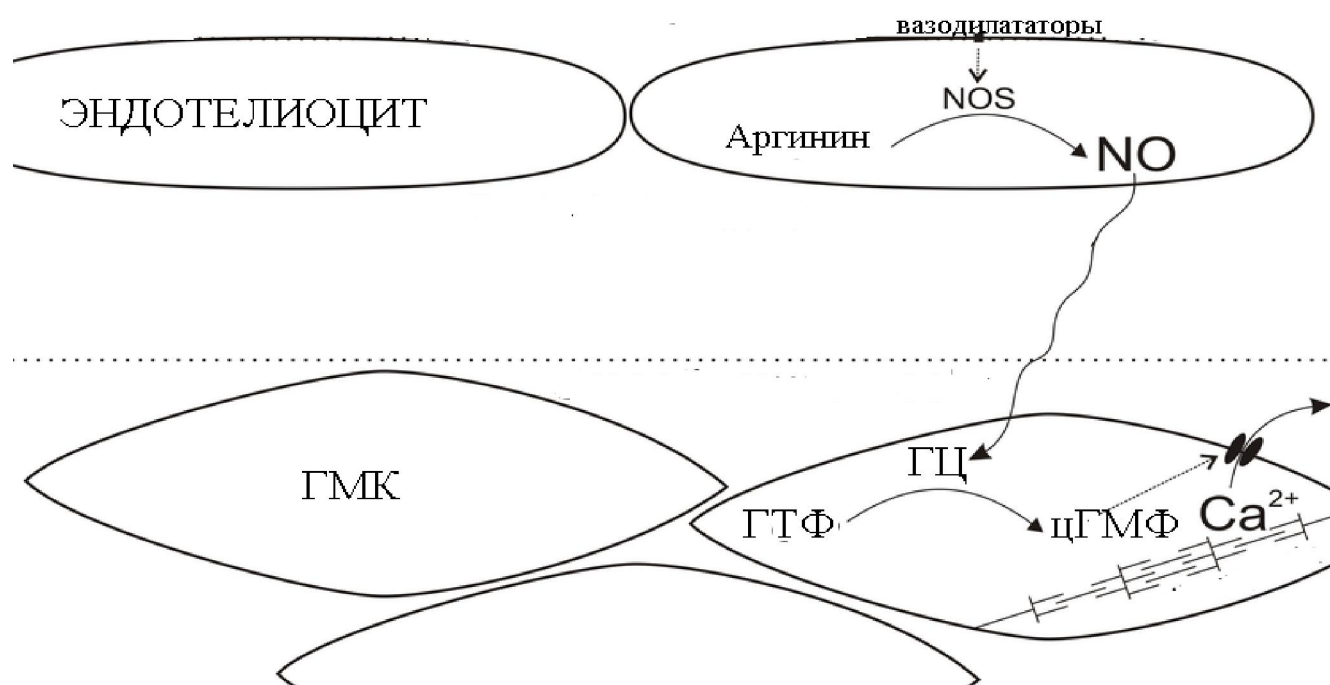


Рисунок 5. Механизм NO-зависимой вазодилатации

Примечание: ГТФ - гуанозинтрифосфат; цГМФ - циклический гуанозинмонофосфат; ГЦ - гуанилатциклаза.

Практически сразу после открытия вазоактивной функции NO было показано, что образование эндотелием NO увеличивается под действием ЛПС [136]. На основании этого Патрик Валенс и Сальвадор Монсада на страницах журнала *Lancet* в 1991г. предположили ключевую роль NO, образование которого индуцируется ЛПС, в развитии вазодилатации и гипердинамического кровообращения при ЦП [155].

В следующем году для проверки данной гипотезы крысам, у которых наблюдалась артериальная вазодилатация и гипердинамическое кровообращение в результате частичной перевязки воротной вены и развития искусственной портальной гипертензии, введен ингибитор NOS NG-монометил-L-аргинин. В

ответ на это ОПСС и СВ животных возвратилось к нормальным показателям [130]. Позже аналогичные данные получены и на животных моделях ЦП [131].

На следующем этапе была выявлена повышенная чувствительность к NO-зависимым вазодилаторам препаратов аорты крыс с индуцированным ЦП. Причем после воздействия ингибиторов NOS препараты аорты больных крыс реагировали также, как и препараты, полученные от здоровых животных. Не было также разницы в ответе препаратов на нитрит натрия - искусственный аналог NO [46].

Все это свидетельствовало в пользу того, что в сосудах при ЦП увеличена активность NOS, поэтому в ответ на действие NO-зависимых вазодилаторов образуется больше NO, который дает больший вазодилатирующий эффект.

В дальнейшем установили, что в тканях аорты больных ЦП крыс концентрация четвертичного мессенджера NO-зависимых вазодилаторов циклического гуанозинмонофосфата значимо больше, чем у здоровых животных, причем у животных с ЦП она положительно коррелировала с СВ и отрицательно - со средним АД и ОПСС. У животных с асцитом концентрация циклического гуанозинмонофосфата в аорте была больше, чем у животных с ЦП, но без асцита [114].

При ЦП также наблюдается феномен *сосудистой гипоконтрактильности* — недостаточного ответа сосудов на действие вазоконстрикторов. Так, больным ЦП потребовалось ввести большую дозу альфа-адреномиметиков (как селективных к альфа-1- и альфа-2-адренорецепторам, так и самого норадреналина) и ангиотензина II, чтобы поднять АД на 20 мм рт. ст, чем клинически здоровым лицам [103].

Гипоконтрактильность к ангиотензину II (рецепторы к нему имеет и эндотелий и ГМК) устранялась *in vitro* удалением эндотелия, который является источником NO, и применением ингибитора NOS, но не ингибитора циклооксигеназы индометацина [37, 90], что подтверждало роль NO в развитии

этого феномена. Ингибитор NOS также устранял гипоконтрактильность к эндотелину 1 в животных моделях ЦП [65].

Применение ингибитора NOS в животных моделях портальной гипертензии приводило к уменьшению шунтирования кровотока из портальной системы [91].

Основная проблема в изучении роли NO в патогенезе гипердинамической циркуляции состоит в том, что он является короткоживущим газом и трудно поддается прямому измерению. Взаимодействуя с физиологическими средами NO превращается в нитриты [104], повышенная концентрация которых в крови была выявлена при экспериментальном ЦП [97].

Повышенная концентрация нитритов в крови выявлена также у больных ЦП, причем при декомпенсированном ЦП она была еще выше. У лиц с более высоким уровнем нитритов в крови, концентрация альдостерона, ренина и антидиуретического гормона также была выше [64].

Для определения места преимущественного образования NO концентрация нитрозилгемоглобина (продукт взаимодействия NO с гемоглобином) была измерена в крови воротной, печеночной и периферических вен. Оказалось, что концентрация этого вещества при ЦП в воротной вене много выше, чем у периферической венозной крови, а в печеночных венах - еще больше [25]. Эти данные соответствовали представленной выше гипотезе, так как в основе вазодилатации – воспалительный ответ на ЛПС кишечных бактерий, транслокация которого усилена при ЦП.

У крыс с экспериментальным ЦП в аорте повышена экспрессия как эндотелиальной, так и индуцибельной NOS [107]. Однако последующие работы показали, что роль индуцибельной NOS в развитии вазодилатации при ЦП минимальна и основное значение имеет эндотелиальный изофермент [68].

Итак, полученные данные показывают, что при ЦП система NO играет ключевую роль в патогенезе вазодилатации, в ответ на которую как

компенсаторная реакция развивается гипердинамический тип кровообращения. Причем рост NO связан с увеличением активности фермента NOS.

Еще на заре изучения роли NO в патогенезе вазодилатации при ЦП показана корреляционная связь между уровнем ЛПС и концентрацией нитритов в крови больных ЦП, а также, что деконтаминация кишечника данных больных с помощью антибактериального препарата колистина приводит к снижению концентрации в крови как ЛПС, так и нитритов [64].

Также установлено, что у больных ЦП в крови повышен уровень провоспалительных цитокинов, в частности ФНО-альфа, интерлейкина-1-бета и интерлейкина-6. Причем их уровень был выше не только по сравнению с клинически здоровыми лицами, но и по сравнению с больными хроническим гепатитом. Повышение уровня цитокинов не зависело от этиологии заболевания [152].

Концентрация ЛПС в крови у крыс с экспериментальным ЦП положительно коррелировала как с уровнем ФНО-альфа, так и с содержанием нитритов [100].

Применение талидомида, который усиливает деградацию информационной РНК, ответственной за образование ФНО-альфа, у животных с экспериментальной подпеченочной портальной гипертензией препятствовало развитию артериальной гипотензии и вазодилатации. Концентрация ФНО-альфа в крови данных животных было ниже, чем у тех, кому не вводился талидомид. Аналогичная ситуация наблюдалась и в отношении суточной экскреции нитритов с мочой, что свидетельствовало о менее интенсивной работе системы NO [99].

Моноклональные антитела к ФНО-альфа также предотвращали развитие гипердинамического кровообращения у крыс с экспериментальной портальной гипертензией [100].

Крысы с экспериментальным ЦП, у которых была выявлена бактериальная транслокация в мезентериальные лимфатические узлы, имели более высокую активность эндотелиальной NOS в мезентериальных артериях, а также более

высокий уровень ФНО-альфа и NO в крови, чем крысы без бактериальной транслокации и здоровые животные. Причем концентрации ФНО-альфа и NO в крови коррелировали друг с другом. Также у больных животных была выявлена обратная корреляционная связь между концентрацией ФНО-альфа и NO в крови с одной стороны и средним АД с другой [160].

Деконтаминация кишечника крыс с экспериментальным ЦП норфлоксацином приводила снижению концентрации в крови ФНО-альфа, а также к уменьшению экспрессии и активности NOS в тканях аорты [151].

Однако, есть данные, что помимо системы NO в патогенезе артериальной вазодилатации при ЦП принимают участие глюкагон, система монооксида углерода, простагландин и другие, но их влияние на тонус артериальных сосудов у больных ЦП представляется менее значимым [68].

Артериальная вазодилатация и гипердинамическое кровообращение не единственные гемодинамические аномалии у больных ЦП. Еще на заре изучения связи патологии печени и сердца было выявлено, что у больных алкогольным ЦП снижена резервная функция последнего: в ответ на физическую нагрузку ударный объем, сердечный выброс, ЧСС и фракция выброса левого желудочка возрастали незначительно или даже уменьшались [63, 81].

Также показано, что фармакологическая стимуляция сердечной деятельности при ЦП с использованием добутамина и других препаратов не приводит к должному увеличению сердечной деятельности: не наблюдается ожидаемого роста ударного объема, сердечного выброса и ЧСС [106, 135]. Эти изменения некоторое время рассматривалось в рамках алкогольной кардиомиопатии, однако оказалось, что при ЦП неалкогольного генеза наблюдается аналогичная картина [63], что послужило основанием для введения термина цирротическая кардиомиопатия [93].

Помимо систолической дисфункции левого желудочка, выделяют еще диастолическую, в основе которой лежит нарушение расслабления миокарда. Наличие диастолической дисфункции у больных ЦП было показано в 1996 г. [57].

В более масштабном исследовании [112], в котором участвовало 152 больных ЦП, диастолическая дисфункция 1 типа была выявлена у 41% больных, 2 типа – у 16%, 3 типа – ни у одного из участников. У лиц с диастолической дисфункцией чаще выявлялся асцит, был ниже уровень альбумина в крови и протромбиновый индекс, больше баллов по шкале Чайлд-Пью [112].

В 2005г. Всемирный конгресс гастроэнтерологов включил диастолическую дисфункцию в определение цирротической кардиомиопатии [11].

Таким образом, имеющиеся данные указывают на наличие патогенетической связи между бактериальной транслокацией, системным воспалением, артериальной вазодилатацией и гипердинамическим кровообращением при ЦП и подпеченочной портальной гипертензии. Основную роль в этом, судя по всему, играет система NO, активность которой растет через увеличение экспрессии гена NOS под влиянием провоспалительных цитокинов, в том числе ФНО-альфа. Также у больных ЦП наблюдается диастолическая дисфункция и снижение резервной функции сердца, связь которых с системным воспалением и бактериальной транслокацией не изучена.

1.5 Изменение спланхнического кровотока при циррозе печени

Спланхническим кровотоком в гепатологии принято считать кровоток по непарным сосудам брюшной полости, которые кровоснабжают и обеспечивают отток крови от непарных органов брюшной полости (желудок, кишечник, поджелудочная железа, печень, селезенка). Почечный кровоток не входит в данное понятие. Особенностью спланхнического кровотока является наличие "чудесной сети": вены, несущие кровь, оттекающую от желудка, кишечника, селезенки и поджелудочной железы, распадаются на капилляры в печени, обеспечивая *воротный (портальный) кровоток*.

Кровь в портальную систему поступает от непарных органов брюшной полости, которые кровоснабжаются следующими артериями: чревным стволом (желудок, селезенка, верхние части двенадцатиперстной кишки и поджелудочной

железы), верхней брыжеечной артерии (нижние части двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы, тощая и подвздошная кишка, большая часть толстой кишки) и нижней брыжеечной артерии (дистальная часть толстой кишки). При этом вклад последней артерии в спланхнический кровоток невелик. Чревный ствол практически сразу же делится на несколько ветвей, среди которых особую роль играют собственная печеночная артерия, которая кровоснабжает печень и не участвует в формировании портального кровотока, и селезеночная артерия, кровоснабжающая селезенку (Рисунок 6).

Долгое время исследование спланхнического кровотока было затруднено из-за отсутствия простых неинвазивных методов. Появление ультразвуковых методов исследования, позволяющих быстро и безопасно оценивать внутренний диаметр сосудов и размеры внутренних органов, произвело настоящую революцию. Особую роль сыграло внедрение доплеровского метода, с помощью которого стало возможным измерение *линейной скорости кровотока*. Совмещение обычного ультразвукового и доплеровского методов (дуплексное исследование) позволило рассчитывать объемную скорость кровотока за 1 минуту (*минутный кровоток* или просто *кровоток*). Поэтому дуплексный метод стал основным в оценке кровотока в норме и при патологии.

Для артерий характерен пульсирующий кровоток: скорость крови максимальна в систолу и минимальна в конце диастолы. Стенки внутриорганных артерий амортизируют эти колебания, превращая ток крови в равномерный. Чем ниже их тонус, тем больше их податливость, тем меньше колебание скоростей. Таким образом, измеряя размах данных колебаний, можно косвенно оценить тонус стенок внутриорганных артерий. Для этих целей было предложено несколько показателей, в том числе - *индекс резистентности (индекс резистивности; ИР)*, равный отношению разницы между максимальной систолической и конечной диастолической линейной скоростью кровотока к максимальной систолической линейной скорости кровотока. Чем он выше, тем

больше разница скоростей, тем меньше податливость и выше тонус стенок внутриорганных артерий.

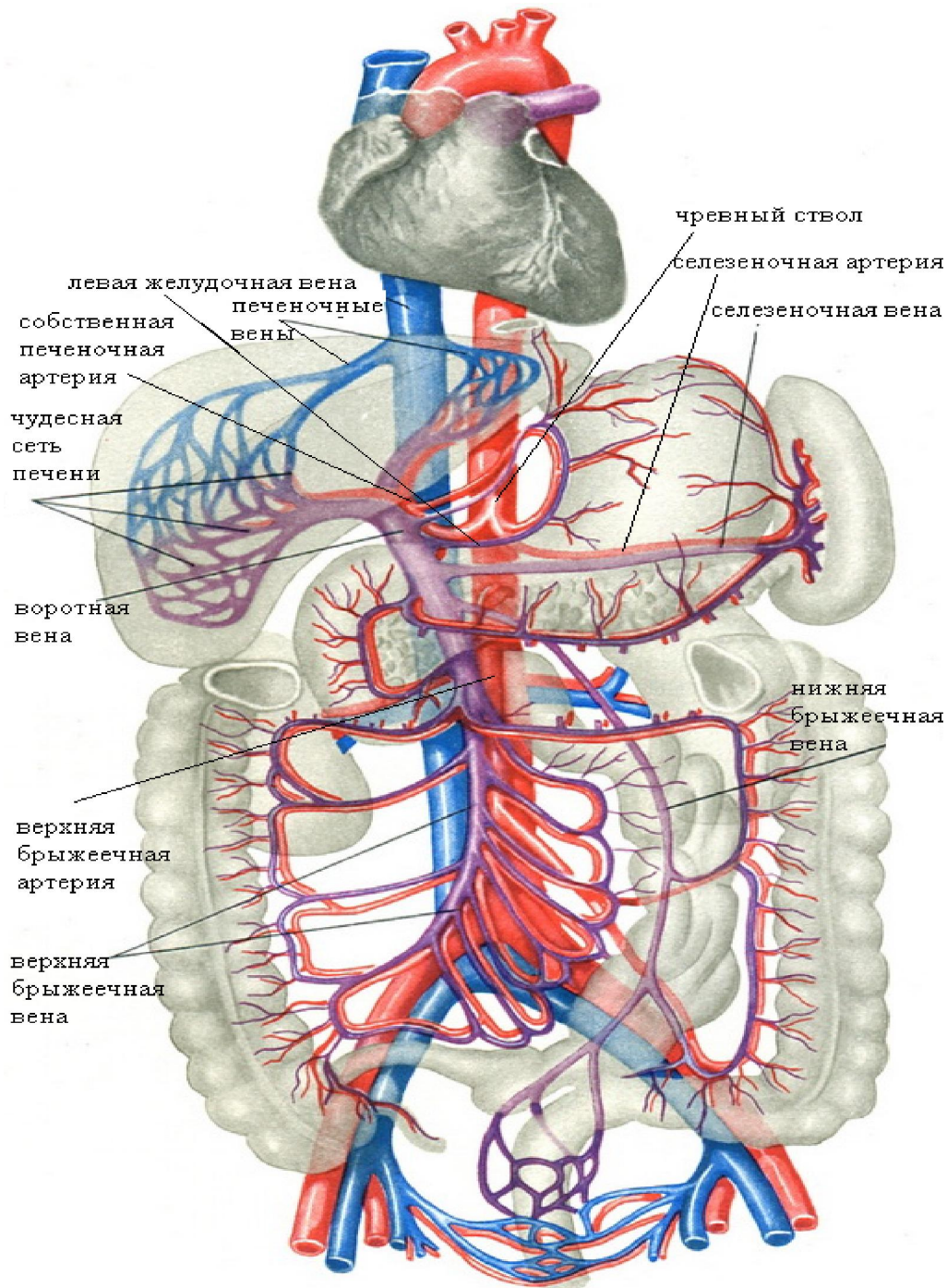


Рисунок 6. Спланхнический кровоток

В одном из первых исследований было показано, что при ЦП площадь поперечного сечения воротной вены больше, чем у больных хроническим гепатитом и у клинически здоровых лиц. Причем у лиц с развитыми спленоренальными анастомозами поперечник воротной вены меньше, видимо, из-

за сброса крови по ним. Линейная скорость кровотока по воротной вене у больных ЦП была меньше, чем у здоровых лиц и у больных хроническим гепатитом, причем минимальный показатель выявлен у лиц с развитыми спленоренальными анастомозами. При этом минутный кровоток у больных ЦП, хроническим гепатитом и клинически здоровых лиц значимо не различался, но был больше, чем у больных ЦП с развитыми спленоренальными анастомозами [117].

При увеличении степени декомпенсации функции печени линейная скорость кровотока по воротной вене снижалась [172]. У лиц с асцитом линейная и минутная скорость кровотока по воротной вене ниже, чем у больных без асцита [39, 129]. Линейная скорость кровотока хорошо коррелирует со значением внутрипеченочного градиента венозного давления ($r=-0,690$), который служит показателем тяжести портальной гипертензии при ЦП. При этом не было значимой корреляции между данным градиентом и диаметром воротной вены [73, 150].

Диаметр воротной вены не зависит от степени декомпенсации функции печени [80]. Но у лиц с печеночной энцефалопатией он был больше, а линейная скорость кровотока по ней меньше, чем у лиц без данного осложнения ЦП [125].

Минутный кровоток по воротной вене снижается при декомпенсации функции печени, в том числе у лиц с асцитом и печеночной энцефалопатией [39].

У лиц с функционирующими параумбиликальными венами линейная и минутная скорость кровотока по воротной вене были выше [53]. Но, учитывая, что параумбиликальные вены отходят от воротной вены после точки измерения портального кровотока, *реальный портальный кровоток* (портальный кровоток за вычетом кровотока по параумбиликальным венам) у данных лиц был ниже [141].

Одновременное изменение внутрипеченочного градиента давления и минутного кровотока по воротной вене позволило рассчитать гидродинамическое сопротивление току портальной крови через печень. При ЦП оно было в среднем

в 5,4 раза больше, чем у клинически здоровых лиц. В данном случае также не было значимой разницы в минутном портальном кровотоке между больными ЦП и здоровыми людьми [108].

В ответ на прием пищи кровоток в портальной вене при ЦП практически не изменяется, в то время как у клинически здоровых лиц наблюдается его рост более чем в 2 раза. Введение гастроинтестинальных гормонов (секретин, глюкагон) больным ЦП приводит к вдвое меньшему увеличению кровотока по портальной системе, чем у клинически здоровых лиц. При этом вазопрессин снижал кровоток через воротную вену в 2 раза как при ЦП, так и в группе контроля. Таким образом, при ЦП снижена возможность для увеличения портального кровотока и сохранена для уменьшения [119]. В другом исследовании было показано, что после приема пищи на фоне практически не изменяющего портального кровотока увеличение кровотока по верхней брыжеечной вене было таким же, как и клинически здоровых лиц и больных хроническим гепатитом [134]. Это свидетельствует о том, что после приема пищи дополнительный объем крови, который притекает к кишечнику в рамках рабочей гиперемии, оттекает от нее не через портальную систему к печени, а через портокавальным анастомозы в обход нее.

Применение неселективного бета-адреноблокатора пропанолала и селективного бета-2-адреноблокатора атенолола приводило к снижению линейной и минутной скорости крови по воротной вене, а также ее диаметра (последнее - только для атенолола) [173].

Диаметр, линейный и минутный кровоток по воротной вене значимо не изменяется после проведения парацентеза [142].

Диаметр селезеночной вены у больных ЦП возрастает, при этом линейная скорость кровотока по ней остается практически неизменной, что приводит к увеличению минутного кровотока по ней [174]. Диаметр и кровоток по верхней брыжеечной вене также были увеличены. Отношение минутного кровотока по селезеночной вене к минутному кровотоку в воротной вене возрастает у больных

ЦП [141]. Разница между совокупным кровотоком по верхней брыжеечной и селезеночной венам и портальным кровотоком у клинически здоровых лиц составляет $0,8 \pm 2,1$ мл/мин/кг, что практически не отличается от показателя больных хроническим гепатитом ($0,1 \pm 1,9$ мл/мин/кг) и выше, чем у больных ЦП ($2,2 \pm 4,3$ мл/мин/кг) [117].

У больных ЦП с ВРВП диаметр селезеночной вены больше, чем у больных ЦП без ВРВП, что при практически одинаковой линейной скорости кровотока сопровождается более высоким минутным кровотоком по ней [53].

Как известно, после соединения верхней брыжеечной и селезеночной вен в воротную вену от последней отходит левая желудочная вена (Рисунок 6), ветви которой участвуют в формировании ВРВП. Несмотря на то, что между больными ЦП с ВРВП и без ВРВП не было значимой разницы в диаметре и линейной скорости кровотока по воротной вене, диаметр и линейная скорость кровотока по левой желудочной вене были значимо выше у больных с ВРВП, увеличиваясь с утяжелением ВРВП [95]. Отношение минутного кровотока по селезеночной вене к минутному кровотоку в воротной вене возрастает при развитии ВРВП [168]. После приема пробного завтрака кровотоки по воротной вене практически не изменяются, но значимо возрастает по левой желудочной вене [95].

Диаметр и минутный кровоток по селезеночной вене возрастают при увеличении степени декомпенсации функции печени [80]. Линейная скорость кровотока по селезеночной вене у лиц с печеночной энцефалопатией меньше, чем у пациентов, не имеющих данное осложнение ЦП [125].

Диаметр и минутный кровоток по селезеночной вене у больных асцитом выше, чем при ЦП без асцита. При этом у больных ЦП с асцитом линейный и минутный кровоток по воротной вене меньше, а ее диаметр не отличается от показателя больных без асцита [80].

Диаметр верхней брыжеечной артерии (ВБА) при ЦП имеет тенденцию к увеличению, минутная скорость кровотока в ней значимо выше, чем у здоровых лиц [52]. ИР ВБА у больных ЦП и клинически здоровых лиц значимо не

различались [129]. Также значимо не отличались значения ИР ВБА у больных ЦП класса А, В и С по Чайлд-Пью, у больных ЦП с ВРВП и без этого осложнения [150]. Но у лиц с ВРВП 2-3 степени ИР ВБА был значимо ниже, чем у больных ЦП без ВРВП [129].

Диаметр и минутный кровоток по селезеночной артерии при ЦП выше, чем у клинически здоровых лиц. При этом линейный кровоток по ней практически не различается между данными группами исследуемых [52,176].

Совокупный кровоток по ВБА и селезеночной артерии при ЦП был значимо выше, чем у клинически здоровых лиц [176], Отношение совокупного кровотока по ВБА и селезеночной артерии к портальному кровотоку у лиц с ЦП больше 1. Это свидетельствует в пользу того, что портальный приток крови значительно превышает портальный отток из-за выраженного шунтирования крови. У клинически здоровых лиц подобное отношение значительно меньше [52].

Диаметр собственной печеночной артерии при ЦП значимо не изменяется. ИР собственной печеночной артерии при ЦП выше, чем у клинически здоровых лиц [126], причем он возрастает при увеличении степени ВРВП, но не зависит от степени декомпенсации ЦП согласно шкале Чайлд-Пью [129].

Не было найдено ни одного исследования, описывающего гемодинамические показатели чревного ствола у больных ЦП.

Обобщая имеющиеся данные, можно сказать, что при ЦП наблюдается увеличение гемодинамического сопротивления току крови через печень, причем как портальному, так и артериальному, что, однако, не приводит к снижению портального кровотока. На фоне этого происходит увеличение притока крови в портальную систему из непарных органов брюшной полости, что при снижении движущей силы кровотока (градиент давления между аортой и воротной веной из-за повышения давления в воротной вене и снижения АД уменьшается) указывает на снижение сопротивления току крови по артериям этих органов. Ни в одном из цитированных исследований природа этих изменений и их связь с системным воспалением и бактериальной транслокацией изучены не были.

Глава 2 Материалы и методы

2.1 Дизайн исследования

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 которого был подтверждён клинически и на основании лабораторно-инструментальных данных [3], в возрасте от 18 до 70 лет, подписавшие информированное согласие на участие в Исследовании. Ввиду выраженной тромбоцитопении и гипокоагуляции проведение пункционной биопсии печени большинству больных было противопоказано [15].

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 (Рисунок 7).

Ведение больных осуществлялось совместно с научным руководителем профессором, д.м.н. Ч.С. Павловым, профессором, д.м.н. М.В. Маевской, зав. отделением к.м.н. М.С. Жарковой, врачами отделения к.м.н. А.В. Лапшиным, к.м.н. Ш.А.Ондос, к.м.н. Е.А.Федосьиной, И.Н. Тихоновым и к.м.н. П.Е. Ткаченко.

На основании комплексного обследования устанавливалась этиология ЦП и определялась степень тяжести поражения печени, которая оценивалась с помощью модифицированной классификации по Чайлд-Пью (Таблица 3) [1].

Таблица 3. Классификация степени тяжести ЦП по Чайлд-Пью

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит (степень по ICA)	Нет	1-2	3
Печеночная энцефалопатия	Нет	Минимальная	Явная
Билирубин сыворотки крови (мкмоль/л)	< 34	34-51	> 51
Альбумин сыворотки крови (г/л)	> 35	28-35	< 28
Протромбиновый индекс, %	> 70	50-70	< 50
Общее количество баллов			Класс
5 – 6			А
7 – 9			В
10 – 15			С

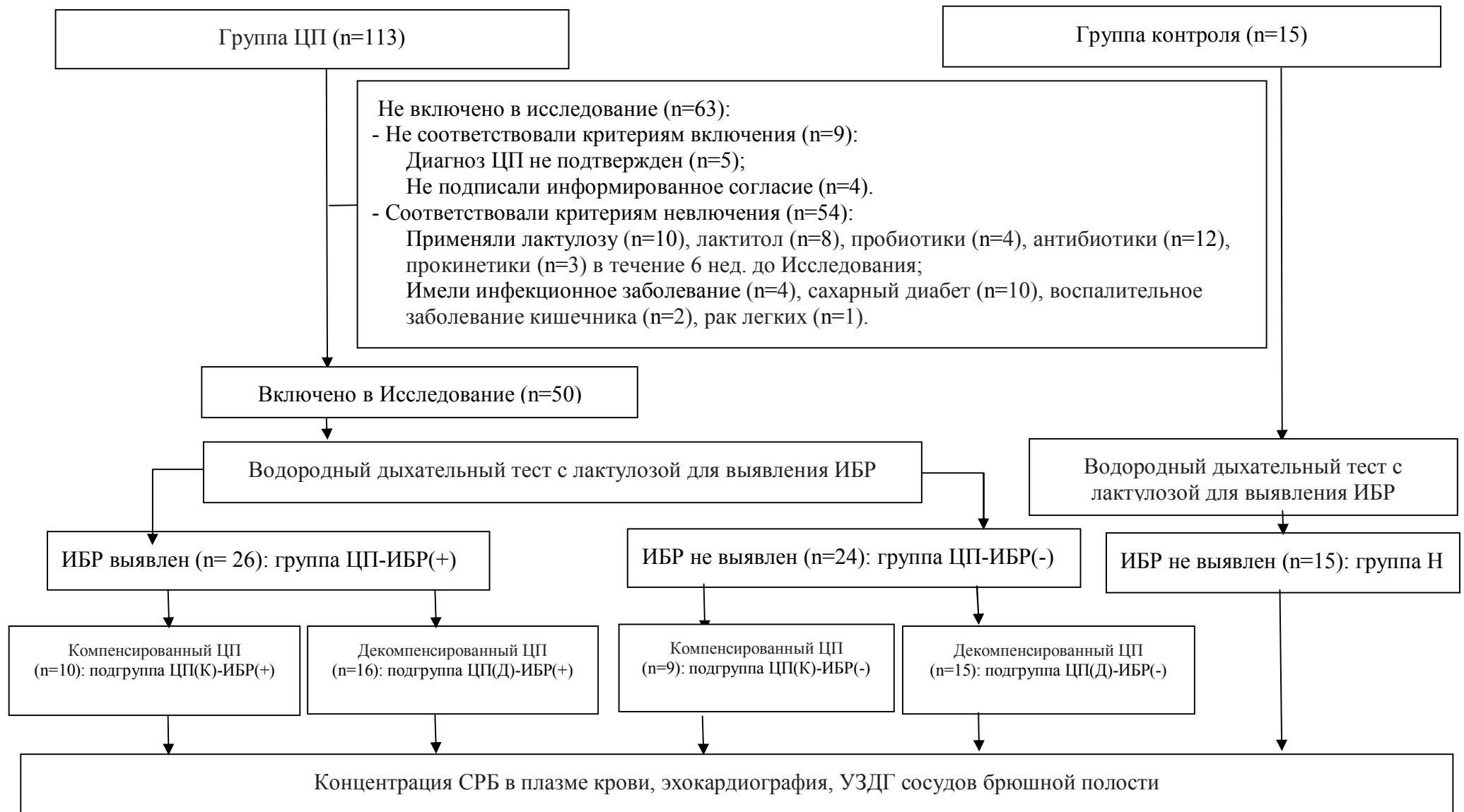


Рисунок 7. Дизайн Исследования

Степень асцита определяли согласно критериям Международного Клуба по изучению асцита (International Club of Ascites - ICA) [1]. Выделяют 3 степени асцита в зависимости от его выраженности:

- 1-я степень – жидкость в брюшной полости определяется только при ультразвуковом исследовании;
- 2-я степень – клинически явный асцит;
- 3-я степень – напряженный асцит.

ЦП класса А считался компенсированным, классов В и С – декомпенсированным.

Всем больным 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 СРБ в плазме крови, выполнены эхокардиография и дуплексное исследование непарных сосудов брюшной полости.

В качестве группы контроля было взято 15 здоровых добровольцев (группа Н), которым было проведено эхокардиографическое и дуплексное исследование непарных сосудов брюшной полости, а также водородный дыхательный тест с лактулозой для выявления ИБР, который у всех них был отрицательным.

2.2. Водородный дыхательный тест для выявления ИБР

С целью определения ИБР у пациентов с ЦП применялся дыхательный водородный тест с использованием аппарата GASTROLYZER (Bedfont, Великобритания – Рисунок 8).



Рисунок 8. Аппарат GASTROLYZER для проведения водородного дыхательного теста

Наиболее распространены дыхательные тесты с использованием глюкозы и лактулозы. Глюкоза в норме практически полностью всасывается в верхних отделах тонкой кишки и не доходит до тех ее участков, которые богаты бактериями. Лактулоза – искусственный дисахарид, который не переваривается пищеварительными ферментами человека, но ферментируется бактериями. В норме значимое количество бактерий, которые разрушают лактулозу, находится лишь в толстой кишке, до которой химус доходит за время, превышающее 2 часа. Бактерии (семейство кишечных бактерий, бактероиды, клостридии) ферментируют глюкозу и лактулозу с образованием, среди прочего, водорода, 20% которого всасывается в кишечнике и выделяется с выдыхаемым воздухом (Рисунок 9). Кроме того, при этом может образовываться метан, но его выделяют лишь небольшое количество таксонов бактерий, причем только у 30-50% людей, что делает тест на основе его определения менее надежным [71, 144].

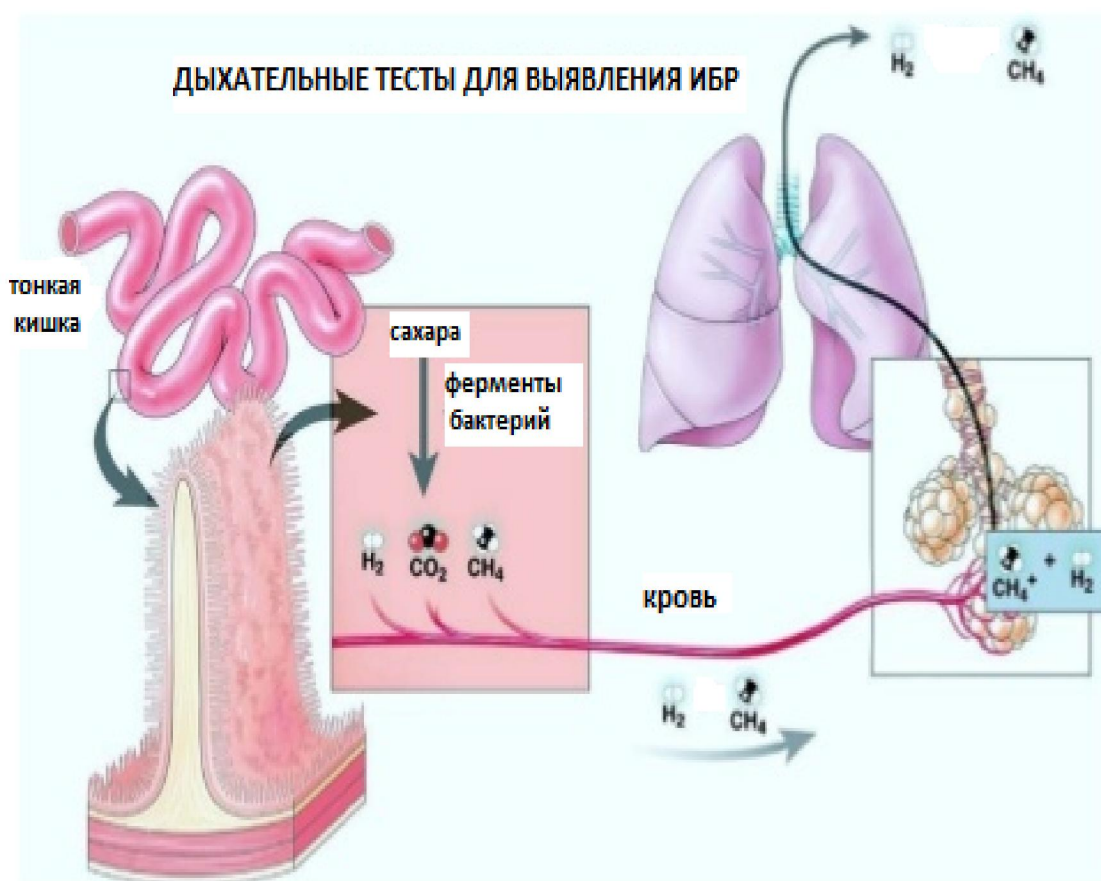


Рисунок 9. Принцип работы дыхательных тестов для выявления ИБР

Таким образом, при наличии ИБР бактерии усваивают глюкозу, которая еще не успела всосаться, или лактулозу, которая еще не достигла толстой кишки, образуют водород и метан, которые определяются в выдыхаемом воздухе специальным прибором. Увеличение концентрации данных газов в выдыхаемом воздухе больше определенного значения по сравнению с базальным уровнем, измеренным до употребления глюкозы или лактулозы, является диагностическим для выявления ИБР.

Накануне исследования пациентам рекомендовалось исключить из рациона питания медленно всасываемые углеводы (хлеб, картофель, злаки) и растительную клетчатку, которые способствуют задержке экскреции водорода с выдыхаемым воздухом. Для предотвращения гипервентиляции и последующего изменения концентрации водорода пациенты не курили и избегали физической нагрузки за 2 часа до исследования и во время проведения теста. Утром после 12-часового голодания и санации ротовой полости производился забор образца

выдыхаемого воздуха (базальный уровень). Далее пациент принимал 10 г лактулозы (15 мл 66,7% водного раствора), растворенной в 400 мл воды, после чего вновь освежалась ротовая полость во избежание активизации ее микробиоты. В течение первого часа после принятия субстрата каждые 15 минут собирались образцы выдыхаемого воздуха, в течение второго часа – каждые 30 минут (всего 6 проб).

Результат считался положительным при подъеме концентрации водорода в выдыхаемом воздухе более чем на 12 ppm в течение 2 часов (Рисунок 10).

2.3 Маркер системного воспаления

В качестве маркера системной воспалительной реакции использовался СРБ, концентрация которого в плазме крови определялась иммунотурбидиметрическим методом с помощью автоматического анализатора Dimension RxL в соответствии с инструкцией производителя.

2.4 Определение параметров системной гемодинамики

К основным параметрам системной гемодинамики относятся: среднее АД, ОПСС и сердечный выброс [6, 18]. Они связаны эквивалентом закона Ома для гемодинамики: (Сердечный выброс) = (Среднее АД)/ОПСС¹. Это уравнение было предложено Отто Франком, поэтому оно известно как уравнение Франка. Среднее АД является одной из важнейших физиологических констант, поддержание которой обеспечивает группа баростатических механизмов. Оно определяется систолической функцией сердца, которая описывается СВ, и тонусом сосудов резистивного типа, которые формируют абсолютно большую часть ОПСС [2, 6, 18].

¹ В числителе должно также присутствовать центральное венозное давление, но оно значительно ниже среднего АД, поэтому его обычно опускают.

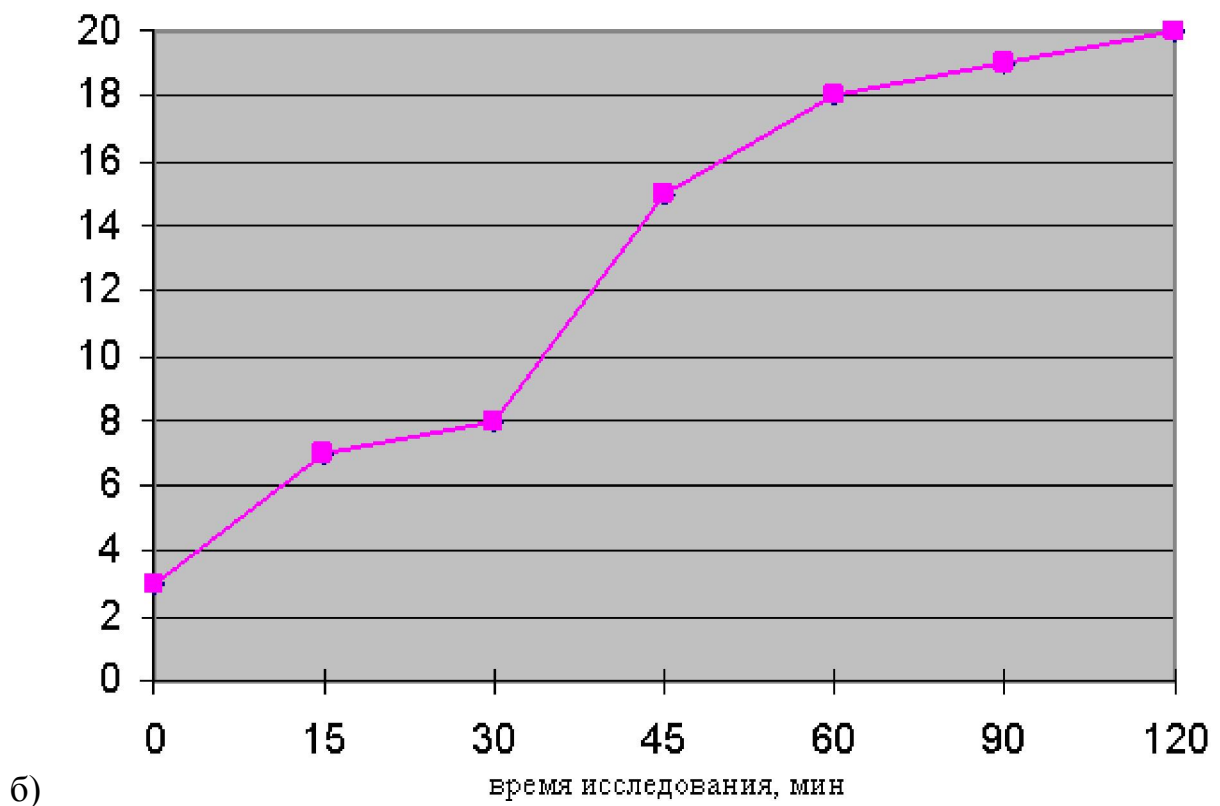
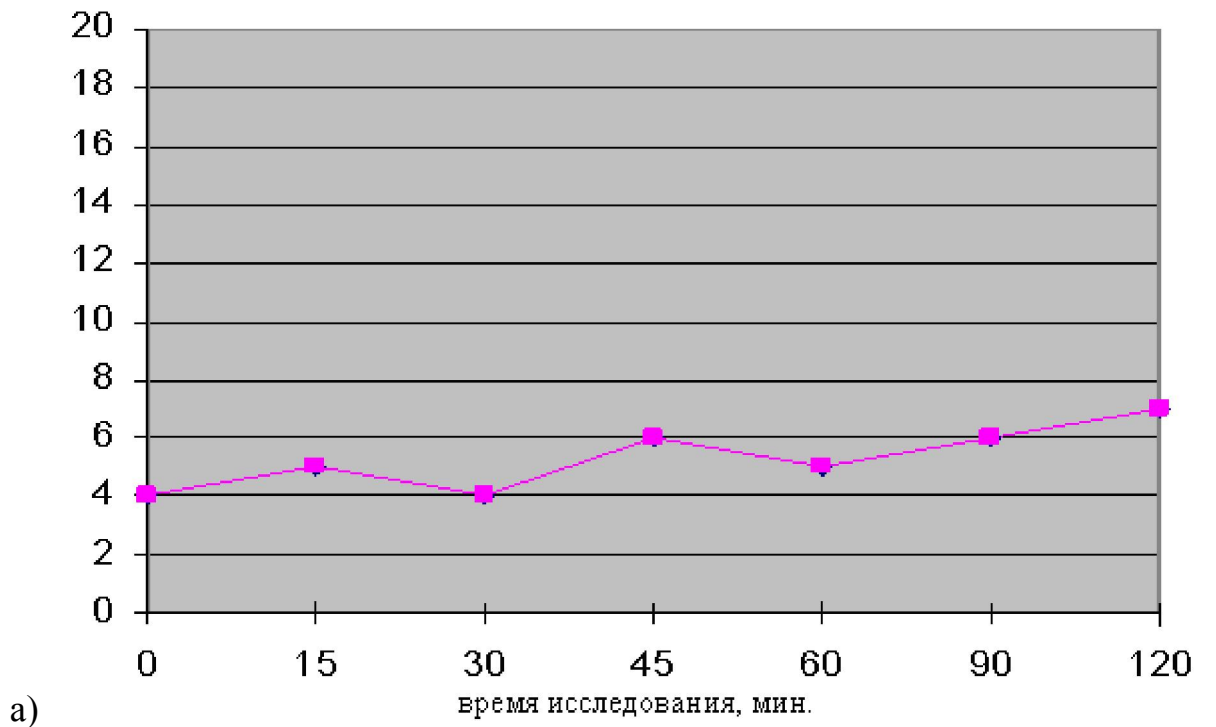


Рисунок 10. Изменение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе (ppm) в течение 2 часов после приема 10 г лактулозы у здорового человека (а) и при ИБР

(б)

Из всех этих показателей прямо может быть определено только среднее АД, однако в большинстве случаев его рассчитывают по формуле (систолическое АД + $2 \times (\text{диастолическое АД})$)/3 [61]. Современные автоматические тонометры позволяют объективно определить систолическое и диастолическое АД с высокими аналитическими характеристиками и с точностью до 1 мм рт.ст., что имеет несомненное преимущество перед классическим методом Короткова.

Не существует прямых методов измерения сердечного выброса и ОПСС. Традиционно для определения сердечного выброса применяют косвенные методы, такие как метод Фика, метод термодилюции и прочие. Их недостатком является их крайне приближенный характер и необходимость проведение инвазивной небезопасной манипуляции – катетеризации правых камер сердца [6, 18].

Внедрение эхокардиографии позволило вычислять сердечный выброс исходя из его определения: сердечный выброс – объем крови, который сердце перекачивает за 1 минуту. Для этого необходимо объем крови, которое сердце выбрасывает за одно сокращение (ударный объем), умножить на количество его сокращений в минуту (ЧСС). Ударный объем может быть прямо вычислен на основании данных эхокардиографии, ЧСС может быть оценена с помощью современных автоматических тонометров, которые определяют ЧСС как отношение 60 к среднему времени между соседними ударами пульса [23].

ОПСС, как правило, рассчитывают по формуле Франка [23].

Зная ОПСС и сердечный выброс, можно показать, что их них значимо влияет на АД у больных ЦП и у клинически здоровых лиц.

Сердечный выброс зависит от ударного объема и ЧСС. Ударный объем, в свою очередь, определяется конечно-диастолическим объемом левого желудочка и фракцией выброса левого желудочка [2].

Таким образом, зная среднее АД, ОПСС, сердечный выброс, ударный объем, конечный диастолический объем и фракцию выброса левого желудочка, мы можем полностью охарактеризовать состояние центральной гемодинамики [2].

Как известно, все сосуды с точки зрения физиологии подразделяют на 5 типов: амортизационные (артерии, которые превращают пульсирующий ток крови в постоянный), резистивные (артериолы, которые определяют ОПСС, регулируя системный и органный кровоток), обменные (капилляры, обеспечивающие обмен веществ между кровью и тканями). емкостные (вены, служащие депо крови) и шунтирующие (артериовенозные шунты) [2].

Тонус артериол может быть косвенно определен на основании анализа ОПСС [2]. Тонус артерий — по величине их податливости. Податливость определяется как отношение увеличения объема емкости к увеличению давления в ней. Применительно к системной гемодинамике это отношение ударного объема к величине пульсового давления — разницы между систолическим и диастолическим АД [42]. Таким образом, зная ОПСС и податливость артерий, можно оценить тонус артериол и артерий соответственно.

Также эхокардиография позволяет определить массу миокарда левого желудочка, гипертрофия которого является фактором риска развития ишемической болезни сердца, и оценить уровень систолического давления в легочной артерии.

Больным натошак выполнялось эхокардиографическое исследование в соответствии с рекомендациями American Society of Echocardiography [30, 87, 105, 139]. В М-режиме из парастернальной позиции (длинная ось: сечение на уровне концов створок митрального клапана) в конце диастолы определялись конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), в конце систолы - конечный систолический размер (КСР) левого желудочка. Индекс массы левого желудочка был рассчитан по формуле [105]: $(0,8 \times 1,04 \times [МЖП + КДР + ЗСЛЖ]^3 - КДР^3) + 0,6) / \text{площадь поверхности тела}$. Площадь поверхности тела определялась по формуле Дюбуа-Дюбуа [54]. Конечно- диастолический и конечно-систолический объемы определяли методом дисков Симпсона. Фракцию выброса левого желудочка определяли как отношение разности между конечно-диастолическим и конечно-систолическим

объемами к конечно-диастолическому объему. Ударный объем определяли по интегралу скорости кровотока через отверстие аорты [87]. Во время определения ударного объема больному в положении лежа автоматическим тонометром (осциллометрический метод) определялось систолическое и диастолическое АД с точностью до 1 мм рт. ст. и ЧСС. Сердечный выброс рассчитывался как произведение ударного объема на ЧСС.

ОПСС определяли по формуле Франка, среднее АД рассчитывали по указанной выше формуле.

Систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) оценивалось по формуле: $\text{ДПП} + 4 \times \text{МСТР}^2$, где ДПП - давление в правом предсердии (оценивалось по состоянию нижней полой вены [139]), а МСТР - максимальная скорость трикуспидального регургитационного потока во время систолы правого желудочка [30]. Среднее давление в легочной артерии определялось по формуле: $0,61 \times \text{СДЛА} + 2$ мм рт. ст. [41].

Диастолическая дисфункция была классифицирована на 3 типа (степени) [77].

При первом типе, нарушение расслабления миокарда приводит к тому, что наибольший поток крови в левый желудочек поступает не пассивно в фазу быстрого (раннего) наполнения, которая следует за систолой желудочков, а активно в систолу предсердий. Эхокардиографически это оценивалось, сравнивая пиковые скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения (пик Е; англ. Early – ранний) и в систолу предсердий (пик А; англ. Atrial – предсердный). Таким образом, отношения Е/А менее 1 расценивалось как наличие диастолической дисфункции 1 типа.

Дальнейшее ухудшение расслабления миокарда приводит к застою крови в левом предсердии, оно увеличивается в размерах, в нем растет давление. Это приводит к увеличению трансмитрального градиента давления в фазу раннего наполнения и росту пика Е: отношение Е/А становится нормальным, но объем предсердий при этом становится больше. Данные изменения (отношение Е/А в

пределах нормы при дилатации левого предсердия) определялись как диастолическая дисфункция 2 типа (псевдонормализация).

Далее прогрессирование диастолической дисфункции приводит к чрезмерному перерастяжению миокарда предсердий, при котором оно уже не может адекватно выполнять свою систолическую функцию: величина пика А значительно уменьшается и отношение Е/А становится выше нормы. Данные изменения (Е/А выше нормы) определялись как диастолической дисфункции 3 типа.

2.5 Ультразвуковое дуплексное сканирование непарных сосудов брюшной полости

Спланхнический кровоток формируется непарными сосудами брюшной полости: чревным стволом (кровоснабжает печень, желудок, селезенку, верхние части двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы), верхней брыжеечной артерией (кровоснабжает нижние части двенадцатиперстной кишки и поджелудочной железы, тощую и подвздошную кишки, большую часть толстой кишки) и нижней брыжеечной артерией (кровоснабжает дистальную часть толстой кишки). При этом вклад последней артерии в спланхнический кровоток невелик, и оценка кровотока по ней затруднена, поэтому в данной работе кровоток по ней не изучался. Чревный ствол практически сразу же делится на несколько ветвей, среди которых особую роль играют собственная печеночная артерия, которая кровоснабжает печень и не участвует в формировании портального кровотока, и селезеночная артерия, кровоснабжающая селезенку.

Кровь от желудка, кишечника, поджелудочной железы и селезенки оттекает по селезеночной, верхней и нижней брыжеечным венам, которые, сливаясь, формируют воротную вену.

Основными параметрами данных сосудов является их внутренний диаметр, зависящий от их тонуса, линейная и минутная скорость кровотока. Последний показатель называют также собственно кровотоком. Линейная скорость

показывает скорость поступательного движения частиц крови за единицу времени, минутная - какой объем крови проходит через сосуд за единицу времени (в данном случае - за минуту). Минутный кровоток по артериям определяется по формуле Франка в отношении регионального кровотока: (минутный кровоток) = $((\text{Среднее АД}) - (\text{давление в вене, по которой кровь оттекает от органа})) / (\text{совокупное сопротивление току крови через орган})$. Поскольку давление в воротной вене определить весьма трудно, как и гидродинамическое сопротивление току крови через орган, минутный кровоток (в мл/мин) обычно определяют путем умножения средней линейной скорости кровотока (в см/сек) на площадь внутреннего поперечного сечения сосуда (в см²) и на 60 (количество секунд в минуте). Последние параметры могут быть определены с помощью дуплексного ультразвукового исследования сосудов.

Ток крови в венах постоянный, в артериях - пульсирующий, что определяется систолической функцией сердца. Во время систолы ток крови по артериям ускоряется, достигая максимума (максимальная линейная скорость кровотока - МаксЛС), и их диаметр возрастает. К концу диастолы линейная скорость кровотока в артериях минимальная (конечная диастолическая скорость), как и их диаметр. Обычными методами оценить изменение диаметра артерий сложно, в отличие от изменения линейной скорости кровотока.

Чем ниже тонус артерии, тем более она расширяется во время систолы, тем менее, в соответствии с законом Бернулли, будет возрастать линейная скорость по ней. Относительная разница между максимальной и конечной диастолической скоростью - индекс резистентности (ИР) сосуда. Чем он больше, тем больше разница в линейной скорости кровотока, тем менее податлив сосуд, тем больше его тонус. Таким образом, ИР позволяет косвенно оценить тонус конкретного сосуда.

Минутный кровоток по артерии, в соответствии с формулой Франка, определяется градиентом давления между артерией и веной и гидродинамическим сопротивлением артериол органа. Так как при ЦП градиент давления меняется

незначительно, то минутный кровоток по артерии можно использовать для косвенной оценки тонуса артериол органа.

В результате, кровоток по артериям характеризуется следующими параметрами: максимальная, конечная диастолическая и средняя линейная скорость (СрЛС), минутный кровоток, ИР, диаметр сосуда.

Кровоток по венам, по которым ток крови постоянный, характеризуется следующими показателями: СрЛС, минутный кровоток, диаметр сосуда.

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. Исследование проводил опытный сертифицированный специалист (заведующая отделением ультразвуковой диагностики к.м.н. М.А. Татаркина) в соответствии с принятой методикой [13-14]. Селезеночную вену исследовали в области ворот селезенки. Для вен определялись: внутренний диаметр и МаксЛС. Далее рассчитывалась средняя линейная скорость кровотока ($\text{МаксЛС} \times 0,57$ [108]) и минутный кровоток ($\text{СрЛС} \times \text{площадь сечения сосуда} \times 60$). Площадь сечения сосуда определялась по формуле площади круга ($\pi \times (\text{диаметр})^2 / 4$). Для артерий определялись: внутренний диаметр, максимальная и конечная диастолическая линейные скорости. Далее рассчитывался индекс $\text{ИР} = (\text{МаксЛС} - \text{конечная диастолическая скорость}) / \text{МаксЛС}$. Ввиду плохой воспроизводимости доплеровского эхоспектра с артерий у больных ЦП, усредненная по времени средняя линейная скорость кровотока (СрЛС) рассчитывалась не интегрированием спектра, а по формуле $\text{СрЛС} = (\text{МаксЛС} + 2 \times (\text{конечная диастолическая скорость})) / 3 \times 0,62$ [27]. Минутный кровоток в артериях определялся по тем же формулам, что и в венах. Все линейные скорости определялись с поправкой на угол сканирования.

2.6 Статистическая обработка данных

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. Значимые различия выделялись в таблицах полужирным и курсивом.

Глава 3 Результаты

3.1 Характеристика включенных в исследование лиц

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).

Результаты водородного дыхательного теста с лактулозой (концентрация водорода в выдыхаемом воздухе в ppm за вычетом базального уровня) у больных ЦП с ИБР, без ИБР и клинически здоровых лиц представлены на Рисунке 11.

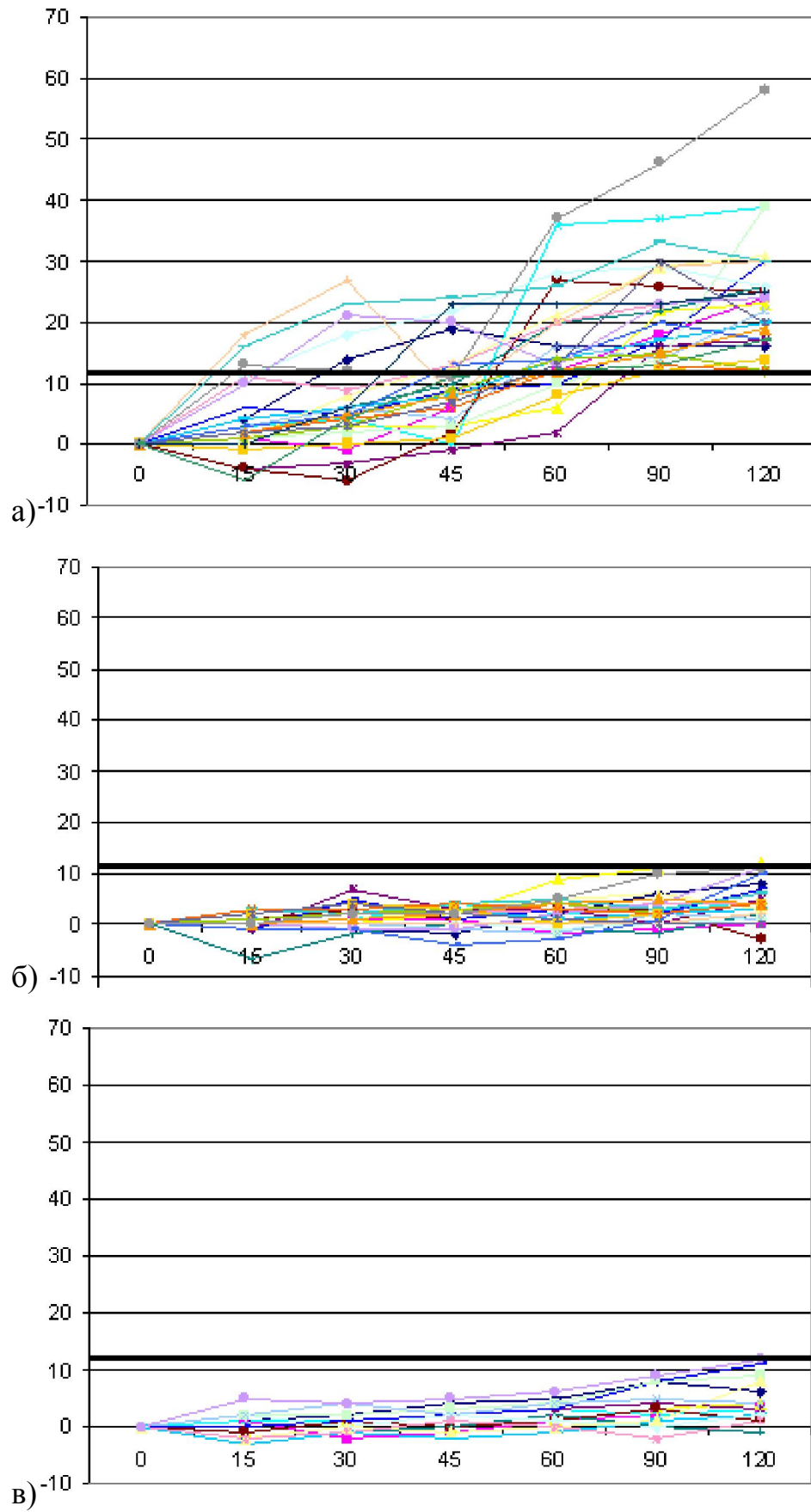


Рисунок 11. Результаты водородного дыхательного теста с лактулозой у больных ЦП с ИБР (а), ЦП без ИБР (б) и клинически здоровых лиц (в)

Частота выявления ИБР в зависимости от этиологии ЦП представлена в Таблице 4. Только для ЦП в исходе аутоиммунного гепатита было выявлено статистически значимое различие в частоте распространения ИБР по сравнению с больными ЦП другой этиологии.

Таблица 4. Частота выявления ИБР в зависимости от этиологии ЦП

Этиология ЦП	ИБР+	ИБР-	p
Алкоголь	9 (50%)	9 (50%)	1.000
Аутоиммунный гепатит	2 (18%)	9(82%)	0.016
Гепатотропные вирусы	11(65%)	6(35%)	0.242
Криптогенный	4(100%)	0 (0%)	0.111
ИТОГО	26 (52%)	24 (48%)	

ЦП у больных с ИБР чаще всего был связан с инфицированием гепатотропными вирусами (42%). Вторая по частоте причина данного заболевания - потребление алкоголя (35%), третье - аутоиммунное поражение печени (8%). В 15% случаев этиологию ЦП установить не удалось (Рисунок 12). У больных без ИБР самыми частыми причинами развития ЦП являлись аутоиммунные болезни печени и потребление алкоголя (по 37,5%). Гепатотропные вирусы вызвали ЦП у 25% больных без ИБР (Рисунок 13). Несмотря на более высокую долю ЦП этой этиологии среди больных ЦП с ИБР разница оказалась незначима ($p=0,242$). Большая доля больных аутоиммунным гепатитом, который является достаточно редким заболеванием, среди исследованных больных объясняется спецификой Клиники как одного из ведущих медицинских учреждений России, занимающегося диагностикой и лечением данного заболевания.

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

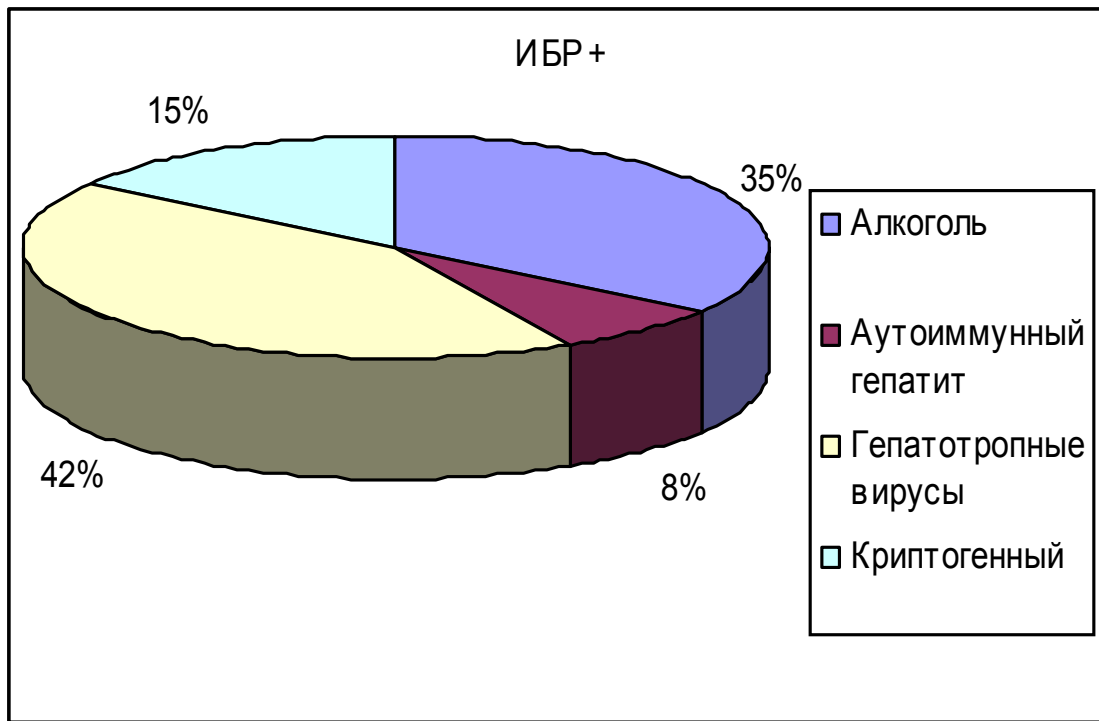


Рисунок 12. Этиология цирроза печени у больных с ИБР

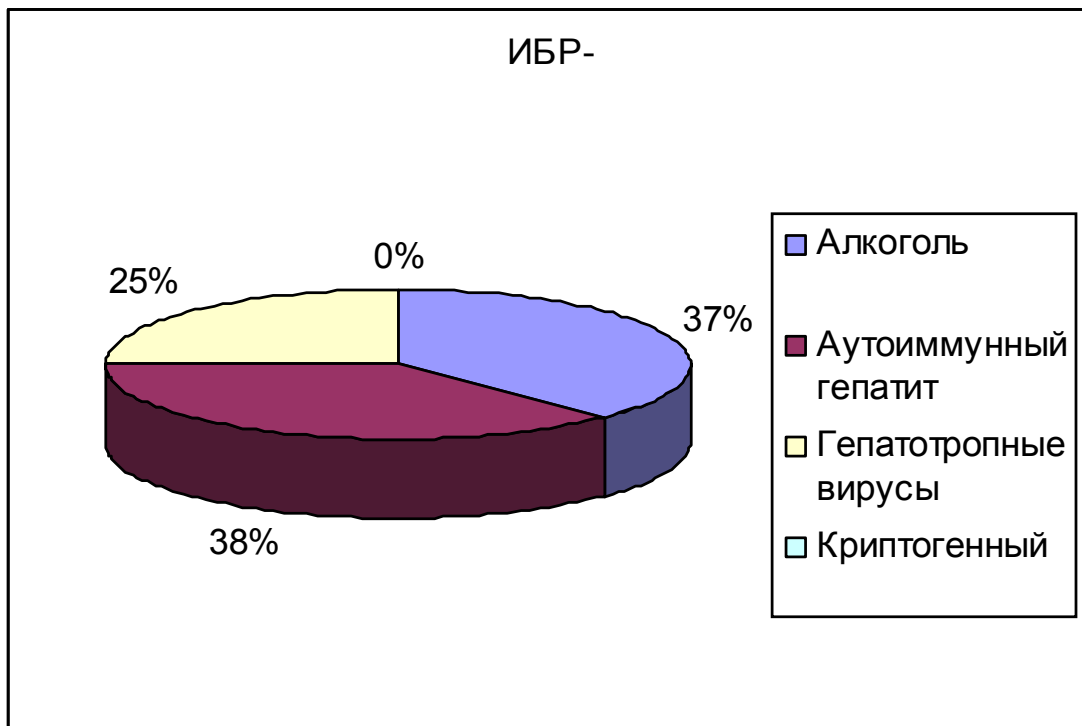


Рисунок 13. Этиология цирроза печени у больных без ИБР

Подробная характеристика больных, включенных в Исследование, представлена в Таблице 5.

Таблица 5. 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-аспартат	4/22	4/20	1,000
Диуретики	14/12	9/15	0,272
Урсодезоксихолевая кислота	4/22	6/18	0,490
Глюкокортикостероиды	2/24	6/18	0,132
Противовирусные препараты	8/18	4/20	0,327

3.2 ИБР и системное воспаление при циррозе печени

Системная воспалительная реакция (СРБ более 10 мг/л [67]) 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 с ИБР, и не у одного больного без ИБР ($p=0,474$) (Рисунок 14).

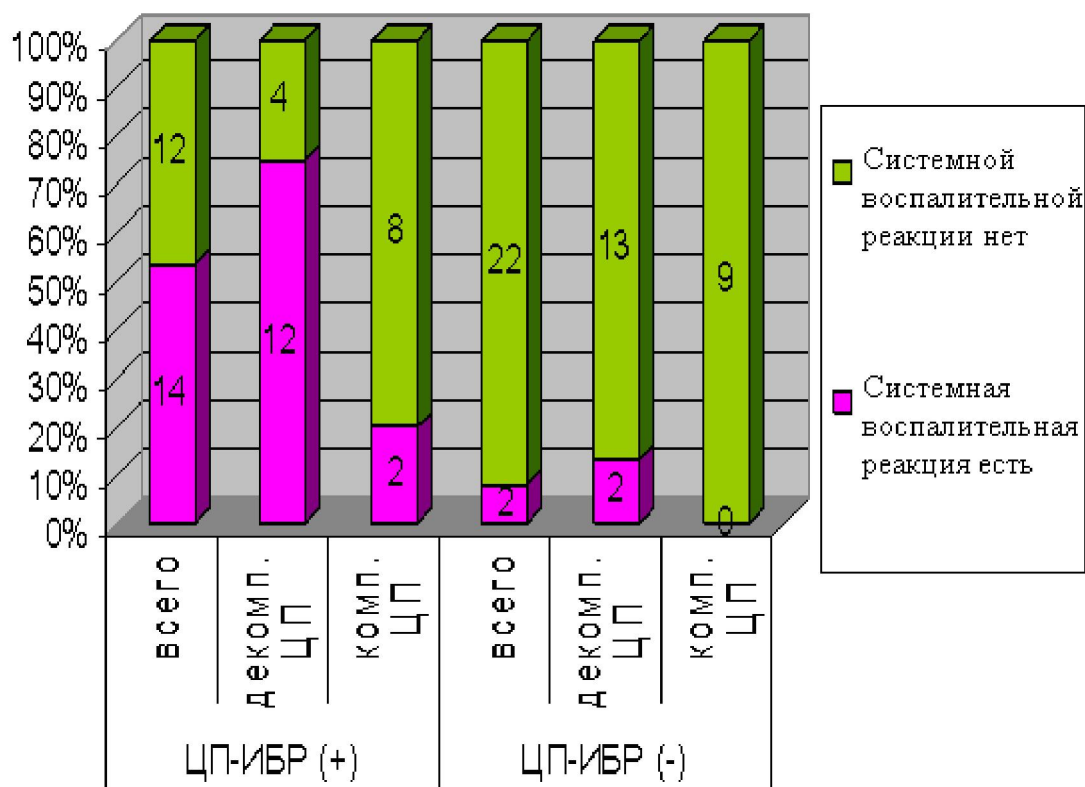


Рисунок 14. Частота системной воспалительной реакции у больных ЦП в зависимости от наличия ИБР и степени компенсации ЦП

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 (Рисунок 15).

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

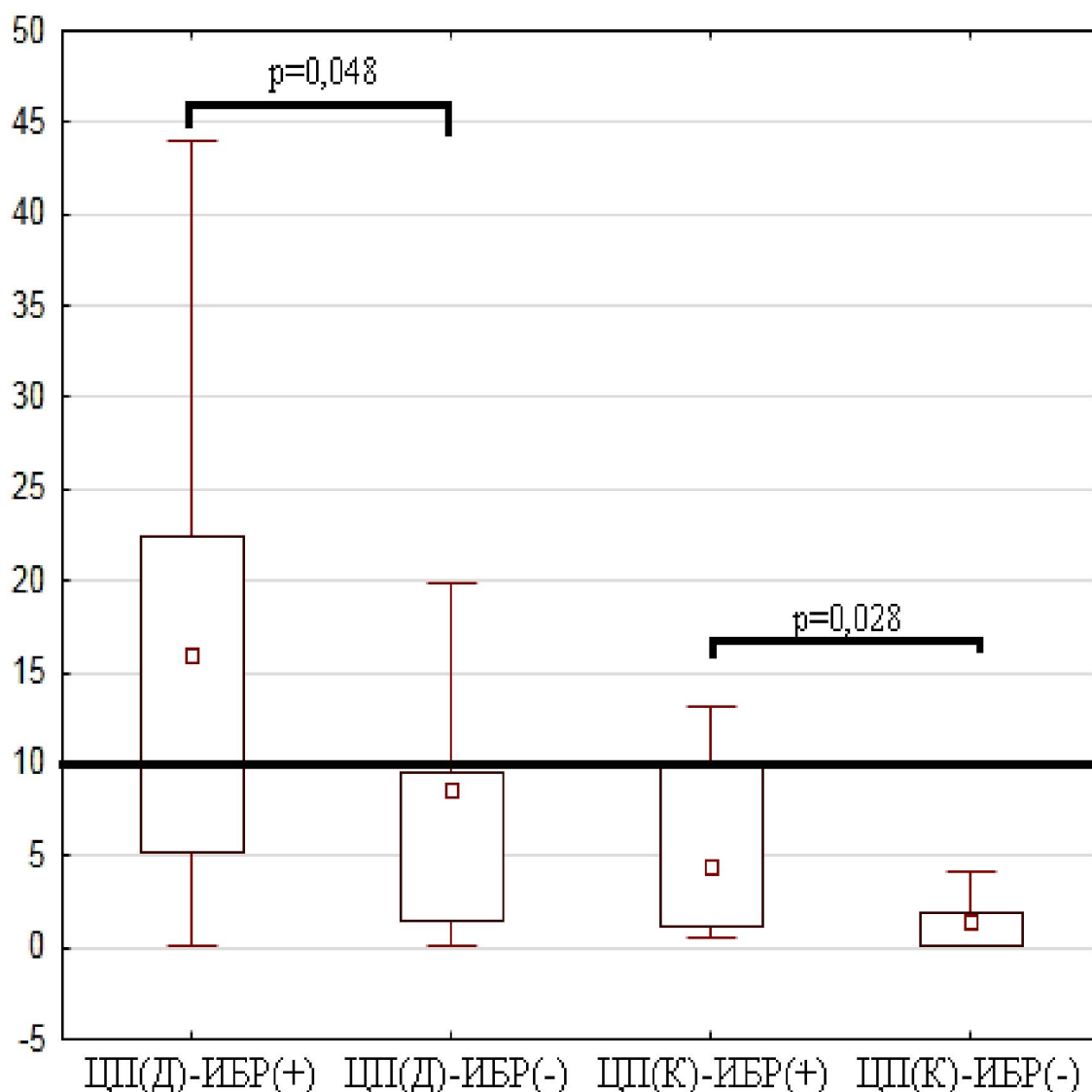


Рисунок 15. Концентрация СРБ (мг/л) у больных ЦП в зависимости от степени компенсации и наличия ИБР. Точка - медиана, прямоугольник - интерквартильный размах, конечные планки - размах без выбросов

3.3 ИБР и нарушения системной гемодинамики при циррозе печени

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 (-)) представлено в Таблице 6.

Среднее давление в легочной артерии и индекс массы левого желудочка были значимо выше, чем в группе контроля, только в группе ЦП-ИБР (+), при этом

разница между группами ЦП-ИБР (+) и ЦП-ИБР (-), а также между ЦП-ИБР (-) и контрольной группой была статистически не значима.

Таблица 6. 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	p, ЦП-ИБР (+) vs. ЦП-ИБР (-)	p, Н vs. ЦП-ИБР (+)	p, 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.

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.

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 (Рисунок 16) 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.

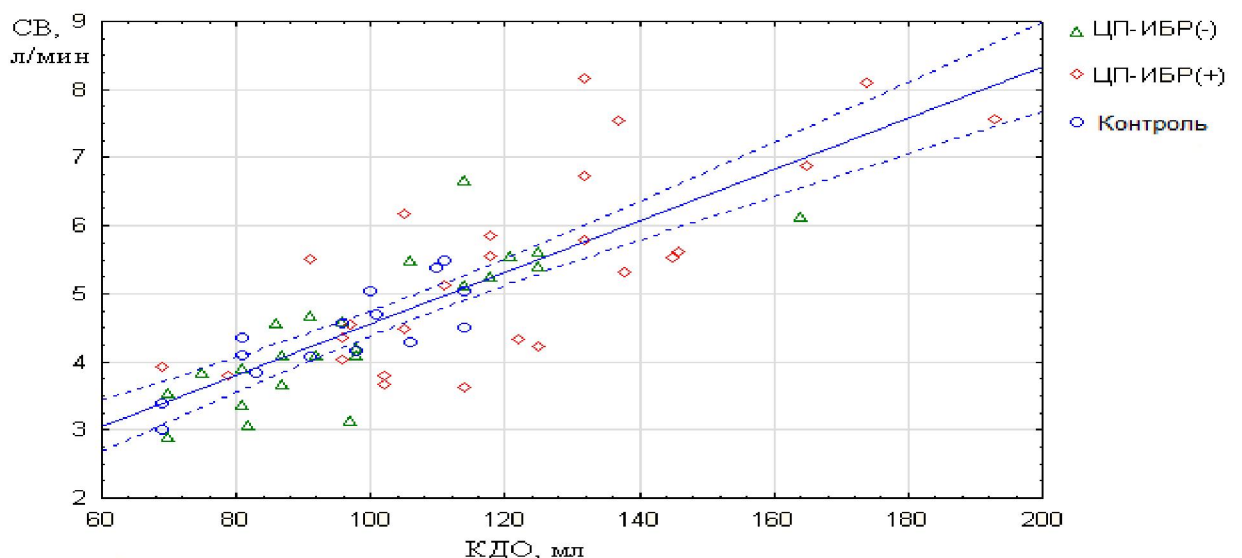


Рисунок 16. Диаграмма зависимости сердечного выброса (л/мин) от конечно-диастолического объема (мл) у больных ЦП без ИБР (группа ЦП-ИБР (-)), больных ЦП с ИБР (группа ЦП-ИБР (+)) и клинически здоровых лиц (Контроль)

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 (подгруппа ЦП(К)-ИБР (+)) и без ИБР (подгруппа ЦП(К)-ИБР (-)) значимым было только различие в податливости артерий и пульсового АД (Таблица 7).

Таблица 7. Сравнение основных гемодинамических показателей между больными компенсированным ЦП с ИБР (подгруппа ЦП(К)-ИБР (+)) и без ИБР (подгруппа ЦП(К)-ИБР (-))

Показатель	Единица измерения	ЦП(К)-ИБР (+) (n=10)	ЦП(К)-ИБР (-) (n=9)	p
СрДЛА	мм.рт.ст.	17.3[14.2-17.9]	17.9[13.6-20.3]	0,780
КДО	мл	99.5[96.0-105.0]	97.0[86.0-114.0]	0,661
КСО	мл	40.5[33.0-43.0]	37.0[36.0-42.0]	0,447
ФВ	%	60.8[57.8-63.0]	60.4[60.0-61.9]	0,968
ИМЛЖ	г/м ²	85.5[75.1-113.7]	88.4[68.9-94.5]	0,842
ЧСС	удар в мин.	70.5[61.0-79.0]	71.0[69.0-78.0]	0,842
УО	мл	58.5[56.0-63.0]	60.0[55.0-71.0]	0,719
СВ	л/мин	4.19[3.78-4.54]	4.56[3.12-5.11]	0,905
САД	мм.рт.ст.	112[98-116]	123[116-133]	0,079
ДАД	мм.рт.ст.	69[67-77]	70[59-79]	0,719
СрД	мм.рт.ст.	84[78-90]	88[73-97]	0,604
ПД	мм.рт.ст.	39[34-45]	53[48-58]	0,010
ОПСС	дин.× с/см ⁻⁵	1633[1357-1723]	1917[1436-1969]	0,400
Податливость	мл/мм.рт.ст.	1.49[1.29-1.85]	1.12[1.01-1.19]	0,006

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.

У больных декомпенсированным ЦП с ИБР (подгруппа ЦП(Д)-ИБР (+)) по сравнению с больными декомпенсированным ЦП без ИБР (подгруппа ЦП(Д)-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, пульсового АД выявлено не было (Таблица 8).

Таблица 8. Сравнение основных гемодинамических показателей между больными декомпенсированным ЦП с ИБР (подгруппа ЦП(Д)-ИБР (+)) и без ИБР (подгруппа ЦП(Д)-ИБР (-))

Показатель	Единица измерения	ЦП(Д)-ИБР (+) (n=16)	ЦП(Д)-ИБР (-) (n=15)	p
СрДЛА	мм.рт.ст.	21,8[17,6-26,4]	17,9[13,0-23,4]	0,086
КДО	мл	132,0[118,0-145,5]	96,0[81,0-121,0]	0,002
КСО	мл	50,5[40,0-61,5]	40,0[31,0-43,0]	0,008
ФВ	%	61,8[59,0-64,4]	62,0[59,3-64,3]	0,953
ИМЛЖ	г/м ²	94,5[80,4-120,0]	86,5[69,8-98,1]	0,232
ЧСС	удар в мин.	73,5[66,5-84,0]	74,0[66,0-84,0]	0,830
УО	мл	80,0[72,5-89,0]	60,0[48,0-75,0]	0,005
СВ	л/мин	5,82[5,32-7,21]	4,20[3,83-5,55]	0,002
САД	мм.рт.ст.	111[104-120]	124[106-142]	0,041
ДАД	мм.рт.ст.	69[66-74]	76[71-82]	0,017
СрД	мм.рт.ст.	83[78-89]	91[84-101]	0,012
ПД	мм.рт.ст.	43[38-47]	44[36-61]	0,446
ОПСС	дин.× с/см ⁻⁵	1073[947-1312]	1630[1403-1917]	<0,001
Податливость	мл/мм.рт.ст.	1,94[1,65-2,34]	1,33[1,14-1,46]	0,001

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.

При декомпенсации ЦП у больных без ИБР значимых различий в гемодинамических показателях не выявлено (Таблица 9).

Таблица 9. Основные гемодинамические показатели у больных без ИБР в зависимости от степени компенсации ЦП

Показатель	Единица измерения	ЦП(Д)-ИБР (-) (n=15)	ЦП(К)-ИБР (-) (n=9)	p
СрДЛА	мм.рт.ст.	17,9[13,0-23,4]	17.9[13.6-20.3]	0,726
КДО	мл	96,0[81,0-121,0]	97.0[86.0-114.0]	0,861
КСО	мл	40,0[31,0-43,0]	37.0[36.0-42.0]	0,953
ФВ	%	62,0[59,3-64,3]	60.4[60.0-61.9]	0,599
ИМЛЖ	г/м ²	86,5[69,8-98,1]	88.4[68.9-94.5]	0,844
ЧСС	удар в мин.	74,0[66,0-84,0]	71.0[69.0-78.0]	0,482
УО	мл	60,0[48,0-75,0]	60.0[55.0-71.0]	0,640
СВ	л/мин	4,20[3,83-5,55]	4.56[3.12-5.11]	0,411
САД	мм.рт.ст.	124[106-142]	123[116-133]	0,907
ДАД	мм.рт.ст.	76[71-82]	70[59-79]	0,174
СрД	мм.рт.ст.	91[84-101]	88[73-97]	0,318
ПД	мм.рт.ст.	44[36-61]	53[48-58]	0,446
ОПСС	дин.× с/см ⁻⁵	1630[1403-1917]	1917[1436-1969]	0,596
Податливость	мл/мм.рт.ст.	1,33[1,14-1,46]	1.12[1.01-1.19]	0,084

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.

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 выявлено (Таблица 10).

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

Таблица 10. Основные гемодинамические показатели у больных с ИБР в зависимости от степени компенсации ЦП

Показатель	Единица измерения	ЦП(Д)-ИБР (+) (n=16)	ЦП(К)-ИБР (+) (n=10)	p
СрДЛА	мм.рт.ст.	21,8[17,6-26,4]	17.3[14.2-17.9]	0,007
КДО	мл	132,0[118,0-145,5]	99.5[96.0-105.0]	0,001
КСО	мл	50,5[40,0-61,5]	40.5[33.0-43.0]	0,036
ФВ	%	61,8[59,0-64,4]	60.8[57.8-63.0]	0,286
ИМЛЖ	г/м ²	94,5[80,4-120,0]	85.5[75.1-113.7]	0,262
ЧСС	удар в мин.	73,5[66,5-84,0]	70.5[61.0-79.0]	0,484
УО	мл	80,0[72,5-89,0]	58.5[56.0-63.0]	0,001
СВ	л/мин	5,82[5,32-7,21]	4.19[3.78-4.54]	0,002
САД	мм.рт.ст.	111[104-120]	112[98-116]	0,897
ДАД	мм.рт.ст.	69[66-74]	69[67-77]	0,698
СрД	мм.рт.ст.	83[78-89]	84[78-90]	0,856
ПД	мм.рт.ст.	43[38-47]	39[34-45]	0,484
ОПСС	дин.× с/см ⁻⁵	1073[947-1312]	1633[1357-1723]	<0,001
Податливость	мл/мм.рт.ст.	1,94[1,65-2,34]	1.49[1.29-1.85]	0,041

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.

Наглядное сравнение основных гемодинамических показателей между исследуемыми подгруппами и группой контроля представлено на Рисунках 17- 21 (точка - медиана, прямоугольник - интерквартильный размах, конечные планки - размах без выбросов).

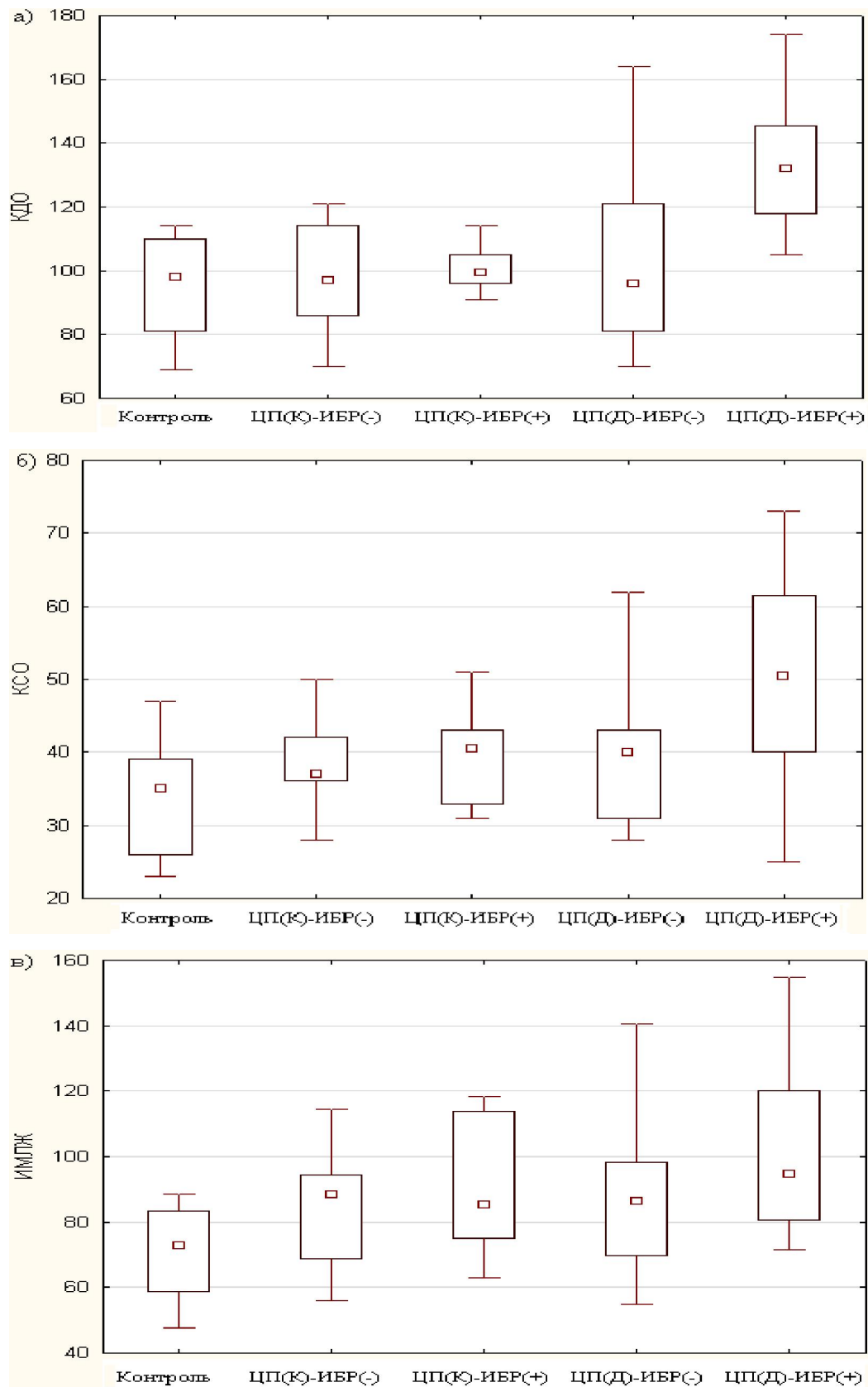


Рисунок 17. Основные структурные показатели сердца у больных в зависимости от наличия ИБР и степени компенсации ЦП и клинически здоровых лиц. а) конечно-диастолический объем, мл; б) конечно-систолический объем, мл; в) индекс массы левого желудочка, г/м²

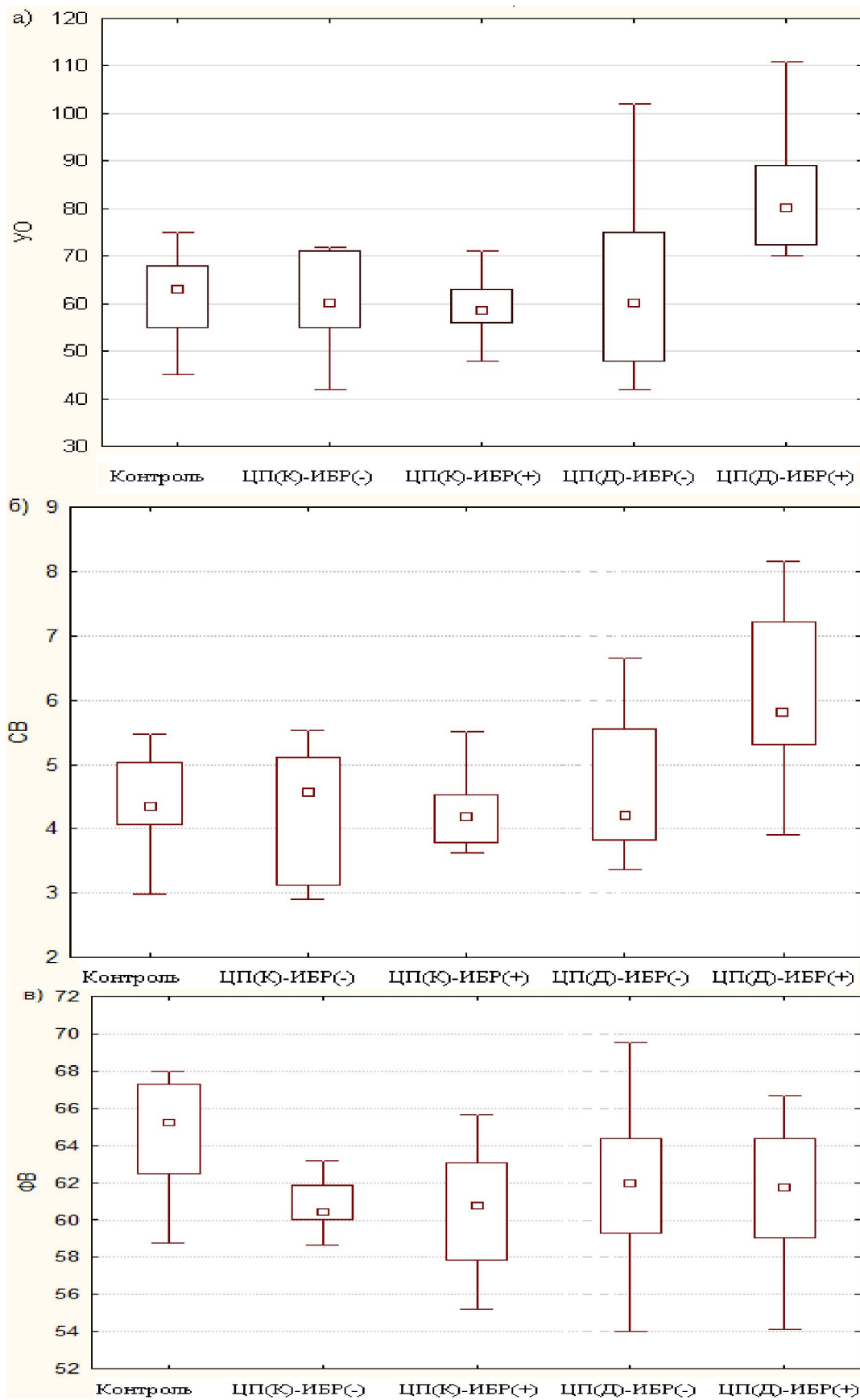


Рисунок 18. Основные показатели систолической функции у больных в зависимости от наличия ИБР и степени компенсации ЦП и клинически здоровых лиц. а) ударный объем, мл; б) сердечный выброс, л/мин; в) фракция выброса, %

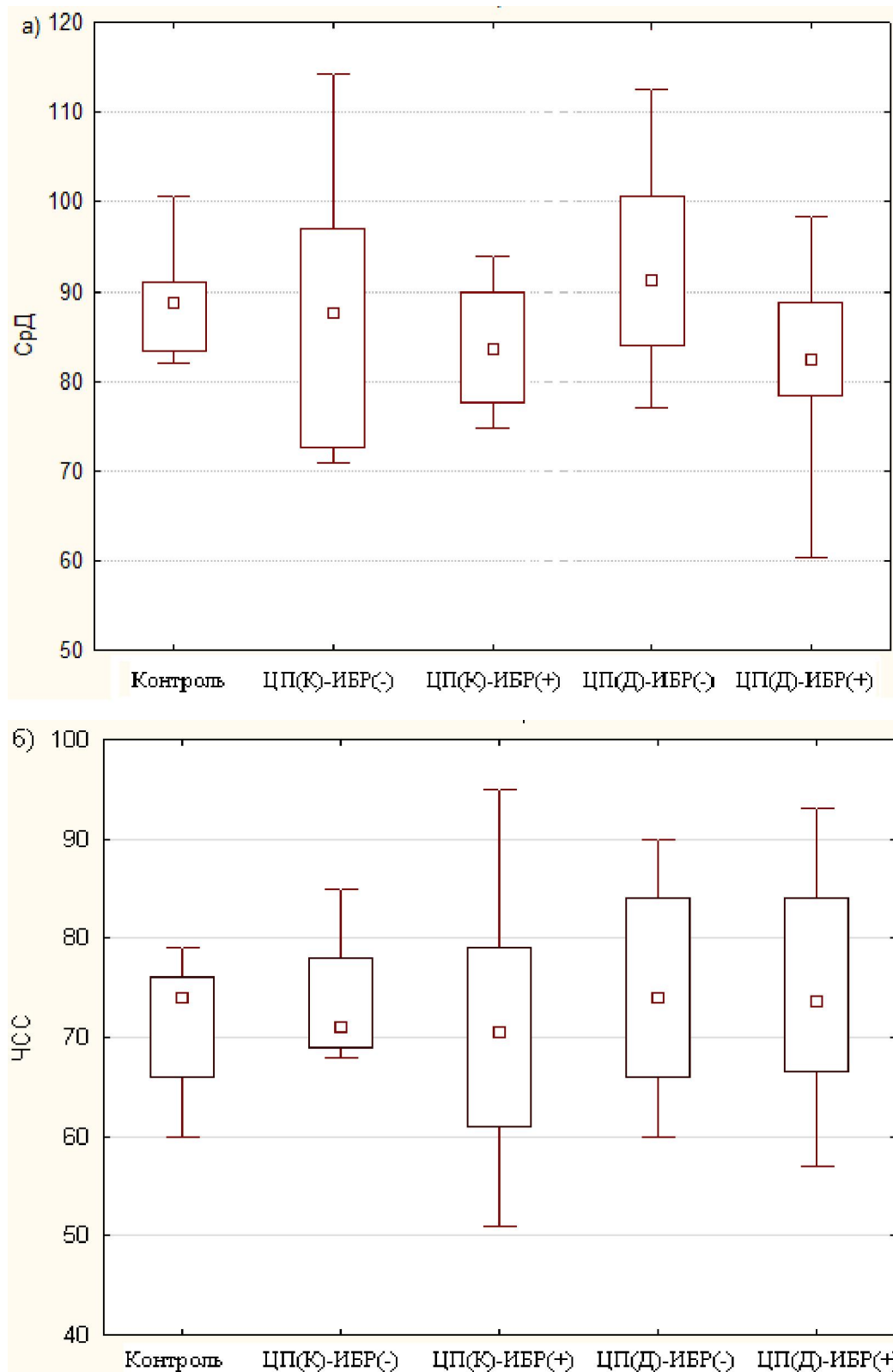


Рисунок 19. Основные гемодинамические показатели у больных в зависимости от наличия ИБР и степени компенсации ЦП и клинически здоровых лиц. а) среднее АД, мм рт.ст.; б) ЧСС, уд. в мин.

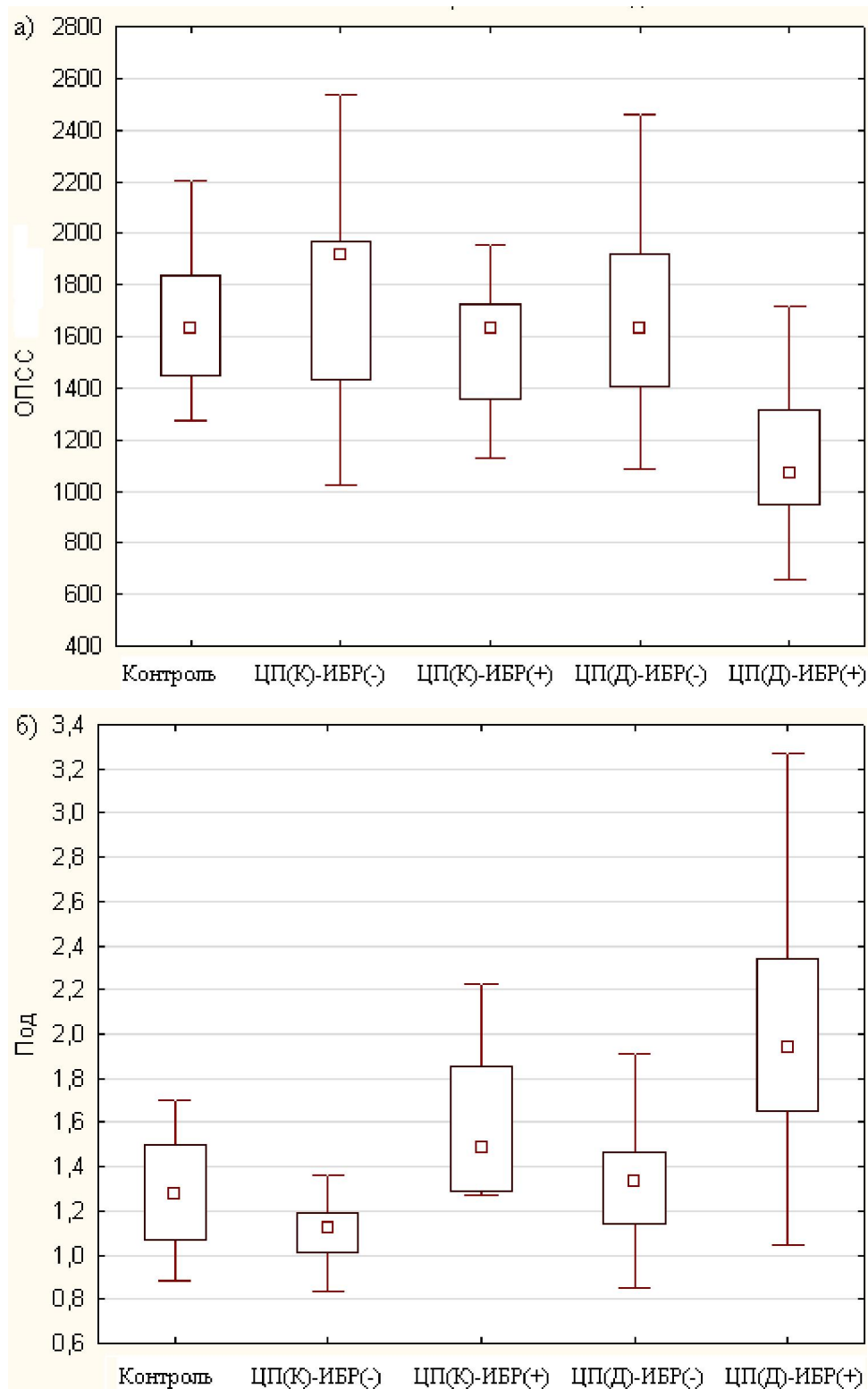


Рисунок 20. Сосудистый тонус у больных в зависимости от наличия ИБР и степени компенсации ЦП и клинически здоровых лиц. а) тонус артериол - ОПСС, $\text{дин.} \times \text{с/см}^{-5}$; б) тонус крупных артерий - податливость крупных сосудов, мл/мм.

рт. ст

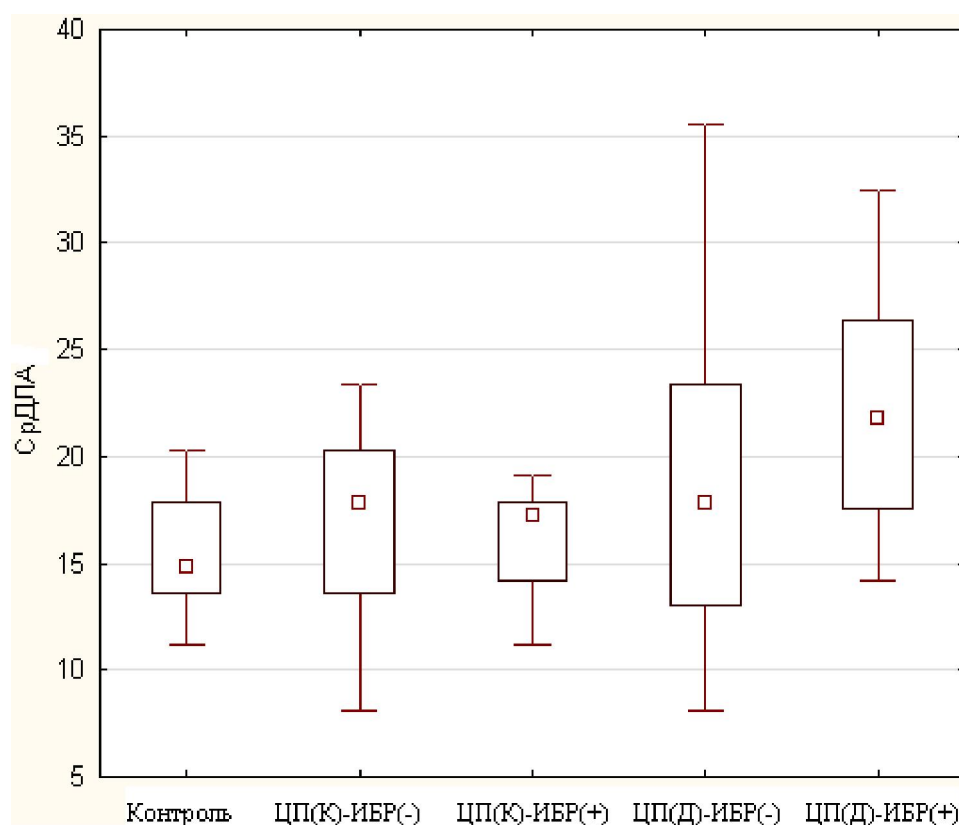


Рисунок 21. Среднее давление в легочной артерии у больных в зависимости от наличия ИБР и степени компенсации ЦП и клинически здоровых лиц

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 свидетельствовало 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 (Рисунок 22).

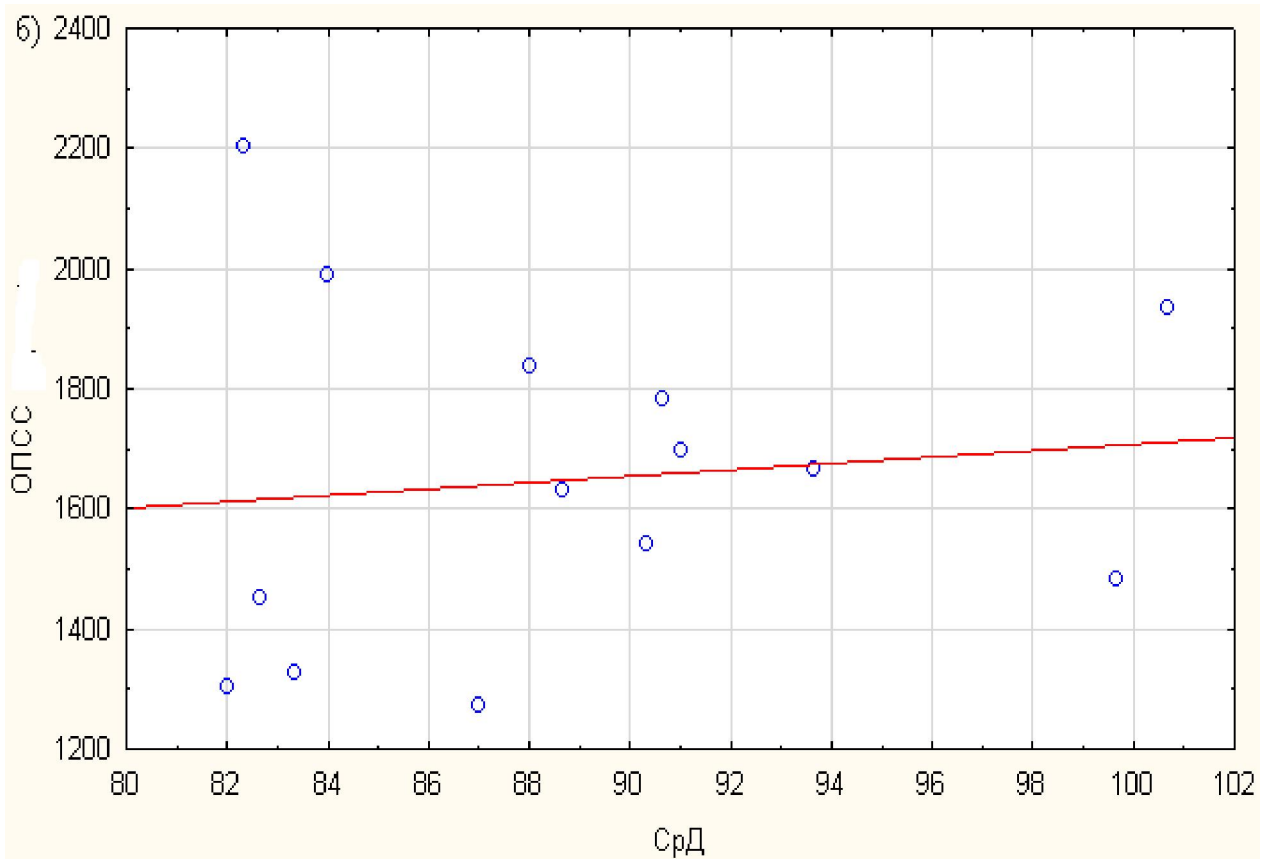
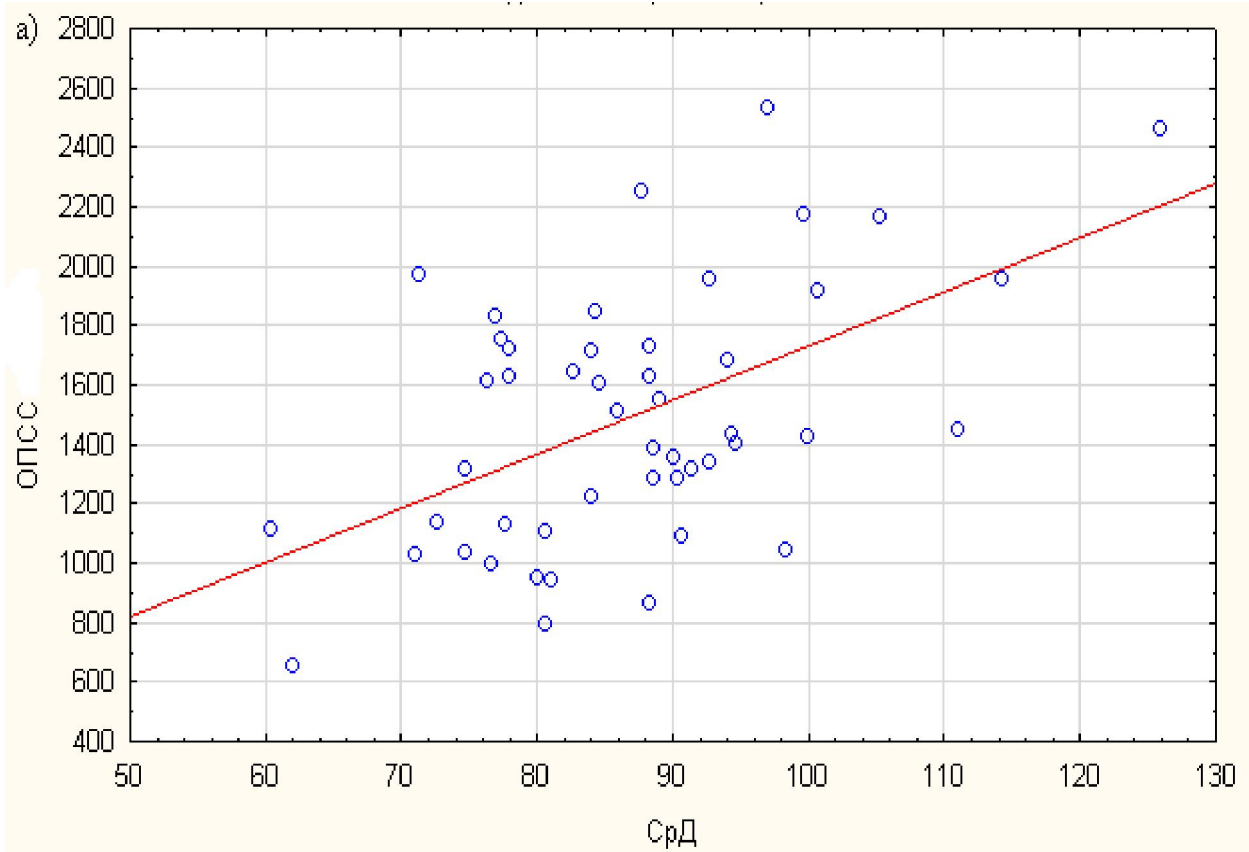


Рисунок 22. Диаграмма рассеяния среднего АД и ОПСС у больных ЦП (а) и клинически здоровых лиц (б)

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×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 [160]) и легочной гипертензией (среднее давление в легочной артерии в покое более 25 мм рт.ст [177]) Все названные выше гемодинамические нарушения значимо чаще встречались при сочетании ЦП с ИБР (группа ЦП-ИБР (+)), особенно при сочетании декомпенсированного ЦП и ИБР (подгруппа ЦП(Д)-ИБР (+)). При ЦП без ИБР (группа ЦП-ИБР (-)), вне зависимости от степени компенсации ЦП (подгруппы ЦП(К)-ИБР (-) и ЦП(Д)-ИБР (-)), а также у больных компенсированным ЦП с ИБР (подгруппа ЦП(К)-ИБР (+)) данные нарушения встречались не значимо чаще, чем в группе контроля (Таблица 11).

Таблица 11. 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
	р	0,042		0,012		1,000	
Артериальная вазодилатация	Есть	10	2	10	1	0	1
	Нет	16	22	6	14	10	8
	р	0,020		0,002		0,474	
Гипертрофия левого желудочка	Есть	9	4	6	2	3	2
	Нет	17	20	10	13	7	7
	р	0,203		0,220		1,000	
Легочная гипертензия	Есть	7	3	6	3	1	0
	Нет	19	21	10	12	9	9
	р	0,294		0,433		1,000	

3.4 Системное воспаление и нарушения системной гемодинамики

У больных ЦП была выявлена значимая 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 объемами ($r=0,354$; $p=0,012$), 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 АД ($r=-0,227$; $p=0,113$) с другой стороны были слабыми и незначимыми.

У больных с артериальной гипотензией, гипердинамическим кровообращением, артериальной вазодилатацией и гипертрофией левого желудочка концентрация СРБ в плазме крови была значимо выше, чем у больных ЦП без данных гемодинамических нарушений. При этом не было выявлено значимой разницы между больными ЦП с легочной гипертензией и без нее (Рисунок 23).

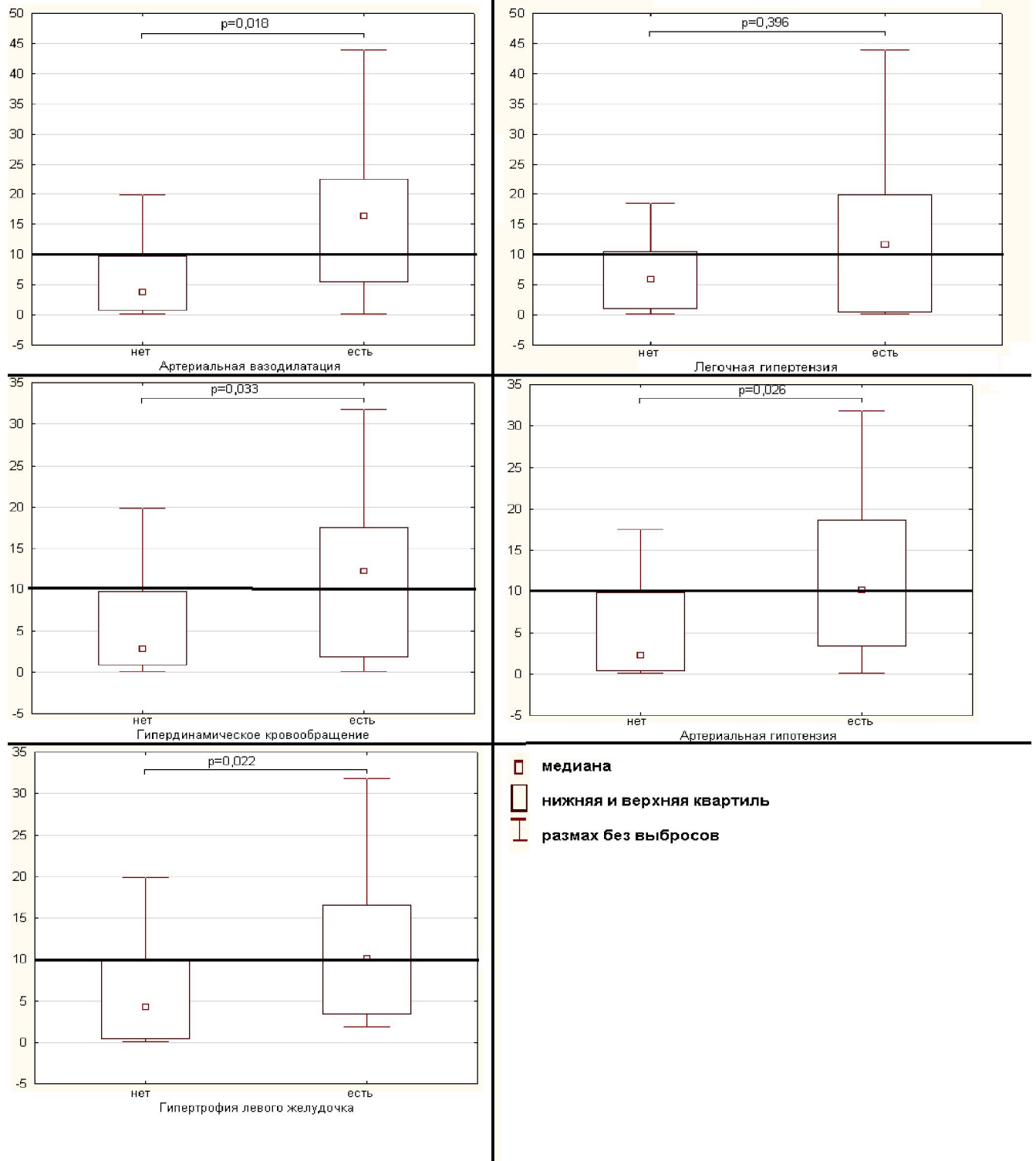


Рисунок 23. Концентрация СРБ (мг/л) в плазме крови больных ЦП в зависимости от наличия или отсутствия различных вариантов гемодинамических нарушений

3.5 ИБР и нарушение спланхического кровообращения при циррозе печени

У больных ЦП, как и по данным предыдущих исследователей [178], диаметр воротной вены был больше, а линейная скорость кровотока по ней меньше, чем у клинически 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. Как и было описано ранее, 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 группы здоровых лиц. Диаметр и кровоток по собственной печеночной артерии у больных ЦП статистически не отличались от показателей клинически здоровых лиц, а вот ИР был достоверно выше (Таблица 12).

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 (Таблица 13).

Таблица 12. Основные показатели спланхнического кровотока у больных ЦП и клинически здоровых лиц

Сосуд	Показатель	Больные ЦП (n=50)	Клинически здоровые лица (n=15)	p
Воротная вена	Диаметр, мм	<i>13,3[12,0-14,6]</i>	<i>11,0[11,0-12,0]</i>	<0,001
	МаксЛС, м/с	<i>15,5[13,3-19,0]</i>	<i>22,0[21,1-24,0]</i>	<0,001
	СрЛС, м/с	<i>8,8[7,6-10,8]</i>	<i>12,5[12,0-13,7]</i>	<0,001
	Кровоток, мл/мин	644[513-1168]	780[685-870]	0,391
Селезеночная вена	Диаметр, мм	<i>11,0[10,0-13,0]</i>	<i>7,0[6,0-9,0]</i>	<0,001
	МаксЛС, м/с	18,8[14,9-21,9]	17,8[16,9-20,8]	0,660
	СрЛС, м/с	10,7[8,5-12,5]	10,1[9,6-11,9]	0,635
	Кровоток, мл/мин	<i>577[3385-858]</i>	<i>278[189-385]</i>	<0,001
Верхняя брыжеечная артерия	Диаметр, мм	<i>6,0[5,5-6,8]</i>	<i>5,8[5,0-6,3]</i>	0,049
	МаксЛС, м/с	129[92-154]	133[110-146]	0,694
	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	<i>606[456-795]</i>	<i>454[393-565]</i>	0,039
Чревный ствол	Диаметр, мм	<i>6,6[6,0-7,5]</i>	<i>6,1[5,5-6,3]</i>	0,005
	МаксЛС, м/с	127[104-166]	114[105-141]	0,279
	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	<i>909[569-1087]</i>	<i>631[413-667]</i>	0,018
Селезеночная артерий	Диаметр, мм	6,0[5,0-7,0]	5,0[4,5-5,7]	0,080
	МаксЛС, м/с	<i>82,0[60,2-104,7]</i>	<i>73,5[45,5-79,6]</i>	0,008
	СрЛС, м/с	<i>26,8[18,7-37,2]</i>	<i>22,0[16,0-26,2]</i>	0,025
	ИР	0,70[0,67-0,74]	0,64[0,61-0,77]	0,342
	Кровоток, мл/мин	<i>374[255-747]</i>	<i>244[182-308]</i>	0,009
Собственная печеночная артерия	Диаметр, мм	3,0[3,0-4,0]	3,5[3,4-3,6]	0,185
	МаксЛС, м/с	51,9[41,3-67,5]	63,5[33,9-70,0]	0,892
	СрЛС, м/с	16,5[13,2-21,1]	20,7[11,2-22,9]	0,707
	ИР	<i>0,75[0,73-0,80]</i>	<i>0,70[0,69-0,71]</i>	<0,001
	Кровоток, мл/мин	84[75-110]	88[65-152]	0,879

Таблица 13. Основные показатели спланхнического 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
	МаксЛС, м/с	19,0[13,3-27,8]	14,4[12,4-16,4]	22,0[21,1-24,0]	0,015	0,023	<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
	МаксЛС, м/с	19,4[12,9-23,0]	18,4[15,3-19,5]	17,8[16,9-20,8]	0,937	0,837	0,598
	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
	МаксЛС, м/с	125[86-141]	150[106-175]	133[110-146]	0,075	0,640	0,212
	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
	МаксЛС, м/с	132[107-185]	127[104-151]	114[105-141]	0,546	0,212	0,502
	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
	МаксЛС, м/с	76,2[54,0-100]	85,6[66,5-110,0]	73,5[45,5-79,6]	0,330	0,059	0,004
	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
Собст- венная печеноч- ная 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
	МаксЛС, м/с	57,7[44,5-68,3]	50,2[37,6-58,7]	63,5[33,9-70,0]	0,044	0,449	0,618
	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

Выявленные изменения кровотока по селезеночной вене и селезеночной артерии не зависели от наличия ИБР (Таблица 13).

Диаметр чревного ствола и минутный кровоток по нему значимо отличался от показателей клинически здоровых лиц только у больных ЦП с ИБР (Рисунок

24). 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.

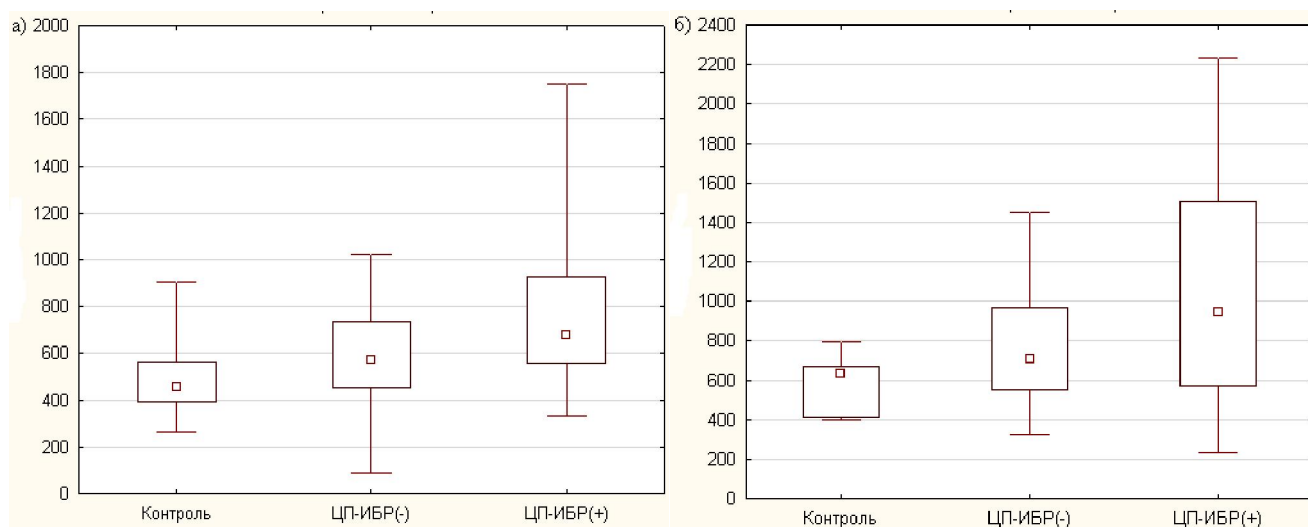


Рисунок 24. Кровоток (мл/мин) по верхней брыжеечной артерии (а) и чревному стволу (б) у клинически здоровых лиц, больных ЦП без ИБР и ЦП с ИБР. Точка - медиана, прямоугольник - интерквартильный размах, конечные планки - размах без выбросов

Увеличение ИР собственной печеночной артерии при ЦП наблюдалось как у больных с ИБР, так и без ИБР, однако только у больных ЦП с ИБР наблюдалось увеличение линейной скорости и минутного кровотока по данному сосуду. 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).

У больных ЦП с ИБР линейная и минутная скорости кровотока по собственной печеночной артерии были выше, чем у больных без ЦП без ИБР.

У клинически здоровых лиц большая часть спланхического кровотока приходилось на желудок и кишечник, около четверти - на селезенку и меньше всего на печень (Рисунок 25). При ЦП без ИБР доля селезеночного кровотока возрастала, доля кровотока через желудок, кишечник и печень снижалась, причем доля печеночного артериального кровотока уменьшалась почти в 2 раза (Рисунок 26). У больных ЦП с ИБР доля печеночного артериального кровотока практически не изменялась, но происходил возврат значений долей кровотока через селезенку, желудок и кишечник к показателям, характерным для клинически здоровых лиц (Рисунок 27).

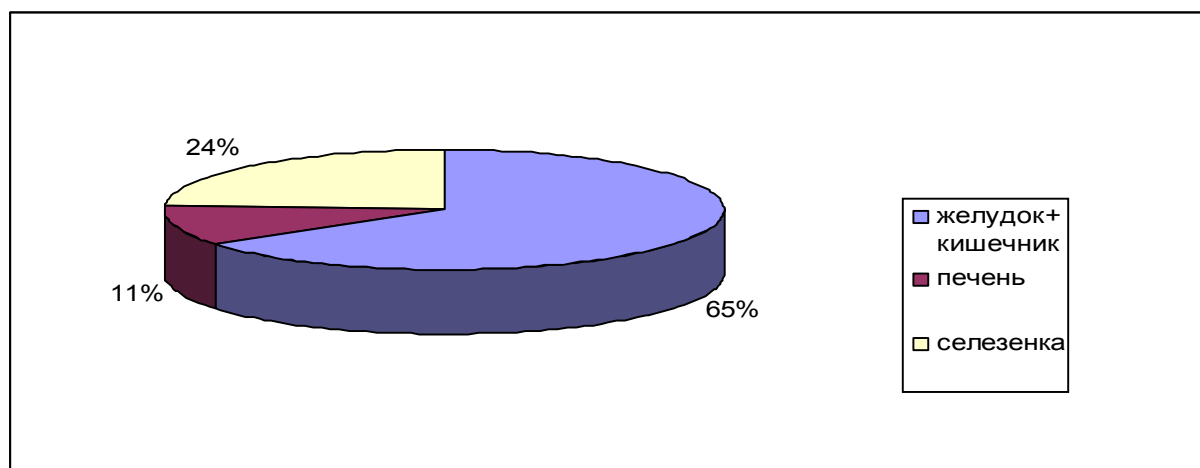


Рисунок 25. Распределение спланхического кровотока у клинически здоровых лиц

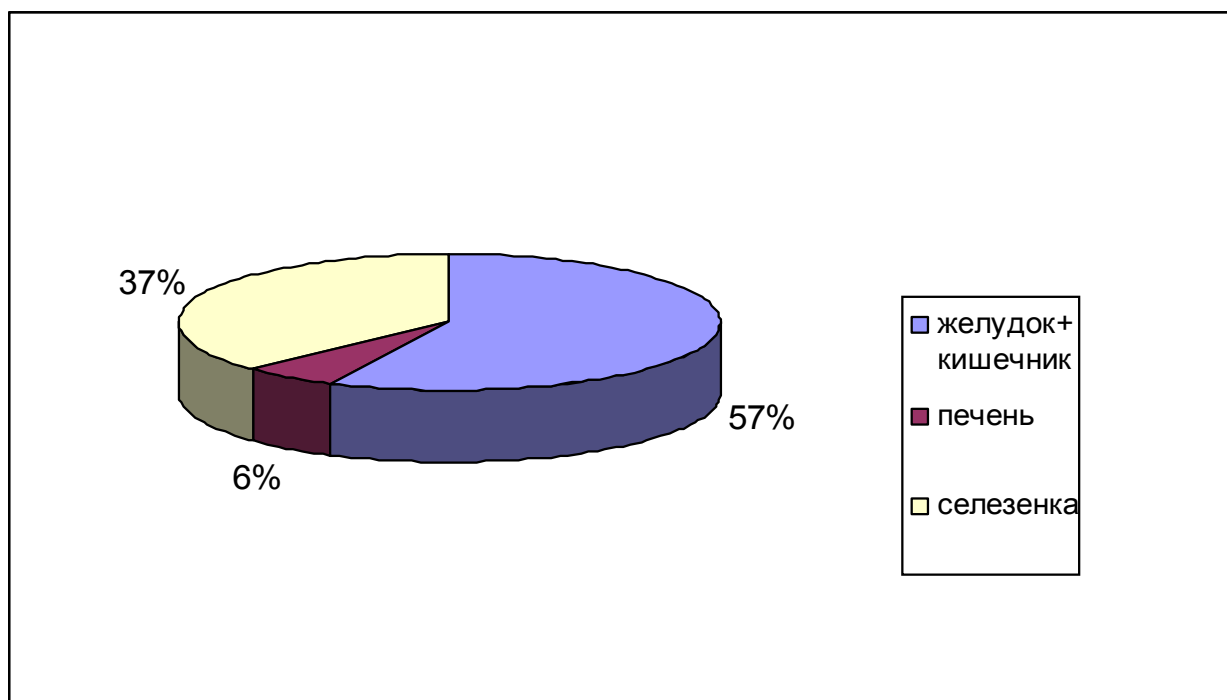


Рисунок 26. Распределение спланхического кровотока при ЦП без ИБР

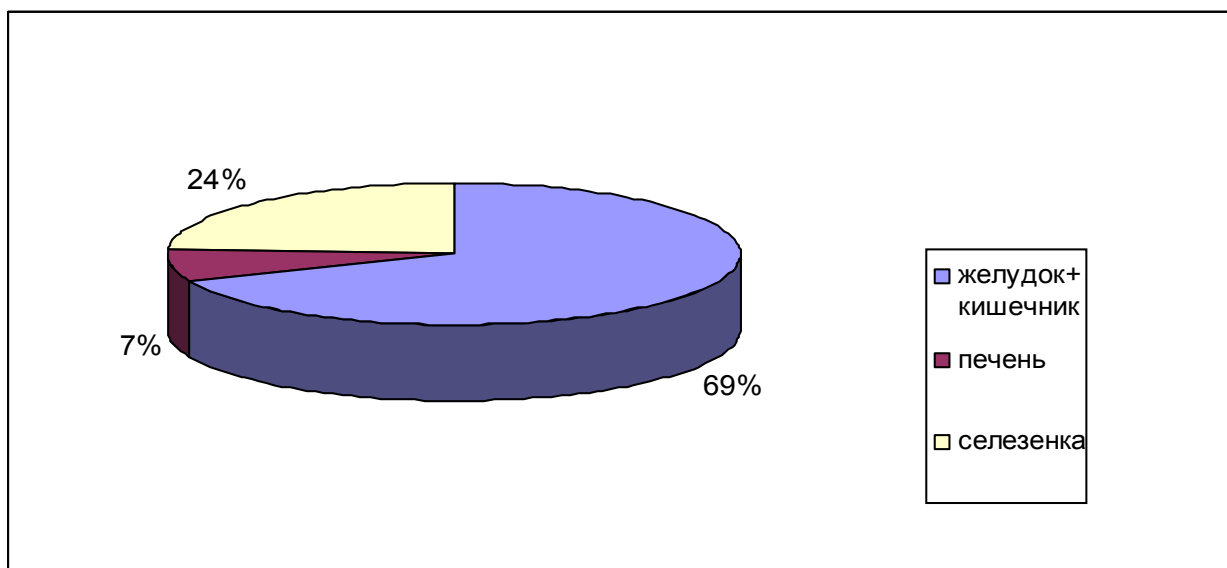


Рисунок 27. Распределение спланхического кровотока при ЦП с ИБР

Величина сердечного выброса положительно коррелировала со значениями минутного кровотока по собственной печеночной артерии ($p=0,480$; $p=0,001$), 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 ($p=-0,504$; $p<0,001$), 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 $p<0,001$) (Рисунок 28) и верхней брыжеечной артерии ($p=0,012$ и $p=0,015$) (Рисунок 29).

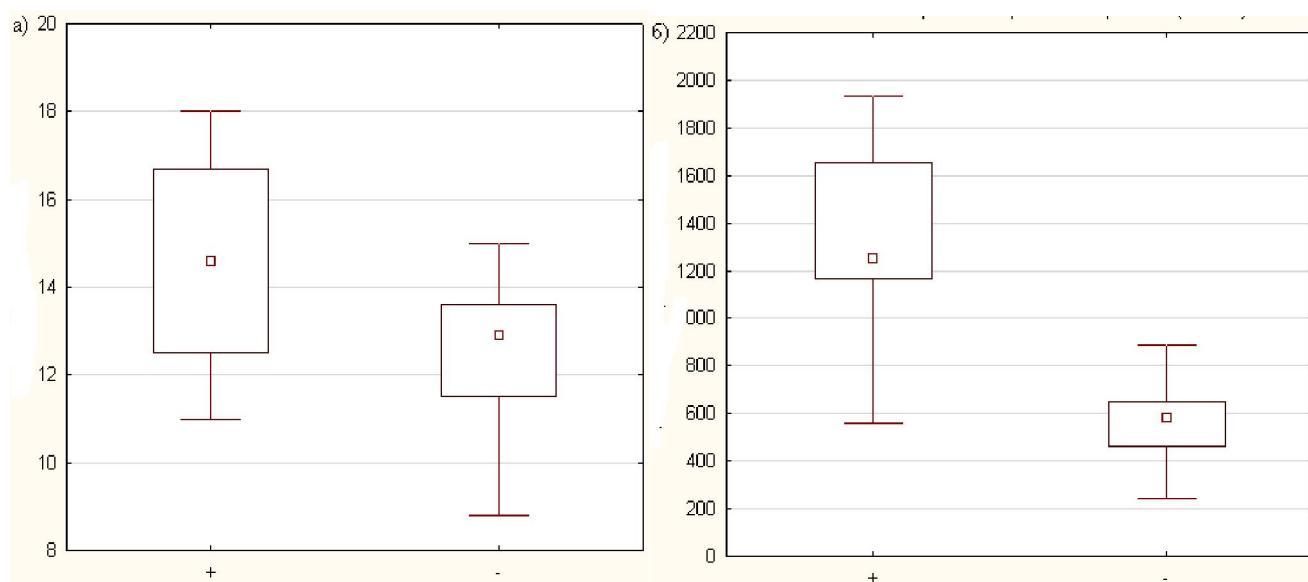


Рисунок 28. Диаметр (а) и кровоток (б) по воротной вене у больных ЦП с гипердинамическим кровообращением (+) и без данного гемодинамического нарушения (-)

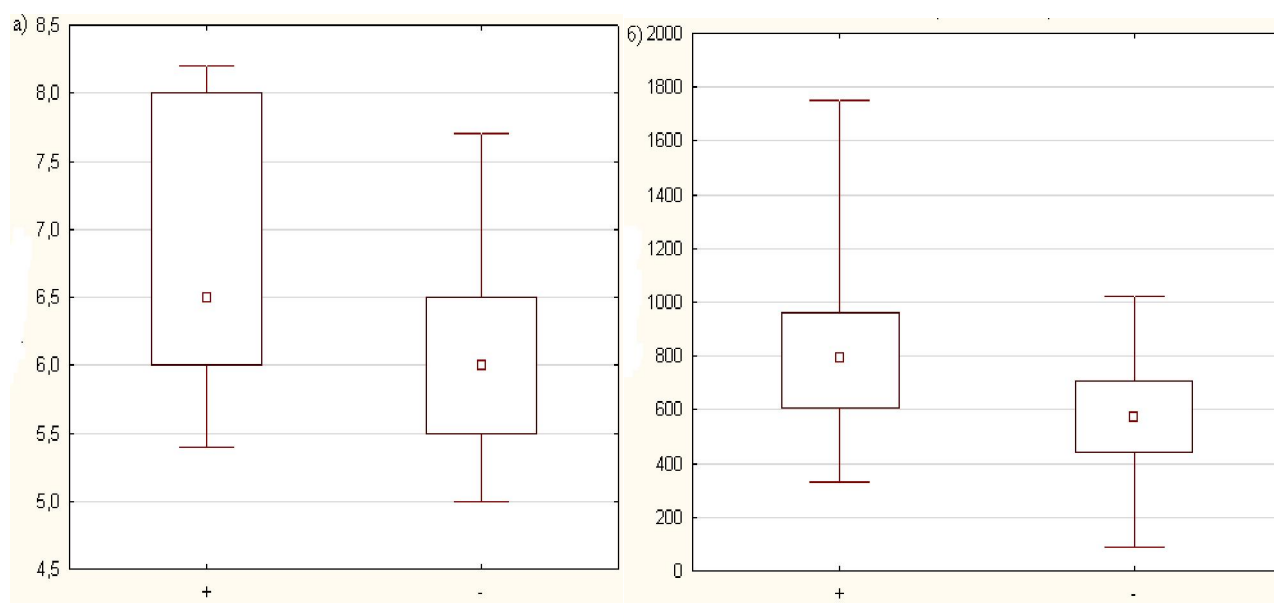


Рисунок 29. Диаметр (а) и кровоток (б) по верхней брыжеечной артерии у больных ЦП с гипердинамическим кровообращением (+) и без данного гемодинамического нарушения (-)

Диаметр воротной вены прямо коррелировал с величиной СВ ($r=0,486$; $p<0,001$) 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.

3.6 Системное воспаление и спланхническое кровообращение при циррозе печени

Среди анализируемых показателей спланхнического кровообращения значимо коррелировали с концентрацией СРБ в плазме крови: диаметры 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 прямая средней силы.

3.7 ИБР, системное воспаление и проявления портальной гипертензии при циррозе печени

К проявлениям портальной гипертензии относят асцит, ВРВП, спленомегалию и гиперспленизм [1].

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 30). У больных с выраженным асцитом (2^{ая} и 3^{ья} степень согласно классификации Международного клуба по изучению асцита) кровотоки по

чревному стволу, верхней брыжеечной артерии и воротной вене был выше, чем у больных без клинически выявляемого асцита (Таблица 14).

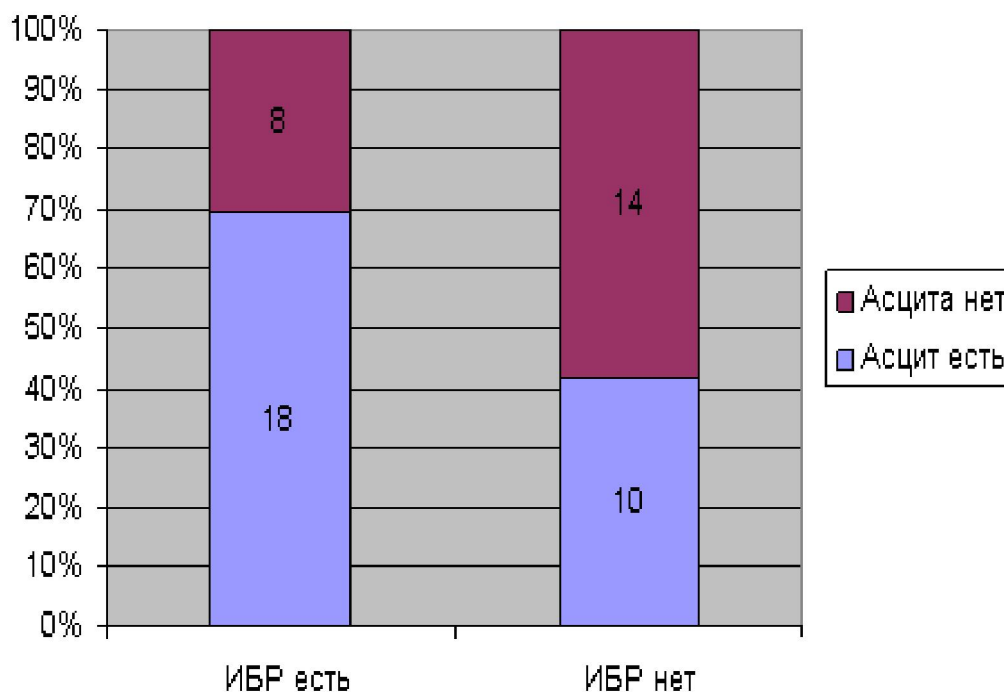


Рисунок 30. ИБР и асцит у больных ЦП

Таблица 14. Кровоток (мл/мин) по брюшным сосудам у больных ЦП с выраженным асцитом (2-3 ст. по ICA) и без него

Сосуд	Асцит 0-1 ст. по ICA (n=34)	Асцит 2-3 ст. по ICA (n=16)	p
Чревный ствол	<i>698[513-887]</i>	<i>1406[966-2233]</i>	0,013
Верхняя брыжеечная артерия	<i>583[451-703]</i>	<i>930[488-1341]</i>	0,002
Воротная вена	<i>637[513-887]</i>	<i>1250[476-1653]</i>	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 (2^{ая} и 3^{ья} степень по ICA) по сравнению с больными без асцита и с асцитом, определяемом только инструментальными методами ($p<0,001$) (Таблица 15).

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%; $p=0,002$; Таблица 16)

Таблица 15. Асцит, ИБР и концентрация СРБ в крови у больных ЦП

Асцит, степень по ICA	ИБР есть	ИБР нет	СРБ, мг/л
нет	8	14	1,9 [0,4-6,7]
1	9	3	2,3 [0.4-10,1]
2	6	5	13,1 [9,2-17,6]
3	3	2	26,3 [19,9-44,0]

Таблица 16. Асцит у больных ЦП в зависимости от наличия системной воспалительной реакции (СРБ более 10 мг/л)

Асцит	Системная воспалительная реакция	
	Есть	Нет
нет	2	20
1 ст.	4	8
2 ст.	6	5
3 ст.	4	1

Среди больных ЦП без ИБР ВРВП 3^{ей} 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 3^{ей} степени ИБР выявлялся у 80,0%, в иных случаях - только у 45,0% (OR=4,89; p=0,049) (Рисунок 31).

Увеличение притока крови в портальную систему по верхней брыжеечной артерии и чревному стволу приводит к росту шунтируемого кровотока по портокавальным анастомозам. Так, у больных ЦП без ИБР шунтируемый кровоток² 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.

² 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.

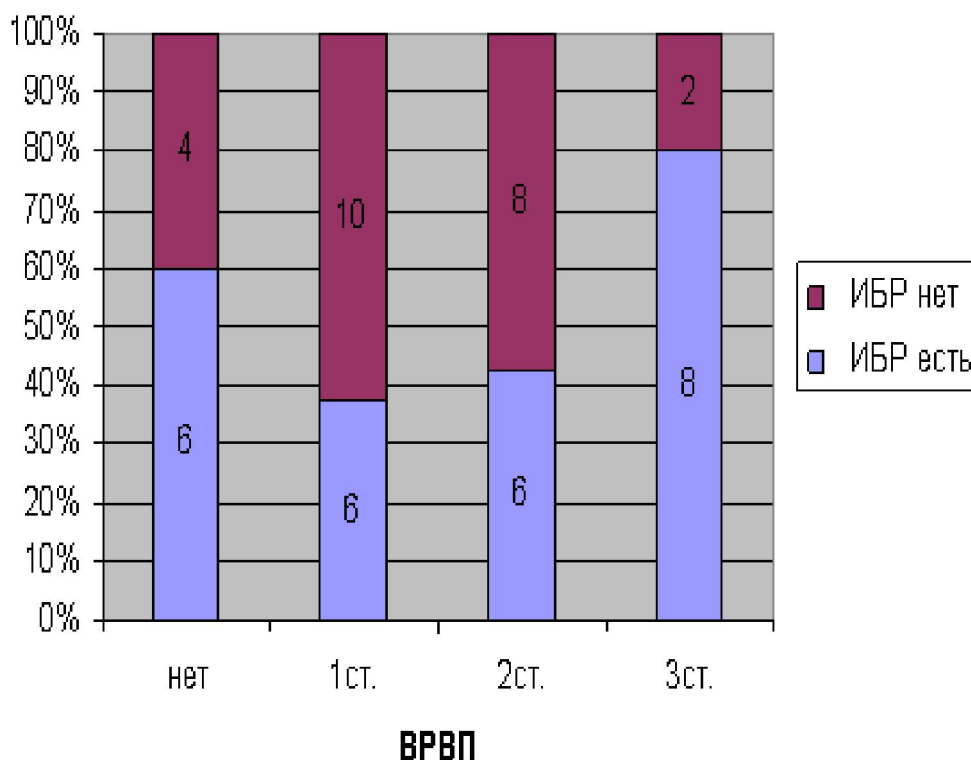


Рисунок 31. ИБР и ВРВП у больных ЦП

У лиц с системной воспалительной реакцией ВРВП 2^{ой} и 3^{ей} степени встречалось чаще, чем у больных ЦП с концентрацией СРБ менее 10 мг/л (75,0% vs. 35,3%; $p=0,010$; Таблица 17)

Таблица 17. ВРВП у больных ЦП в зависимости от наличия системной воспалительной реакции

ВРВП	Системная воспалительная реакция	
	Есть (n=16)	Нет (n=34)
нет	2	8
1 ст.	2	14
2 ст.	7	7
3 ст.	5	5

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 (Таблица 18). Это может быть объяснено тем, что селезеночный кровоток у больных ЦП значимо не зависел от наличия ИБР.

Таблица 18. Гиперспленизм и спленомегалия у больных ЦП с ИБР и без ИБР

	Гиперспленизм			Спленомегалия	
	Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$ крови	Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ крови	Тромбоциты, $10^9/\text{л}$ крови	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

У лиц с системной воспалительной реакцией не выявлено значимых различий в содержании лейкоцитов и тромбоцитов в крови и размерах селезенки по сравнению с больными ЦП, имеющими концентрацию СРБ в плазме крови менее 10 мг/л. 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 (Таблица 19).

Таблица 19. Гиперспленизм и спленомегалия у больных ЦП в зависимости от наличия системной воспалительной реакции

	Системная воспалительная реакция		p
	Есть (n=16)	Нет (n=34)	
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$ крови	3,54[2,99-3,85]	3,95[3,75-4,50]	0,001
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$ крови	4,30[2,94-7,06]	3,68[2,80-4,82]	0,447
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$ крови	80[59-115]	84[58-108]	0,958
Длина селезенки	15,5[13,0-16,3]	15,3[14,0-19,2]	0,534
Ширина селезенки	5,9[5,0-6,8]	5,8[5,2-6,8]	0,817

3.8 Клинический пример 1

Больной А., 51 лет, был госпитализирован в Клинику в мае 2016 года. При поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, увеличение в размерах живота, отеки ног, одышку при минимальной физической нагрузке, снижение памяти, кровотечения из носа.

Из анамнеза известно, что антитела против возбудителя гепатита С выявляются в течение 20 лет, полимеразная цепная реакция на возбудителя гепатита С положительно, генотип 3. Декомпенсация заболевания в течение 2 месяцев в виде появления отечно-асцитического синдрома, эпизодов дезориентации во времени и пространстве. Амбулаторно были назначены урсодезоксихолевая кислота 750мг/сут, адеметионин 400мг 3 раза в день, спиронолактон 400мг/сутки, фуросемид 80 мг/сут, L-орнитин-L-аспарат 5г 3р/д. Однако отечно-асцитический синдром сохранялся.

Объективные данные при поступлении.

Состояние средней тяжести. В сознании, доступен контакту, адекватен, правильно ориентирован в пространстве, времени и собственной личности. Кожные покровы и видимые слизистые иктеричные. Гинекомастия. Отек голеней и стоп. Лимфатические узлы не пальпируются. Над легкими дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, акцент 2 тона над легочной артерией, систолический шум на верхушке, ЧСС 66 ударов в минуту, АД равно 125 / 85 мм рт. ст. Живот увеличен в объеме за счет асцита, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Симптом «поколачивания» по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез в норме.

Клинический анализ крови: эритроциты $2,53 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 78 г/л, гематокрит 22,3%, тромбоциты $34 \times 10^9/л$, лейкоциты $2,4 \times 10^9/л$, нейтрофилы 75,9%, лимфоциты 13,5, моноциты 6,3 %, эозинофилы 2,0%, базофилы 0,5%, скорость оседания эритроцитов 11 мм/ч.

Биохимический анализ крови: натрий 137 ммоль/л, калий 3,5 ммоль/л, общий белок 44,8 г/л, альбумин 27,9 г/л, глюкоза 5,2 ммоль/л, аланинаминотрансфераза 27 ед/л, аспарагинаминотрансфераза 28 ед/л, холинэстераза 1976 ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза 16 ед/л, общий билирубин 59,2 мкмоль/л, прямой билирубин 28,0 мкмоль/л, железо 7,2 мкмоль/л, холестерин 3,29 ммоль/л, креатинин 0,75 мг/дл, триглицериды 0,64 ммоль/л, лактатдегидрогеназа 347 ед/л.

Коагулограмма: протромбиновый индекс 45%, фибриноген 2,20 г/л.

СРБ: 17,5 мг/л.

Согласно ультразвуковому исследованию органов брюшной полости, контуры печени выражено неровные, полициклические; размер левой доли не изменен, правая доля уменьшена в размере; эхогенность средняя; эхоструктура диффузно-неоднородная. Очаговые изменения в печени достоверно не выявлены. Желчные протоки не расширены. Имеется rekanализованная параумбиликальная вена диаметром 19 мм. Селезенка увеличена до 213×73 мм; эхоструктура обычная; очаговые изменения отсутствуют. В брюшной полости и полости малого таза определяется значительное количество (около 1,5 л) свободной жидкости. Парапанкреатически в проекции сальника выявлены множественные извитые сосуды диаметром до 10-11 мм (вероятно, порто-кавальные шунты).

Водородный дыхательный тест с лактулозой: положительный (Рисунок 32).

Показатели спланхической гемодинамики больного А.: кровотоки по воротной вене 1653 мл/мин, чревному стволу 2233 мл/мин, верхней брыжеечной артерии 1750 мл/мин, диаметр воротной вены 18 мм, чревного ствола 8 мм, верхней брыжеечной артерии 8 мм, селезеночной вены 17 мм, шунтируемый кровотоки 2160 мл/мин

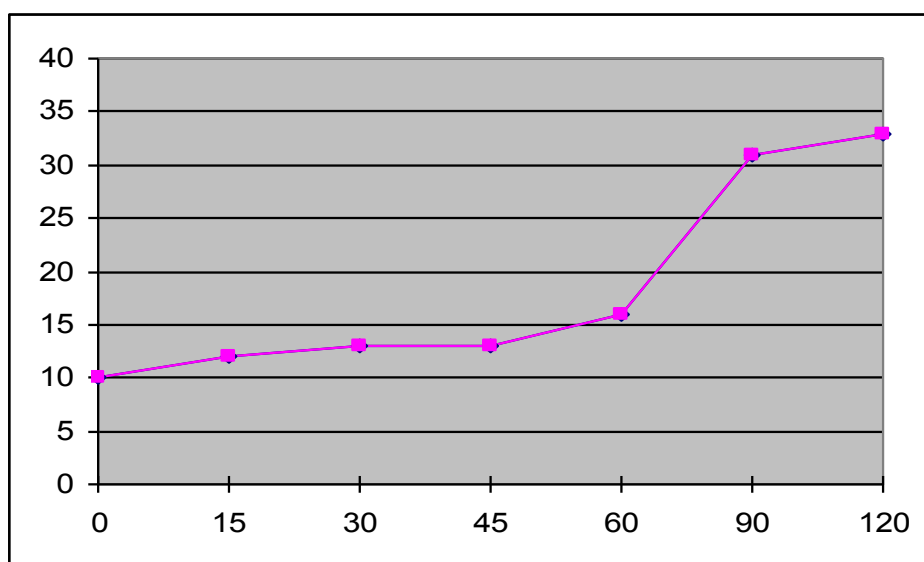


Рисунок 32 Результаты водородного дыхательного теста с лактулозой у больного А.

Эхокардиография: конечно-диастолический объем 137 мл, ударный объем 81 мл, фракция выброса 59%.

Показатели системной гемодинамики: сердечный выброс 7,5 л/мин, ОПСС $1044 \text{ дин} \times \text{сек/см}^5$.

Эзофагогастродуоденоскопия выявила ВРВП 2^{ой} ст. и портальную гастропатию.

Тест связи чисел: 103 сек.

Больному установлен следующий клинический диагноз:

Цирроз печени вирусной С этиологии (генотип 3) класс С по Чайлд-Пью (13 баллов). Портальная гипертензия: спленомегалия, асцит II по ICA, ВРВП 2 ст., портальная гастропатия. Печеночная недостаточность: гипоальбуминемия, минимальная печеночная энцефлопатия. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке.

К терапии был добавлен рифаксимин в дозе 600 мг 2 раза в день 10 дней.

В результате комплексной терапии отечно-асцитический синдром регрессировал, ОПСС возросло с $1044 \text{ дин} \times \text{сек/см}^5$ до $1340 \text{ дин} \times \text{сек/см}^5$, сердечный выброс снизился с 7,5 л/мин до 5,2 л/мин, кровоток по чревному стволу снизился с 2233 мл/мин до 1632 мл/мин, по верхней брыжеечной артерии с 1750 мл/мин до 1327 мл/мин, по воротной вене с 1653 мл/мин до 1325 мл/мин,

концентрация альбумина в крови возросла с 27,9 г/л до 34,7 г/л, а билирубина снизилась с 59,2 мкмоль/л до 30,6 мкмоль/л.

Приведенный пример показывает, что у больного с декомпенсированным ЦП и ИБР развилась системная воспалительная реакция, артериальная вазодилатация и гипердинамическое кровообращение, что сопровождалось усилением мезентериального и портального кровотока, реканализацией параумбиликальной вены, развитием иных порто-кавальных шунтов, ВРВП 2^{ой} ст. и асцита, резистентного к массивной диуретической терапии. После проведения селективной терапии рифаксимином возросло ОПСС, снизился сердечный выброс, уменьшился кровоток по мезентериальным сосудам и портальной вене, был купирован отечно-асцитический синдром, концентрация альбумина в крови увеличилась, а билирубина снизилась.

3.9 Клинический пример 2

Больной К., 45 лет, был госпитализирован в клинику в октябре 2016 года. При поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, одышку при физической нагрузке, кровоточивость десен.

Употреблял алкоголь в гепатотоксичных дозах длительное время. В 2012г. впервые появились эпизоды черного стула, сопровождающиеся общей слабостью в течение 1-2 дней. В 2013г. был установлен диагноз токсического гепатита с переходом в цирроз печени. В январе 2016г. появились кровотечения из носа, десен, асцит, отеки на ногах, был госпитализирован, получал симптоматическую терапию с положительным эффектом. В августе 2016г. случился очередной эпизод кровотечения (черный стул, рвота кровью, головокружение, слабость), госпитализирован, установлен зонд Блэкмора, проведено переливание крови (эритроцитарная взвесь суммарно до 1500 мл, свежезамороженная плазма крови). В дальнейшем ему было выполнено лигирование ВРВП. Переведен в Клинику для коррекции терапии.

Объективные данные при поступлении.

Состояние средней тяжести. В сознании, доступен контакту, адекватен, правильно ориентирован в пространстве, времени и собственной личности. Кожные покровы и видимые слизистые иктеричные, бледные, сухие. Телеангиоэктазии на коже спины. Гипотрофия мышц плечевого пояса. Отеков нет. Лимфатические узлы не пальпируются. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 72 ударов в минуту, АД равно 130 / 85 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень выступает из-под края реберной дуги на 7 см, плотная при пальпации. Пальпируется увеличенная селезенка Симптом «поколачивания» по поясничной области отрицательный с обеих сторон. Стул и диурез в норме.

Клинический анализ крови: эритроциты $4,5 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин 80 г/л, гематокрит 28,7%, тромбоциты $65 \times 10^9/\text{л}$, лейкоциты $2,6 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 61%, лимфоциты 25%, моноциты 9 %, эозинофилы 3%, базофилы 2%, скорость оседания эритроцитов 7 мм/ч.

Биохимический анализ крови: натрий 137 ммоль/л, калий 4,1 ммоль/л, общий белок 78,3 г/л, альбумин 40,2 г/л, глюкоза 5,1 ммоль/л, аланинаминотрансфераза 34 ед/л, аспарагинаминотрансфераза 61 ед/л, холинэстераза 4511 ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза 95 ед/л, щелочная фосфатаза 286 ед/л, амилаза 103 ед/л, общий билирубин 71,1 мкмоль/л, прямой билирубин 20,5 мкмоль/л, железо 3,9 мкмоль/л, холестерин 2,33 ммоль/л, креатинин 0,68 мг/дл, триглицериды 0,5 ммоль/л.

Коагулограмма: протромбиновый индекс 53%, фибриноген 1.8 г/л.

СРБ: 1,6 мг/л.

Согласно ультразвуковому исследованию органов брюшной полости, контуры печени выражено неровные, полициклические, размеры ее увеличены, эхогенность повышенная, эхоструктура диффузно-неоднородная. Очаговые изменения достоверно не выявлены. Желчные протоки не расширены. Имеется реканализованная параумбиликальная вена. Селезенка увеличена (146×60 мм);

эхоструктура обычная; очаговые изменения отсутствуют. В брюшной полости и полости малого таза свободная жидкость не выявлена.

Водородный дыхательный тест с лактулозой: отрицательный (Рисунок 33).

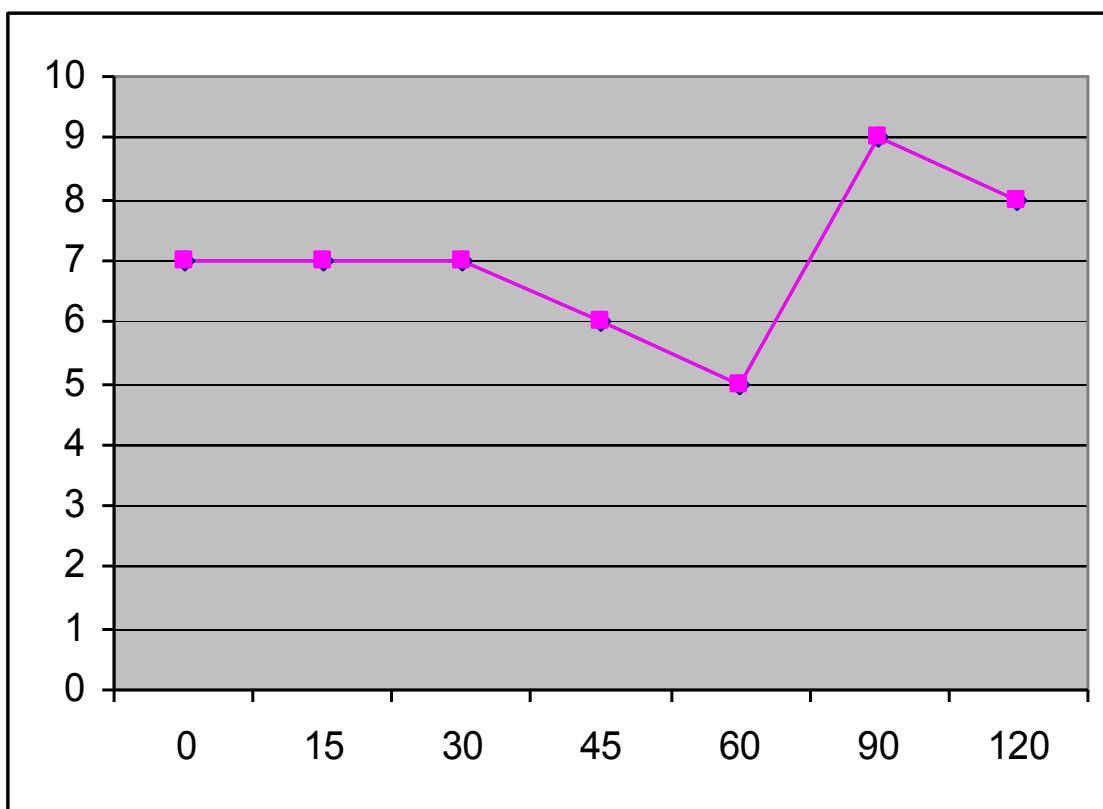


Рисунок 33. Результаты водородного дыхательного теста с лактулозой у больного К.

Показатели спланхического кровотока больного К.: кровоток по портальной вене 629 мл/мин, чревному стволу 697 мл/мин, верхней брыжеечной артерии 437 мл/мин, диаметр портальной вены 15 мм, чревного ствола 7 мм, верхней брыжеечной артерии 6 мм, селезеночной вены 11 мм, шунтируемый кровоток 429 мл/мин

Эхокардиография: конечно-диастолический объем 125 мл, ударный объем 83 мл, фракция выброса 61%.

Показатели центральной гемодинамики: сердечный выброс 5,4 л/мин, ОПСС $1404 \text{ дин} \times \text{сек}/\text{см}^5$.

Эзофагогастродуоденоскопия выявила ВРВП 1^{ой} ст., состояние после лигирования ВРВП.

Тест связи чисел: 89 сек.

Больному установлен следующий клинический диагноз:

Алкогольный цирроз печени класс В по Чайлд-Пью (9 баллов). Портальная гипертензия: спленомегалия с гиперспленизмом, ВРВП 1 ст., функционирующая параумбиликальная вена. Печеночная недостаточность: гипокоагуляция, гипербилирубинемия, минимальная печеночная энцефалопатия. Рецидивирующие кровотечения из ВРВП 2012-2016. Лигирование ВРВП в августе 2016г. Хроническая постгеморрагическая железодефицитная анемия.

Показаний для селективной кишечной деконтаминации не было. Проводилась комплексная гепатотропная терапия, применения витаминов группы В, внутривенное введение железа. В результате терапии астенический синдром был купирован, концентрация билирубина снизилась с 71 мкмоль/л до 29 мкмоль/л, а гемоглобина возросла с 80 г/л до 95 г/л, протромбиновый индекс возрос с 53% до 62%.

Приведенный пример показывает, что у больного с декомпенсированным ЦП без ИБР не наблюдалось развитие артериальной вазодилатации, гипердинамического кровообращения, системной воспалительной реакции, усиления мезентериального и портального кровотока, не было асцита. При этом имелись иные признаки печеночной недостаточности: гипербилирубинемия и гипокоагуляция, которые, как было показано в данной работе, не зависят от ИБР. Также у больного наблюдалась спленомегалия и гиперспленизм, также не зависящие от наличия ИБР.

3.10 Клинический пример 3

Больной Т., 34 года, был госпитализирован в клинику в мае 2016 года. При поступлении предъявлял жалобы на вздутие живота после еды, кашицеобразный стул до 4 раз в сут, общую слабость, повышенную утомляемость.

Употреблял алкоголь в гепатотоксичных дозах длительное время. В июне 2015 г. впервые отметил появление резкой желтухи, сопровождающиеся общей

слабостью. Был госпитализирован в стационар по месту жительства с диагнозом токсический гепатит, проводилась детоксикационная и метаболическая терапия с положительным эффектом. В сентябре 2015г после алкогольного эксцесса вновь появилась желтуха, а также впервые развился асцит. Повторная госпитализация, проведение детоксикационной, метаболической и мочегонной терапии с положительным эффектом. С тем пор, со слов, алкоголь не употребляет. Выше описанные жалобы появились 1 месяц назад. Принимал мезим без эффекта.

Объективные данные при поступлении.

Состояние удовлетворительное. В сознании, доступен контакту, адекватен, правильно ориентирован в пространстве, времени и собственной личности. Кожные покровы и видимые нормальной окраски, чистые, умеренной влажности. Увеличение околоушных желез. Отеков нет. Лимфатические узлы не пальпируются. Над легкими дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, ЧСС 72 ударов в минуту, АД равно 120 / 80 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Селезенка не пальпируется. Симптом «поколачивания» по поясничной области отрицательный с обеих сторон.

Клинический анализ крови: эритроциты $4,42 \times 10^{12}/л$, гемоглобин 125 г/л, гематокрит 37,3%, тромбоциты $90 \times 10^9/л$, лейкоциты $4,5 \times 10^9/л$, нейтрофилы 65%, лимфоциты 27%, моноциты 6%, эозинофилы 2%, базофилы 0%, скорость оседания эритроцитов 4 мм/ч.

Биохимический анализ крови: натрий 139 ммоль/л, калий 4,5 ммоль/л, общий белок 69,9 г/л, альбумин 35,3 г/л, глюкоза 5,9 ммоль/л, аланинаминотрансфераза 18 ед/л, аспарагинаминотрансфераза 35 ед/л, гамма-глутамилтранспептидаза 186 ед/л, щелочная фосфатаза 244 ед/л, амилаза 91 ед/л, общий билирубин 12,8 мкмоль/л, прямой билирубин 6,4 мкмоль/л, железо 16,1 мкмоль/л, холестерин 3,12 ммоль/л, креатинин 0,84 мг/дл, триглицериды 1,4 ммоль/л.

Коагулограмма: протромбиновый индекс 57%, фибриноген 1,6 г/л.

СРБ: 0,2 мг/л.

Согласно ультразвуковому исследованию органов брюшной полости, контуры печени неровные, размеры не изменены; эхогенность повышенная; эхоструктура диффузно-неоднородная. Очаговые изменения достоверно не выявлены. Желчные протоки не расширены. Селезенка увеличена (140×59 мм); эхоструктура обычная; очаговые изменения отсутствуют. В брюшной полости и полости малого таза свободная жидкость не выявлена.

Водородный дыхательный тест с лактулозой: положительный (Рисунок 34).

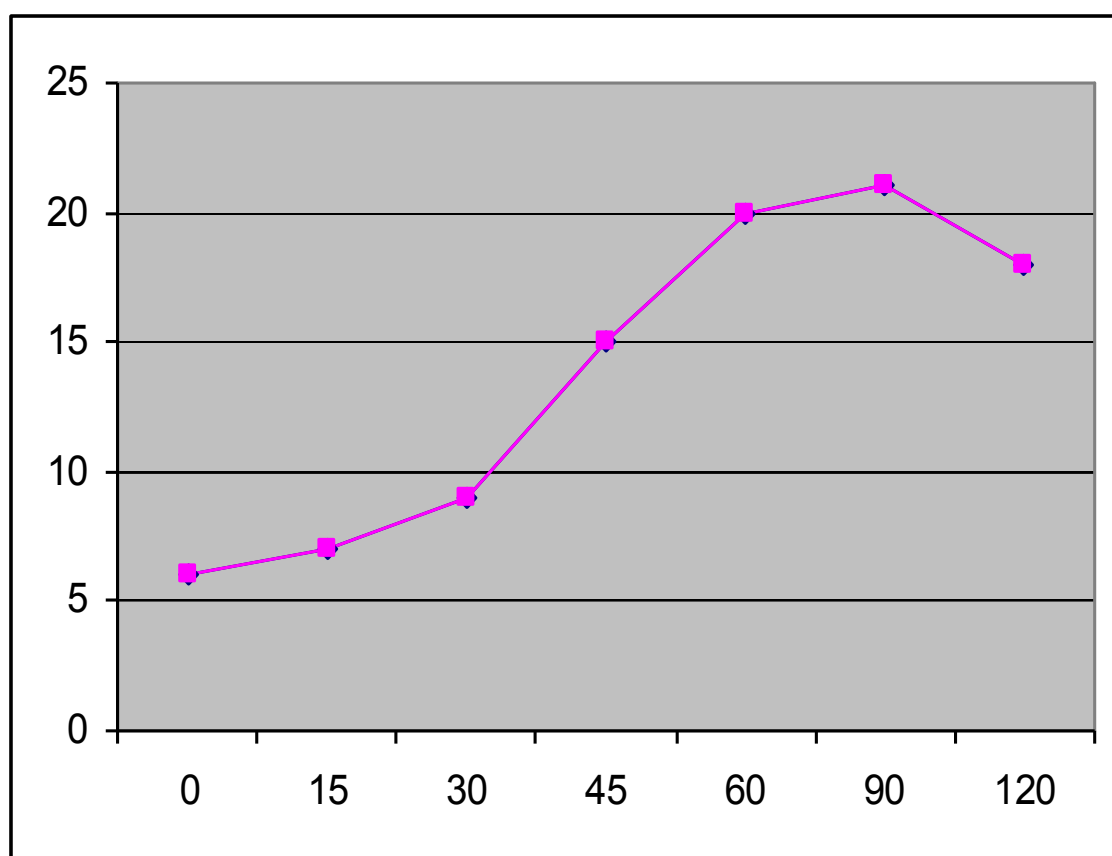


Рисунок 34. Результаты водородного дыхательного теста с лактулозой у больного Т.

Показатели спланхического кровотока больного К.: кровоток по портальной вене 320 мл/мин, чревному стволу 499 мл/мин, верхней брыжеечной артерии 332 мл/мин, диаметр портальной вены 11,5 мм, чревного ствола 7,5 мм, верхней брыжеечной артерии 5,6 мм, селезеночной вены 10 мм, шунтируемый кровоток 441 мл/мин

Эхокардиография: конечно-диастолический объем 118 мл, ударный объем 71 мл, фракция выброса 60%.

Показатели центральной гемодинамики: сердечный выброс 5,3 л/мин, ОПСС 1337 дин × сек/см⁵.

Эзофагогастродуоденоскопия ВРВП и портальной гастропатии не выявила.

Тест связи чисел: 49 сек.

Больному установлен следующий клинический диагноз: алкогольный цирроз печени класс А по Чайлд-Пью (6 баллов). Портальная гипертензия: спленомегалия, гиперспленизм (тромбоцитопения). Печеночная недостаточность: гипокоагуляция. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

К терапии был добавлен рифаксимин в дозе 600 мг 2 раза в день 10 дней.

В результате терапии астенический синдром был купирован, стул нормализовался, вздутие живота перестало беспокоить больного.

Приведенный пример показывает, что у больного с компенсированным ЦП, у которого барьерная функция кишечника и печени должна была сохранена, развитие ИБР не сопровождалось развитием артериальной вазодилатацией, гипердинамическим кровообращением, усилением мезентериального и портального кровотока, развитием системного воспаления и асцита. Клинически ИБР проявился обычными симптомами синдрома избыточного бактериального роста: вздутием живота и диареей. Проведение селективной деконтаминации кишечника рифаксимином купировало эти симптомы.

Глава 4 Обсуждение полученных результатов

4.1 Бактериальная транслокация и системная воспалительная реакция при ЦП

В данном исследовании было установлено, что ИБР при ЦП приводит к развитию системного воспаления, одним из маркеров которого выступает СРБ. У больных ЦП с ИБР его концентрация выше по сравнению с больными без ИБР, причем как у больных компенсированным, так и декомпенсированным ЦП. Более существенное увеличение СРБ, выше верхнего порогового уровня (10 мг/л), регистрируется у большинства больных декомпенсированным ЦП с ИБР, у 10-20% больных декомпенсированным ЦП без ИБР и компенсированным ЦП с ИБР и не выявляется у больных компенсированным ЦП без ИБР.

Связь между наличием ИБР и иными маркерами системного воспаления (скорость оседания эритроцитов, фибриноген и количество лейкоцитов в крови) в данном исследовании отсутствовала. Этот факт может быть объяснен тем, что значение данных маркеров зависит не только от наличия системного воспаления, но и от целого ряда других факторов. Скорость оседания эритроцитов ускоряется при развитии анемии и гипоальбуминемии, которые также характерны для больных ЦП. Увеличению концентрации фибриногена, что характерно для системного воспаления, при ЦП препятствует снижение синтетической функции печени. В отличие от СРБ, концентрация которого даже при выраженном воспалительном ответе редко превышает 0,1 г/л, концентрация фибриногена в крови составляет 2-4 г/л и сильно зависит от синтетической функции печени.

Повышение количества лейкоцитов, часто наблюдаемое при системной воспалительной реакции, при ЦП выявляется реже из-за гиперспленизма.

На основании полученных результатов и данных изученной литературы, патогенез системной воспалительной реакции у больных ЦП при наличии ИБР можно представить следующим образом. Исходно у больных ЦП повышена

проницаемость эпителия кишечника, что при развитии ИБР приводит к проникновению бактерий и их компонентов в стенку кишки, мезентериальные лимфатические узлы, порталный и системный кровоток, т. е. развивается бактериальная транслокация. Существенную роль в этом процессе отводится эпителию тонкой кишки, который в физиологических условиях контактирует с небольшим количеством микроорганизмов и недостаточно приспособлен к сдерживанию той массы бактерий, которая находится в его просвете при развитии ИБР.

Бактерии и их компоненты взаимодействуют с клетками иннатной иммунной системы через распознающие паттерны рецепторы (например, TLR4 для ЛПС), что приводит к выделению ими провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, интерлейкины и прочие). Последние комплексно воздействуют на организм, стимулируя, среди прочего, образование СРБ клетками печени.

При декомпенсации ЦП барьерная функция кишечного эпителия снижается еще больше, бактериальная транслокация происходит массивнее и воспалительный ответ на нее еще более выражен.

4.2 Бактериальная транслокация и состояние системной гемодинамики у больных ЦП

В Исследовании было установлено, что у больных ЦП наблюдается диастолическая дисфункция левого желудочка, увеличение давления в легочной артерии, дилатация левого желудочка, увеличение массы миокарда левого желудочка, снижение АД и ОПСС, увеличение податливости артерий, незначительное снижение фракции выброса левого желудочка при увеличении ударного объема и сердечного выброса.

Незначительное, не зависящее от ИБР, снижение фракции выброса, выявленное в данном исследовании, говорит против того, что дилатация левого желудочка (рост конечно-диастолического и конечно-систолического объемов) у больных ЦП с ИБР связана со снижением его функции. К тому же у данных больных с увеличенным конечно-диастолического объема не наблюдалось

снижение ударного объема, как должно было бы быть при сердечной недостаточности, когда рост конечно-диастолического объема является компенсаторной реакцией на снижение фракции выброса и направлен на нормализацию сниженного ударного объема. В пользу этого также свидетельствует анализ диаграммы зависимости между конечно-диастолического объема и сердечного выброса (Рисунок 16). Для всех групп обследуемых эта зависимость 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.

Таким образом, выявленное в данном исследовании увеличение конечно-диастолического и конечно-систолического объема левого желудочка у больных ЦП не связаны с развитием сердечной недостаточности. В таком случае, наиболее вероятной причиной дилатации левого желудочка является усиленный приток крови к нему, то есть рост венозного возврата.

Учитывая, что у больных ЦП с ИБР не наблюдалось значимого увеличения ЧСС при значимом увеличении СВ, наиболее вероятным механизмом развития гипердинамического кровообращения в данном случае является не активация симпатoadреналовой системы, а задержка жидкости, которая приводит к росту венозного возврата, увеличению конечно-диастолического объема, что при неизменной фракции выброса приводит к росту ударного объема, ведущим при неизменной ЧСС к росту сердечного выброса.

Рост ударного объема должен был приводить к росту пульсового АД, но в данном исследовании обнаружена обратная зависимость, что объясняется увеличением податливости крупных артериальных сосудов амортизационного типа из-за снижения тонуса их гладких мышц.

При сравнении основных гемодинамических показателей между больными компенсированным ЦП с ИБР и без ИБР в данном исследовании значимым было только различие в податливости артерий, что при отсутствии значимых различий в ударном объеме привело к значимому снижению пульсового АД (так как

Пульсовое АД = (Ударный объем)/Податливость), которое при незначимых различиях в среднем и диастолическом АД привело к пограничным различиям в систолическом АД (Таблица 7). Таким образом, ИБР при компенсированном ЦП приводит к снижению тонуса крупных артериальных сосудов (сосудов амортизационного типа), увеличивая их податливость. Тонус мелких артериальных сосудов (сосудов резистивного типа), ответственных за ОПСС, при этом, согласно полученным в Исследовании данным, значимо не меняется.

У больных декомпенсированным ЦП с ИБР по сравнению с больными декомпенсированным ЦП без ИБР конечно-диастолический, конечно-систолический, ударный объемы, сердечный выброс, податливость сосудов 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, пульсовом АД и ЧСС выявлено не было (Таблица 8). Эти данные показывают, что гипердинамическое кровообращение (повышение ударного объема и сердечного выброса), артериальная гипотензия и артериальная вазодилатация (снижение ОПСС) развиваются среди больных декомпенсированным ЦП в основном при наличии ИБР. При этом увеличение ударного объема из-за гипердинамического кровообращения снижало влияние роста податливости крупных артерий на пульсовое АД. При декомпенсированном ЦП ИБР приводит к значимому снижению тонуса не только крупных (рост податливости), но и мелких артерий, что сопровождается снижением ОПСС. Снижение ОПСС приводит к снижению среднего АД, т. к. $\text{среднее АД} = (\text{сердечный выброс}) \times \text{ОПСС}$. Снижение среднего АД при незначительно сниженном пульсовом АД приводит к снижению систолического и диастолического АД.

Таким образом, выявленные в данном исследовании гемодинамические нарушения у больных ЦП можно разделить на три группы:

1. ассоциированные с ИБР, редко имеющиеся в его отсутствии: артериальная вазодилатация, гипердинамическое кровообращение, артериальная гипотония и снижение тонуса крупных артерий (рост податливости их стенки);

2. не ассоциированные с ИБР: незначительное снижение систолической и нарушение диастолической функции левого желудочка;
3. лишь частично ассоциированные с ИБР: легочная гипертензия и гипертрофия левого желудочка.

У больных ЦП без сопутствующего поражения сердца не наблюдается систолической сердечной недостаточности и значимых изменений ЧСС.

Гемодинамические нарушения значимо часто наблюдаются только среди больных декомпенсированным ЦП с ИБР и редко выявляются у больных ЦП без ИБР независимо от степени компенсации ЦП и у больных компенсированным ЦП с ИБР.

Полученные данные позволяют предположить, что ИБР представляет один из важнейших механизмов развития артериальной вазодилатации и гипердинамического кровообращения у больных ЦП, но он реализует свою патогенную роль только при декомпенсации ЦП. При этом декомпенсация ЦП у больных без ИБР не приводит к значимым изменениям гемодинамики, то есть сама по себе декомпенсация ЦП не является причиной развития гемодинамических изменений.

На основании полученных данных можно предложить следующую схему патогенеза гемодинамических нарушений у больных ЦП (Рисунок 35).

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

При декомпенсированном ЦП, когда барьерные функции кишечника и печени снижены, развитие ИБР приводит к более значительной бактериальной транслокации, которая вызывает более выраженную системную воспалительную реакцию. Медиаторы воспаления, в частности ФНО-альфа, 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.

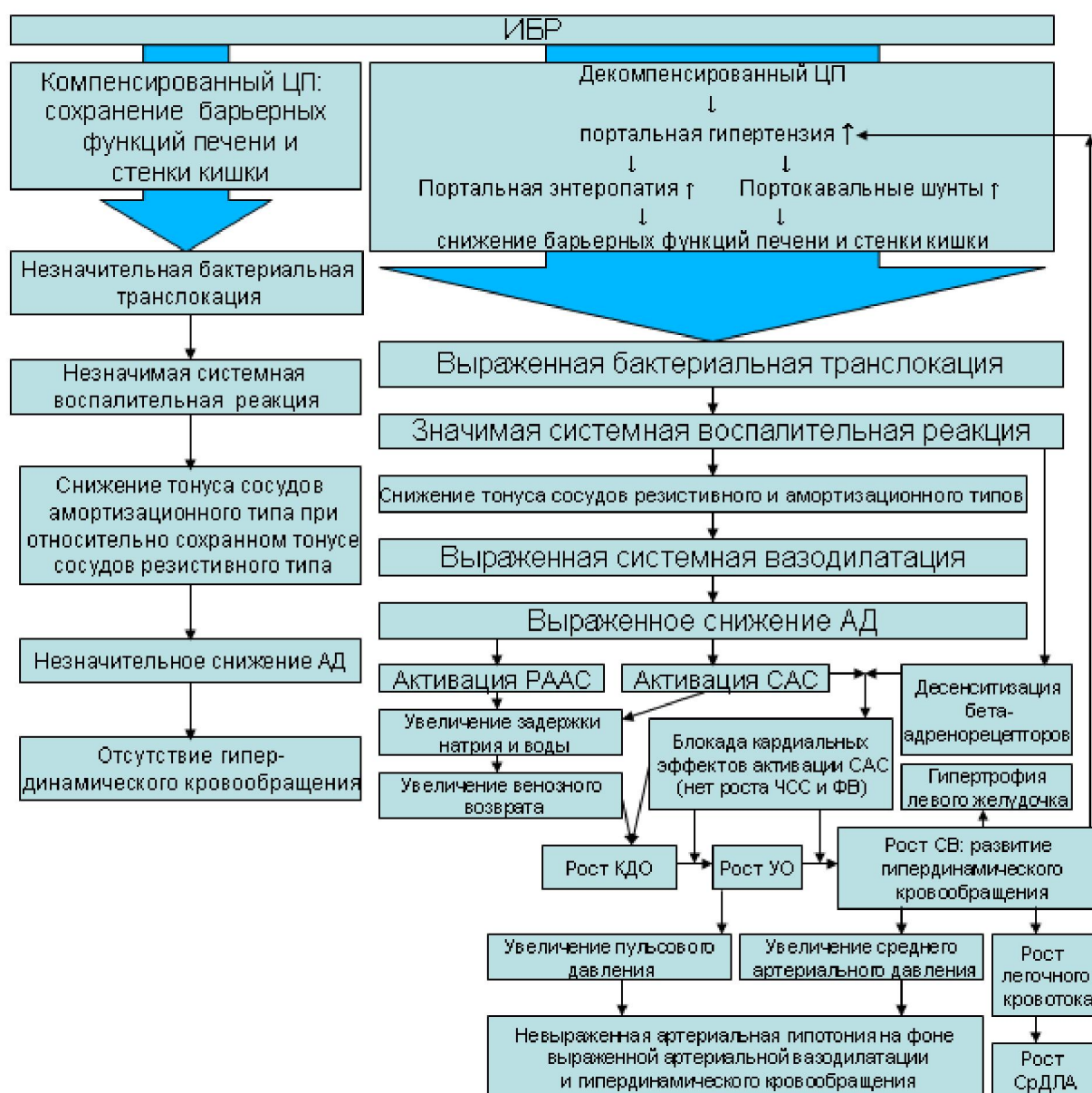


Рисунок 35. Предполагаемый патогенез гемодинамических нарушений при

ЦП

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 [40]. Это объясняет отсутствие 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, как уже упоминалось, 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-

кавальным 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 [40].

4.3 Бактериальная транслокация, спланхничный кровоток и симптомы портальной гипертензии у больных ЦП

В данном исследовании было установлено, что у больных ЦП увеличивается диаметр воротной и селезеночной вен, верхней брыжеечной артерии и чревного ствола, минутный кровоток по верхней брыжеечной артерии и чревному стволу, селезеночной артерии и вене, снижается линейная скорость кровотока по воротной вене, возрастает ИР собственной печеночной артерии и практически не изменяется минутный кровоток по воротной вене и собственной печеночной артерии. Выявленные изменения соответствуют опубликованным ранее данным [12].

На основании полученных в Исследовании результатов, изменения гемодинамических показателей сосудов брюшной полости у больных ЦП можно разделить на три группы: ассоциированные с ИБР, не ассоциированные с ИБР, и изменения, при которых ассоциации с ИБР и ЦП имеют разную направленность.

К первой группе относятся: увеличение диаметра и минутного кровотока по верхней брыжеечной артерии и чревному стволу, увеличение гастропанкреатодуоденального кровотока, снижение ИР верхней брыжеечной артерии. Согласно полученным данным, эти изменения выявлялись только в группе больных ЦП с ИБР и не выявлялись в группе больных ЦП без ИБР, что может свидетельствовать о решающей роли ИБР в их развитии. Большая часть показателей первой группы значимо прямо со средней силой связи коррелировала

с концентрацией СРБ в плазме крови больных, что может свидетельствовать о том, что ИБР реализует свое влияние на гемодинамические показатели брюшных сосудов через усиление системной воспалительной реакции.

На основании полученных результатов патогенез данных изменений можно представить следующим образом. Развитие ИБР усиливает проникновение бактерий через эпителий тонкой кишки в ее стенку, порталный кровоток и далее в системный кровоток, так как тонкая кишка, в содержимом которой в норме не содержится большого количества бактерий, мало приспособлена для сдерживания инвазии бактерий. Проникновение бактерий во внутреннюю среду организма (бактериальная транслокация) запускает развитие системной воспалительной реакции. Медиаторы воспаления, в частности ФНО-альфа, способствуют образованию в сосудах оксида азота, который снижают тонус их гладких мышц, приводя к вазодилатации. Расширение мелких артерий (артериол) приводит к снижению сопротивления току крови по ним, так как гидродинамическое сопротивление обратно пропорционально радиусу сосуда в четвертной степени. Снижение тонуса артерий приводит к увеличению их податливости, что на органном уровне проявляется снижением ИР питающей орган артерии. Так как ИБР наблюдается в тонкой кишке, которая кровоснабжается верхней брыжеечной артерией, то при его развитии транслокация бактерий сопровождается формированием в стенке тонкой кишки местного воспалительного ответа, который индуцирует в ней расширение артериол. При этом расширение артериол в этом органе настолько выражено, что приводит к снижению ИР питающей его верхней брыжеечной артерии. Ни в селезеночной артерии, ни в чревном стволе расширение артериол не достигают такой степени, которая бы приводила к снижению их ИР, так как в органах, которые кровоснабжаются этими артериями, при ИБР бактериальная транслокация обычно не происходит и местное воспаление не индуцируется.

Ко второй группе показателей относятся: увеличение диаметра селезеночной артерии, воротной и селезеночной вены, минутного кровотока по селезеночной вене и селезеночной артерии, ИР собственной печеночной артерии (у больных

декомпенсированным ЦП). Изменение этих показателей у больных ЦП, согласно полученным данным, не ассоциировано с ИБР, и это служит указанием на то, что в их развитии ИБР не принимает участия. Независимость селезеночного кровотока от ИБР может быть объяснена строением селезенки. Как известно, большая часть селезенки представлена венозными синусами. При портальной гипертензии в них возникает застой крови, их совокупный объем увеличивается, и они механически препятствуют расширению артериол органа в ответ на действие медиаторов воспаления (сужение артериол происходит активно, а расширение - пассивно). Так как при развитии ИБР у больных циррозом печени селезеночный кровоток не изменяется значительно, то выраженность спленомегалии и гиперспленизма также при этом практически не меняется.

К последней группе показателей относятся изменение линейной скорости кровотока и минутного кровотока по воротной вене и ИР собственной печеночной артерии (у больных компенсированным ЦП). Согласно полученным данным, развитие ЦП приводит к снижению линейной и минутной скорости кровотока по воротной вене и росту ИР собственной печеночной артерии, а развитие ИБР при ЦП - к противоположным изменениям.

На основании полученных результатов и данных литературы, патогенез изменений портального кровотока можно представить следующим образом. При ЦП нарушается архитектоника печени, что приводит к росту сопротивления току крови через нее, причем как портальному, так и печеночному артериальному. Последнее выражается в увеличении ИР и снижении линейной и объемной скорости кровотока по собственной печеночной артерии. Увеличение гидродинамического сопротивления току крови через печень имеет статический компонент, обусловленный фиброзом и сдавлением печеночных венул узлами-регенератами, и динамический компонент, обусловленный трансформацией клеток Ито в контрактильные миоцитоподобные клетки и увеличением тонуса последних. У больных компенсированным ЦП, по-видимому, преобладает динамический компонент, поэтому в ответ на действие медиаторов системного воспаления, которое усиливается у больных ЦП при развитии ИБР, в стенке

сосудов увеличивается образование оксида азота, уменьшающего тонус миоцитоподобных клеток, что приводит к снижению ИР и росту кровотока по собственной печеночной артерии у этих больных. При декомпенсированном ЦП, судя по всему, преобладает статический компонент, поэтому значимого снижения ИР и роста кровотока при развитии ИБР у таких больных не происходит.

Увеличение сопротивления портальному току крови при ЦП приводит к снижению кровотока по портальной вене, застою крови в ней, ее расширению и росту давления в ней. Снижение минутного кровотока по воротной вене вместе с ростом ее диаметра приводит к снижению линейной скорости кровотока по ней. При развитии ИБР у больных ЦП значительно возрастает гастропанкреатодуоденальный кровоток в бассейне чревного ствола и кровоток по верхней брыжеечной артерии, что приводит к значительному увеличению притока крови в портальную систему. Так как растяжимость воротной вены ограничена, дальнейшее увеличение притока крови к ней приводит не столько к росту ее диаметра, сколько к росту давления в ней. Увеличенное в несколько раз по сравнению с нормой портальное давление создает движущую силу, достаточную для прохождения возросшего количества крови через печень. Этим объясняется увеличение линейной и объемной скорости портального кровотока у больных ЦП с ИБР по сравнению с больными ЦП без ИБР.

Усиленный приток крови к печени в условиях увеличения давления в синусоидах печени приводит к увеличенному образованию лимфы и перитонеальной жидкости, что способствует развитию асцита.

Увеличение притока крови в портальную систему и рост портального давления сопровождается ретроградным током крови по венам малой кривизны желудка, которые имеют анастомозы с венами пищевода, относящимися к системе верхней полых вен. Последнее способствует прогрессированию ВРВП.

До настоящего времени основным классом препаратов, которые используют в лечении портальной гипертензии, остаются неселективные бета-адреноблокаторы [50]. Полученные данные позволяют предположить, что

применение лекарств, влияющих на кишечную микробиоту (антибиотиков, пробиотиков и других), может стать альтернативной терапией.

К ограничениям данного исследования относится небольшое количество участников, что определялось сжатыми сроками его проведения. Необходимы более масштабные исследования для подтверждения выявленных закономерностей на большой выборке и уточнения возможности коррекции гипердинамического кровообращения с помощью селективной деконтаминации кишечника.

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 значительно 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 сокращений

CD14 — молекула 14^{ого} класса дифференцировки лейкоцитов

MHC — молекула генов главного комплекса гистосовместимости

NF—kB — ядерный фактор каппа В

NO — оксид азота

NOS — NO синтаза

TLR — толл-подобный рецептор

A — максимальная линейная скорость трансмитрального потока крови в систолу предсердий

АД – артериальное давление

БТ — бактериальная транслокация

ВБА — верхняя брыжеечная артерия

ВРВП – варикозное расширение вен пищевода

ГМК — гладкая мышечная клетка

ДАД — диастолическое артериальное давление

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПП — давление в правом предсердии

E — максимальная линейная скорость трансмитрального потока крови в фазу быстрого наполнения

ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка

ИБР — избыточный бактериальный рост в тонкой кишке

ИМЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка

ИР — индекс резистивности

КДО — конечно-диастолический объем левого желудочка

КДР — конечно-диастолический размер левого желудочка

КСО — конечно-систолический объем левого желудочка

ЛПС — липополисахарид

ЛСБ — белок, связывающий липополисахарид

МаксЛС — максимальная линейная скорость кровотока

МЖП — толщина межжелудочковой перегородки

МЛУ — мезентериальные лимфатические узлы

МСТР — максимальная скорость трикуспидального регургитационного потока

ОПСС — общее периферическое сосудистое сопротивление

ПД — пульсовое давление

РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

САД — систолическое артериальное давление

САС — симпатoadренaловaя система

СБП — спонтанный бактериальный перитонит

СДЛА — систолическое давление в легочной артерии

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

ФНО-альфа — фактор некроза опухолей альфа

ЦП — цирроз печени

ЧСС — частота сердечных сокращений

p — значимость различий

Список литературы

1. Алгоритмы диагностики и лечения в гепатологии. Справочные материалы / В.Т.Ивашкин, М.В.Маевская, М.С.Жаркова, И.Н.Тихонов, Е.А.Федосыина, Ч.С.Павлов. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 155 с.
2. Алипов Н.Н. Основы медицинской физиологии. Учебное пособие. - 2-е изд., испр. и доп. - М.: "Практика", 2012. - 496 с.
3. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей /Под ред. В. Т. Ивашкина. - 2-е изд. - М.: Издательский дом “М-Вести”, 2005. - 536 с.
4. Буеверов А.О. Бактериальная инфекция как осложнение цирроза печени. //Русский медицинский журнал. - 2003. - № 6 (19). - с.1264–70.
5. Винницкая Е.В. Спонтанный бактериальный перитонит у больных циррозом печени: дисс. ... на доктора мед. наук: 14.00.05/ Винницкая Елена Владимировна. - М., 2009. - 214 с.
6. Гайтон А.К. Медицинская физиология / А.К. Гайтон, Дж. Э. Холл / Пер. с англ.; Под ред. В.И. Кобрина. - М.: Логосфера, 2008. - 1296 с.
7. Жаркова М.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации на течение заболевания у больных циррозом печени. // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. - 2012. - №22(5). - с. 56-63.
8. Жаркова, М.С. Бактериальная транслокация в патогенезе инфекционных осложнений у больных циррозом печени: дисс. ... на канд. мед. наук: 14.01.28/Жаркова Мария Сергеевна. - М., 2012. - 124 с.
9. Ивашкин В.Т., Морозова М.А., Маевская М.В. Основные причины лихорадки у пациентов с нарушением функции печени. // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. - 2010. -№ 1. - с.21-29.
10. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Синдром избыточного бактериального роста. // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. - 2010. - № 5. - с.63-68.

11. Маммаев С.Н., Каримова А.М., Ильясова Т.Э., Хасаев А.Ш. Цирротическая кардиомиопатия // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. - 2010. - № 3. - - с.19-28.
12. Митьков В.В. - Допплерография в диагностике заболеваний печени, желчного пузыря, поджелудочной железы и их сосудов. - М.: Издательский дом Видар-М, 2000. - 152 с.
13. Митьков В.В., Митькова М.Д., Федотов И.Г. Оценка портального кровотока при циррозе печени. // Ультразвуковая диагностика. -2000. - № 4. - с.10-17.
14. Митьков В.В., Черешнева Ю.Н., Федотов И.Г. и др. Влияние дыхания, физической и пищевой нагрузки на характер кровотока в воротной и печеночных венах // Ультразвуковая диагностика. - 2000. - № 3. - с. 78-83.
15. Павлов Ч.С. Современные подходы к диагностике и лечению спонтанного бактериального перитонита. // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. - 2002. - № 5. - с.12-15.
16. Павлов Ч.С., Ивашкин В.Т. Биопсия печени: методология и практика сегодня.// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – № 4. – С.65–78.
17. Федосыина Е.А., Маевская М.В. Спонтанный бактериальный перитонит. Клиника, диагностика, лечение, профилактика. // Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол. - 2007. - № 2. - с.4-9.
18. Физиология человека: Учебник / Под ред. В.М. Смирнова. - М.: Медицина, 2002. - 608 с.
19. Alexopoulou A, Agiasotelli D, Vasilieva LE, Dourakis SP. Bacterial translocation markers in liver cirrhosis.//Ann Gastroenterol. - 2017. – Vol.30. – P.486-497.
20. Aranow JS, Fink MP. Determinants of intestinal barrier failure in critical illness.//Br J Anaesth. - 1996. – Vol.77. – P.71-81.

21. Attar A, Flourie B, Rambaud JC, Franchisseur C, Ruszniewski et al. Antibiotic efficacy in small intestinal bacterial overgrowth-related chronic diarrhea: a crossover, randomized trial.//Gastroenterology. - 1999. – Vol. 117. – P.794-797.
22. Ayabe T, Satchell DP, Wilson CL, Parks WC, Selsted ME, Ouellette AJ. Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria.//Nat Immunol. - 2000. – Vol.1. – P.113-118.
23. Backer DD, Cholley BP, Slama M et al. Hemodynamic Monitoring Using Echocardiography in the Critically Ill. Springer Science & Business Media; 2011.
24. Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension.//J Am Coll Cardiol. - 2009. – Vol.54(1 Suppl). – P. S55-66.
25. Battista S, Bar F, Mengozzi G, Zanon E, Grosso M, Molino G. Hyperdynamic circulation in patients with cirrhosis: direct measurement of nitric oxide levels in hepatic and portal veins.//J Hepatol. - 1997. – Vol.26. – P.75-80.
26. Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model.//Infect Immun. - 1979. – Vol.23. – P.403-411.
27. Berzigotti A, Dapporto S, Angeloni L, et al. Postprandial splanchnic haemodynamic changes in patients with liver cirrhosis and patent paraumbilical vein.//Eur J Gastroenterol Hepatol. - 2004. – Vol.16. – P.1339-45.
28. Bode C, Koleyke R, Schafer K, Bode JC. Breath hydrogen excretion in patients with alcoholic liver disease - evidence of small intestinal bacterial overgrowth.//Z Gastroenterol. - 1993. – Vol.31. – P. 3-7.
29. Bode JC, Bode C, Heidelbach R, Durr HK, Martini GA. Jejunal microflora in patients with chronic alcohol abuse.//Hepatogastroenterology. - 1984. – Vol.31. – P.30-4.
31. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm.//Annu Rev Immunol. - 2010. – Vol.28. – P.157-83.

32. Bouhnik Y , Alain S, Attar A, Flourie B, Raskine L, Sanson-Le Pors MJ, Rambaud JC. Bacterial populations contaminating the upper gut in patients with small intestinal bacterial overgrowth syndrome. //Am J Gastroenterol. - 1999. – Vol. 94. – P.1327-1331.
33. Braillon A, Cales P, Valla D, et al. Influence of the degree of liver failure on systemic and splanchnic haemodynamics and on response to propranolol in patients with cirrhosis.//Gut. - 1986. – Vol. 27. – P.1204-1209.
34. Campillo B, Pernet P, Bories PN, Richardet JP, Devanlay M, Aussel C. Intestinal permeability in liver cirrhosis: relationship with severe septic complications.//Eur J Gastroenterol Hepatol. - 1999. – Vol.11. – P.755-759.
35. Casafont morencos F, De las heras castano G, Martin ramos L, Lopez arias MJ, Ledesma F, Pons romero F. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. //Dig Dis Sci. - 1996. – Vol.41. – P.552-6.
36. Castiglione F, Rispo A, Di Girolamo E, Cozzolino A, Manguso F, Grassia R, Mazzacca G. Antibiotic treatment of small bowel bacterial overgrowth in patients with Crohn's disease. //Aliment Pharmacol Ther. - 2003. – Vol. 18. – P.1107-1112.
37. Castro A, Jimenez W, Claria J, et al. Impaired responsiveness to angiotensin II in experimental cirrhosis: role of nitric oxide. //Hepatology. - 1993. – P.367-72.
38. Chang CS, Yang SS, Kao CH, Yeh HZ. Chen GH Small intestinal bacterial overgrowth versus antimicrobial capacity in patients with spontaneous bacterial peritonitis.//Scand J Gastroenterol. - 2001. – Vol.36. – P.92–96.
39. Chawla Y, Santa N., Dhiman R.K. et al. Portal hemodynamics by duplex Doppler sonography in different grades of cirrhosis//Dig. Dis. Sci. 1998. V. 43. P. 354-357.
40. Chayanupatkul M, Liangpunsakul S. Cirrhotic cardiomyopathy: review of pathophysiology and treatment.//Hepatol Int. - 2014. – Vol.8. – P.308-15.
41. Chemla D, Castelain V, Humbert M, et al. New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure.//Chest. - 2004. – Vol.126. – P.1313-7.

42. Chemla D, Hebert JL, Coirault C, Zamani K, Suard I, Colin P et al Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans. //Am J Physiol. - 1998 - Vol.274 - P.500–505.
43. Chesta J, Silva M, Thompson L, Del canto E, Defilippi C. Bacterial overgrowth in small intestine in patients with liver cirrhosis.//Rev Med Chil. - 1991. – Vol.119. – P.626-32.
44. Chu CJ, et al. Hyperdynamic circulation of cirrhotic rats with ascites: role of endotoxin, tumour necrosis factor and nitric oxide.//Clin Sci (Colch). - 1997. – Vol.93. – P.219–225.
45. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis.//J Hepatol. - 2001. – Vol.34. – P.32-7.
46. Claria J, Jimenez W, Ros J, et al. Increased nitric oxide-dependent vasorelaxation in aortic rings of cirrhotic rats with ascites.//Hepatology. - 1994. – Vol.20. – P.1615-21.
47. Clements WD, Parks R, Erwin P, Halliday MI, Barr J, Rowlands BJ. Role of the gut in the pathophysiology of extrahepatic biliary obstruction.//Gut. - 1996. – Vol.39. – P.587-593.
48. Cleveland MG, Gorham JD, Murphy TL, Tuomanen E, Murphy KM. Lipoteichoic acid preparations of Gram-positive bacteria induce interleukin-12 through a CD14-dependent path-way.//Infect Immun. - 1996. – Vol.64. – P.1906 – 12.
49. Crabbe, P. A., H. Bazin, H. Eyssen, and J. F. Heremans. The normal microbial flora as a major stimulus for proliferation of plasma cells synthesizing IgA in the gut.//Int. Arch. Allergy. - 1968. – Vol. 34. – P.362-375.
50. De Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension.//J Hepatol. - 2015. – Vol.63. – P.743-52.
51. Deitch EA, Berg R, Specian R. Endotoxin promotes the translocation of bacteria from the gut.//Arch Surg. - 1987. – Vol. 122. – P.185-190.

52. Dinc H, Sari A, Resitgumele H, Cihanyurdu N, Baki A. Portal and splanchnic haemodynamics in patients with advanced post-hepatic cirrhosis and in healthy adults. Assessment with duplex Doppler ultrasound. //Acta Radiol. - 1998. – Vol.39. – P.152-6.
53. Domland M, Gebel M, Caselitz M, Bleck J, Manns MP. Comparison of portal venous flow in cirrhotic patients with and without paraumbilical vein patency using duplex-sonography.//Ultraschall Med. - 2000. – Vol.21. – P.165-9.
54. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known.//Archives of Internal Medicine. - 1916. – Vol. 17. – P.863–71.
55. Dziarski R, Tapping RI, Tobias PS. Binding of bacterial peptidoglycan to CD14.//J Biol Chem. - 1998. – Vol.273. – P.8680-90.
56. Ersoz G, Aydin A, Erdem S, Yuksel D, Akarca U, Kumanlioglu K. Intestinal permeability in liver cirrhosis.//Eur J Gastroenterol Hepatol. - 1999. – Vol. 11. – P.409-412.
57. Finucci G., Desideri A., Sacerdoti D. et al. Left ventricular diastolic function in liver cirrhosis // Scand. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 31. – P. 279–284.
58. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation.//N Engl J Med. - 1999. – Vol.340. – P.448-54.
59. Garcia-Tsao G, Lee F-Y, Barden GE, Cartun R, West AB. Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites.//Gastroenterology. - 1995. – Vol. 108. – P.1835-41.
60. Giannelli V, Di gregorio V, Iebba V, et al. Microbiota and the gut-liver axis: bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis.//World J Gastroenterol. - 2014. – Vol.20(45). – P.16795-810.
61. Giraud R, Bendjelid K. Hemodynamic Monitoring in the ICU. Springer; 2016.
62. Gould L, Shariff M, Zahir M, Di Lieto M. Cardiac hemodynamics in alcoholic patients with chronic liver disease and a presystolic gallop.//J Clin Invest. - 1969. – Vol. 48. – P.860-868.

63. Grose R.D., Nolan J., Dillon J.F. et al. Exercise-induced left ventricular dysfunction in alcoholic and non-alcoholic cirrhosis // *J. Hepatol.* – 1995. – Vol. 22. – P. 326–332.
64. Guarner C, Soriano G, Tomas A, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia.//*Hepatology.* - 1993. – Vol.18. – P.1139-43.
65. Hartleb M, Moreau R, Cailmail S, Gaudin C, Lebrec D. Vascular hyporesponsiveness to endothelin 1 in rats with cirrhosis.//*Gastroenterology.* - 1994. – Vol.107. – P.1085-93.
66. Harwig SS, Tan L, Qu XD, Cho Y, Eisenhauer PB, Lehrer RI. Bactericidal properties of murine intestinal phospholipase A2.//*J Clin Invest.* - 1995. – Vol.95. – P.603-610.
67. Haziot A, Chen S, Ferrero E, Low MG, Silber R, Goyert SM. The monocyte differentiation antigen, CD14, is anchored to the cell membrane by a phosphatidylinositol linkage.//*J Immunol.* - 1988. – Vol.141. – P.547-52.
68. Hennenberg M, Trebicka J, Sauerbruch T, Heller J. Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension.//*Gut.* - 2008. – Vol.57. – P.1300-14.
69. Heumann D, Roger T. Initial responses to endotoxins and Gram-negative bacteria.//*Clin Chim Acta.* - 2002. – Vol.323. – P.59-72.
70. Hmama Z, Mey A, Normier G, Binz H, Revillard JP. CD14 and CD11b mediate serum-independent binding to human monocytes of an acylpolygalactoside isolated from *Klebsiella pneumoniae*.//*Infect Immun.* - 1994. – Vol.62. – P.1520–7.
71. Ignarro LJ. Endothelium-derived nitric oxide: actions and properties.//*Fed Am Soc Exp Biol J.* - 1989. – Vol.3– P.31–36.
72. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule.//*Hepatology.* - 2006. – Vol.43(2 Suppl 1). – P. S121-31.
73. Iwao T, Toyonaga A, Oho K, et al. Value of Doppler ultrasound parameters of portal vein and hepatic artery in the diagnosis of cirrhosis and portal hypertension.//*Am J Gastroenterol.* - 1997. – Vol.92. – P.1012-7.

74. Jahr TG, Ryan L, Sundan A, Lichenstein HS, Skjak-Braek G, Espevik T. Induction of tumor necrosis factor production from monocytes stimulated with mannuronic acid polymers and involvement of lipopolysaccharide-binding protein, CD14, and bactericidal permeability increasing factor.//*Infect Immu.* - 1997. – Vol.65. – P.89 – 94.
75. Jan Bures et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. // *World J Gastroenterol.* - 2010 June 28. – Vol.16. – P.2978-2990.
76. Jensen LS, Krarup N, Larsen JA, et al: Chronic portal venous hypertension. //*J Scand J Gastroenterol.* - 1987. – Vol.22. – P.463-470.
77. Jeong EM, Dudley SC. Diastolic dysfunction. //*Circ J.* -2015. – Vol.79. – P.470-7.
78. Jun DW, Kim KT, Lee OY, et al. Association between small intestinal bacterial overgrowth and peripheral bacterial DNA in cirrhotic patients.//*Dig Dis Sci.* - 2010. – Vol.55. – P.1465-71.
79. Kakiyama G. et al. Modulation of the Fecal Bile Acid Profile by Gut Microbiota in Cirrhosis *J Hepatol.*//201. -3 May. – Vol. 58. – P.949–55.
80. Kayacetin E, Efe D, Dogan C. Portal and splenic hemodynamics in cirrhotic patients: relationship between esophageal variceal bleeding and the severity of hepatic failure.//*J Gastroenterol.* - 2004. – Vol.39. – P. 661-7.
81. Kelbaek H., Eriksen J., Brynjolf I. et al. Cardiac performance in patients with asymptomatic alcoholic cirrhosis of the liver. // *Am. J. Cardiol.* – 1984. –Vol. 54. – P. 852–855.
82. Koh IH, Guatelli R, Montero EF, Keller R, Silva MH, Goldenberg S, et al. Where is the site of bacterial translocation—small or large bowel? //*Transplant Proc.* - 1996 . – Vol.28 – P.2661.
83. Koutsounas I, Kaltsa G, Siakavellas SI, Bamias G. Markers of bacterial translocation in end-stage liver disease.//*World J Hepatol.* - 2015. – Vol.7(20). – P.2264-73.
84. Kowalski HJ, Abelman WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis.//*J Clin Invest.* - 1953. – Vol. 32. – P.1025-33.

85. Kusunoki T, Wright SD. Chemical characteristics of *Staphylococcus aureus* molecules that have CD14-dependent stimulating activity.//J Immunol. - 1996. – Vol.157. – P.5112-7.
86. Lakshmi CP, Ghoshal UC, Kumar S, et al. Frequency and factors associated with small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis of the liver and extra hepatic portal venous obstruction.//Dig Dis Sci. - 2010. – Vol.55. – P.1142-8.
87. Lang RM, Badano LP, Moravi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.//J Am Soc Echocardiogr. - 2015. – Vol.28. – P. 1-14.
88. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Novi M, Sottili S, Vitale G, Cesario V, Serricchio M, Cammarota G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. //Am J Gastroenterol. - 2008. – Vol. 103. – P.2031-2035.
89. Lebrec D, Bataille C, Bercoff E, Valla D. Hemodynamic changes in patients with portal venous obstruction.//Hepatology. - 1983. – Vol. 3. – P.550-3.
90. Lee FY, Albillos A, Colombato LA, Groszmann RJ. The role of nitric oxide in the vascular hyporesponsiveness to methoxamine in portal hypertensive rats.//Hepatology. - 1992. – Vol.16. – P.1043-8.
91. Lee F-Y, Colombato LA, Albillos A, Groszmann RJ. Administration of N^v-nitro-L-arginine ameliorates portal-systemic shunting in portalhypertensive rats.//Gastroenterology. - 1993. – Vol.105. – P.1464-70.
92. Lee SS, Girod C, Valla D, et al: Effects of pentobarbital sodium anesthesia on the splanchnic hemodynamics of normal and portal-hypertensive rats.//Am J Physiol. - 1985. – Vol. 249. – P.528-532.
93. Lee SS. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. //West J Med. - 1989. – Vol. 151. – P.530-535
94. Levy M, Maher E, Wexler MJ: Euvolemic cirrhotic dogs in sodium balance maintain normal systemic hemodynamics.//CanJ Physiol Pharmacol. - 1988. – Vol. 66. – P.70-83.

95. Li FH, Hao J, Xia JG, Li HL, Fang H. Hemodynamic analysis of esophageal varices in patients with liver cirrhosis using color Doppler ultrasound.//World J Gastroenterol. - 2005. – Vol.11(29). – P.4560-5.
96. Liou HC. Regulation of the immune system by NF-kappaB and IkappaB. J Biochem Mol Biol.//\ - 2002. – Vol.35. – P.537-46.
97. Liu H, Song D, Lee SS. Increased nitric oxide synthase expression in aorta of cirrhotic rats.//Life Sci. - 1999. – Vol.64(19). – P.1753-9.
98. Llovet JM, Bartoli R, Planas R, Cabre E, Jimenez M, Urban A, Ojanguren I, Arnal J, Gassull MA. Bacterial translocation in cirrhotic rats. Its role in the development of spontaneous bacterial peritonitis. //Gut. - 1994. – Vol. 35. – P.1648-52.
99. Lopez-Talavera JC, Cadelina G, Olchowski J, Merrill W, Groszmann RJ. Thalidomide inhibits tumor necrosis factor alpha, decreases nitric oxide synthesis, and ameliorates the hyperdynamic circulatory syndrome in portal-hypertensive rats.//Hepatology. - 1996. – Vol.23. – P.1616–1621.
100. Lopez-Talavera JC, Merrill WW, Groszmann RJ. Tumor necrosis factor alpha: a major contributor to the hyperdynamic circulation in prehepatic portal-hypertensive rats.//Gastroenterology. - 1995. – Vol.108. – P.761–7.
101. Lunia MK, Sharma BC, Sachdeva S. Small intestinal bacterial overgrowth and delayed orocecal transit time in patients with cirrhosis and low-grade hepatic encephalopathy.//Hepatol Int. - 2013. – Vol.7. – P.268-73.
102. MacFie J, O'Boyle C, Mitchell CJ, Buckley PM, Johnstone D, Sudworth P. Gut origin of sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity.//Gut. - 1999. – Vol.45. – P.223-228.
103. MacGilchrist AJ, Sumner D, Reid JL. Impaired pressor reactivity in cirrhosis: evidence for a peripheral vascular defect.//Hepatology. - 1991. – Vol.13. – P.689-94.
104. Marletta MA, Poksyn SY, Iyengar R, Leaf CD, Wishnok JS. Macrophage oxidation of L-arginine to nitrite and nitrate: nitric oxide is an intermediate.//Biochemistry. - 1988. – Vol 27. – P.8706-8711.

105. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE).//J Am Soc Echocardiogr. - 2015. – Vol.28. – P.727-54.

106. Mikulic E, Mufioz C, Puntoni LE, et al: Hemodynamic effects of dobutamine in patients with alcoholic cirrhosis.//Clin Pharmacol Ther. - 1983. – Vol. 34. – P.56-59

107. Morales-ruiz M, Jimenez W, Perez-sala D, et al. Increased nitric oxide synthase expression in arterial vessels of cirrhotic rats with ascites.//Hepatology. - 1996. – Vol.24. – P.1481-6.

108. Moriyasu F, Ban N, Nishida O, et al. Quantitative measurement of portal blood flow in patients with chronic liver disease using an ultrasonic duplex system composed of a pulsed Doppler flowmeter and B-mode electroscanner.//Gastroenterol Jpn. - 1984. – Vol.19. – P.529-36.

109. Moriyasu R, Nishida O., Ban N. et al. Measurement of portal vascular resistance in patients with portal hypertension.//Gastroenterology. 1986. V. 90. P. 710-717.

110. Murphy K, Weaver C. Janeway's Immunobiology. 9 ed. Garland Science 2016.

111. Murray JF, Dawson AM, Sherlock S. Circulatory changes in chronic liver disease.//Am J Med. - 1958. – Vol. 24. – P.358-367.

112. Nazar A, Guevara M, Sitges M, et al. Left ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction.//J Hepatol. - 2013. – Vol.58. – P.51-7.

113. Neale G, Gompertz D, Schonsby H, Tabaqchali S, Booth CC. The metabolic and nutritional consequences of bacterial overgrowth in the small intestine.//Am J Clin Nutr. - 1972. – Vol.25. – P.1409-1417.

114. Niederberger M, Gines P, Tsai P, et al. Increased aortic cyclic guanosine monophosphate concentration in experimental cirrhosis in rats: evidence for a role of

nitric oxide in the pathogenesis of arterial vasodilation in cirrhosis.//Hepatology. - 1995. – Vol.21. – P.1625-31.

115. O'Neil DA, Porter E, Elewaut D, Anderson GM, Eckmann L, Ganz T, et al. Expression and regulation of the human beta-defensins hBD-1 and hBD-2 in intestinal epithelium.//J Immunol. - 1999. – Vol.163. – P.6718-6724.

116. Ogle CK, Noel JG, Guo X, Wells DA, Valente JF, Ogle JD, et al. The ability of endotoxin-stimulated enterocytes to produce bactericidal factors.//Crit Care Med. - 2002. – Vol.30. – P.428-35.

117. Ohnishi K, Sato S, Pugliese D, Tsunoda T, Saito M, Okuda K. Changes of splanchnic circulation with progression of chronic liver disease studied by echo-Doppler flowmetry.//Am J Gastroenterol. - 1987. – Vol.82. – P.507-11.

118. Ohnishi K., Saito M., Nakayama T. et al. Portal venous hemodynamic in chronic liver disease: effect of posture change and exercise.// Radiology. 1985. V. 155. P. 757-761.

119. Okazaki K., Miyazaki M., Onishi S. et al. Effects of food intake and various extrinsic hormones on portal blood flow in patients with liver cirrhosis demonstrated by pulsed Doppler with Octoson.//Scand. J.Gastroenterol. 1986. V. 21. P. 1029-1038.

120. Otterlei M, Varum KM, Ryan L, Espevik T. Characterization of binding and TNF- α inducing ability of chitosans on monocytes: the involvement of CD14.//Vaccine. - 1994. – Vol.12. – P.825-32.

121. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease.//Aliment Pharmacol Ther. - 2009. – Vol.29. – P.273-81.

122. Pardo A, Bartoli R, Lorenzo-Zuniga V, Planas R, Vinado B, Riba J, et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis.//Hepatology. - 2000. – Vol.31. – P.858-863.

123. Parks RW, Clements WD, Smye MG, Pope C, Rowlands BJ, Diamond T. Intestinal barrier dysfunction in clinical and experimental obstructive jaundice and its reversal by internal biliary drainage.//Br J Surg. - 1996. – Vol.83. – P.1345-1349.

124. Pascual S, Such J, Esteban A, Zapater P, Casellas JA, Aparicio JR, et al. Intestinal permeability is increased in patients with advanced cirrhosis.//Hepatogastroenterology. - 2003. – Vol.50. – P.1482-1486.
125. Perisic M, Ilicmostic T, Stojkovic M, Culafic D, Sarenac R. Doppler hemodynamic study in portal hypertension and hepatic encephalopathy.//Hepatogastroenterology. - 2005. – Vol.52. – P.156-60.
126. Pierce M.E., Sewell R. Identification of hepatic cirrhosis by duplex Doppler ultrasound value of the hepatic artery resistive index. // Australas Radiol. -1990. -V. 34. -P. 331-333.
127. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study.// Am J Gastroenterol. - 2003. – Vol. 98. – P.412-419.
128. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS.// Expert Opin Investig Drugs 2009. – Vol. 18 . – P 349-358.
129. Piscaglia F, Gaiani S, Gramantieri L, Zironi G, Siringo S, Bolondi L. Superior mesenteric artery impedance in chronic liver diseases: relationship with disease severity and portal circulation.//Am J Gastroenterol. - 1998. – Vol.93. – P.1925-30.
130. Pizcueta MP, Pique JM, Bosch J, Whittle BJ, Moncada S. Effects of inhibiting nitric oxide biosynthesis on the systemic and splanchnic circulation of rats with portal hypertension.//Br J Pharmacol. - 1992. – Vol.105. – P.184-90.
131. Pizcueta P, Pique JM, Fernandez M, et al. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition.//Gastroenterology. - 1992. – Vol.103. – P.1909-15.
132. Poltorak A, He X, Smirnova I, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene.//Science. - 1998. – Vol.282(5396). – P.2085-8.
133. Powell DW. Barrier function of epithelia. //Am J Physiol. - 1981. – Vol.241. – P.G275-288.

134. Pugliese D, Ohnishi K, Tsunoda T, Sabba C, Albano O. Portal hemodynamics after meal in normal subjects and in patients with chronic liver disease studied by echo-Doppler flowmeter.//Am J Gastroenterol. - 1987. – Vol.82. – P.1052-6.
135. Ramond MJ, Comoy E, Lebrec D: Alterations in isoprenaline sensitivity in patients with cirrhosis: Evidence of abnormality of the sympathetic nervous activity.//Br J Clin Pharmacol. - 1986. – Vol. 21. – P.191-196
136. Rees DD, Celtek S, Palmer RMJ, Moncada S. Dexamethasone prevents the induction by endotoxin of a nitric oxide synthase and the associated effects on vascular tone.//An insight into endotoxin shock. Biochem Biophys Res Commun. - 1990. – Vol. 173. – P.541-47.
137. Reynolds JV, Murchan P, Leonard N, Clarke P, Keane FB, Tanner WA. Gut barrier failure in experimental obstructive jaundice.//J Surg Res. - 1996. – Vol. 62. – P.11-16.
138. Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria.//J Lipid Res. - 2006. – Vol. 47. – P.241–59.
139. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults.// J Am Soc Echocardiogr. -2010. – Vol. 23. – P. 685–713.
140. Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis.//J Hepatol. - 1994. – Vol. 21. – P.792-6.
141. Sacerdoti D, Bolognesi M, Bombonato G, Gatta A. Paraumbilical vein patency in cirrhosis: effects on hepatic hemodynamics evaluated by Doppler sonography.//Hepatology. - 1995. – Vol.22. – P.1689-94.
142. Sagarad S.V., Chawla Y.K., Dhiman R.K. Portal hemodynamics after large-volume paracentesis in patients with liver cirrhosis and tense ascites // Dig. Dis. Sci. 1998. V. 43. P. 2470-2472.
143. Schaedler, R. W., R. Dubos, and R. Costello. The development of the bacterial flora in the gastrointestinal tract of mice.//J. Exp. Med. - 1965. – Vol. 122. – P.59-66.

144. Schiller LR. Evaluation of small bowel bacterial overgrowth // *Curr Gastroenterol Rep.* – 2007. – Vol.9. – P.373-377.
145. Sellati TJ, Bouis DA, Kitchens RL, et al. *Treponema pallidum* and *Borrelia burgdorferi* lipoproteins and synthetic lipopeptides activate monocytic cells via a CD14-dependent pathway distinct from that used by lipopolysaccharide. // *J Immunol.* - 1998. – Vol.160. – P.5455 – 64.
146. Shah A, Shanahan E, Macdonald GA, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Prevalence of Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Chronic Liver Disease. // *Semin Liver Dis.* - 2017. – Vol.37. – P.388-400.
147. Slocum MM, Sittig KM, Specian RD, Deitch EA. Absence of intestinal bile promotes bacterial translocation. // *Am Surg.* - 1992. – Vol.58. – P.305-310.
148. Soell M, Lett E, Holveck F, Scholler M, Wachsmann D, Klein JP. Activation of human monocytes by streptococcal rhamnose-glucose polymers is mediated by CD14 antigen, and mannan-binding protein inhibits TNF- α release. // *J Immunol.* - 1995. – Vol.154. – P.851 – 60.
149. Spaeth G, Gottwald T, Specian RD, Mainous MR, Berg RD, Deitch EA. Secretory immunoglobulin A, intestinal mucin, and mucosal permeability in nutritionally induced bacterial translocation in rats. // *Ann Surg.* - 1994. – Vol. 220. – P.798-808.
150. Taourel P, Blanc P, Dauzat M, et al. Doppler study of mesenteric, hepatic, and portal circulation in alcoholic cirrhosis: relationship between quantitative Doppler measurements and the severity of portal hypertension and hepatic failure. // *Hepatology.* - 1998. – Vol.28. – P.932-6.
151. Tazi KA, Moreau R, Herve P, et al. Norfloxacin reduces aortic NO synthases and proinflammatory cytokine up-regulation in cirrhotic rats: role of Akt signaling. // *Gastroenterology.* - 2005. – Vol.129. – P.303-14.
152. Tilg H, et al. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. // *Gastroenterology.* - 1992. – Vol.103. – P.264–274.

153. Tobias PS, Ulevitch RJ. Control of lipopolysaccharide-high density lipoprotein binding by acute phase protein(s).//J Immunol. - 1983. – Vol.131. – P.1913-6.
154. Tobias, P.S., Soldau, K. and Ulevitch, R.J. Isolation of a lipopolysaccharide-binding acute phase reactant from rabbit serum.//J.Exp. Med. - 1986. – Vol.164. – P.777–793.
155. Valiance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? //Lancet. - 1991. – Vol.337. – P.776-8.
156. Van Bossuyt H, Desmaretz C, Gaeta GB, Wisse E. The role of bile acids in the development of endotoxemia during obstructive jaundice in the rat.//J Hepatol. - 1990. – Vol.10. – P.274-279.
157. Wang J, Chen M, Sun G, Et al. Small bowel bacterial overgrowth and endotoxemia in cirrhosis.//Zhonghua Nei Ke Za Zhi. - 2002. – Vol.41. – P.459-61.
158. Wells CL, Maddaus MA, Reynolds CM, Jechorek RP, Simmons RL. Role of anaerobic flora in the translocation of aerobic and facultatively anaerobic intestinal bacteria.//Infect Immun. - 1987. – Vol.55. – P.2689-94.
159. Wiest R, Das S, Cadelina G, Garcia-tsao G, Milstien S, Groszmann RJ. Bacterial translocation in cirrhotic rats stimulates eNOS-derived NO production and impairs mesenteric vascular contractility.//J Clin Invest. - 1999. – Vol.104. – P.1223-33.
160. Wiest R., Garcia-Tsao G. Bacterial Translocation (BT) in Cirrhosis.//HEPATOLOGY. - 2005 – Vol.41. – P.422-433.
161. Wooten RM, Morrison TB, Weis JH, Wright SD, Thieringer R, Weis JJ. The role of CD14 in signaling mediated by outer membrane lipoproteins of *Borrelia burgdorferi*.//J Immunol. - 1998. – Vol. 160. – P.5485 – 92.
162. Wright SD, Ramos RA, Tobias PS, Ulevitch RJ, Mathison JC. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein.//Science. - 1990. – Vol.249(4975). – P.1431-3.
163. Wright SD, Tobias PS, Ulevitch RJ, Ramos RA. Lipopolysaccharide (LPS) binding protein opsonizes LPS-bearing particles for recognition by a novel receptor on macrophages.//J Exp Med. - 1989. – Vol.170. – P.1231-41.

164. Wyke RJ. Problems of bacterial infections in patients with liver disease.// Gut. - 1987. – Vol.28. – P.623-641.
165. Yang CY, Chang CS, Chen GH. Small-intestinal bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis, diagnosed with glucose H₂ or CH₄ breath tests.//Scand J Gastroenterol. - 1998. – Vol.33. – P.867-71.
166. Yao J, Chang L, Yuan L, et al. Nutrition status and small intestinal bacterial overgrowth in patients with virus-related cirrhosis.//Asia Pac J Clin Nutr. - 2016. – Vol.25. – P.283-91.
167. Yeh DC, Wu CC, Ho WM, et al. Bacterial translocation after cirrhotic liver resection: a clinical investigation of 181 patients.//J Surg Res. - 2003. – Vol.111. – P.209-14.
168. Yin XY, Lu MD, Huang JF, Xie XY, Liang LJ. Color Doppler velocity profile assessment of portal hemodynamics in cirrhotic patients with portal hypertension: correlation with esophageal variceal bleeding.//J Clin Ultrasound. - 2001. – Vol.29. – P. 7-13.
169. Zeng DB, Dai CZ, Lu SC, He N, Wang W, Li HJ. Abnormal splenic artery diameter/hepatic artery diameter ratio in cirrhosis-induced portal hypertension.//World J Gastroenterol. - 2013. – Vol.19. – P.1292-8.
170. Zhang Y, Feng Y, Cao B, et al. The effect of small intestinal bacterial overgrowth on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis.//Arch Med Sci. - 2016. – Vol.12. – P.592-6.
171. Zhang Y, Feng Y, Cao B, Tian Q. Effects of SIBO and rifaximin therapy on MHE caused by hepatic cirrhosis.//Int J Clin Exp Med. - 2015. – Vol.8. – P.2954-7.
172. Zironi G., Gaiani S., Renyves D. et al. Value of measurement of mean portal flow velocity by Doppler flowmetry in the diagnosis of portal hypertension. // J. Hepatol. - 1992. - V. 16. - P. 298-303
173. Zoli M., Marchesini G., Brunori A. et al. Portal venous flow in response to acute beta-blocker and vasodilatory treatment in patients with liver cirrhosis //Hepatology. - 1986. - V. 6. -P. 1248-1251.

174. Zoli M., Marchezini G., Cordiani M.R. et al. Echo-Doppler measurement of splanchnic blood flow in control and cirrhotic subjects // J. Clin. Ultrasound. - 1986. - V. 14. - P. 429-435.

175. Zuckerman MJ, Menzies IS, Ho H, Gregory GG, Casner NA, Crane RS, et al. Assessment of intestinal permeability and absorption in cirrhotic patients with ascites using combined sugar probes.//Dig Dis Sci. - 2004. – Vol.49. – P.621-626.

176. Zwiebel W.J., Mountford R.A., Halliwell M.J. et al. Splanchnic blood flow in patients with cirrhosis and portal hypertension: investigation with duplex Doppler US //Radiology. - 1995. - V. 194. - P. 807-812.