

3. *Arminski, T. C.* Incidence and distribution of adenomatous polyps of the colon and rectum based on 1,000 autopsy examinations / T. C. Arminski, D. W. McLean // *Dis Colon Rectum*. — 1964. — Vol. 7. — P. 249–261.
4. *Eide, T. J.* Polyps of the large intestine in northern Norway / T. J. Eide, H. Stalsberg // *Cancer*. — 1978. — Vol. 42. — P. 2839–2848.
5. *Rickert, R. R.* Adenomatous lesions of the large bowel: An autopsy study / R. R. Rickert, O. Auerbach, L. Garfinkel // *Cancer*. — 1979. — Vol. 43. — P. 1847–1857.
6. *Stemmermann, G. N.* Diverticulosis and polyps of the large intestine: A necropsy study of Hawaii Japanese / G. N. Stemmermann, R. Yatani // *Cancer*. — 1973. — Vol. 31 — P. 1260–1270.
7. *Winawer, S. J.* The National Polyp Study: Design, methods, and characteristics of patients with newly diagnosed polyps / S. J. Winawer, A. G. Zauber, M. J. O'Brien // *Cancer*. — 1992. — Vol. 70. — P. 1236–1245.
8. *Rex, D. K.* Screening colonoscopy in asymptomatic average risk persons with negative fecal occult blood tests / D. K. Rex, G. A. Lehman, R. H. Hawes // *Gastroenterology*. — 1991. — Vol. 100. — P. 64–67.
9. *Lieberman, D. A.* Screening for colon malignancy with colonoscopy / D. A. Lieberman, F. W. Smith // *Am J Gastroenterol*. — 1991. — Vol. 86. — P. 946–951.
10. *DiSario, J. A.* Prevalence and malignant potential of colorectal polyps in asymptomatic, average-risk men / J. A. DiSario, P. G. Foutch, H. D. Mai // *Am J Gastroenterol*. — 1991. — Vol. 86. — P. 941–945.
11. *Rogge, J. D.* Lowcost, office-based, screening colonoscopy / J. D. Rogge, M. F. Elmore, S. J. Mahoney // *Am J Gastroenterol*. — 1994. — Vol. 89. — P. 1775–1780.
12. *O'Brien, M. J.* The National Polyp Study: Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas / M. J. O'Brien, S. J. Winawer, A. G. Zauber // *Gastroenterology*. — 1990. — Vol. 98. — P. 371–379.
13. *Fearon, E. R.* Molecular genetics of colorectal cancer / E. R. Fearon // *Annu Rev Pathol*. — 2011. — Vol. 28. — P. 479–507.
14. *Shinya, H.* Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps: An analysis of 7,000 polyps endoscopically removed / H. Shinya, W. I. Wolff // *Ann Surg*. — 1979. — Vol. 190. — P. 679–683.
15. *Matek, W.* Is the adenoma-carcinoma sequence contradicted by the differing location of colorectal adenomas and carcinomas? / W. Matek, P. Hermanek, L. Demling // *Endoscopy*. — 1986. — Vol. 18. — P. 17–19.
16. Патоморфология предраковых состояний толстой кишки / Т. А. Белоус [и др.] // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2002. — № 4. — С. 50–55.
17. *Muto, T.* The evolution of cancer of the colon and rectum / T. Muto, H. J. R. Bussey, B. C. Morson // *Cancer*. — 1975. — Vol. 36 — P. 2251–2270.
18. *Аруин, Л. И.* Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Л. И. Аруин, Л. И. Капуллер, В. А. Исаков. — М.: Триада-Х, 1998. — 483 с.
19. *Longacre, T. A.* Mixed hyperplastic adenomatous polyps / serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia / T. A. Longacre, C. M. Fenoglio-Preiser // *Am J Surg Pathol*. — 1990. — Vol. 14. — P. 524–537.
20. *Matsumoto, T.* Clinicopathological features of serrated adenoma of the colorectum: comparison with traditional adenoma / T. Matsumoto, M. Mizuno, M. Shimizu // *J Clin Pathol*. — 1999. — Vol. 52. — P. 513–516.
21. *Huang, C. S.* Hyperplastic polyps, serrated adenomas, and the serrated polyp neoplasia pathway / C. S. Huang // *Am J Gastroenterol*. — 2004. — Vol. 99. — P. 2242–2255.
22. *Jaramillo, E.* Small colorectal serrated adenomas: endoscopic finding / E. Jaramillo // *Endoscopy*. — 1996. — Vol. 28. — P. 1–3.
23. *Bariol, C.* Histopathological and clinical evaluation of serrated adenomas of colon and rectum / C. Bariol // *Mod Pathol*. — 2003. — Vol. 16. — P. 417–423.
24. *Makinen, M. J.* Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma — prevalence, histological features, and prognosis / M. J. Makinen // *J. Pathol*. — 2001. — Vol. 193. — P. 286–294.
25. *Correa, P.* Epidemiology of polyps and cancer / P. Correa // Philadelphia, WB Saunders Co. — 1978. — Vol. 10. — P. 126–162.
26. *Eide, T. J.* Remnants of adenomas in colorectal carcinomas / T. J. Eide // *Cancer*. — 1983. — Vol. 51. — P. 1866–1872.
27. *Winawer, S. J.* The National Polyp Study: Temporal sequence of evolving colorectal cancer from the normal colon / S. J. Winawer, A. Zauber, B. Diaz // *Gastrointest Endosc*. — 1987. — Vol. 33. — P. 167.
28. *Vasen, H. F. A.* Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) / HFA Vasen, FM Nagengast, P Meera Khan // *Lancet*. — 1995. — Vol. 345. — P. 1183–1184.
29. *Giovannucci, E.* Relationship of diet to risk of colorectal adenoma in men / E. Giovannucci, M. J. Stampfer, G. Colditz // *J. Natl. Cancer. Inst*. — 1992. — Vol. 84. — P. 91–98.
30. *Willett, W. C.* Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women / W. C. Willett, M. J. Stampfer, G. A. Colditz // *N Engl. J. Med*. — 1990. — Vol. 323. — P. 1664–1672.
31. *Lund, E. K.* Recent advances in understanding the role of diet and obesity in the development of colorectal cancer / E. K. Lund, N. J. Belshaw, G. O. Elliott // *Proc Nutr Soc*. — 2011. — Vol. 70(2). — P. 194–204.
32. *Lipkin, M.* Effect of added dietary calcium on colonic epithelial-cell proliferation in subjects at high risk for familial colonic cancer / M. Lipkin, H. Newmark // *N Engl. J. Med*. — 1985. — Vol. 313. — P. 1381–1384.
33. *Shike, M.* The effect of dietary fat on human colonic cell proliferation / M. Shike, M. R. Al-Sabbagh, E. Friedman // *Gastroenterology*. — 1991. — Vol. 100. — P. 401.
34. Increased risk of adenomas in individuals with a family history of colorectal cancer: results of a meta-analysis / J. A. Wilschut [et al.] // *Cancer Causes Control*. — 2010. — Vol. 21. — P. 2287–2293.
35. *John, D. J. B.* Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer / D. J. B. John, F. T. McDermott, J. L. Hopper // *Ann Intern Med*. — 1993. — Vol. 118. — P. 785–790.
36. *Winawer, S. J.* Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps: National Polyp Study Workgroup / S. J. Winawer, A. G. Zauber, H. Gerdes // *N Engl. J. Med*. — 1996. — Vol. 334. — P. 82–87.
37. *Atkin, W. S.* Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas / W. S. Atkin, B. C. Morson, J. Cuzick // *N Engl J Med*. — 1992. — Vol. 326. — P. 658–662.
38. *Reinacher-Schick, A.* Surveillance strategies in patients after polypectomy / A. Reinacher-Schick, W. Schmiegel // *Dig Dis*. — 2002. — Vol. 20. — P. 61–69.
39. *Muto, T.* Small «flat adenoma» of the large bowel with special reference to its clinicopathologic features / T. Muto, J. Kamiya, T. Sawada // *Dis Colon Rectum*. — 1985. — Vol. 28. — P. 847–851.
40. *Rembacken, B. J.* Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK / B. J. Rembacken, T. Fujii, A. Cairns // *Lancet*. — 2000. — Vol. 355. — P. 1211–1214.
41. *Saitoh, Y.* Prevalence and distinctive biologic features of flat colorectal adenomas in the North American population / Y. Saitoh, I. Waxman, A. B. West // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol. 120. — P. 1657–1665.
42. *Smith, G. A.* Frequency of early colorectal cancer in patients undergoing colonoscopy / G. A. Smith, K. A. Oien, P. J. O'Dwyer // *Br J Surg*. — 1999. — Vol. 86. — P. 1328–1331.
43. *Markowitz, A. J.* Colorectal Polyp Management / A. J. Markowitz, S. J. Winawer // *CA Cancer J Clin*. — 1997. — Vol. 47. — P. 93–112.
44. *Becker, F.* Follow-up after colorectal polypectomy: a benefit-risk analysis of German surveillance recommendations / F. Becker, G. Nusko, J. Welke // *Int J Colorectal. Dis*. — 2007. — Vol. 22. — P. 929–939.
45. *Layer, G.* Screening of colorectal neoplasm / G. Layer, J. F. Riemann // *Radiologe*. — 2008. — Vol. 48. — P. 26–32.
46. *De Wijkerslooth, T. R.* Strategies in screening for colon carcinoma / T. R. de Wijkerslooth, P. M. Bossuyt, E. Dekker // *Neth J Med*. — 2011. — Vol. 69. — P. 112–119.
47. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer / M. F. Kaminski [et al.] // *N. Engl. J. Med*. — 2010. — Vol. 13. — P. 1795–1803.

Поступила 07.06.2011

УДК 616.36-004-022

## КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Д. И. Гавриленко

Гомельский государственный медицинский университет

Бактериальные инфекции являются частым и тяжелым осложнением цирроза печени и развиваются у 15–35 % госпитализированных пациентов. Среди наиболее частых инфекций — спонтанный бактериальный перитонит, мочевиная инфекция, пневмония и бактериемия. Больные циррозом имеют разнообразные predisposing механизмы, такие как изменения ретикулоэндотелиальной системы, снижение опсонизи-

рующей активности асцитической жидкости, дисфункция нейтрофилов. Более 25 % случаев смерти среди пациентов с циррозом печени связаны с бактериальными инфекциями.

Цель этой статьи — краткий обзор эпидемиологии, патогенеза, лечения, профилактики бактериальных инфекций при циррозе печени.

**Ключевые слова:** бактериальные инфекции, цирроз печени, спонтанный бактериальный перитонит, бактериемия, пневмония.

## CLINICALLY IMPORTANT BACTERIAL INFECTIONS IN CIRRHOSIS

D. I. Gavrilenko

Gomel State Medical University

Bacterial infections are a frequent and severe complication of cirrhosis that may present on admission or develop during hospitalization in 15–35 % of hospitalized cirrhotic patients. The most frequent infective complications include spontaneous bacterial peritonitis, urinary tract infections, pneumonia and bacteremia. Patients with cirrhosis have of various facilitating mechanisms such as changes in the reticuloendothelial system, decreased opsonic activity of the ascitic fluid, neutrophil leukocyte dysfunction. Up to 25 % of cases of death in cirrhotic patients are related to bacterial infections.

This article aims to provide a brief overview of the epidemiology, pathogenesis, treatment and prophylaxis of bacterial infection in cirrhosis.

**Key words:** bacterial infection, cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis, bacteremia, pneumonia.

Кроме широко известных основных, «больших» осложнений цирроза печени (кровотечение из варикозных вен пищевода, портосистемная энцефалопатия, асцит), у 30–50 % больных выявляются не менее опасные бактериальные осложнения [1]. Они значительно утяжеляют течение цирроза печени (ЦП), ухудшают прогноз при этом заболевании. Среди наиболее частых инфекционных осложнений выделяют:

- спонтанный бактериальный перитонит (20–30 %);
- инфекции мочевыводящих путей (20 %);
- пневмонии (20 %);
- бактериемия (12 %) [2, 3].

Гораздо реже встречаются другие бактериальные осложнения, такие как сепсис, инфекции кожи и мягких тканей, спонтанная эмпиема плевры, инфекционный эндокардит, холангит.

В 25 % случаев инфекционные осложнения являются причиной смерти пациентов с циррозом [2, 3, 4]. Такая ситуация объясняется, с одной стороны, отсутствием четких клинических признаков развития инфекции (частое бессимптомное течение), формальной оценкой факторов риска, и как следствие, несвоевременной диагностикой и профилактикой. С другой стороны, при ЦП развивается иммунодефицит, сходный с таковым при СПИДе [4, 5]. Комплекс иммунных нарушений формирует провоспалительный статус при отсутствии явной инфекции. У пациентов с ЦП нарушена выработка антител, факторов системы комплемента, выявляется дисфункция нейтрофилов, повышается уровень провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- $\alpha$ ). Снижение фагоцитарной активности купферовских клеток и на-

личие портокавального шунтирования нарушает обезвреживание крови портальной системы и приводит к развитию эндотоксемии [2, 3, 6]. Таким образом, иммунный статус пациентов с ЦП оказывается скомпрометированным перед бактериальными событиями.

Независимыми предикторами бактериальных инфекций у больных циррозом выступают гастроинтестинальное кровотечение, тяжелое течение заболевания (класс тяжести С по шкале Child-Pugh) [7]. Кроме того, факторами риска являются эндоскопические манипуляции, нахождение в отделении интенсивной терапии [4].

В исследованиях, проведенных разными авторами в период с 1985 по 1998 гг., продемонстрирован риск развития бактериальных осложнений после гастроинтестинального кровотечения. В группе этих пациентов, не получавших профилактическое лечение антибактериальными препаратами, распространенность бактериальных инфекций составила 44 %, в том числе бактериемия/спонтанный бактериальный перитонит — 25 % [8–14].

### **Спонтанный бактериальный перитонит**

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) — результат инфицирования асцитической жидкости (АЖ) у больных ЦП в отсутствие интраабдоминального или хирургически леченого источника инфекции (вторичный бактериальный перитонит) во время эпизодов транзиторной бактериемии на фоне снижения иммунитета [15]. СБП считается характерным осложнением ЦП.

### **Патогенез**

Основной механизм инфицирования АЖ — транслокация. Транслокационный путь подразумевает миграцию живых микроорганизмов из

просвета кишечника в мезентериальные лимфоузлы, затем в системный кровоток (бактериемия), асцитическую жидкость. Основным очагом инфекции является тонкая кишка. Предиктором транслокации является класс тяжести ЦП: А — у 3 % больных, В — у 8 %, С — у 30 %.

*Факторы, способствующие миграции бактерий через кишечную стенку:*

— отек слизистой оболочки кишечника на фоне портальной гипертензии (транслокация может происходить через нормальную слизистую оболочку кишки);

— дефицит факторов местной защиты;

— снижение моторики тонкой кишки, и как следствие, развитие дисбактериоза [3, 16].

*Факторы, способствующие инфицированию асцитической жидкости:*

— низкий уровень белка в ней (< 10 г/л) — рассматривается как предиктор развития СБП;

— снижение IgA, IgG, компонентов комплемента, опсонизирующей активности асцитической жидкости;

— эпизод желудочно-кишечного кровотечения [17].

#### **Этиология**

СБП — в подавляющем большинстве случаев мономикробное поражение. В 60–70 % случаев возбудителями СБП являются грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), в 10–20 % отмечается грамположительная флора — *Pneumococcus* и *Staphylococcus spp.* Анаэробная флора выявляется у 3–4 % пациентов. В единичных случаях этиологическим фактором СБП являются микобактерия туберкулеза, грибы [2, 3].

#### **Клинические проявления**

СБП выявляется чаще у больных с тяжелым ЦП. У 95 % пациентов, имеющих это инфекционное осложнение, диагностируется класс тяжести С по Child-Pugh [2, 3, 18].

Клинические проявления СБП неспецифичны, маскируются симптомами основного заболевания, а иногда и вовсе отсутствуют (10–30 %) [2, 3, 19]. Среди основных признаков: боли в животе — у 76–82 % пациентов, напряжение передней брюшной стенки — у 50 %, лихорадка — у 69–82 % больных. В некоторых случаях единственными проявлениями СБП могут быть уменьшение эффекта диуретиков, усугубление печеночной энцефалопатии.

Особая ситуация — больные циррозом печени с острым алкогольным гепатитом (ОАГ). ОАГ может быть причиной лихорадки, лейкоцитоза и болей в животе. У больных с тяжелым ОАГ высок риск бактериальных инфекций.

По рекомендации The International Ascites Club, диагноз СБП, установленный на основании только клинических симптомов, не является приемлемым [19].

#### **Диагностика**

Диагноз СБП основывается на исследовании АЖ. Повторные исследования АЖ обязательны при наличии симптомов и (или) лабораторных признаков, указывающих на развитие инфекции.

Показания для выполнения диагностического парацентеза:

— признаки перитонита — боль в животе, напряжение передней брюшной стенки, нарушение кишечного транзита (диарея, кишечная непроходимость);

— системные проявления инфекционного процесса — лихорадка, лейкоцитоз, бактериемия;

— появление и (или) нарастание без видимых причин симптоматики печеночной энцефалопатии, почечной недостаточности;

— состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение;

— артериальная гипотензия.

#### *Исследование асцитической жидкости*

Исследование (АЖ) включает рутинные тесты: подсчет числа клеток с дифференциацией, концентрация альбумина + сывороточный альбумин, а также дополнительные исследования: амилаза, рН, глюкоза, лактатдегидрогеназа, триглицериды, карциноэмбриональный антиген. Сывороточно-асцитический градиент альбумина (САГА) определяют по формуле: САГА = сывороточный альбумин – альбумин асцитической жидкости (определение альбумина сыворотки проводится в день исследования АЖ). Если сывороточный градиент более или равен 10 г/л — подтверждается наличие портальной гипертензии. Если сывороточно-асцитический градиент менее 10 г/л — портальной гипертензии нет (достоверность около 97 %) [20].

Культуральное исследование АЖ является высокоспецифичным, но, учитывая низкую чувствительность (20–45 % и лишь при использовании специальных флаконов — 93 %), не позволяет при отрицательном результате посева исключить бактериальное поражение брюшины [19, 21]. Посев АЖ для выявления микробиологической культуры выполняется на кровяные среды у постели пациента. Обычно для этого используется не менее 10 мл АЖ [3, 19].

Диагноз СБП в зависимости от степени доказательности может быть определенным или предположительным (таблица 1). Следует заметить, что лечение не должно откладываться у пациентов с предположительным диагнозом в ожидании результатов положительных культур АЖ [3, 19, 20, 21].

#### **Альтернативные методы диагностики**

Следует отметить, что традиционный метод подсчета лейкоцитов (в счетной камере с использованием микроскопа) в АЖ, по мнению врачей-лаборантов, трудоемок и в некоторой степени субъективен. Поэтому наряду с

традиционным методом для подсчета лейкоцитов в АЖ предложено использовать автоматический гематологический анализатор. Тем более, что существуют клинические исследования, проведенные Angeloni et al., Cereto et al., доказывающие, что использование автоматического

анализатора является надежным и быстрым методом [15, 18, 22, 23]. Являясь основным критерием диагностики СБП, метод подсчета количества нейтрофилов в АЖ не дает возможности для индивидуального подбора антибиотикотерапии, но ускоряет ее эмпирическое назначение.

Таблица 1 — Диагностические критерии спонтанного бактериального перитонита

Степень доказательности диагноза	Критерии
Определенный	Положительные культуры асцитической жидкости ( <i>E. coli</i> , <i>K. pneumonia</i> , <i>S. pneumonia</i> и др.) Повышение абсолютного содержания нейтрофилов в АЖ (> 250 клеток/мм <sup>3</sup> ) Отсутствие очевидного интраабдоминального или хирургически леченого источника инфекции Культуры АЖ могут быть положительными до нейтрофильного ответа
Предположительный	Отрицательные культуры асцитической жидкости Содержание > 250 нейтрофилов/мм <sup>3</sup> в асцитической жидкости Лихорадка, озноб Боли в животе, напряжение передней брюшной стенки, уменьшение перистальтических звуков

Кроме того, существуют другие методы диагностики СБП. Так, М. Д. Ардатская и соавт. [24], предложили способ определения инфицированного выпота брюшной полости на основании определения в АЖ количественного и качественного состава короткоцепочечных жирных кислот (уксусной, пропионовой, изомаляной и др.), которые являются метаболитами анаэробной и аэробной микрофлоры. Для отдельных микроорганизмов характерен свой качественный и количественный состав жирных кислот. Метод позволяет определить инфицированность АЖ и верифицировать микробный состав. Чувствительность метода составляет  $94 \pm 2\%$ , специфичность —  $92 \pm 2\%$ . Среди достоинств метода называется быстрота получения результатов (35 мин), низкая стоимость исследования.

В литературных источниках описан также способ определения инфекционного процесса в стерильных биологических средах методом газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией. Определение возбудителя инфекционного процесса производится без предварительного посева биологического материала, по наличию маркеров, специфичных для данного рода, вида, группы микроорганизмов. Для идентификации микст-инфекции используется банк химического состава микроорганизмов, который может дополняться введением сведений о вновь обнаруженных возбудителях [25].

Один из альтернативных методов для быстрой «прикроватной» диагностики СБП — использование тест-полосок для определения количества лейкоцитов в АЖ. Метод основан на определении активности эстеразы лейкоцитов, позволяет быст-

ро и относительно просто обнаруживать лейкоциты в АЖ «у кровати пациента», Положительные результаты теста ускоряют эмпирическое назначение антибиотиков. Особенно актуальным метод представляется в условиях недоступности других методов исследования АЖ [26, 27].

#### Лечение

*Основным направлением в лечении СБП является антибактериальная терапия*

Показаниями к началу лечения антибиотиками является определенный или предположительный диагноз СБП. Лечение не должно откладываться у пациентов с предположительным диагнозом в ожидании результатов положительных культур АЖ. Антибактериальная терапия назначается даже в случае, когда количество нейтрофилов в АЖ < 250 кл/мм<sup>3</sup>, но при этом получены положительные результаты культур АЖ у пациентов, имеющих признаки инфекции (таблица 2).

*Адьювантная терапия СБП включает:*

— внутривенную регидратацию кристаллоидами или коллоидами (альбумин предпочтительнее). Следует помнить, что хлорид натрия может усилить асцит;

— нутритивную поддержку (увеличение содержания белка до 1,5 г/кг/сут, назначение аминокислот, в том числе разветвленных) [21].

Контроль эффективности лечения СБП осуществляют путем повторных исследований АЖ. При этом возможны следующие варианты результатов контрольных исследований АЖ, определяющих дальнейшую тактику ведения больного и решения:

1) число нейтрофильных лейкоцитов ниже и культуры отрицательны — следует продолжить лечение тем же антибиотиком;

2) число нейтрофильных лейкоцитов выше, а культуры выявили новый микроорганизм — следует сменить антибиотик;

3) культуры выявили тот же микроорганизм — следует предположить вторичный бактериальный перитонит [2, 20].

Таблица 2 — Эмпирическая антибактериальная терапия СБП

Параметры	Характеристики
Антибиотики широкого спектра действия, не обладающие нефротоксичным эффектом (согласно различным руководствам)	Цефалоспорины 3-го поколения, например, цефотаксим — (в/в 2 г каждые 8 часов, курс 5 дней (эффективен как и 10-дневный курс) [20, 28]
	Цефалоспорины 3-го поколения, например, цефотаксим — 4 г/сут. в 2–4 приема, цефтриаксон — 1,0 г/сут. в/в, минимум 5 дней, желательнее 8 дней (медиана времени снижения нейтрофилов до уровня < 250 клеток / 1мм <sup>3</sup> = 8 дней) [2, 3]
	Клинические протоколы Министерства здравоохранения Республики Беларусь: цефотаксим — 2,0 г 2 раза в сут. внутривенно 5 дней [21]
Альтернатива	Амоксициллин/клавуланат (или амоксициллин/сульбактам) — в/в, далее внутрь [2, 3]
Альтернатива	Фторхинолоны (офлоксацин, цiproфлоксацин, левофлоксацин) при отсутствии нарушения функции почек, энцефалопатии, гастроинтестинального кровотечения, кишечной непроходимости или шока и низкой распространенности резистентности к фторхинолонам [2, 3, 20]
У пациентов с очевидной положительной динамикой возможен переход от в/в введения антибиотиков к приему внутрь (обычно после 2 дней в/в лечения) [3, 20]	

### Прогноз

Госпитальная летальность, ассоциирующаяся со СБП, составляет 30–50 %. Показатель 1-летней выживаемости больных, перенесших эпизод СБП — 20–70 %. Развивающиеся гемодинамические нарушения значительно повышают риск развития гепаторенального синдрома [2, 3, 7].

### Профилактика

Первичная и вторичная (после эпизода СБП) профилактика достигается селективной деконтаминацией грамотрицательной микрофлоры кишечника. С этой целью на длительное время назначаются плохо абсорбируемые антибактериальные препараты — норфлоксацин 400 мг/сут или ко-тримаксозол 1 доза 5 дней в неделю. Антибиотики назначаются в группах с высоким риском СБП: госпитализированным с гастроинтестинальным кровотечением, пациентам, перенесшим эпизод СБП. Риск рецидива СБП, вызванного грамотрицательными микроорганизмами, снижается с 60 до 3 % при оральном использовании норфлоксацина [2, 3].

### Альтернативная (неантибактериальная профилактика)

В настоящее время разработаны неантибактериальные методы профилактики СБП. К ним относятся:

— назначение прокинетики, которые ускоряют кишечный транзит, при этом уменьшается избыточный рост и транслокация бактерий (установлено в экспериментальных исследованиях);

— использование пробиотиков. Однако метод коррекции кишечной микрофлоры с использованием пробиотиков (*Lactobacillus*) показал недостоверные положительные результаты [2, 7].

### Бактериемия

Бактериемия — клинический эпизод с одной или более положительной культурой крови, в случае исключения вероятности ее контаминации [3, 16].

В норме кровь стерильна. Транзиторная бактериемия может быть результатом различных хирургических манипуляций, но она всегда купируется спонтанно при отсутствии у больного иммунодефицита.

Различают внебольничную и внутрибольничную (нозокомиальную) варианты бактериемии.

Внебольничная бактериемия — эпизод СБП, диагностированный в течение 72 часов с момента поступления в стационар, при условии наличия признаков бактериемии в момент госпитализации.

Нозокомиальная бактериемия — эпизод СБП, диагностированный в течение 72 часов с момента поступления в стационар, при отсутствии признаков в момент госпитализации [3, 16].

### Этиология

Внебольничная бактериемия — 70 % культуропозитивных случаев СБП имеют этиологическим фактором *E. coli* и *Klebsiella*.

В развитии нозокомиальной бактериемии основную роль играет грамположительная микрофлора — 70 % культуропозитивных случаев СБП, причем в 25 % — метициллин-резистентный *S. aureus* [3, 16].

### Диагностика

Большинство микробиологических лабораторий при условии их достаточного финансирования предпочитает использовать для выделения гемокультур готовые коммерческие флаконы. Это связано с тем, что среды лабора-

торного приготовления, как правило, являются недостаточно питательными, а газовый состав флакона не обеспечивает оптимального культивирования микроорганизмов, находящихся в образце крови. Поэтому и частота выделения микроорганизмов из крови при использовании флаконов лабораторного приготовления существенно ниже, чем при использовании готовых коммерческих флаконов.

Флаконы, изготавливаемые промышленным путем (коммерческие), можно разделить на 2 группы:

— для ручного культивирования (manual blood culture bottles);

— для автоматического культивирования (blood culture bottles for automated blood culture systems).

Последние отличаются наличием встроенного в днище флакона колориметрического (BacT/Alert) или флюоресцентного (Bactec 9000) сенсора и присутствием в жидкой основе различных адсорбирующих добавок для удаления из нее потенциально токсических органических компонентов, в том числе антибиотиков. Современные автоматические методы исследования гемокультуры позволяют зафиксировать рост микроорганизмов уже в течение первых 24 ч инкубации (сенсор), что позволяет еще через 24–48 ч получить точную идентификацию возбудителя и его антибиотикограмму.

#### **Клиническое значение бактериемии**

Бактериемия — тяжелое осложнение ЦП и фактор, уменьшающий выживаемость больных ЦП [3, 16].

#### **Синдром системного воспалительного ответа и сепсис**

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО/SIRS) — это результат суммарных эффектов распространяющихся провоспалительных медиаторов, которые формируют системную воспалительную реакцию [3]. Выделяют три стадии течения ССВО:

— локальная продукция цитокинов в ответ на инфекцию;

— выброс малого количества цитокинов в системный кровоток;

— генерализация воспалительной реакции.

В ситуации, когда регулирующие системы не способны поддерживать гомеостаз, повреждающие эффекты цитокинов и других медиаторов приводят к полиорганной дисфункции [7].

У пациентов с ЦП существуют особенности ССВО. В исследованиях установлено, что при циррозе в сыворотке крови более низкий уровень белка С, который будучи активированным обладает противовоспалительным и противоапоптотическим действием [29, 30]. Повышен уровень липополисахаридов (дери- ват грамотрицательных бактериальных токсинов), которые стимулируют продукцию про-

воспалительных цитокинов [3]. Также более выражены циркуляторные гемодинамические нарушения вследствие повышенной продукции оксида азота (NO). Кроме того, повышенная продукция S-нитрозотиола (одна из циркулирующих форм NO) приводит к подавлению агрегации тромбоцитов и недостаточности первичного гемостаза, что еще более повышает риск варикозного кровотечения у больных ЦП [14, 31].

Констатировать ССВО можно при наличии двух и более из перечисленных признаков:

— температура тела  $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  или  $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;

— тахикардия  $> 90$  уд./мин;

— частота дыхательных движений  $> 20$ /мин;

— количество лейкоцитов  $> 12 \times 10^9$ /л или  $< 4 \times 10^9$ /л (или наличие  $> 10\%$  молодых форм) [7].

Сепсис относится к синдрому системного воспалительного ответа, при котором подтверждена бактериальная инфекция, например, получены положительные культуры крови [7].

Пациенты с циррозом имеют относительно больший риск смерти от сепсиса, чем пациенты без цирроза [32].

#### **Пневмония**

Пневмония наблюдается у  $\sim 20\%$  больных ЦП, наиболее часто при алкогольной этиологии заболевания. В качестве этиологического фактора преобладает грамотрицательная флора — *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, а также пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*). В развитии госпитальной пневмонии чаще виновны грамотрицательные палочки и *Staphylococci*. Интубация трахеи, длительное применение зонда Блэкмора по поводу варикозного кровотечения являются предрасполагающими факторами для развития пневмонии у таких пациентов [33].

#### **Клиника**

Клиническая картина в большинстве случаев стертая: субфебрильная лихорадка, умеренный лейкоцитоз (или повышение числа лейкоцитов на фоне предшествующей лейкопении), малопродуктивный кашель. Возможна манифестация заболевания только усилением общих симптомов интоксикации или печеночной энцефалопатии.

#### **Диагностика**

Для диагностики пневмонии при ЦП используются традиционные физикальные и рентгенологические методы исследования. Особые затруднения вызывает диагностика пневмонии при наличии гидроторакса. На фоне печеночного гидроторакса в 13–15 % может развиваться еще одно инфекционное осложнение — спонтанная бактериальная эмпиема плевры [34, 35].

#### **Лечение**

В связи с тем, что длительность бактериологического исследования мокроты составляет 4–5 суток, практикуется эмпирическая антибиотикотерапия, которая должна включать препараты широкого спектра действия — цефотаксим,

цефтриаксон, амоксициллин/клавуланат, имипенем. После получения результатов посева мокроты возможно применение других антибактериальных препаратов по общепринятым схемам с учетом их потенциальной гепатотоксичности [33].

### Мочевая инфекция

Мочевая инфекция наблюдается ~ у 20 % больных ЦП. Обычно она протекает в виде бессимптомной бактериурии. В большинстве случаев из мочи высеивается *E. coli*. Мочевая инфекция не приводит к летальному исходу, но является причиной бактериемии [33].

### Диагностика

О наличии явного воспалительного процесса мочевого тракта у всех пациентов, включая женщин без симптомов заболевания, свидетельствует лейкоцитурия (более 15 клеток в поле зрения) и обнаружение более  $10^5$  бактерий в 1 мл мочи.

### Лечение

Препаратами выбора для лечения мочевой инфекции являются фторхинолоны (норфлоксацин, ципрофлоксацин) при условии низкой распространенности хинолонустойчивых штаммов *E. coli*, а также амоксициллин/клавуланат [33].

### Заключение

Проблема диагностики бактериальных инфекций при ЦП остается актуальной в современной медицине. Традиционно используемые методы диагностики трудоемки, в некоторых случаях субъективны. Поэтому необходимо сосредоточить внимание на разработке и внедрении более точных и быстрых методов диагностики инфекционных осложнений при циррозе печени. На выходе это приведет к улучшению прогноза при бактериальных инфекциях при циррозе и существенному снижению затрат на лечение таких больных.

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Effect of cispamide on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis / A. Pardo [et al.] // *Hepatology*. — 2000. — Vol. 31. — P. 858–863.
2. *Garsia-Tsao, G.* Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis / *G. Garsia-Tsao* // *J. Hepatol.* — 2005. — Vol. 42. — P. 85–92.
3. Sepsis in cirrhosis: Report on the 7th meeting of the international ascites club / F. Wong [et al.]. On behalf of the International Ascites Club // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 718–725.
4. *Bram, O. S.* Infectious complications of cirrhosis / *O. S. Bram* // *Current Gastroenterology Reports*. — 2001. — Vol. 3. — P. 285–292.
5. *Christou, L.* Bacterial infection-related morbidity and mortality in cirrhosis / *L. Christou, G. Pappas, M. E. Falagas* // *The American Journal of Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 102. — P. 1510–1517.
6. In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease / *C. Fiuza* [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2000. — Vol. 182. — P. 526–533.
7. *Tandon, P.* Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis / *P. Tandon, G. Garsia-Tsao* // *Seminars in liver disease*. — 2008. — Vol. 28, № 1. — P. 36–42.
8. Oral, nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage / *A. Rimola* [et al.] // *Hepatology*. — 1985. — Vol. 5. — P. 463–467.
9. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage / *G. Soriano* [et al.] // *Gastroenterology*. — 1992. — Vol. 103. — P. 1267–1272.
10. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage / *M. Blaise* [et al.] // *Hepatology*. — 1994. — Vol. 20. — P. 34–38.
11. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study / *B. Bernard* [et al.] // *Gastroenterology*. — 1995. — Vol. 108. — P. 1828–1834.
12. Systemic antibiotic prophylaxis after gastrointestinal hemorrhage in cirrhotic patients with a high risk of infection / *A. Pauwels* [et al.] // *Hepatology*. — 1996. — Vol. 24. — P. 802–806.
13. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding / *W. J. Hsieh* [et al.] // *Am J Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 93. — P. 962–966.
14. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage / *J. Gouliis* [et al.] // *Hepatology*. — 1998. — Vol. 27. — P. 1207–1212.
15. Accuracy of the automated cell counters for management of spontaneous bacterial peritonitis / *O. Riggio* [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — P. 5689–5694.
16. Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease / *J. Al-melda* [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12. — P. 1493–1502.
17. Risk of first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels / *C. Guarner* [et al.] // *Gastroenterology*. — 1999. — Vol. 117. — P. 414–419.
18. *Koulaouzidis, A.* Spontaneous bacterial peritonitis / *A. Koulaouzidis, S. Bhat, A. A. Saeed* // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1042–1049.
19. *Rimola, A.* Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document / *A. Rimola* [et al.] // *International Ascites Club*. // *J. Hepatol.* — 2000. — Vol. 32. — P. 142–153.
20. WGO-OMGE Practice Guideline: Condition: Management of ascites complicating cirrhosis in adults // (c)http://www.omge.org.
21. *Силивончик, Н. Н.* Лихорадка, лейкоцитоз и бактериальные инфекции при циррозе печени / *Н. Н. Силивончик* // *Здравоохранение*. — 2009. — № 2. — С. 49–52.
22. Validation of automated blood cell counter for the determination of polymorphonuclear cell count in the ascitic fluid of cirrhotic patients with or without spontaneous bacterial peritonitis / *S. Angeloni* [et al.] // *Am J Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 1844–1848.
23. *Cereto, F.* Validation of automated blood cell counters for the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis / *F. Cereto, J. Genesca, R. Segura* // *Am J Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1400.
24. Патент РФ 2002122771/15. Способ определения инфицированного выпота брюшной полости и способ лечения заболеваний, сопровождающихся выпотом в брюшную полость / *М. Д. Ардатская, О. Н. Минушкин, Н. С. Иконников* // Приоритет от 26.08.2002 г.
25. Патент РФ №97117426/14 (018498). Способ выявления возбудителя инфекционного процесса в стерильных биологических средах макроорганизма / *Г. А. Осипов, Н. В. Белобородова* // Приоритет от 21.10.97 г.
26. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients by use of two reagent strips / *Thévenot, T.* [et al.] // *Eur. J Gastroenterol Hepatol.* — 2004. — Vol. 6 (16). — P. 579–583.
27. *Nobre, S. R.* Value of reagent strips in the rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis / *S. R. Nobre, J. E. Cabral, C. Sofia* // *Hepatogastroenterology*. — 2008. — Vol. 55(84). — P. 1020–1023.
28. *Runyon, B. A.* AASLD Practice Guidelines: Management of adult patients with ascites due to cirrhosis / *B. A. Runyon* // *Hepatology*. — 2004. — Vol. 39. — P. 1–16.
29. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis / *G. R. Bernard* [et al.] // *N Engl J Med*. — 2001. — Vol. 344. — P. 699–709.
30. Activation of endothelial cell protease activated receptor 1 by the protein C pathway / *M. Riewald* [et al.] // *Science*. — 2002. — Vol. 296. — P. 1880–1882.
31. 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. — Vol. 46. — P. 2752–2757.
32. *Foreman, M. G.* Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the national hospital discharge survey / *M. G. Foreman, D. M. Mannino, M. Moss* // *Chest*. — 2003. — Vol. 124. — P. 1016–1020.
33. *Yang, Y. Y.* Bacterial infections in patients with cirrhosis / *Y. Y. Yang, H. C. Lin* // *J. Chin. Med. Assoc.* — 2005. — Vol. 68(10). — P. 447–451.
34. Use of Reagent Strips for the Rapid Diagnosis of Spontaneous Bacterial Empyema / *J. Castellote* [et al.] // *Journal of Clinical Gastroenterology*. — 2005. — Vol. 39(4). — P. 278–281.
35. *Chen, T. A.* Risk factors for spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients with hydrothorax / *T. A. Chen, G. H. Lo, K. H. Lai* // *J Chin Med Assoc.* — 2003. — Vol. 66. — P. 579–586.