

УДК 616.3600406:616.9

Т.В. Ткаченко, Л.О. Пентюк, Н.О. Пентюк

БАКТЕРІАЛЬНІ ІНФЕКЦІЇ У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Резюме. Метою даного огляду є ознайомлення широкого кола лікарів загальної практики, гастроентерологів, хірургів, реаніматологів із найбільш важливими досягненнями у вивченні етіології, патогенезу, особливостей клінічної картини, діагностики, лікування та профілактики інфекцій, які ускладнюють цироз печінки. Бактеріальні інфекції зумовлюють високу смертність серед хворих на цироз печінки. Ця категорія пацієнтів частіше за інших госпіталізованих хворих схильна до виникнення інфекцій. У пацієнтів із цирозом пе-

чінки інфекційні ускладнення можуть призводити як до декомпенсації цирозу, так і до розвитку печінкової та/або позапечінкової органної недостатності. Рання діагностика і своєчасний початок адекватної антибактеріальної терапії є основними принципами лікування хворих на цироз печінки з бактеріальними інфекціями.

Ключові слова: бактеріальні інфекції, цироз печінки, діагностика, лікування, профілактика.

Бактеріальні інфекції (БІ) є однією з основних причин прогресування печінкової недостатності та летальності у хворих на цироз печінки (ЦП). БІ можуть провокувати розвиток гастроінтестинальної кровотечі, гіперволемічної гіпернатріємії, печінкової енцефалопатії (ПЕ), ниркової недостатності і гострої на тлі хронічної печінкової недостатності (ГХПН). Істотно погіршуючи якість життя, БІ зумовлюють підвищення економічних витрат на лікування: збільшується кількість повторних госпіталізацій, виникає потреба в прийомі дорогих препаратів [6]. Приблизно 1/4 хворих на ЦП помирають від інфекційних ускладнень через слабку вираженість, а іноді й повну відсутність клінічної картини приєднання мікробної інфекції. Зважаючи на те, що БІ є потенційно зворотною причиною гострого погіршення стану пацієнтів з ЦП, метою даного огляду є ознайомлення широкого кола лікарів загальної практики, гастроентерологів, хірургів, реаніматологів із найбільш важливими досягненнями у вивченні етіології, патогенезу, особливостей клінічної картини, діагностики, лікування та профілактики інфекцій, які ускладнюють ЦП.

У 25-35 % хворих на ЦП інфікування має місце вже на момент госпіталізації або ж розвивається під час стаціонарного лікування, що в 4-5 разів вище, ніж серед населення в цілому [18]. Серед БІ найчастішим і найзагрозливішим є спонтанний бактеріальний перитоніт (СБП), що діагностується у 25-30 % госпіталізованих хворих з асцитом. Далі в 20-25 % випадків спостерігаються інфекції сечовидільної системи, рідше (15-21 %) трапляються пневмонії, у 12 % розвивається бактеріємія, асоційована з терапевтичними інвазивними втручаннями і в 11 % – інфекції м'яких тканин [7]. За наявності гідротораксу слід побоюватися виникнення спонтанної бактеріальної емпієми (СБЕ). Ризик інфікування підвищується за наявності погіршення функції печінки, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, низького вмісту білка в асцитичній рідині, наявності в анамнезі СБП та госпіталізацій [6]. За наявності БІ у хворих із декомпенованим ЦП, ризик смерті збільшується в 3,75 раза, сягаючи

30 % випадків впродовж одного місяця і 63 % впродовж року [22].

Більшість спонтанних інфекцій у цієї категорії пацієнтів спричинені ентеробактеріями і неентерококковими стафілококами. Останнім часом все більше повідомлень щодо поширеності у хворих на ЦП мультирезистентних бактерій, до яких відносять: ентеробактерії, що продукують β-лактамази розширеного спектру (ESBL), неферментуючі грамнегативні бактерії (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* або *Acinetobacter baumannii*), метицилінрезистентні штами *Staphylococcus aureus* (MRSA) та ванкомицинчутливі (ВЧЕ) або ванкомицинрезистентні ентерококи (ВРЕ) [31]. За даними епідеміологічних досліджень, у країнах Південної Європи і Азії домінують ESBL, тоді як у США і країнах Південної Америки переважають MRSA та ВРЕ [18].

Основними патогенетичними механізмами розвитку БІ при ЦП є зміни складу і функції кишкової мікробіоти, підвищення кишкової проникності, бактеріальна транслокація (БТ) та імунологічна недостатність на тлі генетичної схильності [6]. У пацієнтів із ЦП частіше розвиваються кількісні зміни мікробіоти (синдром надмірного бактеріального росту – СНБР), до того ж СБП частіше спостерігається в пацієнтів із СНБР, ніж у осіб без СНБР [29]. На розвиток цього синдрому впливають: модуляція шлункової секреції, зниження перистальтики тонкої кишки, недостатність жовчних кислот, антимікробні поліпептиди та портальна гіпертензія [35]. Підвищення кишкової проникності при ЦП спостерігається на пізніх стадіях хвороби при виникненні септичних ускладнень та зумовлена механічними і секреторними факторами. Ослаблення функції щільних контактів між епітеліальними клітинами призводить до збільшення парацелюлярного проникнення і транслокації життєздатних бактерій через транцитоз [4]. Фактор некрозу пухлини є ключовим регулятором, що модулює функцію щільних контактів та прискорює процес транцитозу. Натомість кількість медіаторів, що обмежують безпосередній контакт із поверхнею епітеліальної клітини (IgA, ліпіди жовчі, антимікробні пепти-

ди), суттєво знижується [20]. Комбінація цих факторів призводить до порушення бар'єрної функції ентероцитів та проникнення патогенних мікроорганізмів всередину клітини. Нещодавно з'ясовано, що мутація генів, відповідальних за будову і функціонування Toll-подібних (TLR) і Nod-подібних рецепторів (NLR), призводить до порушення розпізнавання позаклітинних бактерій. Одночасне носійство двох варіантних генів TLR4 і NOD2 свідчить про високий ризик розвитку СБП і є сурогатним маркером патологічної кишкової проникності та БТ [28, 37].

Цирозасоційована імунна дисфункція є імунodefіцитним станом на тлі персистувальної активації імунної системи з продукцією прозапальних цитокінів. При цьому змінюється функція нейтрофілів, Th- і Tc-клітин, В-клітин пам'яті (CD27+). Крім того, одночасно зі зменшенням чисельності нейтрофілів і мононуклеарів, втрачається їх здатність до фагоцитозу і мобілізації [16].

Для визначення ступеня дисфункції органів та прогнозування ймовірності внутрішньолікарняної летальності у хворих на ЦП експерти Європейської асоціації з вивчення захворювань печінки (EASL) рекомендують користуватися шкалою CLIF-SOFA (Chronic Liver Failure – Sequential Organ Failure Assessment) (табл. 1) [6].

У пацієнтів із ЦП гостра БІ може призводити як до декомпенсації цирозу, так і до розвитку печінкової та/або позапечінкової органної недостатності. Хворі на ЦП із гострою органною не-

достатністю відносяться до високого ризику формування ГХПН та раптової смерті [1].

Нещодавно проведено дослідження CANONIC з метою встановлення діагностичних критеріїв ГХПН (табл. 2). За 1-го ступеня ГХПН ризик раптової смерті становить 22 %, а за 3-го ступеня – різко зростає і сягає 77 % [2]. Іншими клінічно значимими наслідками БІ є: здатність бактеріальних компонентів ініціювати надмірну запальну відповідь імунної системи організму, що може призводити до пошкодження тканин, органної недостатності [24]. Ще одним можливим небажаним наслідком БІ для хворих на ЦП є розвиток ниркової недостатності, яка частіше виникає у пацієнтів із СБП, що мають надмірну прозапальну відповідь імунної системи. У таких хворих клінічні прояви ниркової недостатності фіксують практично при усуненні інфекційного процесу на тлі проведення антибіотикотерапії [32]. БІ при ЦП можуть стати тригерним фактором у розвитку печінкової енцефалопатії та набряку головного мозку, дисемінованого внутрішньосудинного згортання, кровотечі з варикозно розширених вен стравоходу, відносної надниркової недостатності і рефрактерного шоку [6].

Спонтанний бактеріальний перитоніт

Спонтанний бактеріальний перитоніт (СБП) є поширеним і часто летальним наслідком інфекції асцитичної рідини в пацієнтів із ЦП. Захворюваність на СБП у госпіталізованих пацієнтів з асцитом варіює від 10 до 30 %, смертність – від

Таблиця 1

Шкала CLIF-SOFA

Визначення дисфункції органів/систем за допомогою шкали CLIF-SOFA						
Орган/система		0	1	2	3	4
Печінка	Білірубін (мг/дл)	<1,2	≥1,2 <1,9	≥2 - < 5,9	≥6-<12	≥12
Нирки	Креатинін (мг/дл)	<1,2	≥1,2 <1,9	≥2 - < 3,5	≥3,5-<5	≥5
Головний мозок	Ступінь ПЕ	Немає	1	2	3	4
Коагуляція	МНВ	<1,1	1,1-1,25	1,26-1,5	1,51-2,5	>2,5 чи тромбоцити ≤ 20 x 10 ³ /μl
Гемодинаміка	САТ (мм рт.ст.)	≥70	<70	Допамін <5 або добутамін, або терліпресин	Допамін >5-≤15 або епінефрин ≤0,1, або норепінефрин ≤0,1	Допамін >15 або епінефрин >0,1, або норепінефрин >0,1
Легені	PaO ₂ /FiO ₂ або SpO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
		>512	>357-≤512	>214- ≤357	>89- ≤214	≤89

Примітка. Дози катехоламінів вказані в мкг/кг/хв. Ділянки, виділені курсивом, відповідають діагностичним критеріям органної недостатності. ПЕ – печінкова енцефалопатія, МНВ – міжнародне нормалізоване відношення, САТ – середній артеріальний тиск, PaO₂ – парціальний тиск кисню в артеріальній крові, FiO₂ – фракція кисню в суміші, що вдихається, SpO₂ – сатурація кисню

Таблиця 2

Діагностичні критерії наявності/відсутності гострої на тлі хронічної печінкової недостатності за даними дослідження CANONIC

Ступінь ГХПН	Визначення
Відсутня	<ul style="list-style-type: none"> • Немає органної недостатності • Недостатність одного органа (нирки, коагуляція, гемодинаміка, легені) + креатинін < 1,5 мг/дл • Тільки церебральна недостатність + креатинін < 1,5 мг/дл
1	<ul style="list-style-type: none"> • Тільки ниркова недостатність • Недостатність одного органа (печінка, коагуляція, гемодинаміка, легені) + креатинін $1,5 \leq 1,9$ мг/дл та/або 1-2-й ступінь ПЕ • Тільки церебральна недостатність + креатинін $1,5 \leq 1,9$ мг/дл
2	Недостатність двох органів
3	Недостатність ≥ 2 органів

Таблиця 3

Спонтанний бактеріальний перитоніт і інші інфекції асцитичної рідини

Класифікація	Аналіз асцитичної рідини	Клінічні ознаки
<i>Варіанти СБП</i>		
СБП (культуро-позитивний)	Кількість ПЯнк ≥ 250 кл/мм ³ Позитивна культура	Пацієнти з ЦП і асцитом за наявності або відсутності симптомів і ознак
СБП (культуро-негативний)	Кількість ПЯнк ≥ 250 кл/мм ³ Негативна культура	Погана техніка культивування, попередня терапія антибіотиками або низька опсонічна активність асцитичної рідини. Часто спостерігається та потребує лікування антибіотиками
Мономікробний бактеріальний асцит	Кількість ПЯнк < 250 кл/мм ³ Позитивна культура	Інфекція асцитичної рідини, яка може самоелімінуватись або прогресувати до СБП
Полімікробний бактеріальний асцит	ПЯнк < 250 кл/мм ³ Позитивна культура	Перфорація голкою
Вторинний перитоніт	ПЯнк ≥ 250 кл/мм ³ Позитивна культура	Внутрішньоперитоніальне джерело інфекції, наприклад дивертикуліт

10 до 46 %. Портальна гіпертензія, вісцеральна вазодилатація та активація ренін-ангіотензинової системи призводять до затримки натрію і рідини та накопиченню її в черевній порожнині. Асцит, насамперед трансудація рідини з поганою опсонічною активністю, створює сприятливе середовище для росту бактерій.

Серед факторів ризику розвитку СБП виділяють: низький вміст білка в асцитичній рідині (<1 г/л), підвищений рівень білірубину в сироватці крові [12]. Низький рівень 25-гідрокси вітаміну D у пацієнтів із ЦП, пов'язаний зі смертністю і розвитком СБП, незалежно від класу цирозу за Чайлд-П'ю [23]. Як незалежний фактор ризику визнано застосування інгібіторів протонної помпи (ІПП) у даній категорії пацієнтів, які погіршують природний імунний захист і призводять до зміни кишкового середовища [19]. За даними мета-аналізу, терапія ІПП підвищує ризик розвитку СБП у госпіталізованих пацієнтів із ЦП у три рази, порівняно з тими, що не отримували ІПП [3]. Неселективні бета-

адреноблокатори продемонстрували значну користь у пацієнтів із ЦП класу А і В за Чайлд-П'ю. Проте дану групу препаратів слід з обережністю використовувати в пацієнтів із термінальною стадією ЦП і СБП через підвищення ризику розвитку гепаторенального синдрому [26].

Клінічна картина СБП є неспецифічною та в більшості випадків має безсимптомний перебіг. Серед класичних симптомів слід звернути увагу на лихоманку і абдомінальний біль. СБП має бути запідозрено при швидкому погіршенні перебігу ЦП – наростанні асциту, неефективності сечогінної терапії, появи ознак ПЕ, розвитку септичного шоку. Через стертість клінічних проявів СБП, вирішального значення в діагностиці набуває дослідження асцитичної рідини, яке має бути обов'язково проведено у випадку появи симптомів та/або лабораторних даних, що вказують на наявність інфекції [34].

Інфекції асцитичної рідини поділяються на п'ять типів, заснованих на підрахунку поліморф-

ноядерних клітин (ПЯК) в асцитичній рідині: культуро-позитивний СБП, культуронегативний СБП, мономікробний та полімікробний асцити і вторинний перитоніт (табл.3) [13].

Термін СБП вживається для визначення первинного перитоніту, який розвивається в пацієнтів із ЦП. У більшості пацієнтів із СБП інфекційний патоген може бути виділений з асцитичної рідини (культуро-позитивні СБП). Діагноз СБП підтверджується, якщо вміст поліморфноядерних нейтрофілів в асцитичній рідині перевищує 250 кл/мм³. Проте дуже часто трапляється фенотип СБП, при якому кількість ПЯН \geq 250 кл/мм³, проте культуральне дослідження асцитичної рідини є негативним через погану техніку культивування, попереднє лікування антибіотиками або низьку опсонічну активність асцитичної рідини (культуронегативний СБП). Ведення такої категорії пацієнтів має бути ідентичним із веденням хворих із культуро-позитивним СБП [12]. У частини пацієнтів може спостерігатись бактеріальний асцит (асцит із позитивною культурою та кількістю ПЯН менше 250 кл/мм³), який розвивається внаслідок транзиторної спонтанної колонізації асцитичної рідини та може самоеліминуватись [38]. За даними дослідження, проведеного Mattos із співавторами, виживаність у пацієнтів із бактеріальним асцитом, що не отримували антибактеріальної терапії і в пацієнтів із стерильним асцитом була однаковою, що не виправдовує застосування антибактеріальних препаратів у цієї категорії пацієнтів [36]. Вторинний перитоніт, який розвивається у 5-10 % випадків перитоніту у хворих на ЦП з асцитом, виникає через перфорацію або запалення внутрішньо-перитоніального органа, і смертність від нього значно вища, ніж від СБП (66 % проти 10 % відповідно). Діагноз вторинного перитоніту може мати місце за наявності двох із трьох критеріїв Runyon: глюкоза <50 мг/дл, білки > 1 г/дл і лактатдегідрогенази > 225 мU/мл в асцитичній рідині, що корелює з чутливістю 97 % і специфічністю 56 % [33]. Для диференційної діагностики вторинного перитоніту із СБП може використовуватись також визначення рівнів раково-ембріонального антигену та лужної фосфатази. Рівень раково-ембріонального антигену > 5 нг/мл та лужної фосфатази > 250 од/л, пов'язані з чутливістю 92 % і специфічністю 88 %. Тому у випадку підозри на вторинний перитоніт має бути виконана діагностична пункція з дослідженням асцитичної рідини [39].

Як швидкий тест запропоновано використання тест-смужок для визначення лейкоцитів на підставі активності лейкоцитарної естерази, проте через низьку чутливість і прогностичну цінність цей метод не рекомендують для виключення інфекції асцитичної рідини [14]. Визначення лактоферину в асцитичній рідині, який є продуктом і маркером активності ПЯН, показало високу чутливість (95 %) і специфічність (97 %) для

СБП, проте його діагностична цінність ставиться під сумнів [34].

Інфекції сечовидільної системи

Інфекції сечовидільної системи є другою, найбільш поширеною БІ при ЦМ. У даній категорії пацієнтів поширеність бактеріурії становить 16-18 %, що у два рази більше, ніж у пацієнтів контрольної групи. Важливо, що бактеріурія не пов'язана з підвищеним ризиком сепсису [9]. За деякими даними, у 40 % хворих на ЦП є ознаки хронічного пієлонефриту, який приблизно в половині випадків має безсимптомний перебіг. Хоча інфекції сечовидільної системи не є причиною смертності, проте на їх тлі розвивається до 50 % від загальної кількості випадків бактеріємії, 20 % СБП і окремі випадки бактеріального ендокардиту [8].

Пневмонії

Збудники пневмоній у пацієнтів із ЦП не відрізняються від таких у загальній групі. Позаликарняні пневмонії в пацієнтів із ЦП, порівняно з хворими без ЦП, частіше асоціюються з бактеріємією, мультилобарним ураженням, порушенням свідомості, розвитком ниркової недостатності, септичним шоком і смертю (загальна смертність 7,4 % проти 14,4; $p < 0,024$) [10]. Ризик внутрішньолікарняних пневмоній при ЦП збільшується в умовах шлунково-кишкової кровотечі, інтубації трахеї і енцефалопатії, та асоціюється з резистентністю мікроорганізмів і високим рівнем летальності [7, 10].

Інфекції м'яких тканин

Факторами, що сприяють розвитку інфекцій шкіри та м'яких тканин, є: набряк та витончення шкіри, погана гігієна, недоїдання, часті госпіталізації та інвазивні процедури. Антибактеріальна терапія ефективна при середньої тяжкості целюліті, однак частота рецидивів при цьому становить 21%. При тяжкому целюліті і некротичному фасціїті спостерігається високий рівень смертності (від 6 % до 76 %), який залежить від патогенів, наявності геморагічних бул та тяжкості цирозу. Для зниження захворюваності і смертності при некротичному фасціїті рекомендовано раннє хірургічне втручання [8].

Бактеріємія

Частота виявлення бактеріємії становить від 7 до 20 %. Первинна бактеріємія є початковим етапом СБП, часто її причиною є грамнегативні кишкові палички, ентерококи і стрептококи. Джерелом вторинної бактеріємії можуть бути інфекції дихальних шляхів, сечовидільної системи, інвазивні процедури, а її збудники залежать від походження бактеріємії. Найбільш частим клінічним проявом є раптове посилення енцефалопатії. Загальна летальність сягає 70 % [5].

Спонтанна бактеріальна емпієма

Спонтанна бактеріальна емпієма (СБЕ) розвивається в 10-20 % госпіталізованих пацієнтів із печінковим гідротораксом [29]. Бактеріальна емпієма може проходити разом із СБП через трансдіафрагмальне поширення та без СБП. Критеріями діагнос-

тики СБЕ є: наявність у плевральній рідині поліморфноядерних нейтрофілів ≥ 250 кл/мм³ з позитивною культурою або ≥ 500 клітин/мм³ із негативною культурою; 2) виключення парапневмонічної інфекції [8]. Госпітальна летальність у хворих на ЦП із СПЕ становить 20-40 % [29].

Бактеріальні менінгіти

Захворюваність на бактеріальні менінгіти в загальній популяції складає 5 на 100 тис. дорослих на рік і більшість із них викликані *S. pneumoniae* та *N. Meningitidis*. Неврологічне обстеження в пацієнтів із ЦП обмежене і неоднозначне, особливо за наявності супутньої ПЕ. У пацієнтів із ЦП, порівняно з пацієнтами без цирозу, виявляється більша тривалість симптомів до встановлення діагнозу, менш очевидні менінгеальні ознаки, більша частота рецидивів та інфікування *E. coli* and *L. Monocytogenes* [8].

Рання діагностика

За рекомендаціями експертів EASL, всіх госпіталізованих хворих на ЦП слід вважати потенційно інфікованими до того часу, поки не буде доведено протилежне [6]. Доведено, що БІ можуть індукувати розвиток системної запальної відповіді (СЗВ), яку діагностують у 57-70 % інфікованих хворих на ЦП. Проте ці показники, швидше за все, не відображають істинної поширеності СЗВ у даній популяції, оскільки низька частота серцевих скорочень у таких пацієнтів може бути зумовлена прийомом β -блокаторів. У той же час СЗВ може бути помилково діагностовано у хворих на ЦП за відсутності БІ через гіпердинамічну циркуляцію, ПЕ, напружений асцит, гіперспленізм, які змінюють частоту серцевих скорочень

та дихальних рухів, температуру тіла і кількість лейкоцитів [25].

Недостатня кількість чутливих і специфічних маркерів для виявлення СЗВ ускладнює своєчасну діагностику сепсису в цієї категорії пацієнтів. З патофізіологічної точки зору, проникність кишкової стінки, стан кишкової мікрофлори, наявність/відсутність продуктів життєдіяльності бактерій, концентрація білків гострої фази запалення, функціонування клітин природженого імунітету, активність клітинних рецепторів, відповідальних за представлення ендотоксинів є імовірними мішенями для біомаркерів раннього виявлення БІ [11]. Незважаючи на потенційні недоліки, виявлено, що С-реактивний білок (СРБ) і прокальцитонін (ПКТ) можуть бути використані для виявлення БІ у хворих на ЦП [6] (табл. 4). Для ранньої ідентифікації збудника потенційно корисними можуть бути: полімерно-ланцюгова реакція (ПЛР) у реальному часі та безпосереднє визначення антимікробної чутливості на основі матрично-активованої лазерної десорбції/іонізації (табл. 5) [6].

Лікування

Основними принципами лікування хворих на ЦП із БІ є рання діагностика і своєчасний початок адекватної антибактеріальної терапії [17]. Емпіричний вибір антибіотика має ґрунтуватися на відомостях про тип, тяжкість та локалізацію інфекції (позалікарняна, нозокоміальна, асоційована з проведенням медичних маніпуляцій), а також локальних епідеміологічних даних про антибіотикорезистентність. Золотим стандартом терапії більшості інфекцій, що розвинулись у позалікарняних умовах, залишаються цефалоспо-

Таблиця 4

Потенційні маркери ранньої діагностики бактеріальної інфекції

Маркер	Потенційна користь	Недоліки
Потенційні маркери ранньої діагностики наявності і визначення тяжкості бактеріальної інфекції		
СРБ	Може використовуватися для прогнозування розвитку клінічнозначимої бактеріальної інфекції у хворих на цироз печінки без ознак запального процесу (при пороговому значенні СРБ ≥ 10 нг / мл) При прогнозуванні ймовірності виникнення сепсису у хворих на цироз печінки площа під ROC-кривою для порогового значення СРБ 24,7 нг/мл складає 0,811	У деяких хворих на цироз печінки рівень СРБ залишається достатньо низьким, незважаючи на наявність бактеріальної інфекції. Більше >14,8% пацієнтів із цирозом печінки і бактеріальною інфекцією мають вихідні значення СРБ (<10 мг/л). Запальний процес і бактеріальні інфекції потенційно здатні збільшити синтез СРБ У більшості хворих (62,5%) рівень СРБ може довгий час залишатися підвищеним, незважаючи на завершення бактеріальної інфекції
ПКТ	При прогнозуванні ймовірності виникнення сепсису у хворих на ЦП площа під ROC-кривою для порогового значення ПКТ 0,49 складає 0,89	Запальний процес і БІ здатні індукувати синтез ПКТ
СРБ і ПКТ	У хворих на цироз печінки одночасне виявлення СРБ і ПКТ збільшує чутливість і діагностичну цінність негативного результату у визначенні бактеріальної інфекції на 10 та 5% відповідно порівняно з СРБ	Перевага ПКТ над СРБ у виявленні БІ і діагностиці сепсису залишається спірним і до цього часу є предметом дискусії

Примітка. СРБ- С-реактивний білок; ПКТ - прокальцитонін

Таблиця 5

Потенційні методи раннього визначення патогену і встановлення його чутливості до антибіотиків

Маркер	Потенційна користь	Недоліки
ПЦР у реальному часі	Для ранньої діагностики бактеріальної інфекції (менше ніж за 6 годин); Основа на виявленні ДНК бактерій і грибів безпосередньо в зразках крові без попередньої інкубації та культивування; Чутливість і специфічність при визначенні ДНК бактерій в асцитичній рідині у хворих на ЦП порівняно зі стандартним культуральним методом становить 100 і 91,5% відповідно	Не перевищує точність культури крові або ідентифікації патогенів у невідібраній популяції пацієнтів із підозрою на сепсис. Дорогоартічне дослідження, необхідне спеціальне обладнання
Безпосереднє визначення антимікробної чутливості	Для ранньої діагностики резистентних бактерій і визначення чутливості до антибіотиків у культурі крові або інших рідких культурах. Час початку обробки результатів при безпосередньому визначенні антимікробної чутливості коливається від 3,3 до 17,5 год, тоді як при використанні стандартних методів необхідно 1-2 доби. Основа на матрично-активованій лазерній десорбції/іонізації	Отримані дані мають бути підтверджені стандартними методами Проведення дослідження не рекомендується при підозрі на інфекцію змішаної або грибкової етіології

Примітка. ПЛР – полімеразно-ланцюгова реакція

Таблиця 6

Рекомендована емпірична антибіотикотерапія позалікарняної і нозокоміальної бактеріальної інфекції при цирозі печінки

Тип інфекції	Позалікарняна інфекція	Нозокоміальна інфекція*
СБП, СБЕ, спонтанна бактеріємія	Цефотаксим або цефтріаксон, або амоксицилін/ клавуланова кислота	Піперацилін/тазобактам ^Δ , або меропенем [§] ± глікопептид [#]
Інфекції сечових шляхів	Неускладнена Ципрофлоксацин або котримоксазол Сепсис Цефотаксим або цефтріаксон, або амоксицилін/ клавуланова кислота	Неускладнена Нітрофурантоїн або фосфоміцин Сепсис Піперацилін/тазобактам ^Δ або меропенем [§] ± глікопептид [#]
Пневмонія**	амоксицилін/клавуланова кислота або цефтріаксон + макролід, або левоф- локсацин, або моксифлоксацин	Піперацилін/тазобактам ^Δ або меропенем/цефтазидим + ципрофлокса- цин ± глікопептид [#] мають бути додані хворим із факторами ризику інфікування MRSA
Целюліт	Амоксицилін/клавуланова кислота, або цефтріаксон + оксацилін	Меропенем/цефтазидим [⊗] + оксацилін, або глікопептиди [#]

Примітка. Дози антибіотиків у хворих на ЦП формально не досліджувались або не визначались; рекомендується використовувати стандартні дозування. * Рекомендується емпіричне лікування для інфекцій сечовидільних шляхів, що розвинулись після проведення медичних маніпуляцій, і пневмонії. ^Δ – у регіонах із низькою поширеністю мультирезистентних бактерій. [§] – для пригнічення ESBL – продукуючих ентеробактерій. [#] – ванкомицин або тейкопланін внутрішньовенно в регіонах із високою поширеністю MRSA і ВЧЕ. Глікопептиди мають бути замінені на лінезолід внутрішньовенно в регіонах із високою поширеністю ВРЕ. [⊗] – антибіотики, активні проти *Pseudomonas aeruginosa*. ** у керівництвах по захворюваннях печінки розглядаються як тяжка супутня патологія при позалікарняній пневмонії

рини третьої генерації [6] (табл. 6). Нефективність емпіричної антибіотикотерапії зумовлена некоректним вибором антибактеріального препарату, інфікуванням мультирезистентними штамми, відтермінованим почат-

ком лікування [15]. Незважаючи на те, що тривалість антимікробної терапії при ЦП формально не досліджувалась і в даний час остаточно не визначена (за винятком СБП), мінімальний термін застосування антибіотиків, на думку експер-

тів EASL, становить п'ять днів [6]. Ефективність антибактеріальної терапії при СБП оцінюється через 48 год від моменту встановлення можливого діагнозу і призначення антибіотика та проявляється зменшенням кількості поліморфно-ядерних лейкоцитів в асцитичній рідині [15]. У разі неефективності терапії рекомендовано замінити антибактеріальний препарат. Експерти EASL рекомендують доповнювати антибіотикотерапію внутрішньовенним введенням альбуміну. Дані рекомендації засновані на результатах одного відкритого рандомізованого клінічного дослідження, в якому хворі на ЦП із СБП і високим ризиком летального наслідку отримували цефотаксим та 20% альбуміну. Виявилось, що додаткове введення альбуміну зменшує ймовірність виникнення ниркової недостатності і знижує рівень летальності з 29 до 10%. Цей ефект не спостерігався в пацієнтів із низьким ризиком летальності (показники загального білірубину склали <4 мг/дл і креатиніну <1 мг/дл) [21].

Профілактика

У більшості випадків СБП у хворих на ЦП розвивається внаслідок БТ кишкових грамнегативних мікроорганізмів, тому профілактичні засоби мають ефективно знижувати концентрацію зазначених бактерій у кишечнику, зберігаючи при цьому популяцію протекторної анаеробної флори. Саме тому для профілактики БІ при ЦП використовують норфлораксацин, який погано абсорбується і селективно впливає на грамнегативні бактерії (табл. 7). Профілактичний прийом антибіотиків слід рекомендувати тільки хворим, які мають високий ризик розвитку БІ: з гастроінтестинальною кровотечею, прогресуючим цирозом і низьким вмістом загального білка в асцитичній рідині, а також з обтяженим анамнезом щодо СБП [6].

У 55-66 % хворих на ЦП із верхньою гастроінтестинальною кровотечею протягом перших 5-7 діб від його початку розвивається БІ. Прийом системних антибактеріальних препаратів (пеніциліну, цефалоспоринолу, хінолонів) знижує ймовірність виникнення БІ на 10-20 %, підвищує контроль над гемостазом, сприяє профілактиці повторних кро-

вотеч і збільшує виживаність. Золотим стандартом антибіотикопрофілактики у хворих зі збереженою функцією печінки є прийом норфлораксацину перорально (400 мг/12 год протягом семи діб) [31]. Хворим, інфікованим ESBL, показано призначення нітрофурантоїну або ертапенему. Ідеальним є початок антибіотикопрофілактики до проведення ендоскопічного дослідження або безпосередньо після його завершення.

Пацієнти з низьким вмістом білка в асцитичній рідині (10-15 г/л), печінковою недостатністю (сироватковий білірубін > 3,2 мг/дл) і низькою кількістю тромбоцитів (< 98 000/мм³) відносяться до групи високого ризику розвитку СБП [15].

За даними одного рандомізованого клінічного дослідження, у пацієнтів із ЦП та високим ризиком СБП призначення норфлораксацину порівняно з плацебо сприяє зниженню ймовірності виникнення СБП протягом одного року (відповідно 7 і 61 %), гепаторенального синдрому (відповідно 28 і 41 %; $p = 0,02$) і покращує 3-місячну виживаність (відповідно 94 і 62 %) [27]. У цій популяції хворих альтернативою норфлораксацину є пероральний прийом ципрофлоксацину в дозі 500 мг/добу [31].

Пацієнти, які перенесли один епізод СБП, мають дуже високий ризик рецидиву СБП. Тривалий прийом норфлораксацину (400 мг/добу) ефективний як вторинна профілактика, його застосування дозволяє знизити ймовірність рецидиву СБП протягом одного року з 60 до 3 % (при прийомі плацебо з 68 до 20 %) [15].

Пролонгована терапія норфлораксацином може зумовити формування штамів бактерій, резистентних до хінолонів, триметопримсульфаметоксазолу. Тривалий профілактичний прийом норфлораксацину в 2,7 рази збільшує ризик виникнення мультирезистентних бактерій і в чотири рази – інфекції, викликані ESBL. Для уникнення таких негативних наслідків можна замінити норфлораксацин на рифаксимін (антибіотик широкого спектра дії, неселективно впливає на кишкову флору), оскільки його призначення хворим із ПЕ не асо-

Таблиця 7

Антибіотикопрофілактика при цирозі печінки

Покази	Препарат
Гастроінтестинальна кровотеча	Збережена функція печінки: норфлораксацин 400 мг/12 г перорально протягом семи діб; Прогресуючий цироз (не менше двох з наступних параметрів: асцит, жовтяниця, печінкова енцефалопатія, мальнутриція): в/в цефтріаксон 1 г/добу протягом семи діб
Первинна профілактика СБП у пацієнтів із низьким вмістом білка в асцитичній рідині (<15 г/л)	Норфлораксацин 400 мг/добу перорально або ципрофлоксацин 500 мг/добу до трансплантації печінки або смерті в осіб із прогресуючим цирозом: – За шкалою Чайлд-П'ю ≥ 9 балів і рівнем сироваткового білірубину ≥ 3 мг/дл та/або; – Ниркова дисфункція (сироватковий креатинін $\geq 1,2$ мг/дл, азот сечовини крові ≥ 25 мг/дл та/або сироватковий натрій ≤ 130 ммоль/л)
Вторинна профілактика СБП	Норфлораксацин 400 мг/добу перорально до трансплантації печінки, смерті, розрешення асциту або покращання функції печінки до стадії компенсації

ційоване з ризиком появи мультирезистентних бактерій [6].

Висновки

1. Бактеріальні інфекції є важливою причиною морбідності і летальності серед пацієнтів із цирозом печінки, що зумовлено зміною складу і функції кишкової мікробіоти, підвищенням кишкової проникності, бактеріальною транслокацією та імунологічною недостатністю на тлі генетичної схильності.

2. Бактеріальні інфекції, спричинені мультирезистентними організмами, часто розвиваються в пацієнтів із цирозом печінки; їх виникнення асоційоване з високими показниками летальності.

3. Основними принципами лікування хворих на цироз печінки з бактеріальною інфекцією є рання діагностика і своєчасний початок адекватної антибактеріальної терапії. Додаткове призначення альбуміну до антибактеріальних препаратів у пацієнтів із спонтанним бактеріальним перитонітом знижує показники летальності.

4. Первинна профілактика спонтанного бактеріального перитоніту СБП із використанням норфлораксину показана пацієнтам із варикозною кровотечею, декомпенсованим цирозом і вмістом білка в асцитичній рідині <15 г/л.

5. Прийом норфлораксину з метою профілактики рецидивів спонтанного бактеріального перитоніту знижує летальність у хворих на цироз печінки.

Перспективами подальших досліджень є пошук біомаркерів для ранньої діагностики БІ, що призведе до зниження захворюваності і смертності.

Література

1. Acute-on-chronic liver failure / R. Jalan, P. Gines, J. Olson [et al.] // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 57. – P. 1336-1348.
2. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis / R. Moreau, R. Jalan, P. Gines [et al.] // *Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 144. – P. 1426-1437.
3. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis / A. Deshpande, V. Pasupuleti, P. Thota [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 28. – P. 235-242.
4. Assimakopoulos S. F. Uncovering the molecular events associated with increased intestinal permeability in liver cirrhosis: the pivotal role of enterocyte tight junctions and future perspectives / S.F. Assimakopoulos // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 59. – P. 1144-1146.
5. Bacteremia caused by *Neisseria subflavia* and neutrocytic ascites in a female patient with hepatic cirrhosis / O. Len, J. De Otero, B. Almirante [et al.] // *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* – 1996. – Vol. 14. – P. 334-335.
6. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013 / R. Jalan, J. Fernandez, R. Wiest [et al.] // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 60 (6). – P. 1310-1324.
7. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis / J. Fernández, M. Navasa, J. Gómez [et al.] // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 35. – P. 140-148.
8. Bunchorntavakul C. Bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis / C. Bunchorntavakul, D. Chavalitdhamrong // *World J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 4(5) – P. 158-168.

9. Community-acquired pneumonia in patients with liver cirrhosis: clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores / D. Viasus, C. Garcia-Vidal, J. Castellote [et al.] // *J. Medicine (Baltimore).* – 2011. – Vol. 90. – P. 110-118.
10. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections / M. Merli, C. Lucidi, V. Giannelli [et al.] // *Clin Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 8. – P. 979-985.
11. Creactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis / J.P. Cervoni, T. Thévenot, D. Weil [et al.] // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 56. – P. 1299-1304.
12. Dever J.B. Review article: spontaneous bacterial peritonitis - bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention / J.B. Dever, M.Y. Sheikh // *Aliment Pharmacol. Ther.* – 2015. – Vol. 41 (11). – P. 1116-1131.
13. Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis / J.B. Nausebaum, J.F. Cadranet, P. Nahon [et al.] // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 45. – P. 1275-1281.
14. Do we really need alternatives to polymorphonuclear cells counting in ascitic fluid? / O. Riggio, C. Marzano, S. Angeloni [et al.] // *Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 136. – P. 728-729.
15. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis / P. Ginès, P. Angeli, K. Lenz [et al.] // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 53. – P. 397-417.
16. Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis / G. Tritto, Z. Bechlis, V. Stadlbauer [et al.] // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 55. – P. 574-581.
17. Fernandez J. Management of bacterial infections in cirrhosis / J. Fernandez, T. Gustot // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 56. – P. 1-12.
18. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center / P. Tandon, A. Delisle, J. E. Topal [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 10. – P. 1291-1298.
19. Increased rate of spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients receiving pharmacologic acid suppression / G.A. Goel, A. Deshpande, R. Lopez [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 10. – P. 422-427.
20. Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defense / Z. Teltschik, R. Wiest, J. Beisner [et al.] // *Hepatology.* – 2012. – Vol. 55. – P. 1154-1162.
21. Intravenous albumin is not necessary in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis and low-risk mortality / M. Casas, G. Soriano, E Ayala [et al.] // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 76. – P. 91.
22. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis / V. Arvaniti, G. D'Amico, G. Fede [et al.] // *Gastroenterology.* – 2010. – Vol. 139. – P. 1246-1256.
23. Low Levels of 25-Hydroxy Vitamin D are Independently Associated with the Risk of Bacterial Infection in Cirrhotic Patients / R. Anty, M. Tonhouan, P. Ferrari-Panaia [et al.] // *Clin. Transl. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 5 (5). – P. 56.
24. Medzhitov R., Schneider D. S., Soares M. P. Disease tolerance as a defense strategy / R. Medzhitov, D.S. Schneider, M.P. Soares // *Science.* – 2012. – Vol. 335. – P. 936-941.
25. 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, J. Massard, A. Gangloff [et al.] // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46. – P. 1872-1882.
26. Nonselective β blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis / M. Mandorfer, S. Bota,

- P. Schwabl [et al.] // Gastroenterology. – 2014. – Vol. 146. – P. 1680-1690.
27. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial / P. Ginés, A. Rimola, R. Planas [et al.] // Hepatology. – 1990. – Vol. 12. – P. 716-724.
 28. Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis / B. Appenrodt, F. Grunhage, M. G. Gentemann [et al.] // Hepatology. – 2010. – Vol. 51. – P. 1327-1333.
 29. Outcome predictors of cirrhotic patients with spontaneous bacterial empyema / C.H. Chen, C.M. Shih, J.W. Chou [et al.] // Liver Int. – 2011. – Vol. 31. – P. 417-424.
 30. Pande C. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease / C. Pande, A. Kumar, S. K. Sarin [et al.] // Aliment Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 29. – P. 1273-1281.
 31. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study / J. Fernández, J. Acevedo, M. Castro [et al.] // Hepatology – 2012. – Vol. 55. – P. 1551-1561.
 32. Renal failure in patients with cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis: value of MELD score / C. Terra, M. Guevara, A. Torre [et al.] // Gastroenterology. – 2005. – Vol. 129. – P. 1944-1953.
 33. Runyon B.A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update / B.A. Runyon // Hepatology. – 2009. – Vol. 49. – P. 2087-2107.
 34. Runyon B.A. Runyon Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Disease (AASLD): Management of Adult Patients With Ascites Due to Cirrhosis / B.A. Runyon // Hepatology. – 2004. – Vol. 23. – P. 841-856.
 35. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis / C.S. Chang, G.H. Chen, H.C. Lien [et al.] // Hepatology. – 1998. – Vol. 28. – P. 1187-1190.
 36. Sobrevida hospitalar dos pacientes cirróticos com bacterioascite / A.A. Mattos, F. Buffé, E.T. Mastalir [et al.] // Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva. – 2000. – Vol. 18. – P. 117-120.
 37. Toll-like receptor (TLR) 2 promoter and intron 2 polymorphisms are associated with increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis / H.D. Nischalke, C. Berger, K. Aldenhoff [et al.] // J. Hepatol. – 2011. – Vol. 55. – P. 1010-1016.
 38. Wiest R. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond / R. Wiest, A. Krag, A. Gerbes // Gut. – 2012. – Vol. 61. – P. 297-310.
 39. Wiest R. Secondary peritonitis in cirrhosis: “oil in fire” / R. Wiest, J. Schoelmerich // J. Hepatol. – 2010. – Vol. 52. – P. 7-9.

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Т.В. Ткаченко, Л.А. Пентюк, Н.А. Пентюк

Резюме. Целью данного обзора является ознакомить широкий круг врачей общей практики, гастроэнтерологов, хирургов, реаниматологов с наиболее важными достижениями в изучении этиологии, патогенеза, особенностей клинической картины, диагностики, лечения и профилактики инфекций, которые осложняют цирроз печени. Бактериальные инфекции обуславливают высокую смертность среди больных циррозом печени. Эта категория пациентов чаще других госпитализированных больных склонна к возникновению инфекций. У пациентов с циррозом печени инфекционные осложнения могут приводить как к декомпенсации цирроза, так и к развитию печеночной и/или внепеченочной органной недостаточности. Ранняя диагностика и своевременное начало адекватной антибактериальной терапии являются основными принципами лечения больных циррозом печени с бактериальными инфекциям.

Ключевые слова: бактериальные инфекции, цирроз печени, диагностика, лечение, профилактика.

BACTERIAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

T.V. Tkachenko, L.O. Pentiuk, N.O. Pentiuk

Abstract. The aim of this review is to introduce information about the most important scientific achievements in the study of etiology and pathogenesis of infections associated with liver cirrhosis as well as their clinical presentation, diagnostics, treatment and prevention to general practitioners, gastroenterologists, surgeons and experts in resuscitation. Bacterial infections cause high mortality rate among the patients with hepatic cirrhosis. These patients are more susceptible to the development of infection than other hospitalized patients. In patients with liver cirrhosis infectious complications can lead to both cirrhosis decompensation and the development of liver and/or extrahepatic organ failure. Early diagnostics and institution of adequate antibacterial therapy is the main principle in treatment of patients with liver cirrhosis associated with bacterial infections.

Key words: bacterial infections, cirrhosis, diagnosis, treatment, prophylaxis.

National Pirogov Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – проф. О.І. Федів

Buk. Med. Herald. – 2015. – Vol. 19, № 3 (75). – P. 245-253

Надійшла до редакції 25.05.2015 року