

Роль синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления в патогенезе гемодинамических изменений у больных циррозом печени

Р. В. Масленников, А. А. Дрига, К. В. Ивашкин, М. С. Жаркова, М. В. Маевская, Ч. С. Павлов, М. Г. Арслanian, Н. Б. Мусина, Е. Н. Березина, В. Т. Ивашкин

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова»
Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация

Small intestinal bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation in pathogenesis of hemodynamic changes at liver cirrhosis

R.V. Maslennikov, A.A. Driga, K.V. Ivashkin, M.S. Zharkova, M.V. Mayevskaya, Ch.S. Pavlov, M.G. Arslanian, N.B. Musina, Ye.N. Berezina, V.T. Ivashkin

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation

Цель исследования. Оценить роль синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке в развитии гемодинамических изменений при циррозе печени (ЦП).

Материал и методы. В исследование были включены 50 больных ЦП и 15 клинически здоровых лиц, составивших контрольную группу. У всех обследованных проведены диагностика СИБР с использованием водородного дыхательного теста с лактулозой, определение уровня *C-реактивного белка* (СРБ) в плазме крови и эхокардиографическое исследование с одновременным определением артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений, рассчитаны основные гемодинамические показатели: среднее АД, сердечный выброс (СВ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС).

Результаты. У больных ЦП с СИБР по сравнению с больными ЦП без СИБР были ниже среднее АД

Aim of investigation. To estimate the impact of small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) to development of hemodynamic disorders at liver cirrhosis (LC).

Material and methods. Original study included 50 LC patients and 15 generally healthy controls. Lactulose hydrogen breath test, serum level of C-reactive protein and cardiac ultrasound with simultaneous blood pressure (BP) and heart rate measurement, estimation of basic hemodynamic scores: mean blood pressure (MBP), cardiac output (CO), total peripheral vascular resistance (TPVR) were investigated in all patients.

Results. LC patients with SIBO as compared to LC patients without SIBO had lower mean blood pressure (82.7 ± 9.0 mm Hg vs 92.0 ± 14.0 mm Hg) and TPVR (16.4 ± 4.4 mm Hg $\times$ min/l vs 21.3 ± 5.3 mm Hg $\cdot$ min/l), higher CO (5.38 ± 1.41 l/min vs 4.52 ± 1.03 l/min) and serum C-rp (SIBO – $1.2 \div 10.5 \div 16.5$ mg/l vs $0.6 \div 2.8 \div 9.1$ mg/l). The presence of SIBO led to similar changes only at decompensated LC. At the same time

Масленников Роман Вячеславович — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова». Контактная информация: mmmm00@yandex.ru

Maslennikov Roman V. — postgraduate student, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, Sechenov University. Contact information: mmmm00@yandex.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya Str., 1, bld 1.

Жаркова Мария Сергеевна — кандидат медицинских наук, заведующая гепатологическим отделением Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. Х. Василенко ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова»

Zharkova Maria S. — MD, head of hepatology department, Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I.M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Поступила: 13.02.2017/Received: 13.02.2017

Принята: 22.03.2017/Accepted: 22.03.2017

($82,7 \pm 9,0$ мм рт. ст. vs $92,0 \pm 14,0$ мм рт. ст.) и ОПСС ($16,4 \pm 4,4$ мм рт. ст. × мин/л vs $21,3 \pm 5,3$ мм рт. ст. мин/л), а также выше СВ ($5,38 \pm 1,41$ л/мин vs $4,52 \pm 1,03$ л/мин) и концентрация СРБ в плазме крови ($1,2 \div 10,5 \div 16,5$ мг/л vs $0,6 \div 2,8 \div 9,1$ мг/л). СИБР приводил к подобным изменениям только у больных декомпенсированным ЦП. При этом значимые гемодинамические нарушения практически не выявляли у больных декомпенсированным ЦП без СИБР и компенсированным ЦП независимо от наличия СИБР. У больных ЦП выявлена значимая корреляция концентрации СРБ в плазме крови с ОПСС ($r = -0,367$; $p = 0,009$) и СВ ($r = 0,313$; $p = 0,027$), но не со средним АД ($r = -0,227$; $p = 0,113$).

Заключение. СИБР при ЦП играет важную роль в развитии вазодилатации, артериальной гипотензии и гипердинамического кровообращения. Поскольку эти гемодинамические нарушения усугубляют течение портальной гипертензии, терапия, проводимая с целью устранения СИБР, может уменьшить ее выраженность.

Ключевые слова: цирроз печени, синдром избыточного бактериального роста, артериальное давление, сердечный выброс, общее периферическое сосудистое сопротивление.

no significant hemodynamic disorders were revealed at decompensated LC without SIBO and compensated LC irrespective of SIBO. At LC significant correlation of serum C-rp to TPVR ($r = -0.367$; $p = 0.009$) and CO ($r = 0.313$; $p = 0.027$) was found, but not to mean BP ($r = -0.227$; $p = 0.113$).

Conclusion. SIBO at LC plays important role in vasodilation, arterial hypotension and hyperdynamic circulation. As these hemodynamic disorders aggravate the course of portal hypertension, the treatment of SIBO may reduce severity of the latter.

Key words: liver cirrhosis, bacterial overgrowth syndrome, blood pressure, cardiac output, total peripheral vascular resistance.

Для цитирования: Масленников Р.В., Дрига А.А., Ивашкин К.В., Жаркова М.С., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Арсланян М.Г., Мусина Н.Б., Березина Е.Н., Ивашкин В.Т. Роль синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления в патогенезе гемодинамических изменений у больных циррозом печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(3):45-56. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-45-56

For citation: Maslennikov R.V., Driga A.A., Ivashkin K.V., Zharkova M.S., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Arslanyan M.G., Musina N.B., Berezina E.N., Ivashkin V.T. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation in pathogenesis of hemodynamic changes at liver cirrhosis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(3):45-56. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-3-45-56

Введение

Изменения системной гемодинамики при *циррозе печени* (ЦП) впервые были описаны более 60 лет назад [1, 2]: у больных ЦП наблюдали увеличение *сердечного выброса* (СВ) и объема циркулирующей крови, снижение *артериального давления* (АД) и *общего периферического сосудистого сопротивления* (ОПСС). Эти изменения были определены как *гипердинамическое кровообращение*. У больных алкогольным ЦП также было выявлено снижение резервной функции сердца (в ответ на физическую нагрузку и фармакологическую стимуляцию СВ практически не увеличивался и даже уменьшался), что некоторое время рассматривали в рамках алкогольной кардиомиопатии [3]. Позже было установлено, что при ЦП неалкогольного генеза также наблюдаются подобные изменения, что послужило основанием для введения термина *цирротическая кардиомиопатия* [4]. В 2005 г. на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов было дано следующее определение этого термина: «цирротическая кардиомиопатия — хроническое поражение сердца при циррозе печени, которое проявляется сниже-

нием сердечного резерва и/или диастолической дисфункцией и/или удлинением интервала Q—T при отсутствии иных причин поражения сердца». Причина данных изменений точно не установлена [5].

В последнее время в патогенезе системных осложнений ЦП большое внимание уделяют феномену бактериальной транслокации — проникновению бактерий из содержимого кишечника в его стенку, мезентериальные лимфатические узлы, портальный и системный кровотоки [6]. Предполагают, что бактериальная транслокация приводит к развитию системного воспаления, проявляющегося, среди прочего, системной вазодилатацией, которая и запускает каскад гемодинамических изменений при ЦП [7]. Одним из факторов, способствующих развитию бактериальной транслокации при ЦП, является *синдром избыточного бактериального роста* (СИБР) в тонкой кишке [8]. Опубликован ряд работ, в которых представлены результаты изучения влияния СИБР на течение ЦП [9–17]. Ни в одной из них не было описано влияние СИБР на развитие гемодинамических нарушений и системного воспаления.

В соответствии с изложенным была сформулирована **цель** научного исследования — оценить роль СИБР в развитии гемодинамических нарушений при ЦП.

Для достижения данной цели поставлены следующие задачи:

- изучить, влияет ли СИБР на развитие гемодинамических нарушений у больных ЦП;
- определить, влияет ли СИБР на развитие системной воспалительной реакции при ЦП;
- установить, зависит ли влияние СИБР на развитие гемодинамических нарушений и системной воспалительной реакции от степени компенсации ЦП.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 50 больных ЦП и 15 клинически здоровых лиц. Каждый из них подписал информированное согласие на участие в данном исследовании. Проведение исследования было одобрено Локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава РФ.

В исследование включали больных с гистологически подтвержденным ЦП. При наличии злокачественного новообразования, сахарного диабета или внепеченочного воспалительного заболевания больных исключали из исследования. Степень компенсации ЦП оценивали по шкале Child–Pugh [18]: компенсированный ЦП — класс А, декомпенсированный ЦП — классы В и С.

С целью определения СИБР в тонкой кишке применяли дыхательный водородный тест [19] с использованием аппарата GASTROLYZER (производитель — фирма «Bedfont», Великобритания). В соответствии с инструкцией производителя больной натошак принимал внутрь 10 мл (15 мл 66,7%) лактулозы, растворенной в 400 мл воды без газа, тест выполняли в течение 2 ч, положительным его считали при увеличении концентрации водорода в выдыхаемом воздухе на 12 ppm выше исходного уровня хотя бы 1 раз в течение проведения теста.

В качестве маркера системной воспалительной реакции использовали *C-реактивный белок* (СРБ), уровень которого определяли иммунотурбидиметрическим методом с помощью автоматического анализатора «Dimension RxL» («Siemens») в соответствии с инструкцией производителя.

Натошак больным выполняли эхокардиографическое исследование в соответствии с рекомендациями American Society of Echocardiography [20–23]. В М-режиме из парастернальной позиции (длинная ось: сечение на уровне концов створок митрального клапана) в конце диастолы определяли *конечный диастолический размер* (КДР) *левого желудочка* (ЛЖ), толщину *межжелудочковой перегородки* (МЖП) и *задней*

стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), в конце систолы — *конечный систолический размер* (КСР) ЛЖ. *Индекс массы ЛЖ* (ИМЛЖ) был рассчитан по формуле [21]: $\text{ИМЛЖ} = \{0,8 \times 1,04 \times [(\text{МЖП} + \text{КДР} + \text{ЗСЛЖ})^3 - \text{КДР}^3] + 0,6\} / \text{площадь поверхности тела}$. Площадь поверхности тела определяли по формуле Дюбуа–Дюбуа [24]. *Конечный диастолический объем* (КДО) и *конечный систолический объем* (КСО) устанавливали методом дисков Симпсона. *Фракцию выброса* (ФВ) ЛЖ рассчитывали по формуле: $\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО}$. *Ударный объем* (УО) определяли по интегралу скорости кровотока через отверстие аорты [20]. Во время определения УО у больного в положении лежа автоматическим тонометром (осциллометрический метод) регистрировали *систолическое АД* (САД) и *диастолическое АД* (ДАД) с точностью до 1 мм рт. ст. и *частоту сердечных сокращений* (ЧСС). *Пульсовое давление* (ПД) рассчитывали как разницу между САД и ДАД, *среднее АД* (СрАД) — по формуле: $\text{СрАД} = (\text{САД} + 2\text{ДАД}) / 3 = \text{ДАД} + \text{ПД} / 3$ [25]. СВ вычисляли по формуле: $\text{СВ} = \text{УО} \times \text{ЧСС}$. *Сердечный индекс* (СИ) определяли как отношение СВ к площади поверхности тела пациента.

ОПСС рассчитывали по формуле: $\text{ОПСС} = \text{СрАД} / \text{СВ}$, *податливость артерий* (ПА) — по формуле $\text{ПА} = \text{УО} / \text{ПД}$ [26]. *Систолическое давление в легочной артерии* (СДЛА) оценивали по формуле: $\text{СДЛА} = \text{ДПП} + 4 \times \text{МСТР}^2$, где ДПП — давление в правом предсердии (оценивали по состоянию нижней полой вены [22]), МСТР — максимальная скорость трикуспидального регургитационного потока во время систолы правого желудочка [23]. *Среднее давление в легочной артерии* (СрДЛА) определяли по формуле: $\text{СрДЛА} = 0,61 \times \text{СДЛА} + 2$ мм рт. ст. [27].

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA (StatSoft Inc., США). Проверка результатов наблюдения на нормальность распределения выполнена с использованием одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. При подтверждении нормальности распределений использовали параметрические критерии сравнения средних: Стьюдента при сравнении двух групп и Шеффе при сравнении нескольких групп, а результаты представляли в виде среднего (m) и среднего квадратического отклонения (σ): $m \pm \sigma$. В иных случаях (СРБ) использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, а данные представляли в следующем виде: нижняя квартиль (25%) ÷ медиана ÷ верхняя квартиль (75%). Значимость оценивали как вероятность совершить ошибку первого рода (p): $p < 0,05$ считали значимым, $0,05 \leq p < 0,10$ — погранично значимым. Оценку значимости расхождения частот проводили согласно двустороннему точному критерию Фишера.

Таблица 1

Частота выявления СИБР в зависимости от этиологии ЦП

Этиология ЦП	СИБР(+)	СИБР(–)	СИБР(+), %	СИБР(–), %	Итого
Алкоголь	9	9	50	50	18
Аутоиммунный гепатит	2	9	18	82	11
Гепатотропные вирусы	11	6	65	35	17
Криптогенный	4	0	100	0	4
Всего ...	26	24	52	48	50

Результаты исследования

Включенные в исследование больные ЦП и клинически здоровые лица были сравнимы по возрасту ($48,9 \pm 12,9$ года vs $46,7 \pm 7,7$ года; $p=0,541$), *индексу массы тела* – ИМТ ($25,0 \pm 3,4$ кг/м² vs $26,2 \pm 4,5$ кг/м²; $p=0,278$) и полу (мужчины/женщины: 24/26 vs 6/9; $p=0,789$). ЦП был компенсированным (класс А по Child–Pugh) у 19 человек, декомпенсированным у 31 человека, в том числе класса В у 19, класса С у 12 человек.

СИБР выявлен у 26 (52%) больных ЦП, которые составили группу ЦП-СИБР(+), а больные ЦП без СИБР вошли в группу ЦП-СИБР(–). Группы ЦП-СИБР(+) и ЦП-СИБР(–) также были сравнимы по возрасту ($49,1 \pm 12,9$ года vs $48,7 \pm 13,3$ года; $p=0,904$), ИМТ ($25,2 \pm 4,2$ кг/м² vs $24,7 \pm 3,2$ кг/м²; $p=0,636$), полу (мужчины/женщины: 13/13 vs 11/13; $p=0,785$) и тяжести течения ЦП (баллы по Child–Pugh: $8,31 \pm 2,40$ vs $7,83 \pm 2,14$; $p=0,465$). СИБР был выявлен у 52,6% (10 из 19) больных компенсированным ЦП и 51,6% (16 из 31) больных декомпенсированным ЦП. Разница была статистически не значима ($p=1,000$). Больные компенсированным ЦП с СИБР составили подгруппу КЦП-СИБР(+) (10 человек), декомпенсированным ЦП с СИБР – подгруппу ДЦП-СИБР(+) (16), больные компенсированным ЦП без СИБР – подгруппу КЦП-СИБР(–) (9), декомпенсированным ЦП без СИБР – подгруппу ДЦП-СИБР(–) (15).

Данные о частоте выявления СИБР в зависимости от этиологии ЦП представлены в табл. 1. Только у больных ЦП в исходе аутоиммунного гепатита было выявлено статистически значимое различие в частоте распространения СИБР по сравнению с больными ЦП другой этиологии (2 из 11 vs 24 из 39; $p=0,016$), а это может свидетельствовать о том, что при данном заболевании напряженность иммунного ответа достаточно велика, чтобы препятствовать развитию СИБР.

Результаты сравнения основных гемодинамических показателей у клинически здоровых лиц (группа К; $n=15$), у больных из группы ЦП-СИБР(+) ($n=26$) и группы ЦП-СИБР(–) ($n=24$) представлены в табл. 2.

СрдЛА и ИМЛЖ были значимо выше, чем в группе контроля, только в группе ЦП-СИБР(+), при этом различия между группами ЦП-СИБР(+) и ЦП-СИБР(–), а также между группой ЦП-СИБР(–) и группой контроля были статистически не значимы. Это свидетельствует о том, что для развития легочной гипертензии и гипертрофии ЛЖ одного СИБР недостаточно: необходимо еще наличие независимых от него факторов, только в совокупности с которыми СИБР приводит к данным изменениям.

Максимальная скорость транзитного потока в систолу предсердий (А) при ЦП была значимо выше, чем в группе контроля, и значимо не различалась в группах с СИБР и без него. Максимальная скорость транзитного потока в фазе быстрого (раннего) заполнения (Е) и отношение Е/А значимо не различались в исследуемых группах. Это свидетельствует о том, что СИБР не связан с развитием диастолической дисфункции ЛЖ при ЦП.

КДО, КСО, УО, СВ, СИ, ПА были значимо выше, а САД и ОПСС – значимо ниже только у пациентов с ЦП и СИБР, в то время как различие этих показателей у больных ЦП без СИБР и здоровых лиц было незначимым. Это свидетельствует о том, что СИБР при ЦП является основным фактором, приводящим к гипердинамическому кровообращению (увеличение СВ и СИ), артериальной гипотензии (снижение САД) и артериальной вазодилатации (снижение ОПСС).

ФВ была значимо ниже у больных ЦП независимо от наличия СИБР, который не оказывал на нее значимого влияния. Это свидетельствует в пользу того, что при ЦП наблюдается незначительное снижение систолической функции ЛЖ, но оно не связано с наличием СИБР.

ЧСС и ДАД значимо не различались в исследуемых группах.

Незначительное, не зависящее от СИБР снижение ФВ свидетельствует против того, что дилатация ЛЖ (увеличение КДО и КСО) у больных ЦП и СИБР связана со снижением его функции. К тому же у данных больных с увеличенным КДО не наблюдалось уменьшения УО, как должно было бы быть при сердечной недостаточности, когда увеличение КДО является компенсаторной

Таблица 2

Сравнение основных гемодинамических показателей у обследованных из группы К, группы ЦП-СИБР(+) и группы ЦП-СИБР(–)

Показатель	$m \pm \sigma$, ЦП-СИБР (+)	$m \pm \sigma$, ЦП-СИБР (–)	$m \pm \sigma$, К	p , ЦП- СИБР(+) vs ЦП-СИБР(–)	p , К vs ЦП- СИБР (+)	p , К vs ЦП- СИБР (–)	Влия- ние СИБР	Влияние ЦП
СрДЛА, мм рт. ст.	20,4±5,8	18,1±6,4	15,1±2,5	0,348	0,015	0,250	+	+
Е, м/с	0,84±0,21	0,79±0,29	0,72±0,14	0,700	0,393	0,755	–	–
А, м/с	0,72±0,18	0,76±0,22	0,54±0,08	0,695	<i>0,058</i>	0,013	–	+
Е/А, отн. ед.	1,20±0,29	1,09±0,47	1,31±0,16	0,550	0,764	0,316	–	–
КДО, мл	120,9±28,7	99,9±22,0	94,9±15,3	0,037	0,018	0,838	+	–
КСО, мл	46,7±12,5	38,4±8,3	33,7±7,0	<i>0,078</i>	0,004	0,341	+	–
ФВ, %	61,5±4,0	61,4±3,5	64,7±2,8	0,821	<i>0,053</i>	0,016	–	+
ИМЛЖ, г/м ²	161,4±41,2	142,7±35,0	116,5±21,5	0,197	0,001	<i>0,093</i>	+	+
УО, мл	74,2±18,0	61,5±14,8	61,3±9,3	0,039	<i>0,085</i>	0,999	+	–
ЧСС, в 1 мин	73,1±11,5	74,1±9,4	72,1±6,0	0,857	0,943	0,717	–	–
СВ, л/мин	5,38±1,41	4,52±1,03	4,40±0,68	<i>0,093</i>	<i>0,078</i>	0,941	+	–
СИ, л/(мин × м ²)	3,00±0,84	2,55±0,56	2,29±0,40	<i>0,078</i>	0,008	0,492	+	–
САД, мм рт. ст.	110,2±12,3	126,2±21,0	121,2±9,8	0,018	<i>0,082</i>	0,959	+	–
ДАД, мм рт. ст.	69,0±8,7	74,9±12,3	72,7±5,65	0,282	0,455	0,992	–	–
СрАД, мм рт. ст.	82,7±9,0	92,0±14,0	88,8±5,8	<i>0,057</i>	0,164	0,976	+	–
ОПСС, мм рт. ст. × мин/л	16,4±4,4	21,3±5,3	20,6±3,4	0,008	0,026	0,999	+	–
ПД, мм рт. ст.	41,2±9,5	51,3±15,3	48,5±9,4	<i>0,068</i>	0,200	0,968	+	–
ПА, мл/мм рт. ст.	1,87±0,57	1,27±0,37	1,29±0,26	<0,001	<0,001	0,987	+	–

Примечание. Здесь и далее статистически значимые различия выделены полужирным шрифтом, пограничные различия – курсивом.

реакцией на снижение ФВ и направлено на нормализацию уменьшенного УО. В пользу этого также свидетельствует анализ диаграммы, отражающей зависимость между КДО и СВ, которая является аналогом кривой Старлинга (рис. 1). Для всех групп обследованных эта зависимость была прямолинейной: с увеличением КДО наблюдался рост СВ, а не его стабилизация или снижение, как происходит в том случае, если дилатация ЛЖ развивается при сердечной недостаточности.

Таким образом, увеличение КДО и КСО у больных ЦП не связано с развитием сердечной недостаточности. В таком случае наиболее вероятной причиной дилатации ЛЖ является усиленный приток крови к нему, т.е. рост венозного возврата.

Учитывая, что у больных ЦП с СИБР не наблюдалось значимого повышения ЧСС при значимом увеличении СВ, наиболее вероятным механизмом развития гипердинамического кровообращения в данном случае является не активация симпатико-адреналовой системы, а задержка жидкости, которая приводит к росту венозного возврата и увеличению

КДО, что при неизменной ФВ приводит к увеличению УО ($УО = КДО \times ФВ$), при неизменной ЧСС обуславливающему рост СВ ($СВ = УО \times ЧСС$).

Увеличение УО должно было вызвать рост ПД, но в данном исследовании наблюдалась

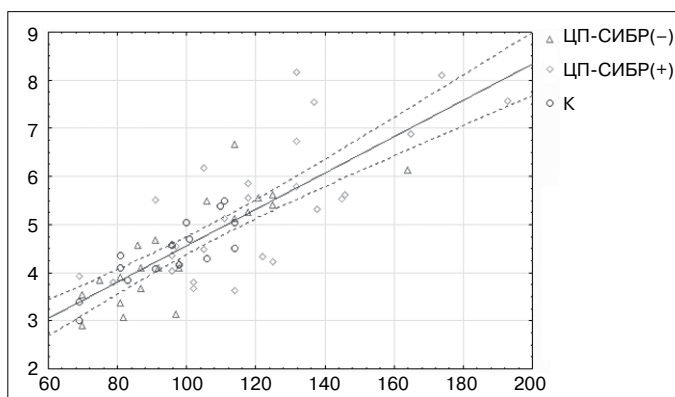


Рис. 1. Зависимость СВ (л/мин) от КДО (мл) у обследованных из группы К, больных из группы ЦП-СИБР(+) и группы ЦП-СИБР(–)

Fig. 1. Correlation of CO (l/min) to end-diastolic volume (ml) in patients of the group К, patients of the group C-SIBO(+) and group C-SIBO(–)

Таблица 3

Сравнение основных гемодинамических показателей у больных подгруппы
КЦП-СИБР(+) и подгруппы КЦП-СИБР(–)

Показатель	КЦП-СИБР(+) (n=10)	КЦП-СИБР(–) (n=9)	p
СрДЛА, мм рт. ст.	16,8±4,2	16,8±5,0	0,970
КДО, мл	102,00±15,62	97,44±17,38	0,555
КСО, мл	40,20±6,39	38,22±7,31	0,537
ФВ, %	60,54±3,23	60,74±3,11	0,890
ИМЛЖ, г/м ²	149,56±33,14	139,71±30,06	0,508
ЧСС, в 1 мин	70,80±12,74	71,89±9,37	0,836
УО, мл	61,80±10,62	59,22±10,97	0,610
СВ, л/мин	4,31±0,67	4,27±1,01	0,926
САД, мм рт. ст.	110,60±12,67	123,67±16,09	0,064
ДАД, мм рт. ст.	70,5±6,3	70,7±15,5	0,975
СрАД, мм рт. ст.	83,87±7,10	88,33±14,92	0,408
ПД, мм рт. ст.	40,1±11,5	50,3±10,4	0,021
ОПСС, мм рт. ст. × мин/л	19,86±3,15	21,85±6,31	0,388
ПА, мл/ мм рт. ст.	1,61±0,38	1,16±0,36	0,016

Таблица 4

Сравнение основных гемодинамических показателей у больных из подгруппы
ДЦП-СИБР(+) и подгруппы ДЦП-СИБР(–)

Показатель	ДЦП-СИБР(+) (n=16)	ДЦП-СИБР(–) (n=15)	p
СрДЛА, мм рт. ст.	22,7±5,5	18,9±7,2	0,109
КДО, мл	132,75±29,02	101,47±24,86	0,003
КСО, мл	50,75±13,85	38,53±9,02	0,007
ФВ, %	62,03±4,48	61,77±3,77	0,861
ИМЛЖ, г/м ²	168,76±45,00	144,78±39,05	0,142
ЧСС, в 1 мин	74,56±10,79	75,47±9,48	0,806
УО, мл	82,00±17,51	62,93±16,85	0,004
СВ, л/мин	6,06±1,34	4,67±1,04	0,003
САД, мм рт. ст.	109,94±12,49	127,67±23,96	0,014
ДАД, мм рт. ст.	68,00±9,99	77,47±9,65	0,012
СрАД, мм рт. ст.	81,98±10,17	94,20±13,50	0,008
ПД, мм рт. ст.	41,9±8,3	50,2±17,9	0,106
ОПСС, мм рт. ст. × мин/л	14,16±3,59	20,94±4,82	<0,001
ПА, мл/ мм рт. ст.	2,04±0,62	1,33±0,38	0,001

обратная ситуация, что объясняется увеличением податливости крупных артериальных сосудов амортизационного типа из-за снижения тонуса их гладких мышц. Сочетание снижения САД и ПД привело к тому, что ДАД осталось практически неизменным, так как ДАД=САД–ПД.

При сравнении основных гемодинамических показателей у больных компенсированным ЦП с СИБР [подгруппа КЦП-СИБР(+)] и без СИБР [подгруппа КЦП-СИБР(–)] значимым было только различие в ПА, что при отсутствии зна-

чимых различий в УО вызвало значимое снижение ПД (так как $ПД = УО \times ПА$), которое при незначимых различиях в СрАД и ДАД привело к пограничным различиям в САД (табл. 3). Таким образом, СИБР при компенсированном ЦП обуславливает снижение тонуса крупных артериальных сосудов (сосудов амортизационного типа), увеличивая их податливость. Тонус мелких артериальных сосудов (сосудов резистивного типа), ответственных за ОПСС, при этом значимо не изменяется.

Таблица 5

Основные гемодинамические показатели у больных без СИБР в зависимости от степени компенсации ЦП

Показатель	ДЦП-СИБР(–) (n=15)	КЦП-СИБР(–) (n=9)	p
СрДЛА, мм рт. ст.	18,9±7,2	16,8±5,0	0,457
КДО, мл	101,47±24,86	97,44±17,38	0,675
КСО, мл	38,53±9,02	38,22±7,31	0,931
ФВ, %	61,77±3,77	60,74±3,11	0,500
ИМЛЖ, г/м ²	144,78±39,05	139,71±30,06	0,747
ЧСС, в 1 мин	75,47±9,48	71,89±9,37	0,378
УО, мл	62,93±16,85	59,22±10,97	0,563
СВ, л/мин	4,67±1,04	4,27±1,01	0,364
САД, мм рт. ст.	127,67±23,96	123,67±16,09	0,662
ДАД, мм рт. ст.	77,47±9,65	70,67±15,51	0,197
СрАД, мм рт. ст.	94,20±13,50	88,33±14,92	0,332
ПД, мм рт. ст.	50,2±17,9	53,0±10,4	0,674
ОПСС, мм рт. ст. × мин/л	20,94±4,82	21,85±6,31	0,692
ПА, мл/ мм рт. ст.	1,33±0,38	1,16±0,36	0,287

Таблица 6

Основные гемодинамические показатели у больных с СИБР в зависимости от степени компенсации ЦП

Показатель	ДЦП-СИБР(+) (n=16)	КЦП-СИБР(+) (n=10)	p
СрДЛА, мм рт. ст.	22,7±5,5	16,8±4,2	0,007
КДО, мл	132,75±29,02	102,00±15,62	0,005
КСО, мл	50,75±13,85	40,20±6,39	0,034
ФВ, %	62,03±4,48	60,54±3,23	0,370
ИМЛЖ, г/м ²	168,76±45,00	149,56±33,14	0,256
ЧСС, в 1 мин	74,56±10,79	70,80±12,74	0,427
УО, мл	82,00±17,51	61,80±10,62	0,003
СВ, л/мин	6,06±1,34	4,31±0,67	0,001
САД, мм рт. ст.	109,94±12,49	110,60±12,67	0,897
ДАД, мм рт. ст.	68,00±9,99	70,50±6,26	0,487
СрАД, мм рт. ст.	81,98±10,17	83,87±7,10	0,613
ПД, мм рт. ст.	41,9±8,3	40,1±11,5	0,639
ОПСС, мм рт. ст. × мин/л	14,16±3,59	19,86±3,15	<0,001
ПА, мл/ мм рт. ст.	2,04±0,62	1,61±0,38	0,063

У больных декомпенсированным ЦП с СИБР [подгруппа ДЦП-СИБР(+)] по сравнению с больными декомпенсированным ЦП без СИБР [подгруппа ДЦП-СИБР(–)] КДО, КСО, УО, СВ, ПА были значимо выше, а ОПСС, САД, ДАД, СрАД значимо ниже, при этом значимых различий в СрДЛА, ФВ, ИМЛЖ, ЧСС, ПД не выявлено (табл. 4). Эти данные показывают, что гипердинамическое кровообращение (повышение УО и СВ), артериальная гипотензия (снижение САД, ДАД и СрАД) и артериальная вазодилатация (сни-

жение ОПСС) развиваются практически только у больных декомпенсированным ЦП с СИБР. При этом увеличение УО из-за гипердинамического кровообращения нейтрализовывало влияние увеличения податливости крупных артерий на ПД. При декомпенсированном ЦП СИБР приводит к значимому снижению тонуса не только крупных (рост ПА), но и мелких артерий, что сопровождается снижением ОПСС, которое вызывает снижение СрАД, так как СрАД = СВ×ОПСС. Снижение СрАД при незначительно сниженном

ПД обуславливает снижение САД ($САД = СрАД + \frac{1}{3} \times ПД$) и ДАД ($ДАД = СрАД - \frac{1}{3} \times ПД$).

При декомпенсации ЦП у больных без СИБР значимых различий гемодинамических показателей не выявлено (табл. 5).

При декомпенсации ЦП у больных с СИБР наблюдались значимое увеличение СрДЛА, КДО, КСО, УО, СВ, ПА (погранично) и снижение ОПСС, при этом значимых различий в ФВ, ЧСС, ИМЛЖ, САД, ДАД, СрАД и ПД не выявлено (табл. 6).

Ни у одного из больных ЦП не было выявлено эхокардиографических признаков систолической сердечной недостаточности (ФВ менее 52% у мужчин и менее 54% у женщин [20]).

Поскольку $СрАД = ОПСС \times СВ = ОПСС \times (ЧСС \times УО) = ОПСС \times ЧСС \times (КДО \times ФВ)$, был проанализирован вклад каждого из этих показателей в формирование СрАД у здоровых лиц и больных ЦП. У здоровых лиц не отмечено значимой корреляции между этими показателями и СрАД. У больных ЦП была выявлена значимая корреляция только между ОПСС и СрАД ($r=0,526$; $p<0,001$). Это свидетельствует о том, что именно ОПСС является основным фактором, регулирующим АД у больных ЦП, в отличие от клинически здоровых лиц, в регуляции АД у которых не выделен какой-либо ведущий фактор.

Предполагают, что СИБР оказывает влияние на системную гемодинамику, приводя к развитию системной воспалительной реакции, поэтому была изучена связь между этими феноменами. В качестве маркера системного воспаления использовали СРБ. Системная воспалительная реакция (СРБ более 10 мг/л [28]) была выявлена у 14 (53,8%) из 26 больных ЦП с СИБР и 2 (8,3%) из 24 больных ЦП без СИБР ($p=0,001$, двусторонний точный тест Фишера). Среди больных декомпенсированным ЦП системная воспалительная реакция возникла у 12 (75,0%) из 16 больных с СИБР и 2 (13,3%) из 15 больных без СИБР ($p=0,001$), среди больных компенсированным ЦП — у 2 (20%) из 10 больных с СИБР и ни у одного больного без СИБР ($p=0,474$). Таким образом, системное воспаление развилось в основном у больных декомпенсированным ЦП с СИБР. Концентрация СРБ (нижняя квартиль ÷ медиана ÷ верхняя квартиль) у больных ЦП без СИБР была $0,6 \div 2,8 \div 9,1$ мг/л, с СИБР — $1,2 \div 10,5 \div 16,5$ мг/л ($p=0,028$, тест Манна–Уитни), у больных компенсированным ЦП без СИБР — $0,1 \div 1,5 \div 1,9$ мг/л, с СИБР — $1,2 \div 4,5 \div 9,8$ мг/л ($p=0,028$, тест Манна–Уитни), у больных декомпенсированным ЦП без СИБР — $1,5 \div 8,7 \div 9,5$ мг/л, с СИБР — $5,3 \div 16,0 \div 22,5$ мг/л ($p=0,060$). Таким образом, СИБР приводит к увеличению интенсивности системного воспаления независимо от степени компенсации ЦП (рис. 2).

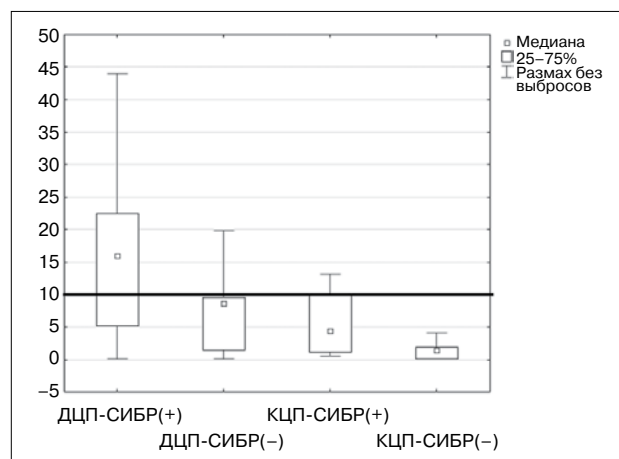


Рис. 2. Концентрация СРБ (мг/л) у больных ЦП в зависимости от степени его компенсации и наличия СИБР

Fig. 2. Serum C-RP level (mg/l) in LC patients according to compensation stage and SIBO presence

У больных ЦП выявлены значимая положительная корреляционная связь¹ средней силы между концентрацией СРБ в плазме крови, с одной стороны, и КДО ($r=0,385$; $p=0,006$), КСО ($r=0,382$; $p=0,005$), ИМЛЖ ($r=0,412$; $p=0,004$), УО ($r=0,354$; $p=0,012$), СВ ($r=0,313$; $p=0,027$) и ПА ($r=0,393$; $p=0,005$), 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 СрДЛА ($r=0,204$; $p=0,155$), ЧСС ($r=-0,046$; $p=0,753$), ФВ ($r=-0,001$; $p=0,994$), САД ($r=-0,232$; $p=0,105$), ДАД ($r=-0,260$; $p=0,068$), ПД ($r=-0,165$; $p=0,252$), СрАД ($r=-0,227$; $p=0,113$), с другой стороны, были слабыми и незначимыми.

Проведена оценка частоты выявления СИБР у больных ЦП с различными вариантами гемодинамических нарушений: артериальной гипотонией (САД² менее 110 мм рт. ст. — минимального в контрольной группе), гипердинамическим кровообращением (СВ более 5,5 л/мин — максимального в контрольной группе), артериальной вазодилатацией (ОПСС менее 14 мм рт. ст. × мин/л — минимального в контрольной группе), гипертрофией ЛЖ (ИМЛЖ более 95 г/м² у женщин и 115 г/м² у мужчин [20]) и легочной гипертензией (СрДЛА в покое более 25 мм рт. ст. [29]). Сравнение проводили с контрольной группой на основании двустороннего точного теста Фишера (табл. 7). Все названные выше гемодинамические нарушения значимо чаще встречались при сочетании ЦП с СИБР [группа ЦП-СИБР(+)], особенно при сочетании декомпенсированного ЦП

¹ Ранговая корреляция Спирмена.

² Поскольку при ЦП изменения САД относительно более выражены, чем изменения СрАД (см. табл. 2), использовали первый показатель.

Таблица 7

Влияние СИБР и степени компенсации ЦП на развитие различных вариантов гемодинамических нарушений

Группы больных	Артериальная гипотензия			Гипердинамическое кровообращение			Артериальная вазодилатация			Гипертрофия ЛЖ			Легочная гипертензия		
	есть	нет	p	есть	нет	p	есть	нет	p	есть	нет	p	есть	нет	p
ЦП-СИБР(+)	12	14	0,001	13	13	0,001	10	16	0,007	9	17	0,015	7	19	0,035
ЦП-СИБР(–)	5	19	0,171	5	19	0,136	2	22	0,271	4	20	0,146	3	21	0,271
ДЦП-СИБР(+)	8	8	0,002	12	4	<0,001	10	6	<0,001	6	10	0,018	6	10	0,018
ДЦП-СИБР(–)	4	11	0,100	4	11	0,100	1	14	1,000	2	13	0,483	3	12	0,224
КЦП-СИБР(+)	4	6	0,017	1	9	0,400	0	10	1,000	3	7	0,053	1	9	0,400
КЦП-СИБР(–)	1	8	0,375	1	8	0,375	1	8	0,375	2	7	0,130	0	9	1,000

и СИБР [подгруппа ДЦП-СИБР(+)]. При ЦП без СИБР [группа ЦП-СИБР(–)], независимо от степени компенсации ЦП [подгруппы КЦП-СИБР(–) и ДЦП-СИБР(–)], а также у больных компенсированным ЦП с СИБР [подгруппа КЦП-СИБР(+)] эти нарушения встречались незначимо чаще, чем в контрольной группе. Исключение из этого правила составила артериальная гипотензия, которая также значимо чаще развивалась у больных компенсированным ЦП с СИБР.

У больных с артериальной гипотензией, гипердинамическим кровообращением, артериальной вазодилатацией и гипертрофией ЛЖ концентрация СРБ в плазме крови была значимо выше (тест Манна–Уитни), чем у больных ЦП без данных гемодинамических нарушений, при этом не выявлено значимых различий у больных ЦП с легочной гипертензией и без нее (рис. 3).

Обсуждение результатов исследования

Выявленные у больных ЦП гемодинамические нарушения можно разделить на три группы:

- зависимые от СИБР, редко развивающиеся в его отсутствие: артериальная вазодилатация, гипердинамическое кровообращение, артериальная гипотония и снижение тонуса крупных артерий (увеличение податливости их стенки);
- не зависимые от СИБР: снижение систолической и диастолической функции ЛЖ;
- в развитии которых СИБР является одним из факторов, но не определяющим: легочная гипертензия и гипертрофия ЛЖ.

При этом у больных ЦП не наблюдалось систолической сердечной недостаточности и значимого изменения ЧСС.

Гемодинамические нарушения значимо часто выявляли у больных декомпенсированным ЦП с СИБР и редко — у больных ЦП без СИБР независимо от степени компенсации ЦП и у больных компенсированным ЦП с СИБР. Единственным исключением была артериальная гипотензия,

которую также значимо часто диагностировали у больных компенсированным ЦП с СИБР. Полученные данные позволяют предположить, что СИБР является одним из важнейших механизмов развития артериальной вазодилатации и гипердинамического кровообращения у больных ЦП, но его патогенная роль реализуется только при декомпенсации ЦП. При этом декомпенсация ЦП у больных без СИБР не приводит к значимым изменениям гемодинамики, т.е. сама по себе декомпенсация ЦП не является причиной развития гемодинамических нарушений.

На основании полученных данных можно предложить следующую схему развития гемодинамических нарушений у больных ЦП.

При компенсированном ЦП, когда барьерная функция кишечника и печени еще сохранены, развитие СИБР приводит к незначительной бактериальной транслокации, которая вызывает слабовыраженную системную воспалительную реакцию, недостаточную для развития артериальной вазодилатации и гипердинамического кровообращения. У таких больных снижается тонус только артерий амортизационного типа (крупных артерий), которые, по-видимому, более чувствительны к медиаторам воспаления, чем артерии резистивного типа, вносящие основной вклад в ОПСС. Это приводит к увеличению податливости крупных артерий, что проявляется снижением ПД и как следствие незначительным снижением САД, которое не вызывает значимой активации барорегуляторных физиологических систем.

При декомпенсированном ЦП, когда барьерные функции кишечника и печени снижены, развитие СИБР приводит к более значительной бактериальной транслокации, которая вызывает более выраженную системную воспалительную реакцию. Медиаторы воспаления, в частности фактор некроза опухолей альфа, обуславливают усиленное образование вазодилаторов (монооксида азота и углерода и др.) в стенке сосудов [7], что приводит к снижению тонуса артериальных сосудов амортизационного и резистивного

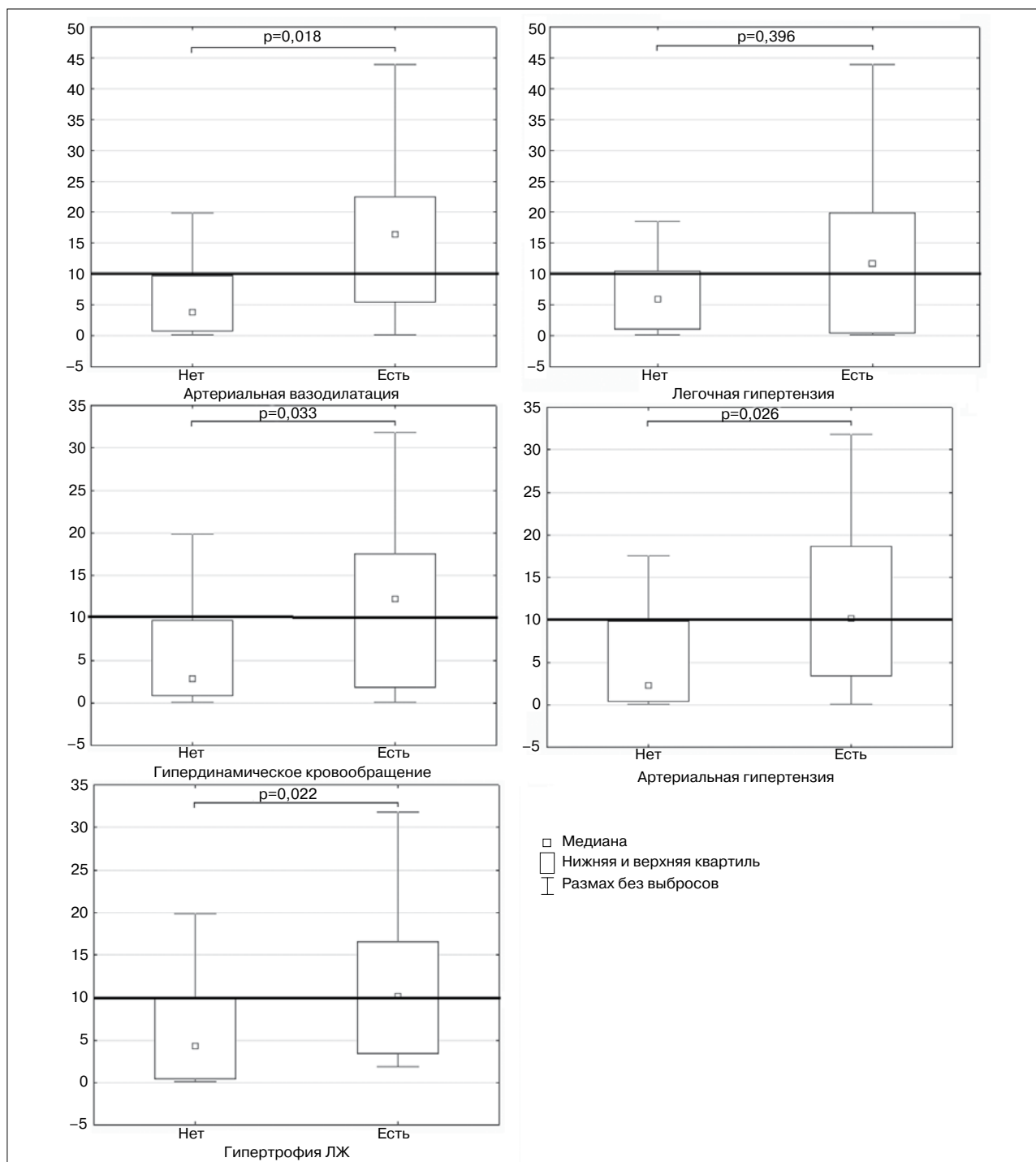


Рис. 3. Концентрация СРБ (мг/л) в плазме крови больных ЦП в зависимости от наличия или отсутствия гемодинамических нарушений (значимость различий оценена с использованием теста Манна–Уитни)

Fig. 3. Serum C-RP level (mg/l) in LC patients according to the presence of hemodynamic disorders (statistical significance is estimated by Mann–Whitney test)

типов: увеличивается податливость крупных артерий и снижается ОПСС. Эти изменения вызывают выраженное снижение АД, в ответ на которое происходит активация симпатико-адреналовой (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем [30]. Действие САС при ЦП блокируется десенситизацией бета-адренорецепторов

вследствие, как полагают, действия провоспалительных цитокинов [31], что объясняет отсутствие тахикардии у таких больных. Активация РААС приводит к задержке жидкости, увеличению объема циркулирующей крови и венозного возврата. В норме увеличение венозного возврата, сопровождающееся повышением давления в устьях полых

вен, обуславливает рост ФВ и ЧСС через активацию САС (рефлекс Бейнбриджа).

При ЦП, как уже отмечалось, чувствительность кардиомиоцитов к медиаторам САС снижена, поэтому роста ФВ и ЧСС в ответ на увеличение венозного возврата практически не происходит, что вызывает увеличение КДО, которое, при практически неизменной ФВ, приводит к росту КСО и УО. Вследствие увеличения УО уменьшается влияние повышенной податливости крупных сосудов на ПД, а также при практически неизменной ЧСС увеличивается СВ, т.е. развивается гипердинамическое кровообращение и как следствие уменьшается влияние вазодилатации на СрАД. Это объясняет отсутствие корреляции между степенью системного воспаления и уровнем АД и тот факт, что при наличии СИБР не выявлено значимые различий АД у больных компенсированным и декомпенсированным ЦП.

Кроме того, гладкие мышечные клетки сосудов слабо реагируют на повышение концентрации в крови сосудосуживающих медиаторов САС и РААС из-за нарушения пострецепторного проведения сигнала — развития *артериальной гипоконтрактильности* [32].

Гипердинамическое кровообращение, среди прочего, способствует прогрессированию портальной гипертензии из-за увеличенного притока крови в портальную систему. Повышение давления в портальной вене приводит к увеличению выраженности портальной энтеропатии и усиленному функционированию портокавальных шунтов, в результате чего еще больше снижается барьерная функция кишечника и печени, замыкая порочный круг.

Кроме того, при гипердинамическом кровообращении увеличивается приток крови в малый круг кровообращения, что способствует развитию легочной гипертензии, а также усиливается работа сердца и как следствие развивается рабочая гипертрофия миокарда, чему также способствуют медиаторы системного воспаления [31].

Закключение

В данной работе показано, что СИБР при ЦП играет важную роль в развитии артериальной вазодилатации, артериальной гипотензии и гипердинамического кровообращения. Поскольку последнее усугубляет течение портальной гипертензии, терапия, проводимая с целью устранения СИБР, может уменьшить ее выраженность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/References

1. Kowalski H.J., Abelman W.H. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. J Clin Invest 1953; 32:1025-33.
2. Murray J.F., Dawson A.M., Sherlock S. Circulatory changes in chronic liver disease. Am J Med 1958; 24:358-67.
3. 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;48:860-8.
4. Lee S.S. Cardiac abnormalities in liver cirrhosis. West J Med 1989; 151:530-5.
5. Маммаев С.Н., Каримова А.М., Ильясова Т.Э., Хасаев А.Ш. Цирротическая кардиомиопатия. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2010; 20(3):19-28 [Mammayev S.N., Karimova A.M., Il'yasova T.E., Khasayev A.Sh. Cirrhotic cardiomyopathy. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2010; 20(3):19-28].
6. 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; 20(45):16795-810.
7. Bernardi M. et al. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. J Hepatol 2015; 63:1272-84.
8. Koh I.H., Guatelli R., Montero E.F., Keller R., Silva M.H., Goldenberg S. et al. Where is the site of bacterial translocation — small or large bowel? Transplant Proc 1996; 28:2661.
9. Lakshmi C.P., Ghoshal U.C., 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;55(4):1142-8.
10. Pande C., Kumar A., Sarin S.K. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2009;29(12):1273-81.
11. Gunnarsdottir S.A. et al. Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. Am J Gastroenterol 2003 Jun;98(6):1362-70.
12. Yao J., Chang L., Yuan L., Duan Z. Nutrition status and small intestinal bacterial overgrowth in patients with virus-related cirrhosis. Asia Pac J Clin Nutr 2016;25(2):283-91.
13. Zhang Y., Feng Y., Cao B., Tian Q. The effect of small intestinal bacterial overgrowth on minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Arch Med Sci 2016;12(3):592-6.
14. Jun D.W., Kim K.T., Lee O.Y. et al. Association between small intestinal bacterial overgrowth and peripheral bacterial DNA in cirrhotic patients. Dig Dis Sci 2010;55(5):1465-71.
15. Lunia M.K., Sharma B.C., Sachdeva S. Small intestinal bacterial overgrowth and delayed orocecal transit time in patients with cirrhosis and low-grade hepatic encephalopathy. Hepatol Int 2013;7(1):268-73.
16. 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;8(2):2954-7.

17. Yang C.Y., Chang C.S., Chen G.H. Small-intestinal bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis, diagnosed with glucose H₂ or CH₄ breath tests. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33(8):867-71.
18. Pugh R., Murraylyon I., Dawson J. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-9.
19. Bures J. et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010 June 28; 16(24):2978-90
20. Lang R.M., Badano L.P., 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; 28(1):1-39.e14.
21. Marwick T.H., Gillebert T.C., 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; 28(7):727-54.
22. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al: Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:685-713.
23. Bossone E., D'andrea A., D'alto M. et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26(1):1-14.
24. Du Bois D., Du Bois E.F. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med* 1916 Jun; 17(6):863-71.
25. Gauer O.H. Krieslauf des Blutes. In: Landois-Rosemann HU, ed, *Lehrbuch der Physiologie des Menschen* Verlag Munchen Berlin: Von Urban & Schwarzenberg; 1960. P. 95-135.
26. Chemla D., Hebert J.L., 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; 274(2 Pt 2): H500-H505.
27. Chemla D., Castelain V., Humbert M. et al. New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest* 2004; 126(4):1313-7.
28. Gabay C., Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999;340(6):448-54.
29. Badesch D.B., Champion H.C., Sanchez M.A. et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1 Suppl):S55-66.
30. Chopra S., Baby C., Jacob J.J. Neuro-endocrine regulation of blood pressure. *Indian J Endocr Metab* 2011;15 (Suppl 4): S281-8.
31. Chayanupatkul M., Liangpunsakul S. Cirrhotic cardiomyopathy: review of pathophysiology and treatment. *Hepatol Int* 2014;8(3):308-15.
32. Hennenberg M., Trebicka J., Sauerbruch T., Heller J. Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension. *Gut* 2008;57(9):1300-14.