

Ивашкин К. В.¹, Широкова Е. Н.¹, Ивашкин В. Т.¹, Плюснин С. В.²,
Жаркова М. С.¹, Масленников Р. В.¹, Схиртладзе М. Р.¹, Маевская М. В.¹

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

² ФГБУ «3-й Центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого» Минобороны России,
Московская область, Россия

СОКРАТИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И СИНДРОМОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА

Ключевые слова: цирроз печени, сердечная недостаточность, синдром избыточного бактериального роста, сывороточно-асцитический альбуминовый градиент, мозговой натрийуретический пептид.

Ссылка для цитирования: Ивашкин К. В., Широкова Е. Н., Ивашкин В. Т., Плюснин С. В., Жаркова М. С., Масленников Р. В., Схиртладзе М. Р., Маевская М. В. Сократительная функция миокарда у пациентов с циррозом печени и синдромом избыточного бактериального роста. Кардиология. 2019;59(4):67–73.

Резюме

Цель исследования. Изучить сократительную функцию миокарда у пациентов с циррозом печени (ЦП) и асцитом при наличии синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) и патологической бактериальной транслокации (БТ). *Материалы и методы.* В исследование были включены 59 пациентов с ЦП различной этиологии класса В и С по классификации Чайлд–Пью. Контрольная группа включала 12 пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН). План обследования включал сбор анамнестических данных, физическое обследование, лабораторные и инструментальные исследования. Диагноз ЦП устанавливали на основании клинической симптоматики и данных инструментального исследования. Тяжесть ЦП и прогноз пациентов оценивали по шкалам Чайлд–Пью и MELD. Оценивали критерии печеночной недостаточности и синдрома системного воспалительного ответа. Тяжесть асцита определяли на основании критериев International Ascites Club (Международный клуб по изучению асцита). СИБР диагностировали с использованием водородного дыхательного теста. Синдром патологической бактериальной транслокации устанавливали на основании измерения в крови липополисахарид-связывающего белка (ЛПС-СБ) и обнаружении ДНК бактерий в асцитической жидкости. Концентрация липополисахарид-связывающего белка в крови больных циррозом печени и здоровых добровольцев определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA Human LBP, Нидерланды). Фрагменты ДНК бактерий в асцитической жидкости определяли методом полимеразной цепной реакции. Метод позволяет идентифицировать ДНК *E. Coli*, *Enterobacter*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosae*, *Serratia*, *Proteus spp.* Чувствительность диагностических наборов – 104 КОЕ/мл. Постановка всех реакций осуществлялась в соответствии с инструкциями фирм-изготовителей. Оценку структурно-функциональных параметров миокарда и гемодинамики осуществляли с помощью эхокардиографии. В крови и асцитической жидкости определяли мозговой натрийуретический пептид В-типа. *Результаты.* В группе из 59 пациентов с ЦП и асцитом у 13 водородный дыхательный тест был отрицательный, у 33 – положительный, у 13 пациентов положительный водородный тест сочетался с наличием СИБР и патологической БТ. Обнаружены низкие концентрации ВNP в сыворотке крови и асцитической жидкости (62,5±4,1 и 53,3±4,9 пг/мл соответственно), находящиеся в диапазоне нормальных значений у пациентов с ЦП, по сравнению с показателями у пациентов с ХСН (1820±95,5 и 497,1±39,6 пг/мл соответственно). Сывороточно-асцитический альбуминовый градиент в обеих группах пациентов превосходил значение 1,1 и составил у пациентов с ХСН 1,58±0,13, у пациентов с ЦП – 1,88±0,19. Уровень общего белка в асцитической жидкости у пациентов с ЦП был существенно ниже (1,77±0,1 мг/дл), чем у пациентов с ХСН (4,43±0,35 мг/дл). Вместе с тем у 4 пациентов с ЦП (50% в группе с СИБР и БТ и 16,7% от всех пациентов с ЦП) концентрация асцитического белка превышала 2,5 г/дл. Эта находка может расцениваться как свидетельство умеренной капилляризации синусоидов или как показатель воспалительного раздражения брюшины у отдельных пациентов с БТ. *Заключение.* Наличие СИБР и патологической БТ не оказывало отчетливого отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда.

Ivashkin K. V.¹, Shirokova E. N.¹, Ivashkin V. T.¹, Plyusnin S. V.²,
Zharkova M. S.¹, Maslennikov R. V.¹, Skhirtladze M. R.¹, Maevskaya M. V.¹

¹ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

² 3rd Central Military Clinical Hospital named after A. A. Vishnevsky, Ministry of Defense of Russia, Moscow Region, Russia

MYOCARDIAL CONTRACTILE FUNCTION IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS AND SYNDROME OF BACTERIAL OVERGROWTH SYNDROME

Keywords: liver cirrhosis; heart failure; bacterial overgrowth syndrome; serum-ascitic albumin gradient; brain natriuretic peptide (BNP); proBNP.

For citation: Ivashkin K. V., Shirokova E. N., Ivashkin V. T., Plyusnin S. V., Zharkova M. S., Maslennikov R. V., Skhirtladze M. R., Maevskaya M. V. Myocardial Contractile Function in Patients with Liver Cirrhosis and Syndrome of Bacterial Overgrowth Syndrome. *Kardiologiia*. 2019;59(4):67–73.

SUMMARY

Objective: to study myocardial contractile function in patients with liver cirrhosis and ascites in the presence of bacterial overgrowth syndrome (BOS) and pathological bacterial translocation. **Materials and methods.** We included in this study 59 patients with Child-Pugh class B and C liver cirrhosis (LC) of various etiology and ascites. Control group comprised 12 patients with ischemic heart disease complicated by chronic heart failure (CHF). Examination included history taking and laboratory and instrumental investigation. LC was diagnosed basing on clinical symptoms and instrumental studies. Child-Pugh and MELD scores were used for assessment of LC severity and prognosis. International ascites club grading system was used for evaluation of severity of ascites. Hydrogen breath test was applied for diagnosing BOS. Syndrome of pathological bacterial translocation was established based on blood levels of lipopolysaccharide-binding protein and detection of bacterial DNA in ascitic fluid. Structural-functional parameters of the myocardium and hemodynamics were assessed by echocardiography. Brain natriuretic peptide (BNP) concentration was measured in blood serum and ascitic fluid. **Results.** In 13 of 59 patients with LC the hydrogen breath test was negative, in 33 positive and in 13 patients the positive hydrogen test was combined with the presence of BOS and pathological bacterial translocation. Blood serum and ascitic fluid BNP concentrations in LC patients were low and within normal limits (62.5 ± 4.1 and 53.3 ± 4.9 ng/ml, respectively), what contrasted with high BNP concentrations in patients with CHF (1820 ± 95.5 and 497.1 ± 39.6 ng/ml, respectively). Total protein level in ascitic fluid also was significantly lower in patients with LC than in patients with CHF (1.77 ± 0.1 and 4.43 ± 0.35 mg/dL, respectively). The serum-ascitic albumin gradient (SAAG) in both groups of patients exceeded 1.1 (1.58 ± 0.13 in patients with CHF and 1.88 ± 0.19 in patients with LC). **Conclusions.** In patients with liver cirrhosis the presence of BOS and bacterial translocation did not produce a distinct negative impact on contractile function.

Известно, что при формировании асцита у пациентов с циррозом печени (ЦП) ключевое значение имеет стойкое повышение давления в синусоидах печени с последующим развитием синусоидальной портальной гипертензии (ПГ). В патогенезе хронической сердечной недостаточности (ХСН) синусоидальная ПГ также имеет большое значение. Кроме того, при обоих состояниях наблюдается повышение сывороточно-асцитического градиента (САГ) $\geq 1,1$ г/дл [1]. Однако наблюдаются и определенные различия. Так, при ХСН печеночные синусоиды имеют нормальную проницаемость, тогда как при ЦП она снижается вследствие отложения коллагена в пространствах Диссе (феномен капилляризации). Эти особенности определяют более высокое содержание белка в асцитической жидкости при ХСН по сравнению с ЦП. Содержание белка $>2,5$ мг/дл в асцитической жидкости свидетельствует о наличии ХСН. Однако у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени диагностика ХСН может затрудняться присоединившимися осложнениями основного заболевания, такими как пневмония, гепатолевральный синдром, гепатопульмональный синдром, портопальмональная гипертензия и др.

В-тип натрийуретического пептида (BNP) представляет собой активный пептид, состоящий из 32 аминокислот, который образуется в результате отщепления от proBNP. Последний секретируется кардиомиоцитами в ответ на перегрузку объемом и давлением [2, 3].

Определение BNP позволяет диагностировать ХСН у пациентов с одышкой и имеет чувствительность 90% и специфичность 76%. [4].

У пациентов с ЦП могут обнаруживаться различные нарушения сердечно-сосудистой системы, включая повышение сердечного выброса, снижение систолической сократительной функции и функции диастолического расслабления, ограничение ответа на β_1 -адренергическую стимуляцию, что рядом авторов рассматривается в целом как проявления так называемой цирротической кардиомиопатии [5]. Следовательно, у пациентов с ЦП в зависимости от тяжести состояния при наличии «цирротической кардиомиопатии» возможно повышение уровня BNP [6, 7].

Поскольку уровень BNP возрастает в различных жидкостных средах у пациентов с дисфункцией миокарда, а сам пептид рассматривается как наиболее информативный тест при дифференциальной диагностике у пациентов с подозрением на ХСН, мы решили оценить BNP как возможный маркер участия сниженной сократительной функции миокарда в формировании асцита у пациентов с ЦП.

Цель исследования: изучить сократительную функцию миокарда у пациентов с ЦП и асцитом при наличии синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) и патологической бактериальной транслокации (БТ).

Материалы и методы

Клиническое проспективное наблюдательное исследование проводилось в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко (Сеченовский университет). В исследование были включены 59 пациентов с ЦП различной этиологии класса В и С по классификации Чайлд–Пью. Эти пациенты были отобраны из 285 пациентов с ЦП различной тяжести, находившихся в разные годы на обследовании и лечении в отделении гепатологии.

Критериями для включения пациентов в исследование был установленный диагноз цирроза печени классов В и С по Чайлд–Пью у мужчин и женщин в возрасте от 18 до 80 лет, подписавших информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями невключения пациентов в исследование были: установленный диагноз гепато-целлюлярной карциномы или опухоли другой локализации; применение на момент госпитализации средств, воздействующих на кишечную пропульсию (прокинетики и слабительные); применение на момент госпитализации антибиотиков на протяжении 2 нед, предшествовавших госпитализации; применение лактулозы на момент начала исследования; пациенты с непереносимостью антибиотиков из классов ципрофлоксацинов 3 поколения и фторхинолонов; пациенты с наличием заболеваний или состояний, повышающих риск развития СИБР (сахарный диабет; применение депрессоров иммунной реакции; прием ингибиторов протонной помпы, продолжающийся во время исследования; прием алкоголя); пациенты с другими заболеваниями, которые могут помешать ходу исследования или затруднить трактовку полученных результатов (психическое заболевание, хроническая печеночная недостаточность, дыхательная недостаточность и др.); беременные и кормящие женщины.

Критериями исключения пациентов из исследования служили отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании или развитие у больного тяжелого патологического состояния, при котором наблюдение за ним становится плохо реализуемым и наличие которого может затруднить интерпретацию данных (ОНМК, инфаркт миокарда и прочее).

Локальный этический комитет Сеченовского университета постановил одобрить исследование в рамках диссертационной работы.

Все пациенты подписывали стандартную форму информированного согласия.

В исследование было включено 59 пациентов с циррозом печени и асцитом. При этом у 13 из них на основании проведенного водородного дыхательного теста было диагностировано отсутствие СИБР, у 33 СИБР был диагностирован и у 13 пациентов СИБР сочетался с наличием патологической БТ.

Контрольная группа пациентов кардиологического стационара состояла из 12 пациентов ХСН III–IV ФК по NYHA и фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) $29 \pm 1,9\%$.

Все пациенты были обследованы по единому плану, включавшему сбор и анализ анамнестических данных, развернутое физическое обследование, лабораторные и инструментальные исследования. Гистологическое исследование таким пациентам не проводилось ввиду наличия осложнений, таких как гипокоагуляция и тромбоцитопения, асцит и др. Тяжесть ЦП и прогноз у пациентов оценивали по шкалам Чайлд–Пью и MELD. Индекс MELD (Model of End Stage Liver Disease) рассчитывали по следующей формуле:

$$MELD = 10 \times (0,957 \text{ Ln [концентрация креатинина]} + 0,378 \text{ Ln [концентрация общего билирубина]} + 1,12 [MHO] + 0,643 \times X),$$

где $X = 0$ при алкогольной или холестатической этиологии ЦП, $X = 1$ при другой причине заболевания [8]. Правила расчета следующие: минимальное значение для любой из трех переменных – 1 мг/дл, максимальный возможный уровень креатинина – 4 мг/дл, максимальное значение для индекса MELD = 40.

Диагноз ЦП устанавливали на основании клинической симптоматики ПГ (асцит, расширение подкожных вен передней брюшной стенки, увеличение селезенки), подтвержденной данными инструментального исследования (варикозное расширение вен пищевода и желудка, по данным эзофагогастродуоденоскопии; увеличение селезенки, наличие свободной жидкости в брюшной полости, увеличение диаметра воротной и селезеночной вен, по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости).

Критериями печеночной недостаточности служили гипотромбинемия ($< 3,5$ г/дл), увеличение протромбинового времени ($> 3,0$ с), снижение протромбинового индекса ($< 85\%$) и повышение уровня билирубина (> 3 мг/дл).

В случае лихорадки выявляли критерии синдрома системного воспалительного ответа (Systemic Inflammatory Response Syndrome; SIRS). Диагноз SIRS устанавливали при наличии у пациентов 2 критериев

и более [9]. При обнаружении SIRS исключали сепсис, тяжелый сепсис, септический шок и синдром полиорганной недостаточности [10].

Тяжесть асцита определяли на основании критериев IAC (Международный клуб по изучению асцита) [11, 12]. Резистентный асцит также диагностировали на основании международных критериев IAC [11–13].

Синдром патологической БТ диагностировали при измерении в крови липополисахаридсвязывающего белка (ЛПС-СБ) и обнаружении ДНК бактерий в асцитической жидкости. Концентрацию ЛПС-СБ в крови определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA Human LBP, Нидерланды).

Фрагменты ДНК бактерий в асцитической жидкости определяли методом полимеразной цепной реакции. Метод позволяет идентифицировать ДНК *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosae*, *Serratia*, *Proteus spp.* Чувствительность диагностических наборов составила 104 КОЕ/мл. Определяли в соответствии с инструкциями фирм-изготовителей и проводили на базе НПО «Литех».

СИБР в кишечнике диагностировали при проведении водородного дыхательного теста у пациентов с ЦП с помощью аппарата Gastrolyzer. Прибор позволяет оценить степень ферментации углеводов в тонкой кишке [14].

Оценку структурно-функциональных параметров миокарда и гемодинамики осуществляли с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) с использованием тканевого доплеровского исследования на аппарате Siemens Acuson Sequoia по стандартной методике с применением датчика с частотой 3,5 МГц. Исследование проводили в М- и В-режимах. Доплеровское исследование проводили в импульсно-волновом режиме. Во время исследования выполняли оценку таких параметров, как размер левого предсердия; конечный систолический размер ЛЖ; конечный диастолический размер ЛЖ; толщина задней стенки ЛЖ; размер правого желудочка; толщина межжелудочковой перегородки. ФВ ЛЖ измеряли в В-режиме по методу Симпсона и М-режиме по методу Тейхольца [15]. Кроме того, измеряли скорость трикуспидальной регургитации с целью определения систолического давления в легочной артерии (ЛА). Диастолическую функцию оценивали в соответствии с международными рекомендациями [16].

В крови и асцитической жидкости определяли BNP. Цельную кровь в объеме 4 мл собирали в пробирку, содержащую этилендиаминтетраацетилловую кислоту. Асцитическую жидкость в объеме 10 мл собирали в контейнер в то же самое время. Для определения использовали набор в соответствии с инструкцией производителя. Тест выполняли с помощью иммуноферментного

метода, основанного на хемилюминесцентной технологии и стандартизированного с синтетическим очищенным белковым препаратом BNP человека.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакетов программ SPSS Statistics 21.0 и Statistica 10.0. Применяли параметрические и непараметрические статистические методы анализа. Проводили оценку нормальности распределения показателей, вычисление средних данных, средних квадратичных отклонений; сравнение средних величин с расчетом критерия t Стьюдента (для нормального распределения признаков); сравнение двух независимых выборок с вычислением критерия U Манна–Уитни. За уровень статистической значимости принято значение $p < 0,05$ [17, 18].

Результаты

В исследование были включены 59 пациентов с ЦП и асцитом: у 13 из них водородный дыхательный тест был отрицательный, у 33 положительный и у 13 положительный водородный тест сочетался с СИБР и патологической БТ. Первоначально всем пациентам была проведена ЭхоКГ с целью оценки структурно-функциональных характеристик сердца (табл. 1). Контрольная группа включала 12 пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной ХСН, которые находились на лечении в кардиологическом отделении клиники пропедевтики внутренних болезней УКБ №2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Результаты, представленные в табл. 1, свидетельствуют о существенном различии функциональных и гемодинамических показателей в группе пациентов с ХСН и у пациентов с ЦП. У пациентов с ХСН наблюдалась тенденция к низким уровням среднего артериального давления (АД) и более высокой частоте сердечных сокращений (ЧСС), существенное снижение ФВ ЛЖ (29%), увеличение размера всех камер сердца, наличие диастолической дисфункции миокарда у всех обследованных и значительное повышение (49 мм рт. ст.) систолического давления в ЛА.

У пациентов с ЦП в группе СИБР (+) и в группе СИБР (+) в сочетании с патологической БТ (+) снижение среднего АД до 84,7 и 81,5 мм рт. ст. соответственно по сравнению с пациентами группы СИБР (–) –94,5 мм рт. ст., а также увеличение ЧСС до 85 и 87 уд./мин по сравнению с 70 уд./мин в группе СИБР (–) не сопряжены ни со снижением ФВ ЛЖ (69, 68 и 66% соответственно), ни с увеличением размера камер сердца. У 69,2–76,9% пациентов с ЦП отсутствовали признаки диастолической дисфункции миокарда, при этом у 23,1–30,8% из них обнаруживалась диастолическая дисфункция I степени. Систолическое давление в ЛА у пациентов с ЦП во всех 3 группах находилось на верхней границе нормы.

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика пациентов с ХСН и групп пациентов с ЦП

Показатель	ХСН (n=12)	ЦП		
		СИБР (-) (n=13)	СИБР (+) (n=33)	СИБР (+) БТ (+) (n=13)
Возраст, годы	55,1	50,3	51,6	53,2
Пол				
• Мужской	9	9	23	11
• Женский	3	4	10	2
Частота сердечных сокращений, уд/мин	88±7	70±7*	85±11	87±9
Эхокардиографические показатели:				
• ФВ ЛЖ, %	29±1,9*	69±2,3	68±2,1	66±1,9
• Размер левого предсердия, мм	50±1,2*	42±1,05	41±1,01	39±0,9
• Конечный систолический размер ЛЖ, мм	54±1,08**	27±0,9	28±0,9	28±1,1
• Конечный диастолический размер ЛЖ, мм	63±1,6	43±0,86	44±0,91	44±0,89
• Размер правого желудочка, мм	34±1,9	20±0,3	22±0,3	21±0,2
Диастолическая дисфункция				
• Степень 0	0	10 (76,9%)	25 (75,7%)	9 (69,2%)
• Степень 1–2	4 (33,3%)	3 (23,1%)	8 (24,3%)	4 (30,8%)
• Степень 3–4	8 (66,7%)	0,0	0,0	0,0
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт. ст.	49±1,6**	28±0,68	29±0,73	30±0,57

* – p<0,05; ** – p<0,01

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЦП – цирроз печени; СИБР – синдром избыточного бактериального роста; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек.

На следующем этапе у пациентов с ХСН и ЦП было проведено определение САГ и общего белка в асцитической жидкости, а также концентрации BNP в сыворотке крови и асцитической жидкости (табл. 2). САГ $\geq 1,1$ был определен у всех 24 пациентов с ЦП. Концентрация общего белка в асцитической жидкости была $\leq 2,5$ мг/дл в группах СИБР (-) и СИБР (+). В группе СИБР (+) и БТ (+) у 4 пациентов концентрация общего белка составила $\leq 2,5$ мг/дл и у 4 пациентов $\geq 2,5$ мг/дл. Более высокое содержание общего белка в асцитической жидкости у 50% пациентов с синдромом БТ может свидетельствовать о воспалительной реакции брюшины в ответ на проникновение в асцитическую жидкость бактериального токсина. Другой воз-

можной причиной такого феномена может быть сохраняющаяся на достаточно высоком уровне проницаемость синусоидов у этой группы пациентов с ЦП, так как уровень общего белка $\geq 2,5$ мг/дл отмечен у всех пациентов с ХСН и асцитом. Следовательно, высокая концентрация общего белка в асцитической жидкости может быть как индикатором отсутствия капилляризации синусоидов (у пациентов с ХСН), так и реакцией брюшины на воздействие бактериального токсина. Вместе с тем обнаружение у пациентов всех групп САГ $\geq 1,1$ указывает на транссудативный характер накопления жидкости в брюшной полости и, следовательно, на наличие высокого давления в синусоидах печени, т. е. на наличие печеночной синусоидальной ПГ.

Таблица 2. Показатели САГ, общего белка в асцитической жидкости и BNP в крови и асцитической жидкости у пациентов с ХСН и больных с ЦП

Показатель	ХСН III–IV ФК НУНА (n=12)	Подгруппы пациентов с ЦП		
		СИБР (-) (n=8)	СИБР (+) (n=8)	СИБР (+), БТ (+) (n=8)
САГ $\geq 1,1$ Общий белок $\leq 2,5$ мг/дл	0	8 (100%)	8 (100%)	4 (50%)
САГ $\geq 1,1$ Общий белок $\geq 2,5$ мг/дл	12 (100%)	0	0	4 (50%)
BNP сыворотки ≤ 182 пг/мл	0	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)
BNP сыворотки > 364 пг/мл	12 (100%)	0	0	0
BNP асцитической жидкости > 229 пг/мл	12 (100%)	0	0	0

САГ – сывороточно-асцитический градиент; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЦП – цирроз печени; BNP – мозговой натрийуретический пептид.

Определение BNP позволило провести дифференциацию основных механизмов развития синусоидальной ПГ: в группе пациентов с ХСН у 100% обследованных уровень BNP в сыворотке крови превышал 364 пг/мл и в асцитической жидкости был выше 229 пг/мл. И это неудивительно, если учесть, что у всех пациентов с ХСН, по данным ЭхоКГ, диагностировано расширение камер сердца, т.е. выявлен прямой показатель перегрузки сердца объемом. У пациентов с ЦП концентрация BNP в сыворотке крови не превышала 182 пг/мл и в асцитической жидкости у всех пациентов оказалась ниже 100 пг/мл.

Обсуждение

В целом можно сделать вывод, что наличие СИБР и патологической БТ не оказывало отчетливого отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда. Это подтверждается обнаружением низких концентраций BNP в сыворотке крови и асцитической жидкости ($62,5 \pm 4,1$ и $53,3 \pm 4,9$ пг/мл соответственно), находящихся в пределах нормы у пациентов с ЦП по сравнению с данными показателями у пациентов с ХСН ($1820 \pm 95,5$ и $497,1 \pm 39,6$ пг/мл). Уровень общего белка в асцитической жидкости также был существенно ниже ($1,77 \pm 0,1$ мг/дл), чем у пациентов с ХСН ($4,43 \pm 0,35$ мг/дл). САГ в обеих группах пациентов превосходил 1,1 и составил у пациентов с ХСН $1,58 \pm 0,13$, у пациентов с ЦП – $1,88 \pm 0,19$ ($p > 0,05$).

Дифференциальный диагноз асцита, вызываемого тремя наиболее часто встречающимися причинами (ХСН, ЦП, перитонеальный процесс), имеет большое значение, поскольку определяет во многом всю последующую тактику лечения больных. В соответствии с современными международными рекомендациями у пациентов с асцитом и подозрением на наличие ХСН, но без инфаркта миокарда в анамнезе, в качестве первого шага диагностики необходимо определить уровень BNP в сыворотке крови, а затем выполнить ЭхоКГ с оценкой специалиста-кардиолога при обнаружении повышенных уровней BNP и изменений на ЭхоКГ [19]. Высокие концентрации асцитического белка при повышенном уровне BNP указывают на высокую вероятность ХСН. При ЦП САГ также превышает 1,1, однако уровень асцитического белка остается низким. При пограничных значениях САГ и асцитического белка прибегают к измерению печеночно-венозного портального гра-

диента для обоснования окончательного диагноза: при кардиальном асците печеночное венозное давление заклинивания повышено, но печеночно-венозный портальный градиент остается в норме (вследствие повышенного системного АД) [20].

В работе A. Q. Farias и соавт. [21] показано, что уровень BNP в сыворотке крови более 364 пг/мл достоверно подтверждает диагноз ХСН, а ≤ 182 пг/мл надежно исключает этот диагноз. У всех пациентов с ЦП в данном исследовании концентрация BNP в сыворотке крови оказалась ниже 140 пг/мл. Это указывает, что СИБР и БТ не оказывают существенного отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда и не вносят «кардиальный» вклад в развитие печеночной синусоидальной ПГ.

Заключение

Наличие синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации не оказывало отчетливого отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда. В работе обнаружены низкие концентрации мозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови и асцитической жидкости ($62,5 \pm 4,1$ и $53,3 \pm 4,9$ пг/мл соответственно), находящиеся в пределах нормы у пациентов с циррозом печени, по сравнению с показателями у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ($1820 \pm 95,5$ и $497,1 \pm 39,6$ пг/мл соответственно). Сывороточно-асцитический градиент в обеих группах пациентов превосходил 1,1 и составил у пациентов с хронической сердечной недостаточностью $1,58 \pm 0,13$, у пациентов с циррозом печени – $1,88 \pm 0,19$. Уровень общего белка в асцитической жидкости у пациентов с циррозом печени показывал существенно более низкие значения ($1,77 \pm 0,1$ мг/дл) по сравнению с этим показателем у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ($4,43 \pm 0,35$ мг/дл). Вместе с тем у 4 пациентов с циррозом печени, что составляет 50% в группе с синдромом избыточного бактериального роста и бактериальной транслокацией и 16,7% по отношению ко всем пациентам с циррозом печени, концентрация асцитического белка превышала 2,5 г/дл. Эта находка может рассцениваться как свидетельство умеренной капилляризации синусоидов или как показатель воспалительного раздражения брюшины у отдельных пациентов с наличием бактериальной транслокации.

Information about the author:

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Ivashkin K. V. – MD, PhD.

E-mail: 2135833@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Runyon BA. The Serum-Ascites Albumin Gradient Is Superior to the Exudate-Transudate Concept in the Differential Diagnosis of Ascites. *Annals of Internal Medicine*. 1992;117(3):215. DOI: 10.7326/0003-4819-117-3-215
2. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *The Lancet*. 2003;362(9380):316–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13976-1
3. Suttner SW, Boldt J. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility: Current Opinion in Critical Care. 2004;10(5):336–41. DOI: 10.1097/01.ccx.0000135513.26376.4f
4. Maisel A, Mueller C, Adams K, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JGF et al. State of the art: Using natriuretic peptide levels in clinical practice. *European Journal of Heart Failure*. 2008;10(9):824–39. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014
5. Zardi EM, Abbate A, Zardi DM, Dobrina A, Margiotta D, Van Tassel BW et al. Cirrhotic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(7):539–49. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.075
6. Henriksen JH. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut*. 2003;52(10):1511–7. DOI: 10.1136/gut.52.10.1511
7. Yildiz R, Yildirim B, Karıncaoğlu M, Harputluoğlu M, Hilmioglu F. Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients: BNP in cirrhosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2005;20(7):1115–20. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03906.x
8. Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Ginès P, Uriz J, Quintó L, Ventura P-J et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *Journal of Hepatology*. 2001;34(1):46–52. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)00011-8
9. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Critical Care Medicine*. 1992;20(6):864–74. PMID: 1597042
10. Harrison's principles of internal medicine. 15 ed. -New York: McGraw-Hill; Редакторы: Braunwald E, Harrison TR. 2001. -91–94pp. ISBN 978-0-07-007272-5
11. Moore KP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*. 2006;55(suppl_6):vi1–12. DOI: 10.1136/gut.2006.099580
12. Moore K. The management of ascites in cirrhosis: Report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003;38(1):258–66. DOI: 10.1053/jhep.2003.50315
13. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJV, Planas R, Bernard B et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *Journal of Hepatology*. 2000;32(1):142–53. DOI: 10.1016/S0168-8278(00)80201-9
14. Schiller LR. Evaluation of small bowel bacterial overgrowth. *Current Gastroenterology Reports*. 2007;9(5):373–7. PMID: 17991337
15. Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf F, Foster E, Pellikka P et al. Recommendations for chamber quantification. *European Journal of Echocardiography*. 2006;7(2):79–108. DOI: 10.1016/j.euje.2005.12.014
16. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography: Official Publication of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(2):107–33. DOI: 10.1016/j.echo.2008.11.023
17. Nasledov A.D. IBM SPSS Statistics 20 and AMOS. Professional statistical data analysis. -St. Petersburg: Piter, 2013. -416 p. [Russian: Наследов А.Д. IBM SPSS Statistics 20 и AMOS: профессиональный статистический анализ данных. -СПб: Питер, 2013. -416 с.]. ISBN 978-5-496-00107-6
18. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. -M.: Media Sfera, 2006. -312 p. [Russian: Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. -М: Медиа Сфера, 2006. -312с]. ISBN 978-5-89084-013-4
19. Mant J. Management of Chronic Heart Failure in Adults: Synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence Guideline. *Annals of Internal Medicine*. 2011;155(4):252. DOI: 10.7326/0003-4819-155-4-201108160-00009
20. Bari K. Treatment of portal hypertension. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(11):1166–75. DOI: 10.3748/wjg.v18.i11.1166
21. Farias AQ, Silvestre OM, Garcia-Tsao G, da Costa Seguro LFB, de Campos Mazo DF, Bacal F et al. Serum B-type natriuretic peptide in the initial workup of patients with new onset ascites: A diagnostic accuracy study. *Hepatology*. 2014;59(3):1043–51. DOI: 10.1002/hep.26643

Поступила 05.06.18 (Received 05.06.18)