

## БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Е.Г. Малаева

Гомельский государственный медицинский университет

Бактериальные инфекции оказывают значительное влияние на смертность пациентов с циррозом печени (ЦП), особенно госпитализированных в стационар. Больные циррозом печени предрасположены к развитию инфекции в результате снижения иммунного ответа в сочетании с бактериальной транслокацией, в основе которой лежат снижение местной иммунной защиты кишечника и синдром избыточного бактериального роста. Появление признаков инфекции у пациентов с циррозом может приводить к развитию синдрома системного воспалительного ответа/сепсиса, который способствует развитию гипотензии (тяжелый сепсис), почечной дисфункции, энцефалопатии и коагулопатии, т. е. полиорганной недостаточности. Усугубление гемодинамических расстройств у пациентов с циррозом печени может привести к развитию септического шока и смерти. Несмотря на то, что наиболее распространенной инфекцией у этих больных является спонтанный бактериальный перитонит, другие источники инфекции могут также привести к сепсису и полиорганной недостаточности. Профилактика, ранняя диагностика и своевременное лечение бактериальных инфекций и их осложнений являются существенными фактора-

ми, улучшающими выживаемость пациентов с циррозом печени.

**Распространенность бактериальных инфекций.** Бактериальные инфекции встречаются у 32–34 % [11, 16] госпитализированных пациентов с циррозом печени и около 45 % с гастроинтестинальным кровотечением [37]. Частота инфекций у пациентов с циррозом значительно превышает этот показатель в общей популяции госпитализированных больных (5–7 %). Наиболее распространенными бактериальными инфекциями у больных ЦП являются спонтанный бактериальный перитонит (СБП) (25 %), инфекции мочевых путей (20 %), пневмония (15 %) и бактериемия (12 %) [16].

При ЦП тонкокишечные грамотрицательные бактерии (главным образом *Escherichia coli*) в большинстве случаев являются этиологическим фактором СБП [16, 20] и инфекций мочевых путей [16], в то время как грамположительные бактерии – возбудителем пневмонии (*Streptococcus*) и инструментально-обусловленной инфекции (*Staphylococcus*) [16]. В последнее время возросла частота инфекций, вызванных грамположительными бактериями в связи с увеличением количества инвазивных процедур и проведением профилактики норфлоксацином [16].

**Факторы, предрасполагающие к развитию бактериальных инфекций. Иммунная дисфункция.** Повышенная частота бактериальных инфекций у пациентов с ЦП связана главным образом со снижением иммунного статуса.

Иммунная дисфункция у больных циррозом обусловлена многими механизмами, одним из которых является уменьшение бактерицидной активности фагоцитарных клеток. Кроме того, у пациентов с ЦП, особенно с асцитом и печеночной недостаточностью, выявлено снижение уровня комплемента, который имеет важное значение в фагоцитозе [37]. Также цирроз сопровождается снижением активности ретикулоэндотелиальной системы (РЭС) – основной защитной системы организма против бактериемии и других инфекций, приобретенных гематогенным путем. Главным компонентом РЭС, обеспечивающим ее активность, являются Купферовские клетки печени (тканевые макрофаги). При ЦП активность РЭС снижена в результате нарушения фагоцитарной активности Купферовских клеток. Доказано, что частота спонтанной бактериемии и СБП значительно выше у пациентов со сниженной активностью РЭС по сравнению с нормальной [37]. У больных ЦП с желудочно-кишечным кровотечением риск инфекций возрастает в связи с прогрессирующим снижением активности РЭС [37]. Кроме того, у пациентов с циррозом кровь

не взаимодействует с компонентами РЭС вследствие портосистемного шунтирования. Портосистемное шунтирование препятствует не только удалению бактерий из портального и системного кровотока, но и других бактериальных продуктов, таких как эндотоксины и цитокины.

**Бактериальная транслокация.** Бактериальная транслокация (БТ) представляет собой миграцию бактерий или бактериальных продуктов (липолисахариды, эндотоксины) из просвета кишечника в мезентериальные лимфатические узлы и другие внекишечные области. Хотя миграция бактерий-комменсалов в мезентериальные лимфатические узлы является нормальным процессом, который заканчивается бактериальной деструкцией, БТ может стать клинически значимой в связи с недостаточностью местных/системных иммунных защитных механизмов, имеющих место у больных ЦП [37]. БТ в мезентериальные лимфатические узлы встречается приблизительно у 50 % цирротических крыс с асцитом (но не встречается у цирротических животных без асцита) [37]. Таким образом, БТ, с одной стороны, приводит к вазодилатации и гипердинамической циркуляции у больных ЦП без признаков инфекции, с другой – способствует развитию спонтанных инфекций у пациентов с циррозом (рис. 1).

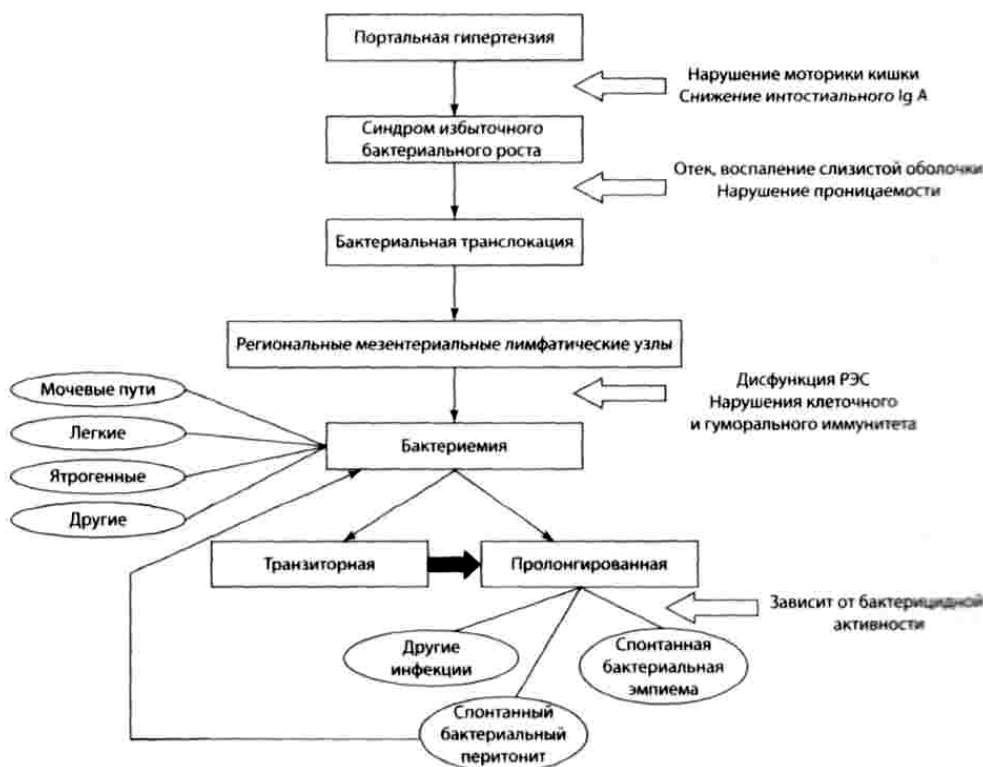


Рис. 1. Патогенез и последствия бактериальной транслокации при циррозе печени



Гипердинамическая циркуляция при циррозе характеризуется висцеральной и системной вазодилатацией, увеличением сердечного выброса, снижением среднего артериального давления, что приводит к развитию варикозных вен, асцита и гепаторенального синдрома. БТ бактерий и бактериальных продуктов приводит к активации моноцитов и лимфоцитов и увеличению в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), с последующей активацией оксида азота (NO) в висцеральном и системном кровотоке, следствием чего является вазодилатация. Кишечное происхождение воспалительного каскада и прямое влияние на висцеральное кровообращение подтверждается наличием более высокого уровня NO и эндотоксинов в портальной вене по сравнению с системной веной у пациентов с ЦП [37].

Связь между БТ и гипердинамической циркуляцией подтверждается наличием более значимых гемодинамических нарушений (снижение среднего артериального давления, уменьшение ответа на вазоконстрикторы) у цирротических крыс с асцитом и БТ по сравнению с животными аналогичной группы без БТ [37]. Это может быть связано с тем, что БТ ассоциирована с местной и системной эндотоксемией и повышенным уровнем NO, что приводит к прогрессированию вазодилатации. Эта взаимосвязь подтверждается исследованиями, результатами которых является улучшение гипердинамической циркуляции у пациентов с ЦП, получавших в целях селективной интестинальной деконтаминации плохо абсорбируемые антибиотики [2, 37].

Частота БТ в мезентериальные лимфатические узлы у животных с инфицированной асцитической жидкостью составляет до 80 % [37]. Доказана роль БТ в развитии СБП – спектр микроорганизмов в мезентериальных лимфатических узлах идентичен таковому в асцитической жидкости [37]. Кроме того, установлено, что бактерии, которые более склонны к транслокации, чаще являются этиологическим фактором инфекционных осложнений у пациентов с ЦП, например грамотрицательные *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*), *Enterococci* и *Streptococci* [37, 39], в то время как анаэробные бактерии редко участвуют в транслокации и являются источником < 1 % бактериальных инфекций при циррозе.

*Суррогатные маркеры бактериальной транслокации у людей.* Исследования у людей показывают, что БТ в мезентериальные лимфоузлы встречается при ЦП, особенно у пациентов с более тяжелым течением заболевания [14]. Однако эти исследования были выполнены у пациентов при проведении лапаротомии, и присущие методологические трудности, возможно, привели к несоответствию данных между животными и людьми [37]. Недавно были предложены суррогатные маркеры БТ. Один из них – сывороточный белок-связывающий липополисахарид (LBP), белок с относительно длинным периодом полураспада, который

синтезируется печенью в ответ на бактериемию или эндотоксинемию. У пациентов со значительно повышенным уровнем LBP наблюдаются снижение уровня среднего артериального давления, общего периферического сосудистого сопротивления и значительная компенсаторная активация гормонов (ренин, альдостерон), провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , интерлейкин (ИЛ)-6) и уровня NO [2]. Проспективное исследование пациентов с ЦП и асцитом без инфекционного осложнения выявило, что больные с повышенным уровнем LBP (>9,6 мг/мл) в 4 раза чаще имеют вероятность развития бактериальной инфекции, чем пациенты с нормальным уровнем LBP (32 против 8 % через 46 недель) [3].

Определение бактериальной ДНК (bDNA) в биологических жидкостях является другим потенциальным маркером БТ. При экспериментальном циррозе обнаружение bDNA в сыворотке, асцитической или плевральной жидкости при одновременном выявлении bDNA в мезентериальных лимфоузлах связано с увеличением уровня сывороточного ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6 и NO даже при отсутствии положительной бактериологической культуры мезентериальных лимфоузлов [37]. У людей bDNA в асцитической жидкости и сыворотке крови присутствует приблизительно у одной трети пациентов с циррозом и асцитом [36]. Это связано с активацией перитонеальных макрофагов в ответ на повышение синтеза цитокинов и NO [37] и активацией комплемента, наблюдаемой у пациентов со СБП [18]. Установлено, что пациенты с циррозом и асцитом и положительной bDNA имеют более значимые гемодинамические нарушения, чем без bDNA [10].

*Механизмы бактериальной транслокации.* Несколько факторов способствуют развитию БТ, включая синдром избыточного бактериального роста (СИБР), увеличение кишечной проницаемости и иммунную дисфункцию.

*Синдром избыточного бактериального роста* является важным фактором, способствующим развитию БТ [19]. СИБР, установленный на основании водородного дыхательного теста, чаще встречается у пациентов с ЦП, особенно класса тяжести В/С или эпизодом СБП, по сравнению с контрольной группой [37]. Замедление кишечного транзита – главный фактор, вовлеченный в патогенез СИБР, больше распространен у больных циррозом по сравнению с контрольными группами. Установлено его улучшение после проведения трансплантации печени [37].

Некоординированная подвижность тонкой кишки (отсутствие циклической активности, патологическая группировка сокращений) больше распространена у пациентов ЦП класса тяжести В/С по сравнению с классом А [37]. Сниженная подвижность кишки обусловлена как избыточной адренергической и NO стимуляцией, так и структурным нарушением кишечной стенки в результате оксидативного повреждения и портальной гипертензии [33]. В одном исследовании установлено, что СИБР является независимым факто-

(нуклеотидсвязывающего домена олигомеризации 2), ассоциированных с нарушенным распознаванием мурамилдипептида – продукта жизнедеятельности бактерий, имеют повышенный риск развития СБП и более низкую выживаемость [5]. Исследования генетической предрасположенности к другим бактериальным инфекциям при циррозе не проводились.

**Другие факторы.** Гастроинтестинальное кровотечение и тяжесть поражения печени являются независимыми предикторами развития бактериальных инфекций у больных циррозом.

По данным нескольких исследований, средняя частота инфекции у больных циррозом, поступивших в стационар с гастроинтестинальным кровотечением и не получавшим профилактическое лечение антибиотиками, составляет 44 %. Установлено, что пациенты с циррозом класса тяжести С имеют более высокий риск развития инфекционных осложнений [13]. Согласно исследованиям, частота инфекции в группе пациентов с циррозом, среди которых 80 % – класса тяжести С, составила 67 %, в то время как в группе пациентов, среди которых 22 % класса тяжести С, инфекция развилась значительно реже – в 37 % случаев [37]. Из других факторов риска, в частности СБП, можно выделить низкий уровень белка асцитической жидкости ( $< 15 \text{ г/л}$ ) [4, 15].

**Спонтанные инфекции при циррозе.** Так называемые спонтанные инфекции – наиболее распространенные инфекции при циррозе, характерные преимущественно для этого заболевания, имеющие

сходные патогенетические механизмы и подходы к лечению. К ним относятся: спонтанный бактериальный перитонит (СБП), спонтанная бактериальная эмпиема (СБЭ), спонтанная бактериемия. Они называются спонтанными, так как отсутствует явный источник инфекции, который мог бы объяснить их распространение в асцитическую, плевральную жидкость, кровь.

**Спонтанный бактериальный перитонит.** СБП – инфекционный асцит в отсутствие интраабдоминального или хирургически леченного источника инфекции (вторичный бактериальный перитонит) – является результатом инфицирования асцитической жидкости во время эпизодов транзиторной бактериемии на фоне снижения иммунитета [40].

**Диагностика.** Клиническая картина СБП может проявляться как отсутствием характерных симптомов – абдоминальной боли, лихорадки, гастроинтестинальных расстройств, так и признаками органной дисфункции – почечной недостаточностью, энцефалопатией, нестабильной гемодинамикой [32]. В связи с высокой частотой бессимптомных СБП (около 50 %) у госпитализированных пациентов и неблагоприятными последствиями в случае пропущенной инфекции рекомендуется проведение диагностического парацентеза всем пациентам с классическими или сомнительными симптомами СБП, с необъясненной почечной дисфункцией или энцефалопатией и всем госпитализированным пациентам с циррозом печени и асцитом [15, 37]. Диагностическая и лечебная тактика у пациента с подозрением на СБП представлена на рис. 2.

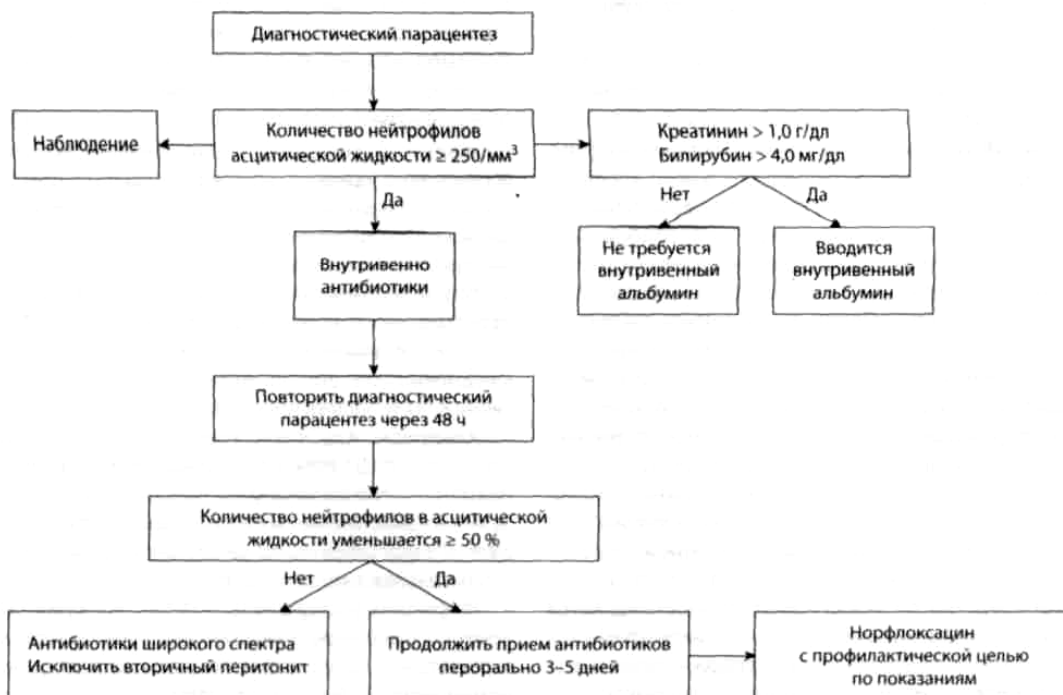


Рис. 2. Алгоритм ведения пациента с подозрением на спонтанный бактериальный перитонит

Диагностические критерии СБП (определенный диагноз) [40]:

положительный результат микробиологического анализа асцитической жидкости (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pneumococcus*) может быть получен до появления нейтрофильного ответа;

повышение абсолютного содержания нейтрофилов в асцитической жидкости ( $\geq 250/\text{мм}^3$ );

отсутствие очевидного интраабдоминального или хирургически леченного источника инфекции.

**Диагностические критерии СБП (предположительный диагноз):**

отрицательные результаты микробиологического анализа асцитической жидкости;

повышение абсолютного содержания нейтрофилов в асцитической жидкости ( $\geq 250/\text{мм}^3$ );

лихорадка, озноб, боли в животе, напряжение передней брюшной стенки, уменьшение перистальтических звуков.

В настоящее время введено понятие бактериального асцита (бактерасцит), которое характеризуется содержанием нейтрофилов в асцитической жидкости  $\leq 250/\text{мм}^3$  при положительном результате микробиологического анализа асцитической жидкости. Наличие бактерасцита у пациента ЦП с признаками системного воспаления или инфекции является показанием к назначению антибиотикотерапии [15].

При подозрении на СБП у пациента с ЦП должно быть одновременно выполнено бактериологическое исследование асцитической жидкости и крови, так как в 50 % СБП ассоциируется с бактериемией [15, 37], а идентификация микроорганизма способствует проведению адекватного лечения.

Дифференциальная диагностика первичного и вторичного бактериального перитонита является обязательной, так как последний всегда требует проведения хирургического лечения. Наличие вторичного перитонита должно предполагаться в случае выявления полимикробной культуры асцитической жидкости, выделения анаэробов или грибов или неадекватного ответа (динамики клинических, лабораторных показателей) на проведение стандартной антибиотикотерапии. Определение глюкозы и лактатдегидрогеназы в асцитической жидкости не является информативным для диагностики вторичного бактериального перитонита [15]. Пациентам с подозрением на вторичный бактериальный перитонит должна проводиться компьютерная томография [15].

**Лечение.** Когда СБП был описан впервые, летальность от него достигала 90 %, однако в настоящее время в случае ранней диагностики и адекватной антибиотикотерапии летальность составляет 15–20 % [15, 37]. В связи с тем, что почечная недостаточность является наиболее важным предиктором неблагоприятного исхода у больных циррозом со СБП, следует избегать назначения парацетазолов с удалением большого объема асцитической жидкости, диуретической терапии и нефротоксичных препаратов во время острой инфекции.

Показаниями к началу лечения являются определенный или предположительный диагноз СБП. Лечение не должно откладываться в случае предположительного диагноза в ожидании положительных результатов анализа асцитической жидкости [15]. Основной метод лечения – эмпирическая антибактериальная терапия на фоне общих мероприятий (адьювантное лечение), профилактики и/или лечения осложнений (особенно портосистемной энцефалопатии, гепаторенального синдрома, гастроинтестинального кровотечения). Адьювантная терапия включает внутривенную регидратацию, введение альбумина, нутритивную поддержку.

**Антибиотики.** Для лечения СБП препаратами выбора являются цефалоспорины третьего поколения (цефотаксим, цефтриаксон). Цефотаксим рекомендуется в дозе 2 г внутривенно каждые 12 ч [15, 37], цефтриаксон – 1 г внутривенно каждые 12–24 ч.

В настоящее время в литературе имеются данные об использовании других антибиотиков для лечения СБП. По данным исследования, эффективность лечения СБП амоксициллин/клавуланатом не отличалась от внутривенного введения цефотаксима [31]. Изучается назначение пероральных высокобиодоступных фторхинолонов, таких как офлоксацин, для лечения пациентов с «неосложненным» СБП, а именно при отсутствии всех нижеперечисленных симптомов: септический шок, энцефалопатия II–IV ст., кишечная непроходимость, гастроинтестинальное кровотечение, уровень креатинина  $> 3$  г/дл [31]. Однако их использование ограничено у пациентов, получавших эти препараты для профилактики СБП, в регионах с высокой распространенностью фторхинолонрезистентных микроорганизмов, а также при нозокомиальном СБП [15, 37].

Согласительным документом регламентируется минимальная продолжительность лечения СБП – она составляет 5 дней [32], в клинических испытаниях установлено среднее время разрешения СБП – оно составляет 8 дней [21]. В случае клинического улучшения и/или значительного снижения количества полиморфноядерных асцитической жидкости через 48 ч внутривенные антибиотики могут быть заменены на пероральные в течение дополнительных 3–5 дней, с последующим назначением норфлоксацина 400 мг ежедневно (см. рис. 2). Антибиотикотерапия эффективна у 90 % пациентов со СБП [15].

**Альбумин.** Альбумин улучшает гемодинамику у пациентов с ЦП путем различных механизмов. В дополнение к плазмемному восполнению и увеличению конечно-диастолического давления, альбумин связывает вазодилатирующие вещества и цитокины, а также оказывает антиоксидантный эффект [37].

Инфекции у пациентов с ЦП могут приводить к прогрессированию гемодинамических расстройств и ренальной дисфункции. По данным исследования, назначение альбумина в сочетании с антибиотиками у больных циррозом значительно снижает частоту ренальной дисфункции, внутригоспитальной и общей





летальности [37]. Альбумин назначается в дозе 1,5 г/кг в первый день и 1,0 г/кг на третий день [15], хотя эта доза произвольна и должна быть ограничена максимумом 100 г, но оптимальная доза не установлена.

По данным исследований, нарушение функции почек диагностируется у < 10 % пациентов с уровнем сывороточного билирубина < 4 мг/дл и креатинина < 1 мг/дл [37]. Кроме того, альбумин является дорогим компонентом крови и его введение ассоциировано с риском развития осложнений. Поэтому обоснованным является назначение альбумина пациентам со СБП с высоким риском почечной дисфункции – уровнем билирубина > 4 мг/дл и креатинина > 1 мг/дл.

**Профилактика.** Пока неантибиотические меры профилактики инфекционных осложнений проходят клинические испытания, их профилактика основана на селективной интестинальной деконтаминации, главным образом путем перорального применения норфлоксацина. Однако эта терапия связана с квинолон- и триметопримсульфаметоксазолрезистентностью [16]. Поэтому профилактика должна проводиться пациентам с высоким риском развития СБП.

**Госпитализированные пациенты с гастроинтестинальным кровотечением.** Установлен явный успех короткого курса (5–7 дней) антибиотикопрофилактики у пациентов с ЦП с гастроинтестинальным кровотечением. Метаанализ 5 исследований демонстрирует снижение частоты инфекции (45 против 14 %) и уровня летальности (24 против 15 %) при профилактическом назначении антибиотиков с момента госпитализации по сравнению с их назначением с лечебной целью при наличии инфекции. В этом метаанализе не выявлено различий в эффективности перорального и внутривенного пути назначения антибиотиков [37]. В контролируемом рандомизированном исследовании проведено сравнение эффективности внутривенного введения цефтриаксона (1 г/сут) против перорального норфлоксацина (400 мг 2 раза в день) у пациентов с «осложненным» циррозом (наличием двух и более признаков: асцит, тяжелая мальнутриция, энцефалопатия, уровень билирубина > 3 мг/дл) и кровотечением из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [38]. Установлено, что у пациентов, получавших цефтриаксон, частота доказанных инфекций была ниже (11 против 33 % на норфлоксацине), что может быть связано с парентеральным путем введения цефтриаксона или снижением эффективности норфлоксацина за счет наличия резистентных к нему микроорганизмов. Следовательно, внутривенное введение цефтриаксона является обоснованным у пациентов с осложненным ЦП и гастроинтестинальным кровотечением.

По рекомендациям EASL (Европейской ассоциации по изучению печени) для профилактики СБП у пациентов с гастроинтестинальным кровотечением и «осложненным» циррозом (см. выше) препаратом выбора является цефтриаксон, тогда как при менее тяжелом поражении печени могут быть назначены норфлоксацин или квинолон перорально [15].

**Пациенты с уровнем белка асцитической жидкости < 1 г/дл.** Пациенты с низким содержанием белка в асцитической жидкости (< 1 г/дл) имеют более высокий риск развития СБП по сравнению с пациентами с содержанием белка в асцитической жидкости > 1 г/дл (20 против 0 % в течение года) [37]. По данным плацебо-контролируемого исследования, которое включало пациентов с низким содержанием белка асцитической жидкости (< 1,5 г/дл) и печеночной недостаточностью (балл тяжести цирроза  $\geq$  9 и сывороточный билирубин > 3 мг/дл) или почечной дисфункцией (уровень креатинина сыворотки  $\geq$  1,2 мг/дл, уровень азота мочевины крови  $\geq$  25 мг/дл или уровень натрия сыворотки  $\leq$  130 мэкв/л), при назначении антибиотиков установлено уменьшение вероятности СБП (7 против 61 %), гепаторенального синдрома (28 против 41 %) и 3-месячной летальности [17]. Таким образом, этим пациентам должно проводиться длительное профилактическое лечение СБП норфлоксацином [15].

**Пациенты, которые выздоровели от эпизода СБП.** У данных пациентов вероятность повторного эпизода СБП в течение года составляет 70 %, а годичная выживаемость – 30–50 % [37]. Плацебо-контролируемое исследование демонстрирует значительное уменьшение частоты повторных СБП в течение года при приеме норфлоксацина 400 мг 1 раз в сутки (20 против 68 %) [37]. Изучалась эффективность назначения ципрофлоксацина 1 раз в неделю пациентам без/с эпизодом СБП. Однако более низкая эффективность этого режима по сравнению с ежедневным приемом и увеличение квинолон-устойчивых микроорганизмов дают основание считать обоснованным ежедневное назначение антибиотиков для вторичной профилактики СБП [8, 15, 37].

Ввиду того, что повторные эпизоды СБП отмечаются часто и служат основной причиной смерти, эти пациенты должны быть включены в лист ожидания трансплантации печени [15].

**Спонтанная бактериальная эмпиема.** СБЭ – инфицирование стерильной плевральной жидкости без сопутствующей пневмонии. СБЭ является частым осложнением (13 %) гидроторакса у больных ЦП и может встречаться у 1–2 % госпитализированных больных циррозом печени с асцитом [15, 35]. В половине случаев СБЭ ассоциируется со спонтанным бактериальным перитонитом, что может объясняться сходными патогенетическими механизмами. Причиной инфицирования в большинстве случаев – *Escherichia coli*, *Streptococcus species*, *Enterococcus*, *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Спонтанную бактериальную эмпиему необходимо подозревать у любого пациента с гидротораксом и повышенной температурой тела, плевральной болью, энцефалопатией или необъяснимым ухудшением клинического состояния.

Исходя из того, что клинические проявления рассматриваемого осложнения нередко неспецифичны, диагноз основывается на исследовании плевраль-



ной жидкости. СБЭ характеризуется положительным результатом посева плевральной жидкости и содержанием нейтрофилов в ней более 250 клеток/мм<sup>3</sup>, а в случае культуронегативной жидкости содержанием нейтрофилов в ней более 500 клеток/мм<sup>3</sup> [15]. У больного необходимо исключить пневмонию, парапневмонические инфекции, ВИЧ-инфекцию.

Лечение СБЭ аналогично СБП [15] и должно начинаться сразу после верификации диагноза. Основным методом лечения является парентеральное назначение антибиотиков, в основном цефалоспоринов 3-го поколения, например цефотаксима 4 г/сутки на протяжении минимум 5 дней. Отсутствует необходимость проведения плеврального дренажа.

Для профилактики рецидивов СБЭ эффективна селективная интестинальная деконтаминация норфлоксацином, однако следует учитывать вероятность появления резистентных штаммов.

Смертность на фоне терапии СБЭ составляет около 20 %, поэтому данное осложнение у больного ЦП рассматривается как показание к трансплантации печени, независимо от СБП [35].

**Спонтанная бактериемия.** Бактериемия определяется как клинический эпизод с положительным результатом в одной или более культур крови, когда исключена вероятность ее контаминации [4]. Частота выявления составляет от 4 до 9 % у пациентов с ЦП, выявлена прямая взаимосвязь с классом тяжести цирроза – у пациентов с компенсированным циррозом частота составляет 1 %, с декомпенсированным – 20 % [35]. Внебольничная бактериемия – бактериемия, имевшаяся у пациента на момент госпитализации, или эпизод СБП, который возник или диагностирован в первые 72 ч пребывания в стационаре. Нозокомиальная бактериемия – бактериемия, отсутствовавшая у пациента на момент госпитализации, или эпизод СБП, который возник или диагностирован спустя 72 ч пребывания в стационаре [25]. Наиболее частое клиническое проявление – внезапное необъяснимое усугубление энцефалопатии. Микрофлора при внебольничной бактериемии – это в 70 % случаев *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, при нозокомиальной бактериемии преобладают грамположительные культуры, причем 25 % приходится на метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus*, в 38 % случаев выявляются мультирезистентные штаммы *Enterobacteriaceae*, главным образом продуцирующие широкий спектр β-лактамаз [1].

Таким образом, цефалоспорины третьего поколения и амоксициллин/клавуланат не соответствуют требованиям эмпирической антибиотикотерапии нозокомиальной спонтанной бактериемии. В таких случаях эмпирическая антибиотикотерапия должна включать антибиотики с более широким спектром действия, такие как карбопенемы или тигециклины. Выбор определенного антибиотика будет зависеть от того, какой именно возбудитель распространен в конкретном стационаре, и от характера антибиотикорезистентности.

**Другие инфекции.** Кроме спонтанных инфекций, у больных ЦП встречаются инфекции дыхательных путей, в основном пневмония, инфекции мочевыводящих путей, бактериальный эндокардит, инфекции мягких тканей, инфекция, вызванная *Clostridium difficile*. Другие бактериальные инфекции, к которым относятся менингит, легочные и внелегочные формы туберкулеза, гнойный холангит, стоматологическая инфекция, наблюдаются редко.

**Инфекции дыхательных путей.** Пневмония диагностируется у 7–23 % больных циррозом, наиболее часто алкогольной этиологии [35]. Нередко развитие пневмонии осложняет кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, особенно при длительном применении зонда Блэкмора. Летальность достигает 40 %. В качестве этиологического фактора преобладает грамотрицательная флора – *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, а также пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*). Клиническая картина в большинстве случаев стертая: субфебрильная температура, умеренный лейкоцитоз (или повышение числа лейкоцитов на фоне лейкопении), малопродуктивный кашель. Возможна манифестация заболевания только усилением общих симптомов интоксикации или печеночной энцефалопатии. В диагностике ведущая роль принадлежит физикальным и рентгенологическим методам исследования. Особые затруднения вызывает диагностика пневмонии при наличии гидоторакса.

Эмпирический подход к назначению антибиотиков для лечения пневмоний в общей популяции включает применение амоксициллина/клавуланата и цефалоспоринов третьего поколения в сочетании с макролидами или левофлоксацином в случае сопутствующего иммунодефицита. У пациентов с ЦП подход к лечению пневмоний такой же, как и в общей популяции. При этом факт заболевания печени рассматривается как тяжелое коморбидное состояние и назначение антибактериальных препаратов должно производиться с учетом их потенциальной гепатотоксичности [23].

Необходимо учитывать тот факт, что такой эмпирический подход является неприемлемым в случае пневмоний, вызванных *Pseudomonas aeruginosa* или метициллинрезистентными штаммами *Staphylococcus aureus*. В этом случае необходимо использовать пиперациллина тазобактам в сочетании с ципрофлоксацином при подозрении на пневмонию, вызванную *Pseudomonas aeruginosa*, и ванкомицин в случае пневмоний, возбудителем которых является метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* [24, 26].

Антибактериальную терапию продолжают дополнительно 1–2 дня после ликвидации всех клинических и лабораторных симптомов.

**Инфекции мочевыводящих путей.** Распространенность инфекций мочевых путей у больных ЦП составляет 12–29 % [35]. В большинстве случаев причиной этих инфекций является *Escherichia coli*. Приблизительно в половине случаев инфекция мочевы-

водящих путей протекает бессимптомно. Хотя сама по себе мочевиная инфекция не является причиной летального исхода, но она является фактором риска развития бактериемии [35].

Фторхинолоны и триметоприм/сульфаметоксазол являются препаратами первой линии для лечения инфекций мочевыводящих путей в общей популяции. Длительное применение норфлоксацина у больных ЦП с профилактической целью является фактором риска развития резистентности к фторхинолонам и триметоприму/сульфаметоксазолу. В данной ситуации альтернативой лечения инфекций мочевыводящих путей при циррозе могут быть амоксициллина клавуланат или цефотаксим [24].

**Бактериальный эндокардит.** Бактериальный эндокардит – редкое осложнение цирроза, наблюдающееся в 0,3–1,3 % случаев. Описано его развитие на фоне алкогольного, аутоиммунного, первичного билиарного цирроза. В качестве возбудителей преобладают грамотрицательные микроорганизмы, *Staphylococcus aureus* и стрептококки. В ряде случаев возникает на фоне генерализованной пневмококковой инфекции, наиболее частыми органами проявления которой являются, кроме эндокардита, менингит и пневмония. В качестве потенциальных источников инфекции называются желудочно-кишечное кровотечение, пневмония, СБП, катетеризация сердца, абдоминальный абсцесс [35]. Поражается преимущественно митральный клапан, в большинстве случаев на фоне его врожденных или приобретенных аномалий. Летальность достигает 80 %. Учитывая это, рекомендуется проведение антибиотикопрофилактики всем больным циррозом с наличием аномальных или протезированных клапанов.

**Инфекции мягких тканей.** Инфекции мягких тканей, такие как лимфангит нижних конечностей и целлюлит нижних конечностей или брюшной стенки, чаще встречаются у пациентов с асцитом и генерализованными отеками [35, 37].

Кроме *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*, инфекции мягких тканей могут вызывать такие возбудители, как энтеробактер и анаэробы. Препаратами выбора в таких случаях могут быть цефтазидим в сочетании с оксациллином [23].

**Инфекция, вызванная *Clostridium difficile*.** Антибиотикотерапия, госпитализация, пожилой возраст и химиотерапия – главные факторы риска развития тяжелой бактериальной инфекции, вызванной *Clostridium difficile*. В ходе недавних клинических исследований было показано, что пациенты с ЦП также являются группой риска для развития осложнений, вызванных *Clostridium difficile*, которые повышают госпитальную смертность. Установлено, что антибиотикотерапия и амбулаторное применение ингибиторов протонной помпы являются факторами риска развития данной инфекции у больных ЦП [7]. С учетом тяжести данного осложнения и высокой летальности необходимо: 1) госпитализированных больных

с циррозом мониторировать на предмет возможной инфекции, вызванной *Clostridium difficile*; 2) использовать ингибиторы протонной помпы только в случае необходимости; 3) грамотно назначать антибиотики и избегать профилактики фторхинолонами у пациентов, имеющих высокий риск развития инфекции, вызванной *Clostridium difficile*.

**Прогноз.** При проведении ретроспективного анализа выживаемости больных ЦП с инфекционными осложнениями, включающего результаты 178 исследований за период 1978–2009 гг., установлено, что смертность больных циррозом с инфекциями в 4 раза превышает данный показатель у пациентов с циррозом без инфекций [6]. Возможно, это обусловлено прямой взаимосвязью бактериальных инфекций с тяжестью поражения печени при циррозе [13].

**Заключение.** У больных циррозом, особенно декомпенсированным, бактериальные инфекции развиваются значительно чаще по сравнению с общей популяцией и имеют более тяжелое течение.

Бактериальные инфекции являются важной причиной осложненного течения и летальности у пациентов с циррозом печени из-за их связи с иммуноскомпрометированным статусом. Бактериальная транслокация играет главную роль в патогенезе инфекций и гипердинамической циркуляции при циррозе. Гемодинамические нарушения усугубляются при развитии явной инфекции и могут прогрессировать до тяжелого сепсиса и септического шока. Ранняя диагностика и лечение спонтанного бактериального перитонита и других инфекций могут значительно снизить риск осложнений и улучшить выживаемость, особенно в сочетании с внутривенным введением альбумина больным с высоким риском развития почечной недостаточности. Антибиотикотерапия должна быть начата сразу после установления диагноза. Эмпирическая антибиотикотерапия должна назначаться с учетом эпидемиологических данных, распространенности антибиотикорезистентности, покрывать всех потенциальных возбудителей и иметь минимальный гепатотоксичный эффект. Назначение антибиотиков с профилактической целью должно быть строго обосновано в связи с возможным развитием резистентности микрофлоры к антимикробным препаратам. Больные циррозом со спонтанным бактериальным перитонитом и спонтанной бактериальной эмпиемой должны быть включены в лист ожидания трансплантации печени.

Важным направлением является разработка неантибиотических мер подавления БТ и лечения инфекций при циррозе печени. Требуется дальнейшее изучение неспонтанных бактериальных инфекций и роли профилактических мер, в том числе вакцин, в их развитии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Acevedo J., Fernandez J., Castro M. et al. Current efficacy of recommended empirical antibiotic therapy in patients with cirrhosis and bacterial infection // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50. – P. 55.





2. Albillos A, de la Hera A, Gonzalez M. et al. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with more marked immune and hemodynamic derangement // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 37. – P. 208–217.
3. Albillos A, de-la-Hera A, Alvarez-Mon M. Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infection in cirrhotic patients with ascites // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – P. 1608–1610.
4. Almeida J, Galhenage S, Yu J. et al. Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease // *World J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 12. – P. 1493–1502.
5. Appenrodt B, Grunhage F, Gentemann M.G. et al. NOD2 variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis // *Hepatology*. – 2010. – Vol. 51. – P. 1327–1333.
6. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G. et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139. – P. 1246–1256.
7. Bajaj J.S., Ananthakrishnan A.N., Hafeezullah M. et al. *Clostridium difficile* is associated with poor outcomes in patients with cirrhosis: A national and tertiary center perspective // *Am. J. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 105. – P. 106–113.
8. Bauer T.M., Follo A., Navasa M. et al. Daily norfloxacin is more effective than weekly rifloxacin in prevention of spontaneous bacterial peritonitis recurrence // *Dig. Dis. Sci.* – 2002. – Vol. 47. – P. 1356–1361.
9. Bauer T.M., Schwacha H., Steinbruckner B. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia // *Am. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97. – P. 2364–2370.
10. Bellot P., Garcia-Pagan J.C., France's R. et al. Bacterial translocation induces proinflammatory cytokines and worsens systemic hemodynamics in cirrhotic patients with ascites // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46. – P. 590.
11. Borzio M., Salerno F., Piantoni L. et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study // *Dig. Liver Dis.* – 2001. – Vol. 33. – P. 41–48.
12. Cholongitas E., Papatheodoridis G.V., Manesis E.K. et al. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: is prophylactic propranolol therapy beneficial? // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 21. – P. 581–587.
13. Christou L., Pappas G., Falagas M.E. Bacterial infection related morbidity and mortality in cirrhosis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1510–1517.
14. Cirera I., Bauer T.M., Navasa M. et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis // *J. Hepatol.* – 2001. – Vol. 34. – P. 32–37.
15. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 53. – P. 397–417.
16. Fernandez J., Navasa M., Gomez J. et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 35. – P. 140–148.
17. Fernandez J., Navasa M., Planas R. et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 133. – P. 818–824.
18. France's R., Gonzalez-Navajas J.M., Zapater P. et al. Bacterial DNA induces the complement system activation in serum and ascitic fluid from patients with advanced cirrhosis // *J. Clin. Immunol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 438–444.
19. Garcia-Tsao G., Wheat B. Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 18. – P. 353–372.
20. Garcia-Tsao G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis // *J. Hepatol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 585–592.
21. Ghassemi S., Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis // *Best Pract. and Res. Clin. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 21. – P. 77–93.
22. Gonzalez-Suarez B., Guzmán C., Villanueva C. et al. Pharmacologic treatment of portal hypertension in the prevention of community-acquired spontaneous bacterial peritonitis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 18. – P. 49–55.
23. Gustot T., Durand F., Lebrez D. et al. Severe sepsis in cirrhosis // *Hepatology*. – 2009. – Vol. 50. – P. 2032–2033.
24. Gustot T., Moreau R. Mechanisms, consequences and management of infections in liver disease // *J. Postgrad. course: management of acute critical conditions in hepatology*. – 2010. – P. 5361–5366.
25. Kalaitzakis E., Johansson J.E., Björnsson I. et al. Intestinal permeability in cirrhotic patients with and without ascites // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 41. – P. 326–330.
26. Kim S.H., Kim K.H., Kim H.B. et al. Outcome of vancomycin treatment in patients with methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia // *Antimicrob. agents and chemotherapy*. – 2008. – Vol. 52. – P. 192–197.
27. Madrid A.M., Hurtado C., Venegas M. et al. Long-term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: effect on small intestinal motility, bacterial overgrowth, and liver function // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 1251–1255.
28. Pardo A., Bartoli R., Lorenzo-Zuniga V. et al. Effect of cisapride on intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhosis // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 31. – P. 858–863.
29. Pascual S., Such J., Esteban A. et al. Intestinal permeability is increased in patients with advanced cirrhosis // *Hepatogastroenterology*. – 2003. – Vol. 50. – P. 1482–1486.
30. Rayes N., Seehofer D., Theruvath T. et al. Supply of pre- and probiotics reduces bacterial infection rates after liver transplantation: a randomized, double-blind trial // *Am. J. Transpl.* – 2005. – Vol. 5. – P. 125–130.
31. Ricart E., Soriano G., Novella M. et al. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 32. – P. 596–602.
32. Rimola A., Garcia-Tsao G., Navasa M. et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 32. – P. 142–153.
33. Riordan S.M., Williams R. The intestinal flora and bacterial infection in cirrhosis // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 45. – P. 744–757.
34. Sandhu B.S., Gupta R., Sharma J. et al. Norfloxacin and cisapride combination decreases the incidence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2005. – Vol. 20. – P. 599–605.
35. Sevastianos V.A., Dourakis S.P. Pathogenesis, diagnosis and therapy of infections complicating patients with chronic liver disease // *Annals of gastroenterol.* – 2003. – Vol. 16. – P. 300–315.

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

---



36. Such J., France's R., Muñoz C. et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites // *Hepatology*. – 2002. – Vol. 36. – P. 135–141.

37. Tandon P., Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis // *Semin. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 28. – P. 26–42.

38. Thalheimer U., Triantos C.K. et al. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis // *Gut*. – 2005. – Vol. 54. – P. 556–563.

39. Wiest R., Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis // *Hepatology*. – 2005. – Vol. 41. – P. 422–433.

40. Wang F., Bernardi M., Balk R. et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club // *Gut*. – 2005. – Vol. 54. – P. 718–725.

Поступила 13.04.2011