

# Влияние синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления на абдоминальную гемодинамику у больных циррозом печени

Р.В. Масленников, М.А. Татаркина, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов,  
М.С. Жаркова, В.Т. Ивашкин

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

## The impact of bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation on abdominal hemodynamics in liver cirrhosis

R.V. Maslennikov, M.A. Tatarkina, M.V. Mayevskaya, Ch.S. Pavlov,  
M.S. Zharkova, 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, Russian Federation

**Цель исследования.** Изучить влияние синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке и системного воспаления на кровоток по непарным сосудам брюшной полости у больных циррозом печени (ЦП).

**Материал и методы.** В исследование включены 50 больных ЦП и 15 клинически здоровых лиц контрольной группы. У всех были проведены определение СИБР с использованием водородного дыхательного теста с лактулозой, уровня С-реактивного белка в плазме крови и дуплексное сканирование непарных сосудов брюшной полости с определением их диаметра, линейной и объемной скоростей кровотока, а для артерий — также индекса резистивности.

**Результаты.** Расширение артерий желудка и кишечника и рост кровотока по ним при ЦП наблюдаются только при наличии СИБР. У больных ЦП без СИБР показатели гастроинтестинального кровотока практически не отличаются от показателей клинически здоровых лиц.

Развитие СИБР при ЦП ассоциировано с более частым развитием асцита (OR=3,15) и варикозного

**Aim of investigation.** To evaluate the impact of small intestinal bacterial overgrowth syndrome (SIBO) and systemic inflammation on blood flow at impar abdominal blood vessels in patients with liver cirrhosis (LC).

**Material and methods.** Original investigation included overall 50 patients with LC and 15 clinically healthy patients that constituted a control group. All patients underwent lactulose hydrogen breath test for the presence of SIBO, test for serum C-reactive protein and ultrasound duplex scanning of impar abdominal blood vessels with assessment of the diameter, linear and volume blood flow velocity (for arteries resistant index was calculated as well).

**Results.** Dilatation of the stomach and intestinal arteries and increased perfusion in them was present only in the cases with SIBO. In LC patients without SIBO gastrointestinal blood flow scores did not differ significantly from those in generally healthy patients.

SIBO development at LC was associated with high rate of ascites (OR=3.15) and the presence of 3rd grade esophageal varices (OR=4.99). The blood flow in splenic artery and vein at LC had almost no relation to the

**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 St. 1, bld 1.

Поступила: 15.05.2017 / Received: 15.05.2017

расширения вен пищевода 3-й степени (OR=4,99). Кровоток по селезеночной артерии и вене, а также выраженность спленомегалии и гиперспленизма при ЦП практически не зависят от наличия СИБР.

**Заключение.** Развитие СИБР при ЦП приводит к расширению артерий желудка и кишечника, что влечет за собой рост портального кровотока и способствует развитию асцита и варикозного расширения вен пищевода. Селезеночный кровоток при ЦП не зависит от наличия СИБР, поэтому СИБР практически не влияет на выраженность спленомегалии и гиперспленизма.

**Ключевые слова:** цирроз печени, избыточный бактериальный рост, системная воспалительная реакция, бактериальная транслокация, портальный кровоток, мезентериальный кровоток.

presence of SIBO. Splenomegaly and hypersplenism degrees at LC demonstrated almost no relation to SIBO as well.

**Conclusion.** Development of SIBO at LC leads to dilation of the stomach and intestinal arteries followed by increase of portal blood flow and promotes development of ascites and esophageal varicose veins. Splenic blood flow at LC does not depend to SIBO development, therefore SIBO almost does not affect severity of splenomegaly and hypersplenism.

**Key words:** liver cirrhosis, bacterial overgrowth, systemic inflammatory response, bacterial translocation, portal blood flow, mesenteric blood flow.

**Для цитирования:** Масленников Р.В., Татаркина М.А., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления на абдоминальную гемодинамику у больных циррозом печени. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2017; 27(4):52-61.  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-52-61

**For citation:** Maslennikov R.V., Tatarkina M.A., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Zharkova M.S., Ivashkin V.T. The impact of bacterial overgrowth syndrome and systemic inflammation on abdominal hemodynamics in liver cirrhosis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2017; 27(4):52-61.  
DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-52-61

## Введение

Изменения гемодинамики при *циррозе печени* (ЦП) впервые описаны более 60 лет назад [1, 2]. Авторы наблюдали у больных ЦП увеличение сердечного выброса и объема циркулирующей крови, а также снижение артериального давления и общего периферического сосудистого сопротивления. В основе этих изменений, как полагают, лежит расширение сосудов, преимущественно внутренних органов. Так, при ЦП было описано увеличение диаметра верхней брыжеечной и селезеночной артерий и объемной скорости кровотока в них [3, 4], а также снижение индекса резистивности верхней брыжеечной артерии, что свидетельствовало о расширении артериол ее бассейна [5, 6]. Точный патогенез этих изменений неизвестен [7].

В последнее время в патогенезе системных осложнений ЦП большое внимание уделяют феномену *бактериальной транслокации* (БТ) — проникновению бактерий из содержимого кишечника в его стенку, мезентериальные лимфатические узлы, портальный и системный кровоток [8, 9]. Предполагают, что БТ приводит к развитию системного воспаления, проявляющегося, среди прочего, системной вазодилатацией, которая и запускает каскад гемодинамических изменений при ЦП [10]. Одним из факторов, способствующих БТ при ЦП, является *избыточный бактериальный рост* (СИБР) в тонкой кишке [11]. Опубликован ряд работ, в которых изучали

влияние СИБР на течение ЦП [12–21], однако ни в одной из них не описано влияние СИБР на кровоток по непарным сосудам брюшной полости.

В соответствии с изложенным была сформулирована **цель** настоящего научного исследования — изучить влияние СИБР на кровоток по непарным сосудам брюшной полости у больных ЦП.

Для достижения этой цели поставлены следующие задачи:

- изучить особенности кровотока по основным непарным сосудам брюшной полости у больных ЦП;
- определить роль СИБР в изменении показателей кровотока по основным непарным сосудам брюшной полости у больных ЦП;
- уточнить, влияет ли СИБР на развитие системной воспалительной реакции при ЦП;
- определить, зависит ли кровоток по основным непарным сосудам брюшной полости от степени выраженности системной воспалительной реакции;
- установить, влияет ли СИБР на развитие симптомов портальной гипертензии (асцит, *варикозное расширение вен пищевода* — ВПВП, спленомегалия, гиперспленизм).

## Материал и методы исследования

В исследование были включены 50 больных ЦП и 15 клинически здоровых лиц. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

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 [22]: компенсированный ЦП – класс А, декомпенсированный ЦП – классы В и С.

Всем больным были проведены стандартные биохимические, коагулологические и гематологические тесты, выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

С целью определения СИБР применяли дыхательный водородный тест [23] с использованием аппарата GASTROLYZER (производитель – фирма «Bedfont», Великобритания). В соответствии с инструкцией производителя больной принимал натощак внутрь 15 мл 66,7% раствора лактулозы (содержит 10 мл вещества, растворенной в 400 мл воды без газа), тест выполняли в течение 2 ч, его считали положительным при повышении концентрации водорода в выдыхаемом воздухе на 12 ppm за время выполнения 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.

Известно, что кровь в портальную систему поступает от непарных органов брюшной полости, которые снабжаются кровью следующими артериями: чревным стволом (печень, желудок, селезенка, верхние части двенадцатиперстной кишки – ДПК и поджелудочной железы – ПЖ), верхней брыжеечной (нижние части ДПК и ПЖ, тощая и подвздошная кишка, большая часть толстой кишки) и нижней брыжеечной (дистальная часть

толстой кишки) артериями. При этом вклад последней артерии в мезентериальный кровоток невелик и ее трудно визуализировать при эхографическом исследовании. Чревный ствол практически сразу делится на несколько ветвей, среди которых особую роль играют собственная печеночная артерия, которая снабжает кровью печень и не участвует в формировании портального кровотока, и селезеночная артерия, по которой кровь поступает в селезенку.

Дуплексное сканирование воротной и селезеночной вен, а также собственной печеночной, верхней брыжеечной и селезеночной артерий и чревного ствола проводили утром натощак в положении пациента лежа на спине во время непродолжительной задержки дыхания на высоте вдоха. Исследование выполнял опытный сертифицированный специалист в соответствии с принятой методикой [26]. Селезеночную вену исследовали в области ворот селезенки.

Для вен определяли: внутренний диаметр и *максимальную линейную скорость* (МакЛС) кровотока. Далее рассчитывали *среднюю линейную скорость* (СрЛС=МакЛС × 0,57 [24]) кровотока и *объемную скорость* (ОбС = СрЛС × площадь сечения сосуда × 60) кровотока. Площадь сечения сосуда определяли по формуле площади круга [ $\pi \times (\text{диаметр})^2 / 4$ ]. Для артерий определяли: внутренний диаметр, пиковую МаксЛС и *конечную диастолическую скорость* (КДС).

Далее рассчитывали *индекс резистентности* [индекс резистивности; ИР = (МакЛС – КДС)/МакЛС], отражающий гидродинамическое сопротивление в сосудах бассейна исследуемой артерии. Ввиду плохой воспроизводимости доплеровского эхоспектра с артерий у больных ЦП, усредненную по времени СрЛС кровотока рассчитывали не интегрированием спектра, а по формуле: СрЛС=[(МакЛС + 2 × КДС)/3] × 0,62 [25]. Минутный кровоток в артериях вычис-

Таблица 1

Основные характеристики лиц, включенных в исследование

| Показатель             | Здоровые лица (n=15) | Больные ЦП (n=50) | p     |
|------------------------|----------------------|-------------------|-------|
| Возраст, годы          | 46,7±7,7             | 48,9±12,9         | 0,541 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup> | 26,2±4,5             | 25,0±3,4          | 0,278 |
| Пол, мужчины/женщины   | 6/9                  | 24/26             | 0,789 |

Таблица 2

Основные характеристики включенных в исследование больных ЦП с СИБР и без СИБР

| Показатель                      | СИБР(+) (n=26) | СИБР(–) (n=24) | p     |
|---------------------------------|----------------|----------------|-------|
| Возраст, годы                   | 49,1±12,9      | 48,7±13,3      | 0,904 |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>          | 25,2±4,2       | 24,7±3,2       | 0,636 |
| Пол, мужчины/женщины            | 13/13          | 11/13          | 0,785 |
| Тяжесть ЦП, баллы по Child–Pugh | 8,31±2,40      | 7,83±2,14      | 0,465 |

Таблица 3

Основные гемодинамические показатели внутрибрюшных сосудов  
у клинически здоровых лиц и больных ЦП

| Сосуд                          | Показатель       | Клинически здоровые лица (n=15) | Больные ЦП (n=50)   | p                |
|--------------------------------|------------------|---------------------------------|---------------------|------------------|
| Воротная вена                  | Диаметр, мм      | <b>11,2±0,8</b>                 | <b>13,1±2,7</b>     | <b>&lt;0,001</b> |
|                                | МаксЛС, м/с      | <b>23,1±4,0</b>                 | <b>16,7±6,0</b>     | <b>&lt;0,001</b> |
|                                | СрЛС, м/с        | <b>13,2±2,3</b>                 | <b>9,3±4,0</b>      | <b>&lt;0,001</b> |
|                                | Кровоток, мл/мин | 781,1±158,2                     | 828,3±485,1         | 0,391            |
| Селезеночная вена              | Диаметр, мм      | <b>7,3±1,5</b>                  | <b>11,4±2,3</b>     | <b>&lt;0,001</b> |
|                                | МаксЛС, м/с      | 19,5±5,0                        | 18,0±4,6            | 0,660            |
|                                | СрЛС, м/с        | 11,1±2,9                        | 10,3±2,6            | 0,635            |
|                                | Кровоток, мл/мин | <b>290,4±136,7</b>              | <b>674,8±403,2</b>  | <b>&lt;0,001</b> |
| Верхняя брыжеечная артерия     | Диаметр, мм      | <b>5,7±0,6</b>                  | <b>6,2±1,0</b>      | <b>0,049</b>     |
|                                | МаксЛС, м/с      | 130,6±32,4                      | 133,6±42,6          | 0,694            |
|                                | СрЛС, м/с        | 55,3±15,0                       | 58,1±19,3           | 0,683            |
|                                | ИР               | 0,86±0,05                       | 0,85±0,05           | 0,383            |
|                                | Кровоток, мл/мин | <b>529,7±207,2</b>              | <b>688,1±342,9</b>  | <b>0,039</b>     |
| Чревный ствол                  | Диаметр, мм      | <b>5,9±0,5</b>                  | <b>6,7±1,1</b>      | <b>0,005</b>     |
|                                | МаксЛС, м/с      | 117,5±26,1                      | 142,1±56,4          | 0,279            |
|                                | СрЛС, м/с        | 36,7±7,8                        | 44,2±19,9           | 0,392            |
|                                | ИР               | 0,74±0,04                       | 0,76±0,07           | 0,208            |
|                                | Кровоток, мл/мин | <b>591,0±127,2</b>              | <b>1009,7±688,1</b> | <b>0,018</b>     |
| Селезеночная артерия           | Диаметр, мм      | 5,1±0,8                         | 5,8±1,4             | 0,080            |
|                                | МаксЛС, м/с      | <b>65,2±17,8</b>                | <b>83,4±25,5</b>    | <b>0,008</b>     |
|                                | СрЛС, м/с        | <b>21,9±5,0</b>                 | <b>28,1±9,6</b>     | <b>0,025</b>     |
|                                | ИР               | 0,67±0,08                       | 0,70±0,06           | 0,342            |
|                                | Кровоток, мл/мин | <b>271,2±107,4</b>              | <b>498,5±339,6</b>  | <b>0,009</b>     |
| Собственная печеночная артерия | Диаметр, мм      | 3,7±0,6                         | 3,5±0,7             | 0,185            |
|                                | МаксЛС, м/с      | 55,0±18,4                       | 55,9±16,5           | 0,892            |
|                                | СрЛС, м/с        | 17,9±6,1                        | 18,0±7,1            | 0,707            |
|                                | ИР               | <b>0,71±0,05</b>                | <b>0,76±0,05</b>    | <b>&lt;0,001</b> |
|                                | Кровоток, мл/мин | 119,3±70,2                      | 108,0±61,3          | 0,879            |

ляли по тем же формулам, что и в венах. Все линейные скорости определяли с поправкой на угол сканирования.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде оценки среднего ( $m$ ) и среднего квадратического отклонения ( $\sigma$ ):  $m \pm \sigma$ . В других случаях концентрация СРБ представлена в виде межквартильного размаха. Ввиду того что часть показателей не была нормально распределена, при сравнении групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. При сравнении долей использовали точный тест Фишера. Значимость оценивали как вероятность совершить ошибку первого рода ( $p$ ):  $p \leq 0,05$  считали значимым.

## Результаты исследования

Включенные в исследование больные ЦП и клинически здоровые лица были сравнимы по возрасту, *индексу массы тела* (ИМТ) и полу (табл. 1). ЦП был компенсированным (класс А по Child–Pugh) у 19 больных, декомпенсированным — у 31 больного, в том числе класса В у 19, класса С у 12 больных.

СИБР был выявлен у 26 (52%) больных ЦП, которые составили группу СИБР(+), в отличие от больных ЦП без СИБР, вошедших в группу СИБР(–). Больные из групп СИБР(+) и СИБР(–) также были сравнимы по возрасту, ИМТ, полу и тяжести ЦП (табл. 2). СИБР был выявлен у 52,6% (10 из 19) больных компенсированным ЦП и у 51,6% (16 из 31) больных деком-

Таблица 4

Основные гемодинамические показатели внутрибрюшных сосудов у больных ЦП без СИБР, ЦП с СИБР и клинически здоровых лиц (группа К)

| Сосуд                     | Показатель                                   | СИБР(-)<br>(n=24) | СИБР(+)<br>(n=26) | К<br>(n=15) | p,<br>СИБР(+)<br>vs<br>СИБР(-) | p, К<br>vs<br>СИБР(-) | p, К<br>vs<br>СИБР(+) |                  |
|---------------------------|--|-------------------|-------------------|-------------|--------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------|
| Воротная вена             | Диаметр, мм                                  | 12,9±2,3          | 13,2±3,0          | 11,2±0,8    | 0,751                          | <b>0,001</b>          | <b>&lt;0,001</b>      |                  |
|                           | МакЛС, м/с                                   | 14,3±3,2          | 19,0±7,1          | 23,1±4,0    | <b>0,015</b>                   | <b>&lt;0,001</b>      | <b>0,023</b>          |                  |
|                           | СрЛС, м/с                                    | 8,2±1,9           | 10,4±5,0          | 13,2±2,3    | <b>0,016</b>                   | <b>&lt;0,001</b>      | <b>0,023</b>          |                  |
|                           | Кровоток, мл/мин                             | 648,7±266,8       | 994,0±579,9       | 781,1±158,2 | <b>0,025</b>                   | <b>0,022</b>          | 0,547                 |                  |
| Селезеночная вена         | Диаметр, мм                                  | 10,9±2,0          | 11,8±2,5          | 7,3±1,5     | 0,349                          | <b>&lt;0,001</b>      | <b>&lt;0,001</b>      |                  |
|                           | МакЛС, м/с                                   | 17,7±3,5          | 18,5±5,8          | 19,5±5,0    | 0,937                          | 0,598                 | 0,837                 |                  |
|                           | СрЛС, м/с                                    | 10,1±2,0          | 10,5±3,3          | 11,1±2,9    | 0,460                          | 0,558                 | 0,837                 |                  |
|                           | Кровоток, мл/мин                             | 580,4±245,5       | 793,9±524,9       | 290,4±136,7 | 0,291                          | <b>&lt;0,001</b>      | <b>&lt;0,001</b>      |                  |
| Верхняя брыжечная артерия | Диаметр, мм                                  | 5,7±0,9           | 6,7±0,9           | 5,7±0,6     | <b>&lt;0,001</b>               | 0,939                 | <b>0,001</b>          |                  |
|                           | МакЛС, м/с                                   | 142,2±43,0        | 125,6±41,4        | 130,6±32,4  | 0,075                          | 0,212                 | 0,640                 |                  |
|                           | СрЛС, м/с                                    | 60,3±19,3         | 56,1±19,4         | 55,3±15,0   | 0,275                          | 0,352                 | 0,883                 |                  |
|                           | ИР   | 0,86±0,06         | 0,83±0,04         | 0,86±0,05   | <b>0,013</b>                   | 0,831                 | 0,192                 |                  |
| Кровоток, мл/мин          | Кровоток, мл/мин                             | 605,7±216,5       | 757,8±413,1       | 529,7±207,2 | 0,309                          | 0,112                 | <b>0,040</b>          |                  |
|                           | Чревной ствол                                | Диаметр, мм       | 6,3±1,0           | 7,1±1,0     | 5,9±0,5                        | <b>0,018</b>          | 0,152                 | <b>&lt;0,001</b> |
|                           |  | МакЛС, м/с        | 137,9±52,5        | 146,2±60,9  | 117,5±26,1                     | 0,546                 | 0,502                 | 0,212            |
|                           |  | СрЛС, м/с         | 42,5±18,0         | 45,9±22,0   | 36,7±7,8                       | 0,846                 | 0,415                 | 0,484            |
| ИР                        |  | 0,76±0,05         | 0,76±0,08         | 0,74±0,04   | 0,927                          | 0,091                 | 0,578                 |                  |
| Кровоток, мл/мин          | Кровоток, мл/мин                             | 815,1±382,4       | 1188,1±850,5      | 591,0±127,2 | 0,216                          | 0,080                 | <b>0,016</b>          |                  |
|                           | Селезеночная артерия                         | Диаметр, мм       | 5,8±1,6           | 5,9±1,3     | 5,1±0,8                        | 0,931                 | 0,270                 | <b>0,046</b>     |
|                           |  | МакЛС, м/с        | 88,5±26,3         | 78,8±24,4   | 65,2±17,8                      | 0,330                 | <b>0,004</b>          | 0,059            |
|                           |  | СрЛС, м/с         | 29,9±10,0         | 26,4±9,2    | 21,9±5,0                       | 0,172                 | <b>0,010</b>          | 0,142            |
| ИР                        |  | 0,69±0,07         | 0,70±0,04         | 0,67±0,08   | 0,931                          | 0,658                 | 0,221                 |                  |
| Кровоток, мл/мин          | Кровоток, мл/мин                             | 527,6±386,0       | 471,7±295,7       | 271,2±107,4 | 0,519                          | <b>0,009</b>          | <b>0,040</b>          |                  |
|                           | Собственная печеночная артерия               | Диаметр, мм       | 3,4±0,5           | 3,7±0,8     | 3,7±0,6                        | 0,198                 | <b>0,047</b>          | 0,640            |
|                           |  | МакЛС, м/с        | 51,2±15,6         | 60,5±16,4   | 55,0±18,4                      | <b>0,044</b>          | 0,618                 | 0,449            |
|                           |  | СрЛС, м/с         | 15,6±5,0          | 20,4±8,2    | 17,9±6,1                       | <b>0,021</b>          | 0,282                 | 0,700            |
| ИР                        |  | 0,76±0,06         | 0,75±0,04         | 0,71±0,05   | 0,419                          | <b>0,002</b>          | <b>&lt;0,001</b>      |                  |
| Кровоток, мл/мин          | Кровоток, мл/мин                             | 81,3±25,9         | 134,6±74,3        | 119,3±70,2  | <b>0,003</b>                   | 0,124                 | 0,212                 |                  |
|                           | Гастропанкреатодуоденальный кровоток, мл/мин | 206,2±403,4       | 581,8±608,0       | 200,6±129,3 | <b>0,028</b>                   | 0,634                 | 0,006                 |                  |

пенсированным ЦП. Разница была статистически не значима ( $p=1,000$ ).

У больных ЦП, как и по данным проведенных ранее исследований [26], диаметр воротной вены был больше, а ЛС кровотока меньше, чем у клинически здоровых лиц, при этом различия ОбС кровотока были незначимыми. В селезеночной вене ЛС кровотока значимо не изменялась, что при увеличении ее диаметра приводило к росту объемного кровотока. Как и было описано ранее [3, 4], у больных ЦП был увеличен диаметр селезеночной и верхней брыжечной артерий, причем в первой был также увеличен линейный кровоток, что приводило к росту объемного кровотока

по данным сосудам. Снижение ИР верхней брыжечной артерии в общей группе больных ЦП было статистически не значимо. Диаметр чревного ствола и объемный кровоток по нему также были увеличены, но его ИР практически не отличался от такового у здоровых лиц. Интересно отметить, что диаметр и кровоток по собственной печеночной артерии у больных ЦП статистически не отличались от показателей клинически здоровых лиц, а ИР был достоверно выше (табл. 3).

Выявленное у больных ЦП увеличение диаметра воротной вены не зависело от наличия СИБР. Изменения ЛС кровотока по воротной вене были в большей степени выражены у больных ЦП без

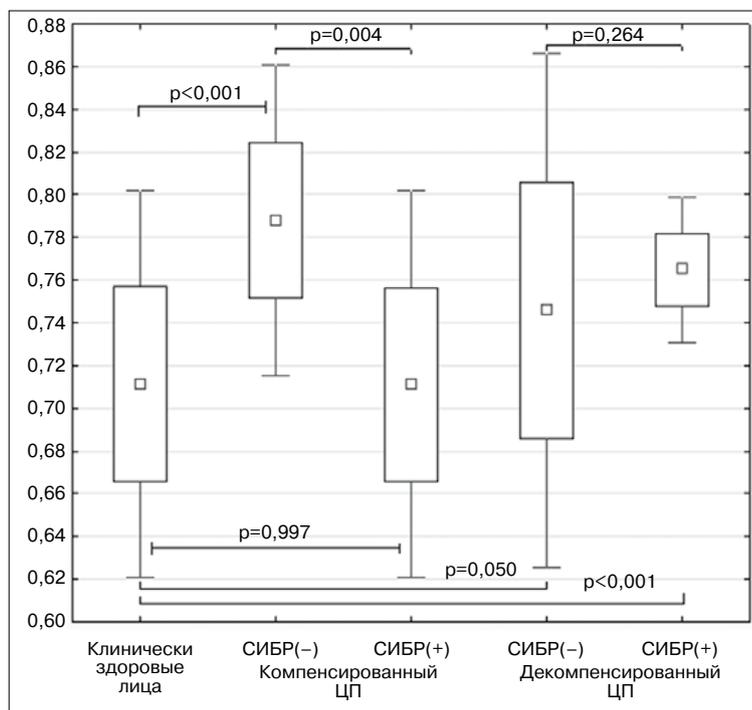


Рис. 1. Индекс резистивности ( $m \pm \sigma \pm 2\sigma$ ) собственной печеночной артерии у больных ЦП в зависимости от степени компенсации ЦП и наличия СИБР

Fig. 1. Specific resistance index ( $m \pm \sigma \pm 2\sigma$ ) of proper hepatic artery at LC according to the stage of LC compensation and in the presence of SIBO

СИБР, т.е. сами по себе ЦП и СИБР влияли на ЛС кровотока по воротной вене разнонаправленно: ЦП снижал, СИБР увеличивал.

У больных ЦП без СИБР ЛС кровотока была ниже, чем у здоровых лиц, но при этом объемный кровоток из-за большего диаметра сосуда значительно не различался. Тем не менее объемный кровоток по воротной вене у больных ЦП с СИБР был выше, чем у здоровых лиц, чего не наблюдалось у больных с ЦП без СИБР (табл. 4).

Изменения кровотока по селезеночной вене и селезеночной артерии у больных ЦП не зависели от наличия СИБР.

Диаметр верхней брыжеечной артерии и объемный кровоток по ней были увеличены только у больных ЦП с СИБР. У больных ЦП без СИБР и лиц из группы контроля значимых различий по этим показателям не наблюдалось. Интересно отметить, что ИР верхней брыжеечной артерии, который в общей группе больных ЦП статистически значимо не отличался от показателя у клинически здоровых лиц, у больных ЦП с СИБР был достоверно ниже, а у больных ЦП без СИБР практически не отличался от такового в группе контроля.

Диаметр чревного ствола и объемный кровоток по нему также значимо отличались от показателей клинически здоровых лиц только у больных ЦП с СИБР. Чревной ствол снабжает кровью печень, селезенку, желудок, часть ПЖ и ДПК.

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, ПЖ и ДПК) рассчитывают, вычитая кровоток по собственной печеночной и селезеночной артериям из кровотока по чревному стволу. У больных ЦП без СИБР 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 этих больных приводит к незначимому увеличению кровотока через чревной ствол. При развитии СИБР у больных ЦП значимо растет гастропанкреатодуоденальный и печеночный кровоток, но практически не изменяется селезеночный кровоток. Таким образом, увеличение кровотока через чревной ствол у больных ЦП без СИБР связан с ростом селезеночного кровотока, а еще большее увеличение у больных ЦП с СИБР — прежде всего с ростом гастропанкреатодуоденального кровотока.

Увеличение ИР собственной печеночной артерии при ЦП не зависело от наличия СИБР, однако только у больных ЦП с СИБР наблюдалось увеличение ЛС и ОбС кровотока по данному сосуду. Интересно отметить, что у больных компенсированным ЦП при развитии СИБР ИР этого сосуда снижался с  $0,79 \pm 0,04$  до  $0,71 \pm 0,05$  ( $p=0,004$ ) и становился практически таким же, как у клинически здоровых лиц ( $p=0,997$ ). При декомпенсированном ЦП этого не наблюдалось: ИР у больных с СИБР был  $0,76 \pm 0,02$ , без СИБР —  $0,75 \pm 0,06$  ( $p=0,264$ ), отличие от ИР у клинически здоровых лиц статистически значимо ( $p<0,001$  и  $p=0,050$  соответственно) (рис. 1).

У больных ЦП с СИБР диаметр этой артерии, ЛС и ОбС кровотока по ней были больше, чем у больных ЦП без СИБР.

Поскольку вазодилатация, снижение сосудистого сопротивления и увеличение объемного кровотока наблюдаются при системной воспалительной реакции, предположили, что СИБР реализует свое влияние на внутрибрюшную гемодинамику именно таким образом. Для подтверждения этой гипотезы у больных ЦП был исследован уровень СРБ в крови. У больных ЦП без СИБР концентрация СРБ в плазме крови составила  $0,6 \div 2,8 \div 9,1^1$  мг/л, у больных ЦП с СИБР —

<sup>1</sup> Нижняя квартиль ÷ медиана ÷ верхняя квартиль.

Таблица 5

Различие кровотока (мл/мин) по внутрибрюшным сосудам у больных ЦП с выраженным асцитом (2-я и 3-я степень по ICA) и без него

| Сосуд                      | Асцит 0 и 1-й степени по ICA (n=34) | Асцит 2-й и 3-й степени по ICA (n=16) | p     |
|----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------|
| Чревный ствол              | 792,6±365,8                         | 1662,2±960,6                          | 0,013 |
| Верхняя брыжеечная артерия | 590,6±162,9                         | 918,2±567,2                           | 0,002 |
| Воротная вена              | 736,5±396,8                         | 1148,4±628,5                          | 0,049 |

Таблица 6

Осложнения ЦП у больных с СИБР и без СИБР

|         | Асцит        |      | ВРВП  |             |             | Гиперспленизм |                    |                   | Спленомегалия      |                 |                  |
|---------|--------------|------|-------|-------------|-------------|---------------|--------------------|-------------------|--------------------|-----------------|------------------|
|         | нет          | есть | нет   | 1-я степень | 2-я степень | 3-я степень   | эритроциты, млрд/л | лейкоциты, млрд/л | тромбоциты, млрд/л | длина селезенки | ширина селезенки |
| СИБР(+) | 8            | 18   | 6     | 6           | 6           | 8             | 3718±540           | 3,3±1,2           | 80,6±43,6          | 16,8±3,0        | 6,4±1,3          |
| СИБР(-) | 14           | 10   | 4     | 10          | 8           | 2             | 3940±622           | 4,3±2,9           | 99,1±42,6          | 15,3±3,0        | 5,9±1,5          |
| p       | <b>0,046</b> |      | 0,418 | 0,135       | 0,311       | <b>0,0498</b> | 0,360              | 0,458             | 0,160              | 0,116           | 0,116            |

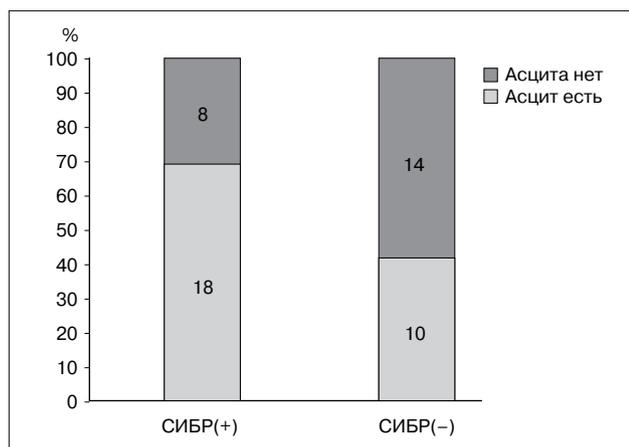


Рис. 2. Влияние СИБР на развитие асцита у больных ЦП

Fig. 2. The effect of SIBO on ascites development in patients with LC

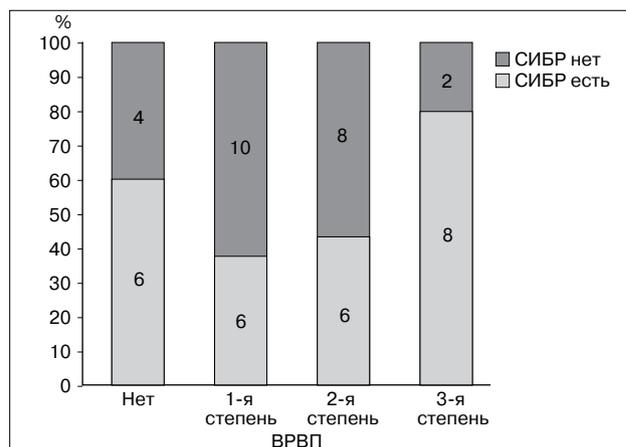


Рис. 3. Влияние СИБР на развитие ВРВП у больных ЦП

Fig. 3. The effect of SIBO on VRVP development in LC patients

1,2÷10,5÷16,5 мг/л (p=0,028). Таким образом, развитие СИБР при ЦП приводит к усилению системной воспалительной реакции.

Среди анализируемых показателей абдоминальной гемодинамики с концентрацией СРБ в плазме крови значимо коррелировали (ранговая корреляция Спирмена): диаметр верхней брыжеечной артерии (r=0,542; p<0,001), собственной печеночной артерии (r=0,374; p=0,008) и чревного ствола (r=0,330; p=0,025), пиковая систолическая (r=0,349; p=0,015) и усредненная по времени (r=0,361; p=0,012) ЛС кровотока по собственной печеночной артерии, а также ОбС кровотока по верхней брыжеечной (r=0,521; p<0,001) и собственной печеночной (r=0,546; p<0,001) артериям. Во всех этих случаях связь была прямая средней силы. Таким образом, у больных ЦП уве-

личение выраженности системной воспалительной реакции, в том числе вследствие развития СИБР, сопровождается увеличением диаметра верхней брыжеечной артерии и кровотока по ней, диаметра чревного ствола и кровотока по собственной печеночной артерии.

Клиническое значение увеличения кровотока по чревному стволу и верхней брыжеечной артерии, наблюдаемое у больных ЦП с СИБР, состоит в том, что в результате увеличивается приток крови в воротную систему и создаются благоприятные условия для развития асцита. Так, у больных с выраженным асцитом (2-я и 3-я степень согласно классификации Международного клуба по изучению асцита – ICA) кровотока по чревному стволу, верхней брыжеечной артерии и воротной вене был выше, чем у больных без клини-

чески выраженного асцита (табл. 5). Кроме того, у больных ЦП с СИБР асцит выявляли чаще, чем у больных ЦП без СИБР (69,2% vs 41,7%; OR=3.15; p=0,046; точный тест Фишера; рис. 2). Среди больных ЦП с асцитом СИБР диагностировали чаще, чем у больных ЦП без асцита (64,3% vs 33,4%; p=0,046; точный тест Фишера; табл. 6).

Увеличение притока крови в портальную систему по верхней брыжеечной артерии и чревному стволу приводит к росту шунтируемого кровотока<sup>2</sup> по портокавальным анастомозам. Так, у больных ЦП без СИБР шунтируемый кровоток составил 723,8±331,1 мл/мин, а у больных ЦП с СИБР — 1082,6±669,8 мл/мин (p=0,044). Можно предположить, что такое увеличение шунтируемого кровотока способствует развитию ВРВП. Так, среди больных ЦП без СИБР ВРВП 3-й степени было выявлено у 8,3%, среди больных ЦП с СИБР — у 30,7% (OR=4,89; p=0,049; точный тест Фишера). Среди больных ЦП с ВРВП 3-й степени СИБР диагностирован у 80,0%, в других случаях — у 45,0% (p=0,049; точный тест Фишера, см. табл. 6; рис. 3).

У больных ЦП не установлено значимой зависимости селезеночного кровотока от наличия СИБР. Этим можно объяснить, почему у больных ЦП с СИБР и ЦП без СИБР длина и ширина селезенки, а также количество тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов в 1 л крови значимо не различались (см. табл. 6).

### Обсуждение результатов исследования

У больных ЦП увеличивается диаметр воротной и селезеночной вен, верхней брыжеечной артерии и чревного ствола, ОбС кровотока по верхней брыжеечной артерии и чревному стволу, селезеночной артерии и вене, снижается ЛС кровотока по воротной вене, возрастает ИР собственной печеночной артерии и практически не изменяется ОбС кровотока по воротной вене и собственной печеночной артерии. Выявленные изменения соответствуют опубликованным ранее данным [3–5, 24–26].

На основании результатов проведенного нами исследования изменения гемодинамических показателей сосудов брюшной полости у больных ЦП можно разделить на три группы: зависящие от наличия СИБР, не зависящие от него и изменения, при которых СИБР и ЦП действуют разнонаправленно.

<sup>2</sup> Шунтируемый кровоток — объем крови, которая притекает к органам, дренируемым в портальную систему, но не проходит через печень. Этот показатель определяли 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.

К первой группе относятся увеличение диаметра верхней брыжеечной артерии и чревного ствола, ОбС кровотока по этим сосудам, увеличение гастропанкреатодуоденального кровотока, снижение ИР верхней брыжеечной артерии. Эти изменения выявляли только в группе больных ЦП с СИБР, а у больных ЦП без СИБР они отсутствовали, что свидетельствует о решающей роли СИБР 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 СИБР реализует свое влияние на гемодинамические показатели брюшных сосудов через усиление системной воспалительной реакции.

На основании полученных данных патогенез этих изменений можно представить следующим образом. При развитии СИБР увеличивается проникновение бактерий через эпителий тонкой кишки в ее стенку, портальный 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 [11]. В результате проникновения бактерий во внутреннюю среду организма (БТ) возникает системная воспалительная реакция. Медиаторы воспаления, в частности фактор некроза опухоли альфа, способствуют образованию в сосудах оксида азота [27], который снижает тонус гладких мышц сосудов, вызывая расширение артерий. Расширение мелких артерий (артериол) приводит к снижению сопротивления току крови по ним, так как гидродинамическое сопротивление обратно пропорционально радиусу сосуда в четвертой степени. Выраженное расширение артерий проявляется снижением ИР. Поскольку СИБР наблюдается в тонкой кишке, которую снабжает кровью верхняя брыжеечная артерия, при его развитии БТ сопровождается формированием в стенке тонкой кишки местного воспалительного процесса, который индуцирует в ней расширение артериол, при этом оно настолько выражено, что приводит к снижению ИР питающей тонкую кишку верхней брыжеечной артерии. Ни в селезеночной артерии, ни в чревном стволе расширение артериол не достигает такой степени, чтобы вызвать снижение их ИР, так как в органах, которые снабжают кровью эти артерии, при СИБР БТ обычно не происходит и местное воспаление не индуцируется.

Ко второй группе показателей относится увеличение диаметра селезеночной артерии, воротной и селезеночной вен, объемного кровотока по селезеночной вене и селезеночной артерии, ИР собственной печеночной артерии (у больных декомпенсированным ЦП). Эти показатели изменились у больных ЦП независимо от наличия СИБР, и это служит свидетельством того, что СИБР не

принимает участия в их развитии. Независимость кровотока в селезенке от СИБР может быть объяснена ее строением. Известно, что большая часть селезенки представлена венозными синусами. При портальной гипертензии в них возникает застой крови, совокупный объем синусов увеличивается и они механически препятствуют расширению артериол органа в ответ на действие медиаторов воспаления (напомним, что сужение артериол происходит активно, а расширение — пассивно). Поскольку при развитии СИБР у больных ЦП селезеночный кровоток изменяется незначительно, выраженность спленомегалии и гиперспленизма при этом также практически не меняется.

К третьей группе относятся изменения ЛС и ОбС кровотока по воротной вене и собственной печеночной артерии, ИР собственной печеночной артерии (у больных компенсированным ЦП). Развитие ЦП приводит к снижению ЛС кровотока по воротной вене и росту ИР собственной печеночной артерии, а развитие СИБР при ЦП — к нормализации этих показателей.

Патогенез изменений портального кровотока можно представить следующим образом. При ЦП нарушается архитектура печени, в результате чего увеличивается сопротивление току крови через нее, причем как портальному, так и печеночному артериальному. Последнее проявляется в увеличении ИР и снижении ЛС и ОбС 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 СИБР, в стенке сосудов увеличивается образование оксида азота, уменьшающего тонус миоцитоподобных клеток, что приводит к снижению ИР и увеличению кровотока по собственной печеночной артерии у этих больных. При декомпенсированном ЦП, судя по всему, преобладает статический компонент, поэтому значимого снижения ИР и увеличения кровотока при развитии СИБР у таких больных не происходит.

Повышение сопротивления портальному току крови при ЦП приводит к уменьшению кровотока по портальной вене, застою крови в ней, расширению этой вены и росту давления в ней. Снижение

объемного кровотока по воротной вене вместе с увеличением ее диаметра приводит к снижению ЛС кровотока по ней. При развитии СИБР у больных ЦП значительно возрастает гастропанкреатодуоденальный кровоток в бассейне чревной стволы и кровоток по верхней брыжеечной артерии, что вызывает значительное увеличение притока крови в портальную систему. Поскольку растяжимость воротной вены ограничена, при дальнейшем увеличении притока крови к ней происходит не столько увеличение ее диаметра, сколько повышение давления в ней. Увеличенное в несколько раз по сравнению с нормой портальное давление создает движущую силу, достаточную для того, чтобы обеспечить прохождение возросшего количества крови через печень. Этим объясняется увеличение ЛС и ОбС портального кровотока у больных ЦП с СИБР по сравнению с таковым у больных ЦП без СИБР.

Возросший приток крови к печени в условиях повышения 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 сопровождаются ретроградным током крови по венам малой кривизны желудка, которые имеют анастомозы с венами пищевода, относящимися к системе верхней полой вены, что способствует прогрессированию ВРВП.

## Заключение

Развитие СИБР при ЦП приводит к расширению артерий желудка и кишечника, которое влечет за собой рост кровотока по ним, в результате чего увеличивается ток крови по портальной вене, что способствует развитию асцита и ВРВП. Степень расширения артерий у таких больных коррелирует с выраженностью системной воспалительной реакции.

Селезеночный кровоток при ЦП не зависит от наличия СИБР, поэтому СИБР практически не влияет на выраженность спленомегалии и гиперспленизма.

До настоящего времени основными лекарственными препаратами, которые используют в лечении портальной гипертензии, остаются неселективные бета-адреноблокаторы [28]. Полученные данные позволяют предположить, что применение лекарств, влияющих на кишечный микробиом (антибиотики, пробиотики и др.), может стать альтернативной терапией для таких больных.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

## Список литературы/References

1. *Kowalski H.J., Abelmann 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. *Toni R., Bolondi L., Gaiani S.* et al. Accessory ultrasonographic findings in chronic liver disease: diameter of splenic and hepatic arteries, fasting gallbladder volume, and course of left portal vein. *J Clin Ultrasound* 1985;13(9):611-8.
4. *Zwiebel W.J., Mountford R.A., Halliwell M.J., Wells P.N.* Splanchnic blood flow in patients with cirrhosis and portal hypertension: investigation with duplex Doppler US. *Radiology* 1995;194(3):807-12.
5. *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;93(10):1925-30.
6. *Piscaglia F., Zironi G., Gaiani S.* et al. Relationship between splanchnic, peripheral and cardiac haemodynamics in liver cirrhosis of different degrees of severity. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9(8):799-804.
7. *Hennenberg M., Trebicka J., Sauerbruch T., Heller J.* Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension. *Gut* 2008;57(9):1300-14.
8. *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.
9. *Жаркова М.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т.* Современный взгляд на бактериальные осложнения при циррозе печени. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2010;20(6): 61-9 [*Zharkova M.S., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T.* Modern concept of bacterial complications at liver cirrhosis. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2010; 20(6):61-9].
10. *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.
11. *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.
12. *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):56-63 [*Zharkova M.S., Mayevskaya M.V., Ivashkin V.T.* The effect of bacterial overgrowth syndrome and bacterial translocation on the course of liver cirrhosis. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol* 2012;22(5):56-63].
13. *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.
14. *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.
15. *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.
16. *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.
17. *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.
18. *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.
19. *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.
20. *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.
21. *Yang C.Y., Chang C.S., Chen G.H.* Small-intestinal bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis, diagnosed with glucose H<sub>2</sub> or CH<sub>4</sub> breath tests. *Scand J Gastroenterol* 1998;33(8):867-71.
22. *Pugh R., Murraylyon I., Dawson J.* Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-9.
23. *Jan Bures* et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol* 2010 June 28; 16(24): 2978-90.
24. *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;19:529-36.
25. *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;16(12):1339-45.
26. *Мутьков В.В., Мутькова М.Д., Федотов И.Г.* Оценка портального кровотока при циррозе печени. Ультразвуковая диагностика. 2000; 4:10-7 [*Mitkov V.V., Mitkova M.D., Fedotov I.G.* Estimation portal blood flow in liver cirrhosis. *Ultrazvukovaya diagnostika* 2000; 4:10-7].
27. *González-Abraldes J., García-Pagán J.C., Bosch J.* Nitric oxide and portal hypertension. *Metab Brain Dis* 2002;17(4):311-24.
28. *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;63(3):743-52.