



Последиломный образовательный курс EASL
«Ведение острых критических состояний в гепатологии»
По материалам 45-го конгресса Европейской ассоциации
по изучению печени (EASL), 14-15 апреля, г. Вена (Австрия)



Т. Гасто, Р. Моро, г. Париж, Франция

Причины, следствия и ведение инфекционных процессов у больных циррозом печени

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

Наиболее частой бактериальной инфекцией у пациентов с циррозом является спонтанный бактериальный перитонит (СБП), затем следуют инфекции мочевыводящих путей (ИМП), пневмония, бактериемия после терапевтических процедур, целлюлит и спонтанная бактериемия. Бактерии, изолированные из этих очагов, представлены в таблице 1.

Спонтанный бактериальный перитонит	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Enterobacter</i> spp.
Инфекции мочевыводящих путей	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterococcus</i> spp.
Пневмония	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Инфекции мягких тканей	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Патогенетические механизмы предрасположенности к бактериальным инфекциям

«Открытые врата»: бактериальная транслокация

Причины предрасположенности к инфекциям пациентов с циррозом до конца не расшифрованы, однако считается, что основным механизмом, ответственным за повышенную частоту инфекций при циррозе, является спонтанная бактериальная транслокация. Особенно это справедливо для СБП, про котором бактериемия обычно подтверждается обнаружением грамотрицательных бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, транслоцированных из кишечника в системный кровоток. Кроме того, изоляты живых бактерий из мезентериальных узлов у *aprioti* неинфицированных больных циррозом высеваются чаще, чем у здоровых лиц, при этом вероятность получения положительных культур четко коррелирует с тяжестью заболевания печени. Еще одним подтверждением роли бактериальной транслокации служит доказанный факт, что селективная деконтаминация кишечника невосстанавливающимися антибиотиками предотвращает развитие СБП.

В плазме пациентов с поздними стадиями цирроза часто можно обнаружить липополисахариды (ЛПС) — компоненты клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов. Однако уровни ЛПС плазмы характеризуются значительной меж- и внутрииндивидуальной вариабельностью, что частично связано с непродолжительным временем полужизни ЛПС в крови человека. Бактериальная ДНК в крови и асцитической жидкости больных циррозом обнаруживается чаще, чем у здоровых лиц, причем последовательности ДНК в этих двух внутренних средах организма идентичны, что указывает на возможность их перехода из крови в перитонеальную полость. Высокую частоту бактериальной транслокации, наблюдаемую при циррозе, можно объяснить двумя основными патофизиологическими механизмами: повышенной проницаемостью кишечника и избыточным ростом кишечных бактерий.

Нарушенная защита: иммуносупрессия

Дефект иммунитета, наблюдаемый при циррозе, также может способствовать предрасположенности к инфекционным процессам таких больных. В частности, цирроз ассоциируется с нарушенным макрофагальным Fcγ-рецепторопосредованным клиренсом бактерий, покрытых антителами, что коррелирует с риском развития тяжелых бактериальных инфекций. Дефицит С3 и С4, возникающий, вероятно, вследствие печеночной недостаточности, приводит к снижению

бактерицидной активности, повышению риска инфекций и смерти. Высокий риск СБП имеют пациенты, у которых низкие уровни белка в асцитической жидкости ассоциируются с низкой асцитической опсонической активностью. У больных с поздними стадиями цирроза, особенно в случае декомпенсированного заболевания, наблюдается снижение экспрессии HLA-DR моноцитами, в результате чего нарушается способность этих клеток презентировать антигены. У больных алкогольным циррозом печени дисфункция моноцитов сопровождается сниженным нейтрофильным фагоцитарным и внутриклеточным киллингом таких бактерий, как *S. aureus* и *E. coli*. Этот дефект нейтрофильного фагоцитоза (он выражен особенно сильно, когда на цирроз накладывается алкогольный гепатит) ассоциируется с повышенным риском бактериальных инфекций.

У пациентов с циррозом вышеописанным нарушениям врожденного иммунитета сопутствует отсроченная гиперчувствительность, в основе которой лежит дисфункция Т-лимфоцитов.

Генетическая предрасположенность к СБП

Развитие бактериальных инфекций, в том числе СБП, может, по крайней мере, частично быть генетически детерминированным. Пациенты с циррозом, которые являются носителями вариантов NOD2 (нуклеотидсвязывающего домена олигомеризации 2), ассоциированных с нарушенным распознаванием продукта жизнедеятельности бактерий мурамилдипептида, имеют повышенный риск развития СБП и более низкую выживаемость. Исследования генетической предрасположенности к другим бактериальным инфекциям при циррозе не проводились.

Следствия бактериальной инфекции

Сепсис и органная недостаточность

Микроорганизмы экспрессируют макромолекулярные фрагменты — так называемые патогенассоциированные молекулярные паттерны (РАМР). РАМР спонтанно распознаются иммунной системой посредством особых патоген-распознающих рецепторов (PRR), таких как Toll-подобные рецепторы (TLR). Связывание РАМР с PRR вызывает активацию иммунных клеток, что проявляется инициацией киллинговых систем; продукцией и секрецией провоспалительных цито- и хемокинов; повышенной экспрессией костимулирующих рецепторов, необходимых для эффективной активации Т-клеток; продукцией метаболитов арахидоновой кислоты, а также запуском экзогенного коагуляционного каскада. В норме воспаление контролируется локально с помощью различных механизмов отрицательной обратной связи. Однако в определенных ситуациях по причинам, до сих пор не установленным, возникает резко усиленный воспалительный ответ, при котором реакции, в норме защищающие организм от инфекции, трансформируются в избыточное системное воспаление, ведущее к полиорганной недостаточности и смерти. Клинически эта «цитокиновая буря» проявляется синдромом системного воспалительного ответа (ССВО, табл. 2). Если системное воспаление продолжается, это способствует развитию дисфункции одного или нескольких внутренних органов, что в итоге может привести к смерти пациента. Органная дисфункция возникает на фоне гипоперфузии и гипоксии тканей из-за снижения микроперфузии как следствие образования тромбов; уменьшения деформируемости эритроцитов; нарушения распределения крови; отека тканей, вызванного повышенной проницаемостью капилляров; снижением перфузионного давления из-за NO-зависимой вазоплегии. В свою очередь, NO-индуцированное нарушение митохондриального дыхания приводит к тому, что клетки не могут утилизировать поступающий в них кислород. Наконец, клеточные инфильтраты, прежде всего нейтрофилы, оказывают прямое повреждающее действие на ткани путем высвобождения лизосомальных ферментов и супероксидных свободных радикалов.

Таблица 2. Определения системных инфекционных процессов (Gustot et al., 2009)

Синдром системного воспалительного ответа	Соответствие ≥ 2 критериям: • температура тела $>38^\circ$ или $<36^\circ$; • тахикардия >90 /мин; • гипервентиляция: частота дыхания >20 /мин или артериальная гипокания <32 мм рт. ст.; • лейкоциты крови $>12,0 \times 10^9$ /л или $<4,0 \times 10^9$ /л, или незрелые формы $>10\%$
Сепсис	Подтвержденная или подозреваемая инфекция (патологический процесс, вызванный проникновением патогенных или условно-патогенных микроорганизмов в стерильные в норме ткани, жидкости или полости), ассоциированная с ССВО
Тяжелый сепсис	Сепсис, ассоциированный с органной недостаточностью (например, на основании оценки по шкале SOFA)
Септический шок	Сепсис, ассоциированный с недостаточностью кровообращения, характеризующейся стойкой артериальной гипотензией (снижение систолического артериального давления <90 мм рт. ст. или на >40 мм рт. ст. от первоначального, или среднее артериальное давление <60 мм рт. ст., несмотря на адекватное восполнение жидкости), которую нельзя объяснить другими причинами

Пациенты с циррозом в высокой степени предрасположены к развитию сепсиса, сепсис-индуцированной полиорганной недостаточности и смерти. Многими авторами было показано, что у больных циррозом и бактериальной инфекцией провоспалительный ответ макроорганизма патологически усилен. В частности, в ранней фазе бактериального сепсиса циркулирующие уровни провоспалительных цитокинов фактора некроза опухоли альфа (TNF α) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) у инфекционных больных значительно выше при наличии цирроза, чем при его отсутствии. По данным экспериментальных исследований, *in vivo* активация TLR4 по действию ЛПС сильнее стимулирует продукцию TNF α и ИЛ-6 у мышей с циррозом по сравнению со здоровыми животными. Избыточный ответ на ЛПС был подтвержден *ex vivo* путем стимуляции изолированных мононуклеарных клеток периферической крови или моноцитов, полученных от больных циррозом. ЛПС-индуцированная продукция TNF α моноцитами более выражена на стадии цирроза С по шкале Child-Pugh, чем на стадии В, что свидетельствует о значении тяжести заболевания печени в развитии избыточного воспалительного ответа.

Недостаточность кровообращения. У больных циррозом в отсутствие явного инфекционного процесса имеет место гипердинамическое кровообращение, которое характеризуется высоким сердечным выбросом и относительно низким артериальным давлением, а также низкой системной сосудистой резистентностью. При развитии инфекции на фоне цирроза системное кровообращение становится еще более гипердинамическим.

Печеночная недостаточность. У больных циррозом сепсис приводит к быстрому ухудшению функции печени, что ассоциируется с неблагоприятным ближайшим прогнозом. Объяснения этому явлению были получены в экспериментальных исследованиях. Введение ЛПС *in vivo* вызывает продукцию TNF α , который кодирует проапоптотический сигнал. Однако TNF α не запускает апоптоз нормальных гепатоцитов, защищенных антиапоптотическими сигнальными путями, зависимыми от ядерного фактора каппа В (NF- κ B). У животных с циррозом развивается дефицит этих сигнальных путей вследствие подавления трансляции NF- κ B-зависимых антиапоптотических РНК в белки как результат стресса эндоплазматического ретикулума гепатоцитов. Кроме того, в печени крыс с циррозом введение ЛПС вызывало эндотелин-1 (ЭТ-1)-опосредованную нейтрофильную инфильтрацию и некроз гепатоцитов, чего не наблюдалось у контрольных животных без цирроза.

Продолжение на стр. 60.

Т. Гасто, Р. Моро, г. Париж, Франция

Причины, следствия и ведение инфекционных процессов у больных циррозом печени

Продолжение. Начало на стр. 59.

В целом представленные данные свидетельствуют о том, что переход хронической печеночной недостаточности в острую, по крайней мере, в условиях экспериментального цирроза, является следствием гибели гепатоцитов, вызываемой TNF α -индуцированным апоптозом и/или ЭТ-1-активированным некрозом. Следует отметить, что стресс эндоплазматического ретикула блокирует синтез не только антиапоптотических, но и других белков, в том числе секреторных, что также может представлять один из механизмов развития печеночной дисфункции.

Острая почечная недостаточность. Почечная недостаточность развивается у 33% больных циррозом с СБП и у 27% — с сепсисом, не связанным с СБП. При СБП наблюдается четкая корреляция между высокими циркулирующими и асцитическими уровнями TNF α , ИЛ-6 и метаболитов NO, недостаточным наполнением капилляров и развитием почечной недостаточности. Механизмы сепсис-индуцированной дисфункции почек при циррозе практически не изучены. Пациенты с циррозом и тяжелым сепсисом (без шока) могут иметь преренальную недостаточность, которая отвечает на инфузионную терапию или резистентна к ней. Преренальную недостаточность, не отвечающую на введение жидкости, называют гепаторенальным синдромом (ГРС) I типа. У пациентов с циррозом и септическим шоком быстро развивается почечная недостаточность вследствие ишемического острого тубулярного некроза.

Дыхательная недостаточность. Нарушению легочной функции при циррозе способствуют сниженная активность альвеолярных макрофагов, изменение соотношения подклассов Т-лимфоцитов и повышение проницаемости капилляров. Согласно экспериментальным данным, цирроз увеличивает количество легочных внутрисосудистых фагоцитов, предрасположенность к ЛПС-индуцированному отеку и риск смерти. Все эти факторы в сочетании с гиперпродукцией цитокинов и NO в случае присоединения инфекционного процесса объясняют высокую частоту развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) при циррозе. Пациенты с циррозом и сепсисом имеют более высокую вероятность умереть от ОРДС, чем больные с ОРДС, но без цирроза и сепсиса.

Коагуляционная недостаточность. Цирроз ассоциируется со снижением синтеза проферментных форм про- (V, VII, X и протромбина) и антикоагуляционных факторов (протеинов С, S и антитромбина) в печени. Кроме того, при циррозе часто развивается тромбоцитопения вследствие гиперспленизма и/или продукции аутоантител. Тяжелый сепсис еще более усугубляет дефицит факторов V, VII, X, протромбина, протеина С, антитромбина и тромбоцитопению. У 40% пациентов с циррозом и тяжелым сепсисом в крови определяются продукты деградации фибрина, что указывает на развитие синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Неврологическая недостаточность. Сепсис часто осложняется острым снижением неврологического статуса — септической энцефалопатией. В свою очередь, у пациентов с циррозом и сепсисом очень часто наблюдаются различные неврологические симптомы. По данным некоторых авторов, существует синергизм между системным воспалением и механизмами, вызывающими печеночную энцефалопатию. У пациентов с циррозом, ССВО, высокими уровнями TNF α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 и метаболитов NO спровоцированная гипераммониемия вызывает выраженные неврологические расстройства, которые проходят после ее разрешения. В экспериментальных исследованиях введение ЛПС крысам с циррозом нарушало сознание животных и усугубляло отек головного мозга; у здоровых крыс эти эффекты ЛПС не проявлялись.

Варикозные кровотечения

Присутствие бактериальной инфекции во время кровотечения из варикозно расширенных вен независимо ассоциируется с неэффективностью остановки кровотечения и его рецидивом. Механизмы этого явления остаются неизученными.

Лечение

Антибиотикотерапия

Микробиологические образцы должны быть получены как можно раньше и до начала эмпирической антибиотикотерапии. У больных сепсисом, не имеющих цирроза, раннее введение адекватных антибиотиков ассоциируется с более высокой выживаемостью. Было установлено, что каждый час задержки с назначением антибиотика снижает выживаемость на 7,6%. Выбор адекватной эмпирической антибактериальной терапии улучшает исход пациентов; назначение неподходящего антибиотика удваивает смертность. Эмпирическая антибактериальная терапия должна учитывать региональную эпидемиологию и показатели антибиотикорезистентности; после получения результатов

бактериологического исследования стартовый антибиотик следует заменить препаратом с более узким спектром действия для снижения распространенности антибиотикорезистентности.

Спонтанный бактериальный перитонит. У пациентов с СБП широко изучался цефалоспориин III поколения цефотаксим, так как спектр его действия покрывает большинство микроорганизмов, вызывающих СБП, и он в высоких концентрациях накапливается в асцитической жидкости (табл. 3). Разрешение инфекции происходило у 80% пациентов, получавших цефотаксим внутривенно; при этом доза 4 г/сут обладала такой же эффективностью, как и доза 8 г/сут, а 5-дневная терапия по эффективности не уступала 7-дневной. В качестве альтернативы можно использовать амоксициллин/клавуланат в виде ступенчатой терапии (сначала внутривенно, затем перорально), который обеспечивает такие же показатели разрешения СБП и внутрибольничной выживаемости, как и цефотаксим, при существенно более низкой стоимости лечения. Ципрофлоксацин (7 дней внутривенно или первые 2 дня внутривенно, затем 5 дней перорально) по эффективности не уступает цефотаксиму, однако стоит значительно больше. Тем не менее ступенчатая терапия ципрофлоксацином оказалась фармакоэкономически более эффективной, чем лечение цефтазидимом внутривенно.

Первый автор, год	Лечение	Количество пациентов	Разрешение инфекции, %	Внутрибольничная выживаемость, %
Felisart, 1985	Тобрамицин (1,75 мг/кг/8 ч в/в) + ампициллин (2 г/4 ч в/в)	36	56	61
	vs цефотаксим (2 г/4 ч в/в)	37	85*	73
Rimola, 1995	Цефотаксим (2 г/6 ч в/в)	71	77	69
	vs цефотаксим (2 г/12 ч в/в)	72	79	79
Navasa, 1996	Офлоксацин (400 мг/12 ч per os)	64	84	81
	vs цефотаксим (2 г/6 ч в/в)	59	85	81
Sort, 1999	Цефотаксим (2 г/6 ч в/в)	63	94	71
	vs цефотаксим (2 г/6 ч в/в) + альбумин в/в	63	98	90**
Ricart, 2000	Амоксициллин/клавуланат (1/0,2 г/8 ч в/в, затем 0,5/0,125 г/8 ч per os)	24	87	87
	vs цефотаксим (1 г/6 ч в/в)	24	83	79
Terg, 2000	Ципрофлоксацин (200 мг/12 ч в/в 7 дней)	40	76	77
	vs ципрофлоксацин (200 мг/12 ч в/в 2 дня, затем 500 мг/12 ч per os 5 дней)	40	78	77

Примечания: * $p < 0,02$ по сравнению с тобрамицином + ампициллин; ** $p = 0,01$ по сравнению с монотерапией цефотаксима.

У пациентов, получавших длительную профилактику норфлоксацином, назначения фторхинолонов следует избегать в связи с высокой вероятностью развития резистентных штаммов.

О неэффективности антибиотикотерапии свидетельствует снижение количества полиморфноядерных нейтрофилов в асцитической жидкости менее чем на 25% от первоначального после двух дней лечения. В таких случаях следует исключить «вторичный перитонит» (вследствие перфорации или воспаления органов брюшной полости); показано дополнительное обследование или модификация антибиотикотерапии согласно чувствительности микроорганизмов in vitro или эмпирически.

Инфекции мочевыводящих путей. В общей популяции при неосложненных ИМП 1-й линии эмпирической терапии являются фторхинолоны и триметоприм/сульфометоксазол. Длительная профилактика норфлоксацином является фактором риска развития фторхинолон- и триметоприм/сульфометоксазолрезистентных штаммов. Хорошим альтернативным препаратом является амоксициллин/клавуланат.

Пневмония. В случае внебольничной пневмонии рекомендуется эмпирическое назначение амоксициллина/клавуланата или цефалоспориина III поколения + макролид или левофлоксацин, так как цирроз печени считается тяжелым сопутствующим заболеванием. Однако следует иметь в виду, что эти эмпирические схемы не действуют на *P. aeruginosa* и метициллинрезистентный *S. aureus* (MRSA). Поэтому в случаях, когда подозреваются эти микроорганизмы или отсутствует ответ на лечение, необходимо перевести пациента на другую схему антибиотикотерапии (например, пиперацillin/тазобактам + ципрофлоксацин при *P. aeruginosa*; добавление ванкомицина при MRSA).

Инфекции мягких тканей. Помимо классических *S. aureus* и *S. pyogenes*, у больных циррозом из инфекционных очагов в мягких тканях часто изолируются энтеробактерии и анаэробы, а также *P. aeruginosa*. В трудных для диагностики и тяжелых по течению случаях при отсутствии идентификации

микроорганизмов рекомендуется назначение цефтазидима + оксациллина.

Проблема нозокомиальных инфекций, вызванных микроорганизмами семейства Enterobacteriaceae, вырабатывающих β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС). Мультирезистентные энтеробактерии, продуцирующие БЛРС, часто изолируются при нозокомиальных инфекциях (28% при СБП, 63% при ИМП, 29% при пневмонии и 36% при целлюлите). Кроме того, при нозокомиальных инфекциях чаще обнаруживается MRSA. Разрешение нозокомиального инфекционного процесса при использовании классических эмпирических антибиотиков происходит реже, чем в случае внебольничных инфекций. Эмпирическая терапия нозокомиальных инфекций должна включать антибиотики более широкого спектра по сравнению с классическими схемами (например, карбапенемы и гликопептиды с учетом локальной эпидемиологии).

Профилактика органной недостаточности

В открытом рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) с участием пациентов с СБП (без шока), получавших цефотаксим, было установлено, что внутривенное введение 20% раствора альбумина (1,5 г/кг массы тела в первые 6 ч после диагноза СБП, затем 1 г/кг на 3-й день) предотвращает развитие почечной недостаточности и снижает летальность с 29 до 10%. Этот эффект отсутствовал у больных с низким риском смерти (общий билирубин <4 мг/дл и креатинин <1 мг/дл). Исследования по оценке внутривенного введения альбумина у пациентов с циррозом и инфекциями, не связанными с СБП, не проводились.

Лечение органной недостаточности

Недостаточность кровообращения. Основу ведения недостаточности кровообращения составляют оптимальная инфузионная терапия и вазопрессоры (норадреналин, допамин и/или вазопрессин). При септическом шоке может развиваться относительная надпочечниковая недостаточность, особенно часто — у больных с циррозом. В настоящее время существует потребность в проведении крупных РКИ по оценке вазопрессоров и гидрокортизона у пациентов с циррозом и септическим шоком.

Печеночная недостаточность. Доказанно эффективная печеночнорезистентная терапия на сегодня отсутствует.

Острая почечная недостаточность. В отсутствие шока почечную дисфункцию, не отвечающую на плазмозамещающие растворы, часто называют ГРС. При ГРС рекомендуется назначение телипрессина (аналог вазопрессина) в сочетании с альбумином, при этом частота ответа составляет около 40%. При неэффективности используется почечнозаместительная терапия, однако ее оптимальный режим (гемодиализ vs гемодиализация; стандартный vs интенсивный) не определен.

Дыхательная недостаточность. В общей популяции было установлено, что стратегия вентиляции при ОРДС с целью снижения баро- и волютравмы должна включать вентиляцию с низкими перемежающимися объемами и ограниченным плато конечно-инспираторного давления. РКИ механической вентиляции у пациентов с циррозом и ОРДС не проводились.

Недостаточность коагуляции. У пациентов без цирроза с тяжелым сепсисом или септическим шоком назначение рекомбинантного человеческого активированного протеина С (rhAPC) значительно снижало 28-дневную летальность. У больных циррозом с тяжелым сепсисом rhAPC не изучался.

Выводы

- У больных циррозом бактериальные инфекции развиваются часто и характеризуются тяжелым течением.
- При циррозе поздних стадий сепсис (т. е. инфекция + системный воспалительный ответ) сопровождается выраженной патологической цитокиновой реакцией, при которой защитный ответ, в норме борющийся с инфекцией, трансформируется в избыточное повреждающее воспаление.
- Молекулярные механизмы избыточного провоспалительного ответа при циррозе изучены недостаточно.
- У пациентов с циррозом и тяжелым сепсисом гиперпродукция цитокинов приводит к ухудшению функции печени и развитию внепеченочной полиорганной недостаточности.
- Предрасположенность к развитию бактериальных инфекций и тяжелого сепсиса может быть генетически детерминирована.
- У пациентов с СБП раннее назначение антибиотиков и альбумина внутривенно снижает риск развития почечной недостаточности и улучшает выживаемость.
- На сегодня отсутствуют рандомизированные исследования, специально спланированные с участием пациентов с циррозом и тяжелым сепсисом по оценке методов лечения, доказавших свою эффективность у больных с тяжелым сепсисом или септическим шоком без цирроза.

Список литературы находится в редакции.

Перевел с англ. Алексей Терещенко

