



## БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ: МАТЕРИАЛЫ СПЕЦИАЛЬНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ ЕВРОПЕЙСКОЙ АССОЦИАЦИИ ПО ИЗУЧЕНИЮ ПЕЧЕНИ (2013) И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

Д.И. Гавриленко

Гомельский государственный медицинский университет

Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) в мае 2013 г. в Барселоне провела монотематическую конференцию по бактериальным инфекциям при циррозе печени. Конференция собрала большое количество исследователей данной проблемы и клиницистов, имеющих представления и обширные познания по обсуждаемой теме. Настоящая статья является изложением авторитетных мнений относительно менеджмента бактериальных инфекций при циррозе печени, которые были суммированы и представлены в виде рукописи в *Journal Hepatology* (2014).

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

цирроз печени,  
бактериальные  
инфекции,  
спонтанный  
бактериальный  
перитонит,  
полирезистентные  
бактерии,  
биомаркеры

### KEYWORDS

cirrhosis,  
bacterial  
infections  
spontaneous  
bacterial  
peritonitis,  
multiresistant  
bacteria,  
biomarkers

*The European Association for the Study of the Liver (EASL) decided to hold a Special Conference on Bacterial Infections in cirrhosis in May 2013 in Barcelona. The conference gathered a large number of clinical and basic scientists as well as clinicians with special interest on the topic who had presentations and extensive discussions on the main areas of the field. Present article is conclusions of authoritative opinions concerning management of bacterial infections in cirrhosis which have been summarized and presented in the form of the manuscript *Journal Hepatology* (2014).*

В мае 2013 г. в Барселоне состоялась монотематическая конференция по бактериальным инфекциям при циррозе печени (ЦП). Основные вопросы, обсуждавшиеся на конференции: проблема мультирезистентных микроорганизмов, патогенез бактериальных инфекций при ЦП, последствия бактериальных инфекций, биомаркеры и ранний диагноз.

Участники EASL Special Conference констатировали, что бактериальные инфекции представляют собой распространенную проблему при циррозе печени и в настоящее время являются одной из самых частых причин госпитализации данной группы пациентов. Различные инфекции обнаруживаются при поступлении или развиваются во время госпитализации у лиц с ЦП в 4–5 раз чаще, чем у пациентов с другой патологией, госпитализированных в неинфекционный стационар. Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) и инфекции мочевых путей – самые частые инфекции, далее следуют пневмония, инфекции кожи и мягких тканей, бактериемия. Неблагоприятные прогностические факторы, связанные с увеличением риска развития инфекции, – декомпенсация печеночной недостаточности, варикозное кровотечение, низкий уровень белка асцитической жидкости (АЖ), эпизод СБП в анамнезе и госпитализация. Инфекции при ЦП протекают тяжелее в сравнении с пациентами без ЦП и более вероятно сопровождаются развитием сепсиса с летальным исходом. Бактериальная инфекция в 3,75 раза увеличивает вероятность смерти пациентов с декомпенсированным ЦП, в течение месяца

смертность составляет 30 % и достигает 63 % в однолетнем периоде. Несмотря на последние уточнения патогенеза, совершенствование профилактических мероприятий, бактериальные осложнения остаются одной из главных причин смертности среди пациентов с ЦП. **Недавно было предложено рассматривать развитие инфекций у пациентов с ЦП как критическую стадию прогрессирования заболевания [1, 2].**

Приводим собственные данные и данные зарубежных исследователей о частоте развития бактериальных инфекций при ЦП (табл. 1).

Спектр наиболее частых осложнений был традиционным для ЦП – мочевиная инфекция, пневмония, спонтанный бактериальный перитонит, бактериемия, инфекции кожи. По данным проспективного исследования (n = 151), в структуре инфекционных осложнений преобладала мочевиная инфекция – 36,9 %, а ее частота в общей группе составила 20,5 % (95 % ДИ 14,1–26,9). Пневмония была вторым по частоте инфекционным осложнением – 28,6 % (15,9 %, 95 % ДИ 10,1–21,7 среди пациентов с ЦП). Рожистое воспаление отмечалось у 4 пациентов, а его частота – у 2,7 % (95 % ДИ 0,1–5,3). По результатам исследования АЖ, выполненного у 57 пациентов с ЦП и асцитом, СБП (с учетом всех вариантов) установлен в 6 случаях (10,5 %, 95 % ДИ 4,0–21,5). Такие данные сопоставимы с минимальным порогом распространенности СБП, по литературным данным (10,5 % против 10–54 %). Результаты ретроспективного исследования указывают



**Частота бактериальных инфекций при циррозе печени  
(собственные результаты и данные зарубежных исследователей)**

Виды инфекций	Собственные данные			Данные зарубежных исследователей
	Госпитализированные пациенты, n = 151 [3]	Секционные данные (пациенты с ЦП, умершие в стационаре), n = 308 [4]	Секционные данные (пациенты с ЦП, умершие вне стационара), n = 70 [4]	
Спонтанный бактериальный перитонит, %	10,5 (n = 57)	3,6	1,0	10–54 [5–9]
Пневмония, %	15,9	31,5	17,1	14–21 [5–9]
Мочевая инфекция, %	20,5	8,8	10,0	7–41 [5–9]
Рожистое воспаление, %	2,7	1,0	0	11–17 [7, 10]
Бактериемия, %	26,1 (n = 23)	–	–	2,9–21 [5, 6, 7, 10]
Сепсис, %	0,7	4,2	0	14–41 [13, 14]
Другие, %	7,3	12,3	14,3	12–15 [7, 11, 12]
Всего, % (95 % ДИ)	44,4 (36,3–52,7)	41,9 (36,3–47,6)	34,3 (23,4–46,6)	25–47 [5–12]

на значительную распространенность инфекционных осложнений у пациентов с ЦП, умерших в стационаре (n = 129, 41,9 %, 95 % ДИ 36,3–47,6) и на амбулаторном этапе (n = 24, 34,3 %, 95 % ДИ 23,4–46,6).

**Положения, касающиеся проблемы мультирезистентных микроорганизмов.** Большинство спонтанных инфекций (СБП, бактериемия) при ЦП вызываются представителями семейства *Enterobacteriaceae* и неэнтерококковыми стрептококками. Как следствие, для лечения и профилактики инфекционных осложнений широко использовались β-лактамы и фторхинолоны. Эта особенность вместе с постоянно увеличивающимся числом инвазивных манипуляций, которым в настоящее время подвергаются пациенты с ЦП, привели к важным эпидемиологическим изменениям бактериальных инфекций при ЦП: все чаще сообщается о спонтанных и вторичных инфекциях при ЦП с выделением неклассических и/или полирезистентных бактерий.

**Полирезистентные бактерии – патогены, устойчивые к трем и более из главных антибиотических семей, включая β-лактамы [1].** Главные полирезистентные бактерии – представители *Enterobacteriaceae*, продуцирующие расширенный спектр β-лактамаз (ESBL), неферментирующие грамотрицательные палочки, такие как *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* или *Acinetobacter baumannii*, метициллин-устойчивый *Staphylococcus aureus* (MRSA)

и ванкомицин-чувствительные или устойчивые энтерококки (VSE, VRE). Количество инфекций, вызванных этими бактериями, увеличилось в общей популяции главным образом из-за распространения так называемых штаммов с повышенной вирулентностью не только в стационаре, но и за его пределами. Эти штаммы высокого риска – определенные бактерии, способные приобретать несколько механизмов устойчивости и детерминант вирулентности. Кроме того, они «эффективно» колонизируют различные участки тела человека, включая желудочно-кишечный тракт. В многочисленных недавних исследованиях, проведенных в разных географических регионах, сообщается об увеличении распространения при ЦП инфекций, вызванных мультирезистентными бактериями. Удельный вес инфекций, вызванных мультирезистентными штаммами, зависит от места пребывания пациента с ЦП: 23–39 % внутрибольничных инфекций, 14–41 % эпизодов, связанных с объектами здравоохранения, и 0–16 % среди внебольничных инфекций.

Исследование также продемонстрировало, что инфекции, вызванные полирезистентными штаммами бактерий, в сравнении с чувствительными штаммами чаще были связаны с отсутствием ответа на лечение, ассоциировались с развитием септического шока и чаще были причиной госпитальной смерти.

По данным нашего проспективного исследования, у пациентов с ЦП мочевиная инфекция была самым



распространенным инфекционным осложнением. При этом по результатам культурального исследования мочи из 16 положительных образцов некоторые выделенные микроорганизмы имели свойства полирезистентных штаммов (табл. 2).

Мочевая инфекция являлась самым распространенным, но, предположительно, нетяжелым инфекционным осложнением ЦП (по результатам проспективного исследования). Так, пациенты с ЦП с инфекциями и без не различались по срокам пребывания в стационаре ( $U_{[67; 84]} = 2508,0$ ,  $p = 0,251$ ). Однако при исключении из сравнения случаев изолированной мочевой инфекции ( $n = 21$ ) было получено статистически значимое различие по длительности стационарного лечения ( $U_{[46; 84]} = 1481,0$ ,  $p = 0,028$ ). Следовательно, более тяжелые инфекции (СБП, пневмония, а также сочетания инфекций) задерживают пациентов с ЦП в стационаре. Кроме того, после оценки степени тяжести ЦП по шкале Child-Pugh и сравнения селективных групп по количеству пунктов статистически значимые различия отсутствовали ( $U_{[67; 84]} = 2316,0$ ,  $p = 0,062$ ). Здесь также было использовано исключение случаев изолированной мочевой инфекции и в результате получено статистически значимое различие по количеству пунктов класса тяжести ( $U_{[46; 84]} = 1475,5$ ,  $p = 0,026$ ). Изолированная мочевая инфекция не приводила к увеличению сроков госпитализации и не была связана с более тяжелым течением основного заболевания. Для подтверждения предположения выполнено сравнение группы пациентов с изолированной мочевой инфекцией ( $n = 21$ ) с пациентами без инфекций ( $n = 84$ ). Обнаружено, что сравниваемые группы действительно не имели статистически значимых различий по длительности пребывания в стационаре ( $U_{[21; 84]} = 840,5$ ,  $p = 0,740$ ) и количеству пунктов классов тяжести ЦП ( $U_{[21; 84]} = 737,0$ ,  $p = 0,245$ ). Таким образом, изолированная мочевая инфекция может быть вариантом нетяжелого инфекционного осложнения при ЦП. В то же время наблюдались сочетания мочевой инфекции в двух случаях с установленным СБП, в четырех – с пневмонией, в трех – с бактериемией и в одном случае с сепсисом. При этом нельзя было отвергнуть мочевую инфекцию как источник для перечисленных более тяжелых видов инфекций.

**Положения, касающиеся патогенеза бактериальных инфекций при циррозе печени.** В настоящее время признано, что развитие бактериальных инфекций при ЦП реализуется путем взаимодействия ряда факторов – микробиоты кишки, кишечной проницаемости, бактериальной транслокации (БТ) и иммунодефицита (приобретенного или генетического).

**Микробиота кишки.** Известно, что в норме патологическая БТ не возникает благодаря ассоциированной с кишечником лимфатической ткани (GALT), которая держит кишечные бактерии под жестким контролем, а также кишечным бактериям, которые оказывают стимулирующее воздействие на иммунную систему хозяина; дисбаланс в этой области может

**Полирезистентные штаммы бактерий, выделенные при культуральном исследовании мочи пациентов с циррозом печени**

Микроорганизмы	Резистентность к антибиотикам
<i>Escherichia coli</i>	Линкомицин, эритромицин, оксациллин, амоксициллин/клавуланат, цефтриаксон,
<i>Escherichia coli</i>	Линкомицин, эритромицин, оксациллин
<i>Acinetobacter</i>	Амикацин, ванкомицин, линезолид, цефтриаксон
<i>Pantoea agglomerans</i> ( <i>Enterobacter agglomerans</i> )	Фуразолидон, амоксициллин/клавуланат, цефтазидим, цефоперазон, цефтриаксон, цефепим
<i>Enterococcus spp.</i>	Гентамицин, линкомицин, ципрофлоксацин, оксациллин, цефазолин, цефтриаксон

привести к БТ и проникновению кишечных бактерий во внутреннюю среду организма. Значительное место в развитии этого дисбаланса отводится синдрому избыточного кишечного бактериального роста (СИБР), предполагается роль качественных изменений кишечной микрофлоры. Известно, что СИБР – характерная особенность пациентов с ЦП ввиду изменений стенки кишки в условиях портальной гипертензии, угнетения моторики кишки, нарушений продукции соляной кислоты, желчи; имеются доказательства, что СИБР сопровождается БТ.

**Дисфункция кишечного барьера.** Увеличение кишечной проницаемости было установлено как в эксперименте, так и в клинике при тяжелых заболеваниях печени. Выявлены изменения в белках плотных контактов, несовершенство преэпителиального защитного слоя, в частности таких компонентов, как IgA, желчных липидов и антибактериальных пептидов, что способствует вторжению жизнеспособных бактерий.

**Генетическая предрасположенность к бактериальным инфекциям.** Внеклеточные бактерии распознаются мембранными toll-подобными рецепторами (TLR) и внутриклеточными Nod-рецепторами (NLR), включая NOD2 и NLRP3, которые приводят к активации транскрипционного нуклеарного фактора-кВ (NF-кВ) и выработке антибактериальных пептидов. Авторы приводят результаты ряда исследований, которые указывают на наличие полиморфизма генов, обеспечивающих барьерную функцию слизистой оболочки кишки и БТ, создают генетические факторы риска для СБП и других инфекций при ЦП.

**Иммунная дисфункция.** На конференции впервые было использовано такое определение, как цирроз-ассоциированная иммунная дисфункция (CAID),



и констатировано, что при ЦП имеются множественные дефекты в различных звеньях иммунной защиты и иммунная недостаточность, которая затрагивает врожденный и адаптивный иммунный ответ: редукция способности к фагоцитозу и мобилизации мононуклеарных фагоцитов и нейтрофилов, снижение пролиферации Т- и В-клеток в ответ на действие митогенов CD40/TLR9, низкая цитотоксическая активность NK и др. Подчеркнута важность снижения при ЦП способности печени к нейтрализации кишечных бактерий: это связано с уменьшением числа мононуклеаров печени, являющейся органом ретикулоэндотелиальной системы, с наличием порто-системного шунтирования с непрерывной стимуляцией клеток иммунной системы микробными компонентами, со снижением синтеза молекул системы врожденного иммунного ответа. Эти особенности и обуславливают многофакторный патогенез CAID.

**Положения, касающиеся последствий бактериальных инфекций.** Значительное место на конференции уделялось последствиям бактериальных инфекций, которые становятся причиной декомпенсации ЦП с развитием декомпенсации печеночной недостаточности или полиорганной недостаточности, что ассоциируется с высоким риском краткосрочной смерти.

**«Острая-на-хроническую печеночная недостаточность» (acute-on-chronic liver failure – ACLF).** Состояние, когда на фоне ЦП развивается острая печеночная недостаточность, стало определяться термином «острая-на-хроническую печеночная недостаточность». Данное понятие появилось в публикациях ведущих гепатологов мира с 2009 г. [2, 15–19].

Последнее многоцентровое (восемь Европейских стран) исследование **CANONIC** являлось фактически итоговым этапом, в результате которого были предложены диагностические критерии ACLF [2]. Синдром «острой-на-хроническую» печеночной недостаточности устанавливался на основании критериев, предложенных R. Moreau et al. в соответствии со шкалой CLIF-SOFA (Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment) [2], созданной на основе оригинальной шкалы SOFA, разработанной и представленной J.L. Vincent et al. в 1996 г. [20].

С учетом большой практической значимости проблемы приводим данные определения и шкалы (табл. 3, 4).

Определения CLIF-SOFA (Chronic Liver Failure (CLIF)-Sequential Assessment of Organ Failure (SOFA):

печеночная недостаточность определяется как повышение уровня билирубина до 12 мг% и более;

почечная недостаточность определяется как повышение сывороточного креатинина до 2 мг% и более или использование почечно-заместительной терапии;

церебральная недостаточность определяется как ПЭ III или IV ст. по West Haven;

недостаток коагуляции определяется как нарушение МНО более 2,5 и/или число тромбоцитов менее  $20 \times 10^9/\text{л}$ ;

недостаточность кровообращения определяется как использование допамина, добутамина или терлипрессина;

респираторная недостаточность определяется как соотношение парциального давления кислорода ( $\text{PaO}_2$ )/фракция  $\text{O}_2$  во вдыхаемом воздухе ( $\text{FiO}_2$ ) 200 или менее или пульсоксиметрия насыщения/ $\text{FiO}_2$  200 или менее.

Таблица 3

Шкала CLIF-SOFA					
Органы/системы	0	1	2	3	4
Печень: билирубин, мг%	< 1,2	$\geq 1,2 \dots \leq 1,9$	$\geq 2 \dots \leq 5,9$	$\geq 6 \dots \leq 12$	$\geq 12$
Почки: креатинин, мг/дл	< 1,2	$\geq 1,2 \dots \leq 1,9$	$\geq 2 \dots \leq 3,5$	$\geq 3,5 \dots \leq 5$	$\geq 5$
Мозг (ПЭ), степень	0	1	2	3	4
Коагуляция (МНО), величина	< 1,1	$\geq 1,1 \dots \leq 1,25$	$\geq 1,26 \dots \leq 1,5$	$\geq 1,51 \dots \leq 2,5$	> 2,5 или тромбоциты $\leq 20 \times 10^9/\text{л}$
Циркуляция (среднее артериальное давление - MAP), мм рт. ст.	$\geq 70$	< 70	Допамин $\leq 5 \text{ мкг/кг/мин}$ , или добутамин, или терлипрессин	> 5 мкг/кг/мин ... $\leq 15 \text{ мкг/кг/мин}$ , или эпинефрин $\leq 0,1 \text{ мкг/кг/мин}$ , или норэпинефрин $\leq 0,1 \text{ мкг/кг/мин}$	$\geq 15$ $\geq 0,1$ $\geq 0,1$
Легкие: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ или $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$	> 400 > 512	$\leq 400$ $> 357 \dots \leq 512$	$\leq 300$ $> 214 \dots \leq 357$	$\leq 200$ $> 89 \dots \leq 214$	$\leq 100 \dots \geq 89$

**Примечания:**

1. Коэффициент пересчета общего билирубина:  $\text{ммоль/л} \times 0,0585 = \text{мг\%}$ ,  $\text{мг\%} \times 17,1 = \text{ммоль/л}$ . Коэффициент пересчета креатинина:  $\text{ммоль/л} \times 0,0113 = \text{мг/дл}$ . Коэффициент пересчета мочевины:  $\text{ммоль/л азота мочевины} \times 2,801 = \text{мг/дл азота мочевины}$ ,  $\text{мг\% мочевины} \times 0,467 = \text{мг\% азота мочевины}$ .
2. Серые поля указывают на диагностические критерии органной недостаточности.





Таблица 4

Определение степени ACLF	
Степень ACLF	Определения
Нет ACLF	Нет органной недостаточности Недостаточность одного органа/системы (печени, коагуляции, циркуляции, легких) + креатинин < 1,5 мг% + отсутствие ПЭ Только церебральная недостаточность + креатинин < 1,5 мг% + отсутствие ПЭ
ACLF-1	Недостаточность одного органа/системы (печени, коагуляции, циркуляции, легких) + креатинин 1,5... ≤ 1,9 мг% + ПЭ 1-2 ст. Только церебральная недостаточность + креатинин 1,5... ≤ 1,9 мг% + отсутствие ПЭ
ACLF-2	Недостаточность 2 органов
ACLF-3	Недостаточность 3 органов и более

Учитывая значимость приведенных новых понятий относительно декомпенсации ЦП, приводим результаты собственных данных. Оценить наличие синдрома «острой-на-хроническую» печеночной недостаточности по результатам ретроспективного анализа не представляется возможным из-за отсутствия ряда критериев. Поэтому ниже представлены данные проспективного исследования. Так, из 151 пациента, включенного в исследование, у 44 (29,1 %, 95 % ДИ 22,0–37,1) развилась острая декомпенсация ЦП, которая соответствовала критериям «острой-на-хроническую» печеночной недостаточности (ACLF). В табл. 5 представлена частота компонентов ACLF в селективной группе пациентов с ACLF и общей группе пациентов с ЦП.

Как видно из представленных данных, закономерно наиболее часто у пациентов отмечалось повышение уровня билирубина, что, согласно критериям ACLF, отвечает понятию «печеночная недостаточность». Почечная недостаточность, недостаточность кровообращения и ПЭ наблюдались реже – каждый из синдромов у одного из 4 пациентов с ACLF или у 7–8 % в общей группе. Нарушения коагуляции и респираторная недостаточность встречались реже.

При интегральной оценке тяжести ACLF было установлено значительное преобладание 1-й степени, которая характеризуется недостаточностью одного органа (табл. 6).

Далее, следуя цели работы, выполнен сравнительный анализ структуры и составляющих ACLF у пациентов с бактериальными инфекциями и без (табл. 7).

Синдром ACLF чаще (37,7 % против 22,6 %) развивался у пациентов с бактериальными инфекциями ( $\chi^2 = 3,90$ ,  $p = 0,048$ ), бактериальные инфекции увеличивают риск развития ACLF (RR) в 1,7 раза (95 %

Таблица 5

Частота компонентов «острой-на-хроническую» печеночной недостаточности		
Степень ACLF	Частота в группе пациентов с ACLF, n = 44, абс. (%)	Частота в общей группе госпитализированных пациентов, n = 151, абс. (%; 95 % ДИ)
Печеночная недостаточность	31 (70,5)	31 (20,5; 14,4–27,9)
Почечная недостаточность	12 (27,3)	12 (8,0; 4,2–13,5)
Печеночная энцефалопатия	11 (25,0)	11 (7,3; 3,7–12,7)
Гипокоагуляции	3 (6,8)	3 (2,0; 0,4–5,7)
Недостаточность кровообращения	11 (25,0)	11 (7,3; 3,7–12,7)
Респираторная недостаточность	2 (4,6)	2 (1,3; 0,2–4,7)

Таблица 6

Структура тяжести «острой-на-хроническую» печеночной недостаточности		
Степень ACLF	Частота в группе пациентов с ACLF, n = 44, абс. (%)	Частота в общей группе госпитализированных пациентов, n = 151, абс. (%; 95 % ДИ)
ACLF-1	30 (68,2)	30 (19,9; 13,5–26,3)
ACLF-2	7 (15,9)	7 (4,6; 1,3–7,9)
ACLF-3	7 (15,9)	7 (4,6; 1,3–7,9)

ДИ 1,0–2,7). Число пациентов, которых необходимо подвергнуть фактору риска, чтобы получить один исследуемый исход (Number Need to Harm, NNH), составляет 6,8 (95 % ДИ 4,1–5,5). Иными словами, в среднем из 6 пациентов с ЦП, имеющих инфекционные осложнения, у одного развивается ACLF. Кроме того, установлено, что у пациентов с бактериальными инфекциями в большинстве случаев была 2-я и 3-я степени ACLF. Среди составляющих изучаемого синдрома у пациентов с инфекциями чаще наблюдалась ПЭ. При оценке отношения шансов (OR) установлена взаимосвязь инфекции с ПЭ с правдоподобностью 14,6 (95 % ДИ 1,8–116,9), а относительный риск (RR) развития ПЭ увеличен в 12,5 раза (95 % ДИ 1,64–95,5). В среднем из каждых 7 пациентов с бактериальными инфекциями и развившейся ACLF у одного следует ожидать появления/прогрессирования ПЭ (NNH = 7,3,



95 % ДИ 5,2–9,4). Также чаще развивалась недостаточность кровообращения, критерием которой была зависимость от поддержки вазопрессорами ( $p = 0,003$ ). Предположительно, циркуляторная недостаточность у пациентов с ЦП и инфекциями может быть обусловлена относительной надпочечниковой недостаточностью. Исследователями проблемы показано, что даже у некритических пациентов с ЦП адренергическая недостаточность ассоциировалась с более значительным ухудшением гемодинамики и почечной функции, высокой вероятностью развития тяжелого сепсиса, гепаторенального синдрома 1-го типа и более высокой краткосрочной летальностью [1]. По остальным составляющим ACLF статистически значимых различий не получено.

**Воспаление.** Авторы подчеркивают роль компонентов бактерий (например, липополисахаридов грамотрицательных бактерий), которые могут инициировать формирование провоспалительного статуса иммунной системы хозяина, приводящего к повреждению тканей и отказу органа, чрезмерного производства провоспалительных цитокинов при ЦП, высвобождения погибающими клетками ядерных молекул (DAMPs), стимулирующих врожденную иммунную систему через различные рецепторы и запускающих воспаление, а также других механизмов, обусловленных бактериальными инфекциями, которые могут привести к некрозу клеток.

**Повреждение печени.** Обращается внимание на вызванное инфекцией повреждение ткани печени, тогда как у здоровых лиц имеется толерантность к эффектам воспалительного ответа. Цирротическая печень неадекватно воспринимает эффекты ЛПС

и TNF- $\alpha$ . Поэтому опосредованный инфекционным осложнением ЦП отказ органа может быть связан не только с чрезмерным провоспалительным ответом, но и со снижением «печеночной толерантности».

**Почечная недостаточность.** Авторы подтвердили установленную роль бактериальных инфекций в патогенезе почечной недостаточности при ЦП. Пациенты со СБП с признаками провоспалительного статуса даже без шока подвержены риску развития почечной недостаточности. Отмечено, что у таких пациентов почечная недостаточность часто развивается в то время, как инфекция разрешилась после антибактериальной терапии, тем самым поддерживается предположение, что отказ органа является результатом скорее чрезмерного воспалительного ответа хозяина и, как следствие, изменений гемодинамики, чем непосредственного действия бактерий.

**Печеночная энцефалопатия.** Является хорошо установленным следствием бактериальных инфекций. Результаты и клинических, и экспериментальных данных показывают, что инфекции могут привести к отеку мозга у пациентов с ЦП, хотя преобладающий механизм развития отека головного мозга (внутриклеточное или внеклеточное скопление жидкости) не установлен, возможно присутствуют оба.

**Коагулопатия.** У пациентов с ЦП и инфекциями нередко обнаруживается нарушение коагуляции (например, ДВС, который может быть вызван провоспалительными цитокинами), при этом пациенты с ACLF страдают от нарушения гемостаза чаще, чем пациенты без острой печеночной недостаточности.

**Варикозное кровотечение** рассматривается как известный фактор риска развития бактериальной

Таблица 7

Степень ACLF	Число случаев у пациентов		$\chi^2$ (p)	RR (95 % ДИ)
	с инфекционными осложнениями, n = 67, абс. (%; 95 % ДИ)	без инфекционных осложнений, n = 84, абс. (%; 95 % ДИ)		
Печеночная недостаточность	15 (22,4; 12,4–32,4)	16 (19,1; 11,3–29,1)	0,25 (0,613)	1,2 (0,6–2,2)
Почечная недостаточность	8 (11,9; 4,2–19,6)	4 (4,8; 1,3–11,8)	(0,134)	2,5 (0,8–8,0)
Печеночная энцефалопатия	10 (14,9; 6,4–23,4)	1 (1,2; 0–6,5)	(0,003)	12,5 (1,6–95,5)
Недостаток коагуляции	2 (3,0; 0–7,1)	1 (1,2; 0–6,5)	(0,585)	2,5 (0,2–27,1)
Недостаточность кровообращения	10 (14,9; 6,4–23,4)	1 (1,2; 0–6,5)	(0,003)	12,5 (1,6–95,5)
Респираторная недостаточность	1 (1,5; 0–3,4)	1 (1,2; 0–6,5)	(1,000)	1,3 (0,1–19,7)
ACLF, все случаи	25 (37,7; 25,8–49,9)	19 (22,6; 14,2–33,1)	3,90(0,048)	1,7 (1,0–2,7)
ACLF-1	13 (19,4; 10,7–30,9)	17 (20,2; 12,3–30,4)	0,02(0,898)	–
ACLF-2	6 (9,0; 3,4–18,5)	1 (1,2; 0–6,5)	(0,044)	–
ACLF-3	6 (9,0; 3,4–18,5)	1 (1,2; 0–6,5)	(0,044)	–



инфекции у пациентов с ЦП, а эпизоды бактериальной инфекции в свою очередь могут увеличивать риск варикозного кровотечения, хотя участники конференции считают, что гипотеза должна быть подтверждена будущими исследованиями.

**Комментарий.** Следует заметить, что авторы ссылаются лишь на одно исследование, указывающее на бактериальные инфекции как на фактор риска варикозного кровотечения. Известны и другие работы, результаты которых прямо или косвенно связывают наличие инфекционного осложнения ЦП с развитием варикозного кровотечения или его рецидивом [21–24].

Приводим также данные о распространенности гастроинтестинальных кровотечений, в том числе и варикозных, по результатам собственных исследований (табл. 8).

В проспективном исследовании инфекционные осложнения у пациентов с ЦП не ассоциировались с наличием гастроинтестинального кровотечения, в том числе и варикозного.

Данные о случаях гастроинтестинального кровотечения у пациентов, умерших в стационаре (ретроспективный анализ), представлены в табл. 9.

С учетом закономерно более высокой распространенности гастроинтестинальных кровотечений,

по данным ретроспективного анализа у пациентов, умерших с ЦП, в данной группе выполнен более подробный анализ.

Следуя рекомендациям участников Специальной конференции в Барселоне (2013), для проверки гипотезы о связи гастроинтестинального кровотечения с инфекциями из числа умерших в стационаре пациентов с ЦП (n = 308) была выделена группа с кровотечением из варикозных вен пищевода/желудка (n = 125; 40,6 %, 95 % ДИ 35,1–46,3). Еще у 25 пациентов (8,1 %, 95 % ДИ 5,3–11,8) были установлены случаи неварикозного гастроинтестинального кровотечения (синдром Меллори-Вейса, язва желудка, 12-перстной кишки), которые на данном этапе не включались в сравнительный анализ.

Пациенты с ЦП без кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта – 158 (51,3 %, 95 % ДИ 45,6–57,0) составили контрольную группу. Вопреки ожиданиям сравнительный анализ показал, что у пациентов с варикозным кровотечением бактериальные осложнения встречались реже (30 %, 95 % ДИ 22,8–38,0) в сравнении с пациентами без кровотечения (53,2 %, 95 % ДИ 45,1–61,1;  $\chi^2 = 19,35$ ,  $p < 0,001$ ). Были проанализированы виды инфекций в селективных группах (табл. 11).

Таблица 8

Гастроинтестинальное кровотечение у госпитализированных пациентов с инфекциями и без					
Кровотечение	Проспективное исследование, n = 151				$\chi^2$ (p)
	Пациенты с бактериальными осложнениями, n = 67		Пациенты без бактериальных осложнений, n = 84		
	абс.	%	абс.	%	
Гастроинтестинальное кровотечение из верхних отделов, в том числе варикозное	8	12,0	9	11,0	0,00 (0,982)
варикозное	3	5,0	5	6,0	
неварикозное	5	7,0	4	5,0	

Таблица 9

Гастроинтестинальное кровотечение у госпитализированных пациентов с инфекциями и без (ретроспективный анализ)					
Кровотечение	Ретроспективное исследование, n = 308				$\chi^2$ (p)
	Пациенты с инфекциями, n = 129		Пациенты без инфекций, n = 179		
	абс.	%	абс.	%	
Гастроинтестинальное кровотечение из верхних отделов, в том числе варикозное	45	34,9	105	58,7	16,96 (< 0,001)
варикозное	34	26,4	91	50,8	18,63 (< 0,001)
неварикозное	11	8,5	14	7,8	0,05 (0,823)



Как показал анализ, отдельные наиболее частые инфекции (пневмония, пиелонефрит, сепсис), а также прочие инфекции (суммарно) статистически значимо чаще обнаруживались у пациентов без кровотечения из ВВП/Ж. Следовательно, можно предположить, что по существу у пациентов с ЦП, осложненном инфекциями, прогностическая значимость варикозного кровотечения существенно снижается, что может быть подтверждением весомости вклада инфекций в причины смертельных исходов при ЦП. Такое предположение подкрепляется и значительной распространенностью инфекционных осложнений. По данным нашего исследования, инфекционные осложнения при ЦП встречаются с такой же частотой, как и варикозные кровотечения (41,9 % vs 40,6 %). Следует отметить, что не все инфекционные осложнения, как и варикозные кровотечения, являются непосредственной причиной смерти у пациентов с ЦП.

Кроме варикозных кровотечений, у пациентов с ЦП обнаруживались не менее серьезные неварикозные гастроинтестинальные кровотечения. Учитывая, что такие кровотечения патогенетически связаны с портальной гипертензией, была сформирована группа, включающая пациентов с варикозными и неварикозными гастроинтестинальными кровотечениями из верхних отделов ЖКТ (n = 150). Для сравнительного анализа использовалась контрольная группа пациентов без кровотечений (n = 158). Среди пациентов

с верхним гастроинтестинальным кровотечением инфекционные осложнения были обнаружены в 45 случаях (30,0 %, 95 % ДИ 22,8–38,0), при этом у лиц с варикозным кровотечением – в 34 случаях (27,2 %, 95 % ДИ 19,6–35,9). Основные виды инфекций представлены в табл. 12.

При сравнительном анализе отдельных видов инфекционных осложнений в группах пациентов с гастроинтестинальным кровотечением и без сохранялись

Таблица 10

<b>Структура кровотечений в ретроспективном исследовании</b>		
<b>Кровотечение</b>	<b>Пациентов в общей группе, n = 308</b>	
	<b>абс.</b>	<b>%; 95 % ДИ</b>
Всего верхних гастроинтестинальных кровотечений	150	48,7; 43,0–54,4
Кровотечение из варикозных вен пищевода/желудка	125	40,6; 35,1–46,3
Неварикозное гастроинтестинальное кровотечение	25	8,1; 5,3–11,8

Таблица 11

<b>Сравнительная характеристика видов инфекций у пациентов с варикозным кровотечением и без</b>						
<b>Бактериальные инфекции</b>	<b>Пациенты с кровотечением из варикозных вен, n = 125</b>		<b>Пациенты без кровотечения из варикозных вен, n = 158</b>		<b>χ<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
	<b>абс.</b>	<b>%</b>	<b>абс.</b>	<b>%</b>		
Пневмония	28	22,4	59	37,3	7,32	0,007
Пиелонефрит	4	3,2	21	13,3	–	0,003
Сепсис	1	0,8	11	7,0	–	0,007
Прочие	7	5,6	30	19,0	9,86	0,002

Таблица 12

<b>Сравнительная характеристика видов инфекций у пациентов с гастроинтестинальным кровотечением и без</b>						
<b>Бактериальные инфекции</b>	<b>Пациенты с гастроинтестинальным кровотечением, n = 150</b>		<b>Пациенты без гастроинтестинального кровотечения, n = 158</b>		<b>χ<sup>2</sup></b>	<b>p</b>
	<b>абс.</b>	<b>%</b>	<b>абс.</b>	<b>%</b>		
Пневмония	38	25,3	59	37,3	5,14	0,023
Пиелонефрит	6	4,0	21	13,3	7,13	0,007
Сепсис	2	1,3	11	7,0	–	0,012
Прочие	8	5,3	30	19,0	12,03	0,001
Сочетание инфекций	6	4,0	34	21,5	20,90	< 0,001





статистически значимые различия, а также суммарно по количеству пациентов с инфекциями ( $\chi^2 = 16,96$ ,  $p < 0,001$ ). Фактически у каждого второго пациента без кровотечения были обнаружены разнообразные инфекции ( $n = 84$ , 53,2 %, 95 % ДИ 45,1–61,1), у 21,5 % – сочетания видов инфекций (95 % ДИ 15,4–28,8). Сочетания инфекционных осложнений также статистически значимо чаще были обнаружены у пациентов без гастроинтестинального кровотечения ( $\chi^2 = 20,90$ ,  $p < 0,001$ ).

Далее была предпринята попытка уточнить факторы, которые могли повлиять на такой результат. Для сравнительного анализа основных характеристик использовались группа пациентов с ЦП с верхним гастроинтестинальным кровотечением и группа пациентов с ЦП без кровотечения (контрольная группа). Также отдельно был выполнен сравнительный анализ некоторых характеристик пациентов с варикозным кровотечением и контрольной группы (табл. 13).

Признак, по которому были получены статистически значимые различия, – длительность пребывания в стационаре до летального исхода ( $U_{[150; 158]} = 9772,5$ ,  $p = 0,008$ ). Пациенты с гастроинтестинальным кровотечением имели более короткий период госпитализации в сравнении с пациентами без кровотечения, различия были статистически значимыми.

Установлено, что из 150 пациентов с гастроинтестинальным кровотечением у большинства это осложнение было основной причиной госпитализации ( $n = 95$ , 63,3 %, 95 % ДИ 55,1–71,0). Данную группу пациентов сравнили по длительности госпитализации с пациентами, у которых гастроинтестинальное кровотечение развилось в стационаре ( $n = 55$ ).

Пациенты, у которых гастроинтестинальное кровотечение было причиной обращения за медицинской помощью ( $n = 95$ ), вскоре после госпитализации умирали – средняя длительность пребывания в стационаре составила 2 койко-дня ( $P_{25} = 1$ ;  $P_{75} = 6$ ). При этом

более 1/3 таких пациентов умирали в первые сутки ( $n = 39$ , 38,25 %). Следует отметить, что среди 39 пациентов, умерших с кровотечением в первые сутки, инфекции обнаружены лишь у 10,3 % ( $n = 4$ ). Аналогичный показатель у пациентов без кровотечения был больше и составил 27,3 % (у 9 из 33), но статистической разницы не получено ( $p = 0,073$ ). Кроме того, пациенты, у которых кровотечение развивалось в течение госпитализации ( $n = 55$ , 36,7 %, 95 % ДИ 29,0–44,9), также не имели статистически значимых различий по частоте ( $\chi^2 = 2,10$ ,  $p = 0,147$ ) и видам инфекций в сравнении с контрольной группой. Естественно, что прогноз при гастроинтестинальном кровотечении зависит от объема кровопотери. Оценить объем кровопотери при ретроспективном анализе не представляется возможным, но очевидно, что пациенты с кровотечением, развившимся в стационаре, быстрее получали гемостатическую и направленную на восполнение ОЦК терапию, в отличие от пациентов, госпитализированных по поводу гастроинтестинального кровотечения. Далее, вследствие удлинения периода госпитализации, так же, как и пациенты без кровотечения, были подвержены инфекциям. И хотя эта работа выполнена по данным ретроспективного анализа медицинских карт умерших пациентов, значение профилактики инфекционных осложнений у госпитализированных лиц с ЦП подчеркивается двумя выводами: распространенностью инфекций у данной категории пациентов, сопоставимой с традиционными осложнениями ЦП; зависимостью числа инфекционных эпизодов от длительности пребывания в стационаре. Увеличение длительности пребывания в стационаре пациента с ЦП, находящегося в листе ожидания для планируемой операции трансплантации печени, в перспективе повышает вероятность использования единственно эффективного метода лечения ЦП.

Если придерживаться мнения, что пациенты с гастроинтестинальным кровотечением не доживали

Таблица 13

**Сравнительная характеристика пациентов с гастроинтестинальным кровотечением и без**

Признак	Пациенты с кровотечением, n = 150	Пациенты без кровотечения, n = 158	U/ $\chi^2$	p
Возраст, лет, Me [P25; P75]	52 [45; 59]	54 [45; 60]	11166,0	0,381
Пол, абс. (%):				
мужчин	104 (69,3)	97 (61,4)		
женщин	46 (30,7)	61 (38,6)	2,14	0,143
Асцит, абс. (%)	134 (89,3)	129 (81,7)	3,65	0,056
Гидроторакс, абс. (%)	33 (22,0)	48 (30,4)	2,79	0,095
Оперативное вмешательство, абс. (%)	14 (9,3)	15 (9,5)	–	0,961
Сахарный диабет, абс. (%)	9 (6,0)	20 (12,7)	3,26	0,071
Длительность пребывания в стационаре, дни, Me [P25; P75]	5 [1; 11]	7 [3; 14]	9772,5	0,008



до развития инфекционных осложнений, то для оценки распространенности инфекций у таких пациентов необходим анализ в группе выживших после кровотечения. С этой целью была выделена группа пациентов с ЦП, проживших после эпизода кровотечения 3 суток и более. Данный отрезок времени выбран как необходимый для возможного развития нозокомиальной инфекции (48–72 ч) в случае, если пациент поступал с кровотечением, тем более что у большинства пациентов с установленным гастроинтестинальным кровотечением (63,3 %) это осложнение было поводом для госпитализации (табл. 14). У пациентов с более длительным периодом нахождения в стационаре после эпизода кровотечения (более 3 суток) при уменьшении выборки группы значительного изменения относительного числа инфекций не происходило.

Как видно из представленных данных, пациенты, прожившие после кровотечения 3 суток и более, не имели статистически значимых различий по частоте инфекций суммарно и основным видам, за исключением пиелонефрита. Таким образом, пациенты с гастроинтестинальным кровотечением так же, как и пациенты без кровотечения, подвержены инфекционным осложнениям в случае увеличения длительности нахождения в стационаре. Установлено, что уже при нахождении в стационаре после эпизода кровотечения более суток пациенты данной группы не имели статистически значимой разницы по распространенности инфекций в сравнении с пациентами без кровотечения ( $\chi^2 = 1,80$ ,  $p = 0,179$ ).

Далее выполнен сравнительный анализ параметров, характеризующих тяжесть кровотечения в группе пациентов с кровотечением до поступления в стационар и группе пациентов с кровотечением, развившимся после госпитализации.

Пациенты анализируемых групп не имели статистически значимых различий по возрасту ( $U_{[45; 105]} = 2317,5$ ,  $p = 0,853$ ), полу ( $\chi^2 = 0,22$ ,  $p = 0,643$ ). Пациенты с ЦП, у которых гастроинтестинальное кровотечение сочеталось с инфекциями, статистически значимо дольше

находились в стационаре в сравнении с группой пациентов с кровотечением и без инфекций. Следовательно, даже среди пациентов, у которых течение ЦП осложнилось гастроинтестинальным кровотечением, сохраняется закономерность – наличие инфекции ассоциируется с увеличением срока пребывания в стационаре. Таким образом, увеличение срока пребывания в стационаре до летального исхода приводило к увеличению частоты инфекций, обнаруженных при секционном исследовании. В то же время сокращение сроков пребывания в стационаре в группе пациентов с гастроинтестинальным кровотечением (вследствие летального исхода из-за острой постгеморрагической анемии и ассоциированных с ней состояний) ассоциировалось с уменьшением числа инфекций и было обусловлено в основном пациентами, умершими с кровотечением в первые сутки госпитализации. При этом у пациентов с гастроинтестинальным кровотечением, развившимся до стационара, сокращение сроков госпитализации было ассоциировано и с тяжестью кровотечения (использование зонда Блэкмора), и с недостаточным гемостазом (рецидив) (табл. 15). Следует отметить, что частота рецидивов гастроинтестинального кровотечения не ассоциировалась с инфекциями (табл. 16).

Статистические различия по рецидиву кровотечения и необходимости постановки зонда Блэкмора у пациентов с гастроинтестинальным кровотечением также свидетельствуют о неоднородности всей группы ( $n = 150$ ). На основании полученных результатов можно заключить, что кровотечения, которые являлись поводом для госпитализации, чаще имели профузный характер, рецидивировали, что в итоге приводило к летальному исходу и сокращению сроков пребывания в стационаре в группе пациентов с кровотечением в целом.

Была предпринята попытка проанализировать некоторые особенности эпизодов гастроинтестинального кровотечения, выделив из общего количества пациентов с кровотечением ( $n = 150$ ) группы

Таблица 14

**Сравнительная характеристика видов инфекций у пациентов, проживших после кровотечения 3 суток и более, и пациентов без кровотечения**

Характеристики	Прожившие после эпизода кровотечения 3 суток и более, $n = 46$		Пациенты без кровотечения, $n = 158$		$\chi^2$	$p$
	абс.	%	абс.	%		
Всего с инфекциями	21	45,7	84	53,2	0,80	0,369
Пневмония	19	41,3	59	37,3	0,24	0,626
Пиелонефрит	1	2,2	21	13,3	–	0,031
Сепсис	1	2,2	11	7,0	–	0,305
Прочие	4	8,7	30	19,0	–	0,118





**Некоторые характеристики пациентов с гастроинтестинальным кровотечением, развившимся до и после госпитализации**

Характеристики	Кровотечение до госпитализации, n = 95		Кровотечение в стационаре, n = 55		χ <sup>2</sup>	p
	абс.	%	абс.	%		
Рецидив кровотечения в стационаре	46	48,4	15	27,3	6,46	0,011
Использование зонда Блэкмора	38	40,0	5	9,1	14,80	< 0,001
Гемостаз через операцию	7	7,4	3	5,5	-	0,466

Таблица 16

**Сравнительный анализ некоторых характеристик кровотечений у пациентов с инфекциями и без**

Признак	Пациенты с кровотечением и инфекциями, n = 45			Пациенты с кровотечением и без инфекций, n = 105			U/χ <sup>2</sup>	p
	Me	P25	P75	Me	P25	P75		
Срок пребывания в стационаре	8	4	14	3	1	8	1455,5	< 0,001
Срок развития кровотечения	2	1	6	1	1	3	1913,0	0,065
Срок пребывания в стационаре после кровотечения	2	1	7	1	1	2	1605,0	0,002
Кровотечение не установлено при жизни, абс. (%)	6 (13,0)			4 (4,0)			-	0,041
Частота рецидивов, абс. (%)	20 (44,0)			41 (39,0)			0,38	0,537
Кровотечение как показание к госпитализации, абс. (%)	22 (49,0)			73 (70,0)			5,78	0,016
Использование зонда Блэкмора	4 (9,0)			39 (37,1)			-	< 0,001

с инфекциями и без. Анализировались сроки развития кровотечений, длительность пребывания в стационаре и некоторые характеристики кровотечений.

На основании полученных результатов можно заключить, что инфекционные осложнения реже развивались у пациентов с гастроинтестинальным кровотечением в основном по причине более короткого периода госпитализации в сравнении с пациентами без кровотечения.

Таким образом, становятся понятными рекомендации участников Специальной конференции в Барселоне о необходимости дальнейших исследований по изучению взаимосвязи гастроинтестинальных кровотечений и развития инфекционных осложнений у пациентов с ЦП. По-видимому, серьезное кровотечение скорее приведет к гибели пациента с ЦП, а выжившие после эпизода кровотечения пациенты подвержены инфекциям по мере увеличения срока пребывания в стационаре, а следовательно, являются контингентом для назначения антибиотикопрофилактики до летального исхода или до трансплантации

печени (см. раздел «Профилактика бактериальных инфекций при циррозе печени»).

**Надпочечниковая недостаточность** в последние годы является одной из наиболее изучаемых проблем у пациентов с ЦП. Так, у 51–77 % пациентов с ЦП и септическим шоком (чаще всего с 3-й степенью ACLF по CLIF-SOFA) диагностировалась относительная надпочечниковая недостаточность. Наличие адренергической недостаточности было связано с печеночной дисфункцией, почечной недостаточностью, рефрактерным шоком и внутрибольничной летальностью и может наблюдаться даже у некритических пациентов с ЦП. У некритических пациентов с ЦП установлено, что адренергическая недостаточность ассоциировалась с более значительным ухудшением гемодинамики и почечной функции, высокой вероятностью развития тяжелого сепсиса, гепаторенального синдрома 1-го типа и более высокой краткосрочной смертностью. В целом частота данного явления варьировала от 7 до 49 % и зависела от диагностической методики.



В нашем исследовании не использовалось определение уровня кортизола, но при сравнительном анализе гемодинамических показателей, которые ассоциируются с адренергической недостаточностью, в группах пациентов с инфекциями и без были получены различия (табл. 17). Из групп были исключены пациенты с ЦП, которые имели артериальную гипертензию и регулярно принимали антигипертензивные лекарственные средства.

Пациенты с ЦП и бактериальными инфекциями имели статистически значимое более низкое артериальное давление, а также показатели среднего АД, что косвенно может свидетельствовать о гипердинамическом типе кровообращения, индуцированном инфекцией.

Тем не менее следует подчеркнуть, что в изложенных позициях (A position statement based on the EASL Special Conference 2013) для диагностики адренергической недостаточности у данной категории пациентов предложено ориентироваться на уровень свободного кортизола. Кроме того, можно использовать значение уровня общего кортизола как динамический критерий надпочечниковой недостаточности, если при этом не изменены уровни транскортина или альбумина.

**Положения, касающиеся биомаркеров и раннего диагноза.** Подчеркивается крайне важное значение для ведения пациентов с ЦП ранней диагностики бактериальной инфекции, тогда как течение начальных стадий у некоторых пациентов с ЦП стертое или бессимптомное. **Специалисты считают, что фактически всех госпитализированных пациентов с ЦП необходимо рассматривать как потенциально имеющих инфекционный процесс, поэтому поиск признаков инфекции должен быть выполнен при поступлении пациента с ЦП и в случае ухудшения состояния [1, 2].**

Обращается внимание на сложность выявления синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) при ЦП: с одной стороны, у пациентов может быть

ССВО по причине основного заболевания, с другой – пациенты могут иметь низкую ЧСС из-за использования  $\beta$ -блокаторов и нормальное число лейкоцитов вследствие гиперспленизма, с третьей – даже в отсутствие бактериальной инфекции при ЦП имеются гипердинамический тип кровообращения, ПЭ, рефрактерный асцит. Традиционные маркеры синдрома системного воспалительного ответа могут оказаться неэффективными и привести к задержке диагноза, в том числе несвоевременно диагностировать сепсис у этих пациентов.

Такое обстоятельство диктует необходимость разработки новых методов диагностики бактериальных инфекций. Один из основных критериев – С-реактивный протеин (СРП), однако авторы обращают внимание, что у пациентов с декомпенсированным ЦП уменьшается количество СРП, поэтому при развитии бактериальных инфекций СРП может иметь слабую прогностическую ценность. В таких случаях необходимо тщательно оценивать даже умеренное увеличение СРП, чтобы своевременно диагностировать ССВО и начать эмпирическую антибактериальную терапию [25].

Учитывая патофизиологические механизмы развития бактериальных инфекций, объектами для исследования и разработки новых методов диагностики стали: бактериальная транслокация, изменения реакции организма на повреждение, нарушения способности врожденной иммунной системы противостоять внедрению инфекционных агентов, а потенциальными биомаркерами являются тесты, определяющие изменения проницаемости кишечной стенки, кишечной флоры, бактериальные продукты, белки острой фазы, оценка функции клеток врожденной иммунной системы, состояние клеточных рецепторов и молекул, связанных с удалением эндотоксина. Считаются наиболее обоснованными маркеры дисфункции кишечного барьера/БТ – кальпротектин, эндотоксин, *D. lactate*, пептидогликан и бактериальная ДНК, маркеры воспалительного ответа – прокальцитонин

Таблица 17

**Сравнительная характеристика некоторых гемодинамических показателей у пациентов с бактериальными инфекциями и без**

Показатель	Пациенты с бактериальными инфекциями, n = 59			Пациенты без бактериальных инфекций, n = 65			U	p
	Me	min	max	Me	min	max		
Систолическое АД, мм рт. ст.	120	60	135	120	100	135	1501,0	0,037
Диастолическое АД, мм рт. ст.	70	40	80	80	60	85	1473,5	0,026
Среднее АД, мм рт. ст.	87	47	98	93	73	102	1448,5	0,018
Частота сердечных сокращений, уд/мин	84	63	120	82	60	100	1709,0	0,298





и СРП. Изучается значение маркеров врожденного иммунного ответа – функциональные дефекты моноцитов и макрофагов, других острофазовых белков – липополисахаридсвязывающий белок, sCD14.

**Новые методы ранней идентификации бактерий.** Обсуждалась роль метода ПЦР для диагностики СБП, очевидные преимущества которого показаны в сравнении со стандартными культуральными методиками. Однако обращается внимание, что часто при использовании ПЦР обнаруживаются микроорганизмы неопределенной патогенности, а также высокая стоимость и длительность молекулярного исследования, что не позволяет ПЦР полностью заменить культуральное исследование. Недавно для раннего обнаружения резистентных бактерий и их антибиотикочувствительности было предложено использовать *матрично-активированную лазерную десорбцию/ионизацию (MALDI)* положительных культур крови во *времяпролетном анализаторе (MALDI-TOF)* [1].

**Комментарий.** Например, идентификация бактерий рода *Acinetobacter* до вида является практически неразрешимой задачей в рутинной лаборатории. Только новый метод **MALDI-TOF** может достоверно отличить бактерии группы *Acinetobacter baumannii*, куда входят *Acinetobacter pittii* и *A. nosocomialis*, от бактерий других видов *Acinetobacter*. При этом именно группа *A. baumannii* ассоциируется с тяжелыми инфекциями у пациентов общей популяции. Другие виды *Acinetobacter* постоянно встречаются в пробах из внешней среды и по праву считаются маловирулентными [26].

**Положения, касающиеся лечения бактериальных инфекций при циррозе печени, в том числе в отдельных клинических ситуациях. Антибактериальная терапия.** Ранняя диагностика и быстрое иницирование адекватной терапии антибиотиками существенно улучшают прогноз у пациентов с ЦП и бактериальными инфекциями, в то время как задержка и нецелевая терапия связаны с увеличением смертности.

При выборе эмпирической антибиотикотерапии должны учитываться вид, тяжесть и происхождение инфекции (внебольничная, нозокомиальная или ассоциированная с другими объектами здравоохранения), а также местные эпидемиологические особенности (сведения о циркуляции полирезистентных штаммов) (табл. 18).

Было подтверждено, что цефалоспорины третьего поколения по-прежнему остаются антибиотиком «золотого стандарта» для многих внебольничных инфекций. В отличие от этого, эмпирическая терапия нозокомиальных и ассоциированных со здравоохранением инфекций должна строго учитывать местные эпидемиологические данные о резистентных бактериях. После идентификации патогенного микроорганизма (приблизительно в 50 % случаев) спектр антибактериальной терапии должен быть сужен для снижения вероятности развития резистентности к антибиотикам. Продолжительность антибактериального

лечения при ЦП специально не исследовалась, поэтому четко не определена, исключением является СБП. В отношении СБП сохраняются действующие правила:

- минимальный срок лечения составляет 5 дней;
- ответ на этиотропное лечение должен быть оценен на основании подсчета нейтрофильных лейкоцитов АЖ;

- последующее после обнаружения СБП исследование АЖ выполняется через 48 ч;

- сокращение числа нейтрофилов  $\geq 25\%$  является результатом правильного выбора антибиотика;

- при отсутствии снижения числа клеток начальная антибактериальная терапия должна быть изменена.

**Инфузии альбумина.** Авторы приводят доказательства положительного эффекта инфузий альбумина у пациентов с ЦП и СБП. Механизмы, посредством которых альбумин улучшает гемодинамику, могли быть связаны с онкотическими эффектами, а также с иммуномодуляцией, антиоксидантными свойствами и способностью стабилизировать эндотелий. Имеются данные о пользе альбумина и при других инфекциях у пациентов с ЦП.

**Менеджмент тяжелого сепсиса и септического шока.** Авторы констатировали, что в настоящее время из-за нехватки данных для пациентов с ЦП должны соблюдаться текущие рекомендации, определенные для общей популяции. Вместе с тем замечено, что при индуцированной сепсисом гипоперфузии у пациентов ЦП рекомендуются быстрые (в первые 6 ч) протоколируемые реанимационные мероприятия с краткосрочными целями (центральное венозное давление 8–12 мм рт. ст., диурез  $\geq 0,5$  мл/кг/ч, сатурация в *v. cava superior* или смешанная венозная 70 и 65 % соответственно), а также коррекция ацидоза. Идеальный целевой уровень среднего артериального давления у таких пациентов не определен. Разумно предположить, что артериальное давление должно быть стабилизировано до индивидуального уровня пациента, если таковой известен. В остальных случаях уровень должен быть не ниже 65 мм рт. ст. Баланс между инфузионной терапией (кристаллоиды и альбумин) и введением вазопрессоров для гемодинамической коррекции у пациентов с ЦП не определен. Обязательным является мониторинг реакции пациента на инфузию (у седированных пациентов – АД, ЧСС, изменение ударного объема) во избежание перегрузки жидкостью, формирования отеков и прогрессирования асцита. Данные о пульс-терапии стероидами у пациентов с ЦП скудны и противоречивы.

**Профилактика бактериальных инфекций при циррозе печени.** Так как большинство спонтанных эпизодов бактериальных инфекций при ЦП следствие транслокации грамотрицательных кишечных бактерий, то и профилактические мероприятия должны быть эффективными для подавления роста данных бактерий в кишке без воздействия при этом на защитную анаэробную флору (табл. 19).



**Рекомендации по эмпирической терапии антибиотиками внебольничных и нозокомиальных бактериальных инфекций при циррозе печени**

Вид инфекции	Внебольничная	Нозокомиальная (также случаи пневмонии и инфекции мочевых путей, ассоциированные с объектами здравоохранения)	Комментарии
СБП, СБЭ и спонтанная бактериемия	Цефотаксим, или цефтриаксон, или амоксициллин/клавулановая кислота	Пиперациллин/тазобактам или меропенем ± ± гликопептид	Пиперациллин/тазобактам рекомендован в регионах с низкой распространенностью полирезистентных бактерий
Мочевая инфекция	Неосложненная: ципрофлоксацин или ко-тримоксазол	Неосложненная: нитрофурантоин или фосфомицин	Меропенем предназначен для охвата представителей <i>Enterobacteriaceae</i> , продуцирующих расширенный спектр β-лактамаз
	Сепсис: цефотаксим или цефтриаксон, или амоксициллин/клавулановая кислота	Сепсис: пиперациллин/тазобактам или меропенем ± ± гликопептиды	В местах с высокой распространенностью MRSA и ванкомицин-чувствительных энтерококков (VSE) в вену ванкомицин или тейкопланин
Пневмония	Амоксициллин/клавулановая кислота, или цефтриаксон + макролид, или левофлоксацин, или моксифлоксацин	Пиперациллин/тазобактам или меропенем/цефтазидим + + ципрофлоксацин ± ± гликопептид может быть добавлен пациентам с высоким риском MRSA	Гликопептиды должны быть заменены на внутривенный линезолид в местах с высокой распространенностью ванкомицин-резистентных энтерококков (VRE)
Инфекции мягких тканей	Амоксициллин/клавулановая кислота или цефтриаксон + оксациллин	Меропенем/цефтазидим + + оксациллин или гликопептид	Гликопептиды в регионах с высокой распространенностью MRSA и VSE, назначают в вену ванкомицин или тейкопланин

**Примечание.** СБП – спонтанный бактериальный перитонит; СБЭ – спонтанная бактериальная эмпиема; MRSA – *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. При расчете дозы для определенного возраста необходимо учитывать стандартные рекомендации, так как у пациентов с ЦП специальные исследования не проводились.

**Текущие показания к антибиотикопрофилактике у пациентов с циррозом печени**

Показания	Антибиотики и доза
Желудочно-кишечное кровотечение	При сохраненной функции печени: норфлоксацин 400 мг/12 ч внутрь (7 дней) Пациенты с прогрессирующим ЦП (наличие двух признаков из следующих: асцит, тяжелая мальнутриция, энцефалопатия или желтуха) для профилактики инфекций должны получать цефтриаксон в вену (1 г/день в течение 7 дней)
Первичная профилактика СБП у пациентов с низким белком в АЖ (< 15 г/л)	Норфлоксацин 400 мг/сут внутрь или ципрофлоксацин 500 мг/сут до трансплантации печени или смерти пациента с прогрессирующим ЦП: ≥ 9 пунктов по шкале Child-Pugh с билирубином сыворотки > 3,2 мг/дл и/или почечная дисфункция (креатинин сыворотки ≥ 1,2 мг/дл, азот мочевины крови ≥ 25 мг/дл или натрий сыворотки ≤ 130 ммоль/л)
Вторичная профилактика СБП	Норфлоксацин 400 мг/сут внутрь до трансплантации печени, смерти пациента, разрешения асцита или улучшения функции печени





Для селективной кишечной деконтаминации в целях профилактики бактериальных инфекций при ЦП использовался норфлоксацин. Однако учитывая риск развития резистентных штаммов, профилактическое использование антибиотиков должно быть строго ограничено и показано только пациентам с ЦП, имеющим высокий риск развития бактериальных инфекций. Риск повышен у пациентов с эпизодом кровотечения из верхних отделов ЖКТ, с прогрессирующим ЦП, низким уровнем белка АЖ, а также при наличии в анамнезе эпизода СБП.

**Желудочно-кишечное кровотечение.** Авторы подтвердили риск бактериальных инфекций у пациентов с ЦП в течение первых 5–7 дней после эпизода кровотечения из верхних отделов ЖКТ. Пероральное назначение норфлоксацина (400 мг/12 ч в течение 7 дней) является «золотым стандартом» профилактики у пациентов с сохраненной функцией печени. Пациенты с прогрессирующим ЦП (наличие двух признаков из следующих: асцит, тяжелая мальнутриция, энцефалопатия или желтуха) для профилактики инфекций должны получать цефтриаксон в вену (1 г/день в течение 7 дней). В рандомизированных контролируемых исследованиях установлено, что вероятность развития доказанной инфекции была значительно ниже у пациентов, получавших цефтриаксон в вену, чем у получавших норфлоксацин перорально (11 % против 26 %,  $p = 0,03$ ). Также приводятся данные о целесообразности антибиотикопрофилактики при выполнении эндоскопического исследования (до или сразу же после) [1].

**Первичная профилактика при прогрессирующем циррозе печени.** Риск развития первого эпизода СБП очень высок у пациентов с низким белком АЖ (10–15 г/л), печеночной недостаточностью (билирубин сыворотки > 3,2 мг/дл) и тромбоцитопенией (<  $98 \times 10^9$ /л). Долгосрочное назначение норфлоксацина показано пациентам с прогрессирующим ЦП, особенно находящимся в листе ожидания трансплантации печени. Пероральный ципрофлоксацин в дозе 500 мг/сут является альтернативой норфлоксацину [1].

**Вторичная профилактика.** При отсутствии антибиотикопрофилактики пациенты, перенесшие эпизод СБП, имеют очень высокий риск рецидива. Долгосрочное назначение норфлоксацина (400 мг/сут *per os*) эффективно для предупреждения рецидива СБП. Как было установлено, долгосрочная профилактика норфлоксацином уменьшала вероятность повторения СБП в течение первого года с 68 до 20 % в группе плацебо и с 60 до 3 % в основной группе. Авторы считают, что после эпизода СБП необходимо решить вопрос о включении пациента в лист ожидания для трансплантации печени [1].

**Инфекции вызваны мультирезистентными бактериями. Необходимость альтернативных стратегий.** Длительное назначение антибиотиков способствует появлению резистентных бактерий. Участники на основании эпидемиологических исследований

подтвердили, что при ЦП долгосрочная профилактика норфлоксацином увеличивает риск инфекций, вызванных хинолон-устойчивыми, триметоприм-сульфаметазол-устойчивыми и продуцирующими  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра действия штаммами. Долгосрочное назначение норфлоксацина увеличивает в 2,7 раза риск развития мультирезистентных бактериальных инфекций и почти в 4 раза риск инфекций, вызванных, продуцирующими  $\beta$ -лактамазы расширенного спектра представителями семейства *Enterobacteriaceae*.

Рифаксимин как антибиотик широкого спектра, неселективно деконтаминирующий кишечную флору, был предложен как потенциальная альтернатива норфлоксацину в профилактике бактериальных инфекций при ЦП. Назначение его пациентам с печеночной энцефалопатией не ассоциировалось с развитием инфекций, вызванных мультирезистентными штаммами. Три главные особенности рифаксимины могут объяснить такие результаты исследования: 1) достижение высокой фекальной концентрации при фактическом отсутствии всасывания; 2) уменьшение экспрессии факторов бактериальной вирулентности и вероятности передачи плазмид (важного механизма мультирезистентности); 3) незначительное воздействие на микрофлору кишечника.

Для профилактики бактериальных инфекций при ЦП изучалась потенциальная роль альтернативных (неантибиотических) стратегий. Следует отметить, что публикации, свидетельствующие об эффективности альтернативных методов, крайне ограничены, ни один из таких методов не сравнивался с норфлоксацином для профилактики СБП в РКИ у пациентов с ЦП [1].

**Направления будущих исследований и заключение.** Участники конференции наметили будущие направления:

- разработка и внедрение возможных биомаркеров для идентификации групп риска;

- изучение механизмов развития органной недостаточности и разработка стратегий уменьшения рецепторной чувствительности с сохранением при этом иммунной компетентности;

- разработка и внедрение новых методов идентификации микроорганизмов, что позволит ограничить нерациональное использование антибиотиков широкого спектра действия и уменьшить уровень полирезистентных бактериальных инфекций;

- развитие неантибиотических стратегий, что также позволит улучшить исходы инфекционных осложнений у пациентов с ЦП.

Управление острым эпизодом инфекции и использование альбумина уже привело к хорошим результатам при СБП; в отношении других видов инфекций крайне необходимы новые испытания. Естественно, что для достижения новых результатов необходимы программы совместной деятельности.

**Ключевые утверждения.** Тяжесть проявлений инфекций при циррозе печени выражена в большей степени, чем у пациентов без цирроза печени.



В качестве этиологического фактора инфекции у пациентов с циррозом печени чаще выступают полирезистентные микроорганизмы, что является причиной более высокой смертности в сравнении с пациентами без цирроза печени.

Рецептор-опосредованный повреждающий эффект бактериальной инфекции, выраженный у пациентов с циррозом печени из-за измененной чувствительности, часто достигает критического проявления в «острой-на-хроническую» печеночной недостаточности.

Промедление в постановке диагноза и начале лечения приводит к более высокой смертности, особенно у пациентов с гипотензией.

Дополнение к антибактериальному лечению спонтанного бактериального перитонита альбумина у пациентов с ЦП уменьшает смертность.

Первичная профилактика спонтанного бактериального перитонита норфлоксацином показана пациентам с концентрацией белка асцитической жидкости < 15 г/л, после эпизода варикозного кровотечения, при тяжелом декомпенсированном ЦП.

У пациентов с варикозным кровотечением внутривенное введение цефалоспоринов 3-го поколения улучшает выживание.

Вторичная профилактика спонтанного бактериального перитонита норфлоксацином уменьшает смертность при ЦП.

Крайне необходимы исследования механизмов повышенного риска инфекций при ЦП, разработка быстрых и точных диагностических методов и развитие новых стратегий, модулирующих взаимодействие кишечника-печень.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Bacterial infections in cirrhosis. A position statement based on the EASL Special Conference 2013 / R. Jalan [et al.] // J. Hepatology. 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.024>.*
2. *Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis / R. Moreau [et al.] // Gastroenterology. 2013; 144: 1426–1437.*
3. Гавриленко Д.И. Спонтанный бактериальный перитонит: традиционные и некоторые альтернативные методы диагностики // *Лечебное дело. 2013; 4 (32): 39–50.*
4. Гавриленко Д.И. Бактериальные осложнения у пациентов с циррозом печени // *Лечебное дело. 2012; 4 (26): 58–63.*
5. *Caly W.R., Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis // J. Hepatol. 1993; 18 (3): 353–358.*
6. *Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study / M. Borzio [et al.] // Dig. Liver Dis. 2001; 33 (1): 41–48.*
7. *Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis / J. Fernández [et al.] // Hepatology. 2002; 35 (1): 140–148.*
8. *Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club / A. Rimola [et al.] // J. Hepatol. 2000; 32 (1): 142–153.*
9. *Rosa H., Silvério A.O., Perini R.F. Bacterial infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol // Am. J. Gastroenterol. 2000; 95 (5): 1290–1293.*
10. *Bacterial infection in cirrhotic patient / A.A. Mattos de [et al.] // Arq. Gastroenterol. 2003; 40 (1): 11–15.*
11. *Infectious complications in patients with liver cirrhosis / P. Jarcuska [et al.] // Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek. 2004; 10 (4): 176–180.*
12. *Infections in hospitalized patients with cirrhosis / S. Mathurin [et al.] // Medicina (B Aires). 2009; 69 (2): 229–238.*
13. *The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome / M. Cazzaniga [et al.] // J. Hepatol. 2009; 51 (3): 475–482.*
14. *Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure / D. Thabut [et al.] // Hepatology. 2007; 46 (6): 1872–1882.*
15. *A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality / K.A. Wlodzimirow [et al.] // Liver Int. 2013; 33: 40–52.*
16. *Yu J.W., Wang G.Q., Li S.C. Prediction of the prognosis in patients with acute-on-chronic hepatitis using the MELD scoring system // J. Gastroenterol. Hepatol. 2006; 21: 1519–1524.*
17. *Bacteremia, acute physiology and chronic health evaluation II and modified end stage liver disease are independent predictors of mortality in critically ill nontransplanted patients with acute on chronic liver failure / C.J. Karvellas [et al.] // Crit. Care Med. 2010; 38: 121–126.*
18. *Early features of acute-on-chronic alcoholic liver failure: a prospective cohort study / A. Katoonizadeh [et al.] // Gut. 2010; 59: 1561–1569.*
19. *Clinical profile and predictors of mortality in patients of acute-on-chronic liver failure / H. Garg [et al.] // Dig. Liver Dis. 2012; 44: 166–171.*
20. *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure / J.L. Vincent [et al.] // Intensive Care Med. 1996; 22: 707–710.*
21. *Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding / S. Vivas [et al.] // Dig. Dis. Sci. 2001; 46: 2752–2757.*
22. *Antibiotic prophylaxis after variceal haemorrhage reduces incidence of early rebleeding / J. Pohl [et al.] // Hepato-Gastroenterology. 2004; 51: 541–546.*
23. *Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study / B. Bernard [et al.] // Gastroenterology. 1995; 108: 1828–1834.*
24. *Antibiotic prophylaxis after endoscopic therapy prevents rebleeding in acute variceal hemorrhage: a randomized trial / M.C. Hou [et al.] // Hepatology. 2004; 39 (3): 746–753.*
25. *Pieri G., Agarwal B., Burroughs A.K. C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis // Ann. Gastroenterol. 2014; 27 (1): 1–8.*
26. Демиховская Е.В. Неферментирующие бактерии в аспекте множественной антибиотикорезистентности возбудителей внутрибольничных инфекций // *Болезни и антибиотики. 2012; 1: 89–95.*

Поступила 12.04.2014