

УДК 616.36-004-06:616.9

## Современный взгляд на бактериальные осложнения при циррозе печени

М.С. Жаркова, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин

### Modern concept of bacterial complications at liver cirrhosis

M.S. Zharkova, M.V. Mayevskaya, V.T. Ivashkin

**Цель обзора.** Рассмотреть основные механизмы развития бактериальных инфекций при *циррозе печени* (ЦП), их последствия, методы диагностики и профилактики.

**Основные положения.** Бактериальные инфекции обуславливают высокую смертность у больных циррозом печени. Эта категория пациентов чаще других среди госпитализированных больных предрасположена к возникновению инфекций в связи с нарушением функционирования иммунной системы наряду с усилением пассажа бактерий из кишечника, что, в свою очередь, зависит от изменений иммунных свойств последнего и избыточного бактериального роста. Бактериальная транслокация даже без клинических признаков инфекции приводит к ухудшению гемодинамического статуса у больных с декомпенсацией функции печени, что лежит в основе прогрессирования портальной гипертензии и гепаторенального синдрома. Связанный с бактериальным осложнением провоспалительный ответ вызывает усиление печеночной недостаточности, энцефалопатии, нарушение в системе свертывания крови, являясь при этом триггером желудочно-кишечного кровотечения.

**Заключение.** Бактериальные инфекции – важная причина morbidity и смертности среди пациентов с ЦП, что обусловлено, в первую очередь, иммунокомпроментированным состоянием таких больных. Профилактика, ранняя диагностика и своевременное лечение инфекционных осложнений значительно повышают выживаемость больных. С целью воздействия на избыточный бактериальный рост и бактериальную транслокацию можно использовать различные методы профилактики, включая назначение антибиотиков, пре- и пробиотиков, желч-

**The aim of review.** To carry over for consideration the basic mechanisms of bacterial infections at *liver cirrhosis* (LC), their consequences, methods of diagnostics and prophylaxis.

**Original positions.** Bacterial infections is a cause of high mortality in liver cirrhosis patients. These patients are more predisposed to infections than others hospital patients due to disorders of immune system along with bacterial translocation from intestine, that, in turn, depends on immune changes of the latter and bacterial overgrowth. Bacterial translocation even without clinical signs of infection results in deterioration of hemodynamic status at patients with liver function decompensation that causes progression of portal hypertension and hepatorenal syndrome. Proinflammatory response related to bacterial complication stimulates progression of liver failure, encephalopathy, disorders in blood coagulation system, thus triggering gastro-intestinal bleeding.

**Conclusion.** Bacterial infections is the important cause of morbidity and mortality in patients with LC that is caused, first of all, by immune-compromised state. Prophylaxis, early diagnostics and well-timed treatment of infections considerably increase survival rate of these patients. Various methods of prophylaxis, including the use of antibiotics, pre- and probiotics, bile acids can be applied to alter bacterial overgrowth and bacterial translocation. Each of these methods proved its efficacy in scientific studies.

**Key words:** bacterial infections, liver cirrhosis, bacterial translocation, bacterial overgrowth, permeability of intestinal wall, hyperdynamic type of circulation.

**Жаркова Мария Сергеевна** – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава». Контактная информация для переписки: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1.

**Маевская Марина Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Росздрава». Контактная информация для переписки: 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1

ных кислот. Каждый из этих способов доказал свою эффективность в научных исследованиях.

**Ключевые слова:** бактериальные инфекции, цирроз печени, бактериальная транслокация, избыточный бактериальный рост, проницаемость кишечной стенки, гипердинамический тип кровообращения.

## Эпидемиология

Бактериальные инфекции относятся к одним из самых частых осложнений у пациентов с *циррозом печени* (ЦП). Они выявляются у 32–34% пациентов на момент госпитализации и у 45% больных с желудочно-кишечным кровотечением [1, 3, 9]. Самым частым и, пожалуй, самым жизнеугрожающим инфекционным осложнением цирроза является *спонтанный бактериальный перитонит* (СБП), диагностируемый у 25% госпитализированных больных с асцитом. Далее в 20% случаев выявляются инфекции мочевыводящих путей, реже (в 15%) встречаются инфекции легочной системы и, наконец, в малом проценте случаев развивается бактериемия, ассоциированная с терапевтическими инвазивными процедурами и постановкой катетера. Инфекции мягких тканей, лимфангит нижних конечностей и иногда брюшной стенки осложняют ЦП у больных с отеками ног и асцитом. При наличии гидроторакса следует опасаться возникновения спонтанной бактериальной эмпиемы. Имеются доказательства, что желудочно-кишечное кровотечение и степень тяжести поражения печени непосредственно коррелируют с частотой развития бактериальных инфекций, т. е. пациенты с циррозом печени класса В и особенно С по шкале Чайлда–Пью, а также с более низким уровнем альбумина более предрасположены к возникновению инфекций [22].

Инфекционные осложнения ЦП служат непосредственной причиной смерти приблизительно у  $\frac{1}{4}$  больных. Основными причинами этого являются нечеткость, а иногда и полное отсутствие клинической картины присоединения микробной инфекции (лихорадки, озноба, лейкоцитоза), что часто сопровождается недостаточной осторожностью врача в плане своевременной диагностики. В ряде случаев единственным проявлением спонтанной бактериемии, перитонита или пневмонии служит появление или усиление печеночной энцефалопатии.

## Патогенез

В настоящее время наиболее достоверным представляется наличие следующих патогенетических механизмов в развитии инфекционных осложнений при ЦП: синдром избыточного бак-

териального роста, иммунодепрессия, изменение проницаемости кишечной стенки. Все эти состояния лежат в основе бактериальной транслокации, определяемой как пассаж микроорганизмов и их продуктов из кишечника в *мезентериальные лимфатические узлы* (МЛУ) и в другие внекишечные среды [7].

Большая часть данных в пользу феномена бактериальной транслокации при циррозе печени получена в экспериментах на животных, где она подтверждалась наличием культуры кишечной микрофлоры в хирургически удаленных МЛУ. Частота бактериальной транслокации в мезентериальные лимфатические узлы составляет около 40% у крыс с асцитом и около 80% у этих же животных с СБП [12]. Дополнительным аргументом в поддержку данной концепции выступало обнаружение в МЛУ штаммов бактерий, генетически идентичных штаммам, вызывающим СБП у этих же животных [18].

Впервые термин бактериальной транслокации был предложен учеными Бергом и Гарлингтоном в 1979 г. [7]. Однако о возможности бактериальной транслокации у человека было высказано предположение еще в 1969 г. после интересного наблюдения немецкого хирурга Krause, который самоотверженно выпил суспензию, содержащую огромное количество *Candida albicans* ( $10^{12}$  клеток). Через 2 ч развились клинические признаки, указывающие на фунгемию и интоксикацию: поднялась ректальная температура, появилась сильная головная боль. В течение 3 ч у врача выявлялись кандидемия и кандидурия.

Исследование бактериальной транслокации при циррозе печени у человека ограничивается недостатком неинвазивных методов определения этого феномена. Тем не менее имеются пока немногочисленные данные, подтверждающие усиление бактериальной транслокации у больных ЦП. Так, например, высокая частота получения культуры энтеробактерий в биоптате МЛУ (30,8%) была отмечена у пациентов с циррозом класса С, подвергшихся трансплантации или резекции печени, причем частота высеивания кишечной флоры при циррозе класса С примерно в 5 раз превышала таковую при циррозе классов А и В [8]. В другом исследовании почти у 20% больных ЦП после частичной гепатэктомии определялась положительная культура в лимфатичес-

ких узлах. В большинстве случаев выделялись штаммы бактерий, вызывающие постоперационные инфекционные осложнения в данной группе пациентов [27].

Синдром избыточного бактериального роста, обнаруживаемый в большинстве клинических исследований с помощью водородного дыхательного теста, в несколько раз чаще встречается у больных ЦП по сравнению с группой контроля. Согласно недавно опубликованному исследованию группы индийских ученых, существует четкая связь между избыточным бактериальным ростом и степенью тяжести поражения печени, определяемой по принадлежности к классу по шкале Чайлда–Пью [20]. Кроме того, выявлено, что наличие асцита и уровень общего билирубина более 2 г/дл повышают риск возникновения избыточной обсемененности кишечника до 82%. Вместе с тем не получено достоверной зависимости избыточного роста от уровня давления в портальной системе и от этиологии заболевания печени.

В экспериментальных моделях на животных было показано, что избыточная обсемененность не всеми микроорганизмами приводила к развитию бактериальной транслокации. Таким образом, необходимо учитывать не менее важное, способствующее развитию инфекционных осложнений условие — фактор бактериальной вирулентности. Имеются микроорганизмы, которые более предрасположены к транслокации. Прежде всего они представлены грамотрицательными бактериями: *E. coli*, *Klebsiella*, а также энтерококками. Эта бактериальная флора способна проникать даже через гистологически нормальную слизистую оболочку кишечной стенки. Отдельные штаммы *E. coli* особенно хорошо перемещаются из просвета кишечника в мезентериальные лимфатические узлы, возможно, ввиду их лучшей способности к адгезии к кишечному эпителию. У больных ЦП грамотрицательные бактерии обычно выделяются при наличии СБП и инфекций мочевыводящих путей, в то время как пневмонию и связанные с инвазивными процедурами инфекции чаще вызывают грамположительные бактерии [22].

Несмотря на то, что облигатная анаэробная бактериальная флора превосходит аэробную более чем в 100 раз, эти бактерии очень редко транслоцируются через стенку кишечника. Анаэробные штаммы ограничивают рост других штаммов с более высоким потенциалом транслокации. Установлено, что селективная элиминация анаэробов способствует транслокации аэробной флоры [25].

Важным фактором, предрасполагающим к развитию избыточного бактериального роста у этих больных, является снижение моторики тонкой кишки, которое особенно выражено у пациентов с более тяжелой степенью печеночной недоста-

точности и является обратимым после успешной трансплантации печени. Патогенез гипомоторной дискинезии тонкой кишки складывается из многих факторов: повышение адреэнергической активности, усиление продукции оксида азота, а также структурные изменения кишечной стенки в связи с оксидативным стрессом и портальной гипертензией, преимущественно из-за развития коллатералей [13].

По результатам анализа экспериментальных исследований на животных с ЦП можно предположить, что развитие избыточного бактериального роста может, в свою очередь, усугублять снижение моторной активности кишечника, создавая тем самым порочный круг. В проведенных экспериментах показано, что мероприятия, направленные на улучшение моторики кишечника, такие как назначение пропранолола или цизаприда, уменьшают избыточный рост бактерий и бактериальную транслокацию [29]. Однако в клинических испытаниях роль препаратов, регулирующих моторную функцию кишечника, оказалась неоднозначной. В одних исследованиях с применением цизаприда были получены данные о его влиянии на бактериальный рост с тенденцией к уменьшению частоты бактериальных инфекций в группе больных ЦП, в других — таких доказательств не получено.

Цирроз и другие заболевания печени ассоциированы с функциональными и структурными повреждениями кишечной стенки, что отражается в увеличении ее проницаемости для макромолекул и бактерий. Место транслокации бактерий определяется двумя основными характеристиками — уровнем бактериальной нагрузки и проницаемостью кишечной стенки. В физиологических условиях бактериальная обсемененность увеличивается в области илеоцекального угла. В случаях когда процессы размножения микроорганизмов и проницаемости эпителия для них преобладают в тонкой кишке, что имеет место у пациентов с циррозом, это носит название проксимального избыточного бактериального роста. Данное состояние представляет потенциальную угрозу для развития бактериальной транслокации.

У здорового человека «кишечный барьер» объединяет три слоя: слизистый слой, обеспечивающий за счет выработки муцина и IgA механическую и иммунологическую функцию; эпителий, состоящий из эпителиоцитов и непроницаемых перегородок между ними; клетки иммунной системы, продуцирующие макрофаги и лимфоциты. Отек слизистой оболочки кишечника, возникающий в рамках портальной энтеропатии, ведет к ее гипоксии, в дальнейшем к воспалению, оксидативному стрессу, усилению перекисного окисления липидов в клетках реснитчатого эпителия и дезинтеграции слизистой. У пациентов с ЦП и портальной гипертензией были описаны толсто-

стенные расширенные капилляры, отек собственной пластинки, фибромускулярная пролиферация, снижение соотношения ворсинок к криптам и утолщение мышечного слоя стенки тонкой кишки [14]. Однако данные о влиянии портальной гипертензии на состояние слизистой оболочки кишечника у больных циррозом и последующее развитие бактериальной транслокации противоречивы и требуют дальнейшего изучения [24].

Открытым остается вопрос о роли некоторых внутрипросветных факторов, которые усиливают кишечный барьер против транслокации микроорганизмов у здорового человека. К указанным факторам относятся секреторный иммуноглобулин А, муцины, лизоцим и фосфолипаза А2. Что касается желчных кислот, то они оказывают как трофическое действие на слизистую кишечника, так и ингибирующий эффект на избыточное размножение бактерий, особенно грамположительных. Имеются данные о более высокой частоте бактериальной транслокации у пациентов с обструктивной желтухой. Следует подчеркнуть, что при ЦП уровень желчных кислот в просвете кишечника снижается вследствие уменьшения их секреции печенью и повышенной деконъюгации транслоцирующимися бактериями [26].

Неоспорим тот факт, что бактериальная транслокация может приобрести клиническую значимость, т. е. привести к развитию СБП или бактериемии, только в случае нарушения механизмов местной и общей иммунной защиты организма (рис. 1). Известно, что печень играет центральную роль в иннатном иммунном ответе, поскольку является первым защитным органом на пути бактерий и их продуктов, абсорбируемых из кишечника. Иннатный иммунный ответ осуществляется через фагоцитоз, в котором участвуют

нейтрофилы, моноциты, циркулирующие и резидентные (клетки Купфера) макрофаги [17].

У больных циррозом наблюдается снижение активности *ретикулоэндотелиальной системы* (РЭС), сосредоточенной преимущественно в печени. Причинами этого служат развитие вне- и внутрипеченочных шунтов через синусоиды без клеток Купфера, уменьшение количества последних и нарушение их функциональной активности. Клетки Купфера представляют собой резидентные печеночные макрофаги, действующие в кооперации с эндотелиоцитами печеночных синусоидов и гепатоцитами. Их роль в иннатном иммунном ответе при заболеваниях печени заключается в узнавании, захватывании и фагоцитозе бактериальных продуктов, в том числе эндотоксинов, из системы воротной вены.

При далеко зашедшем цирротическом процессе снижаются количество и функциональная активность клеток Купфера, нарушаются механизмы фагоцитоза микроорганизмов: хемотаксис, адгезия, дегрануляция, инактивация, уменьшается внутриклеточное содержание бактерицидных ферментов и гликогена. Это ведет к увеличению поступления эндотоксина в системную циркуляцию. Кроме того, значительные его количества попадают в общий кровоток в обход синусоидов по внутри- и внепеченочным портосистемным шунтам. Высокая эндотоксинемия, в свою очередь, служит ведущим фактором, угнетающим функциональную активность нейтрофилов, и дополнительным условием повышения проницаемости кишечной стенки.

Имеются сведения о ключевой роли клеток Купфера в патогенезе алкогольной болезни печени [16]. Данные факты базируются на том, что эти макрофаги активируются под действи-

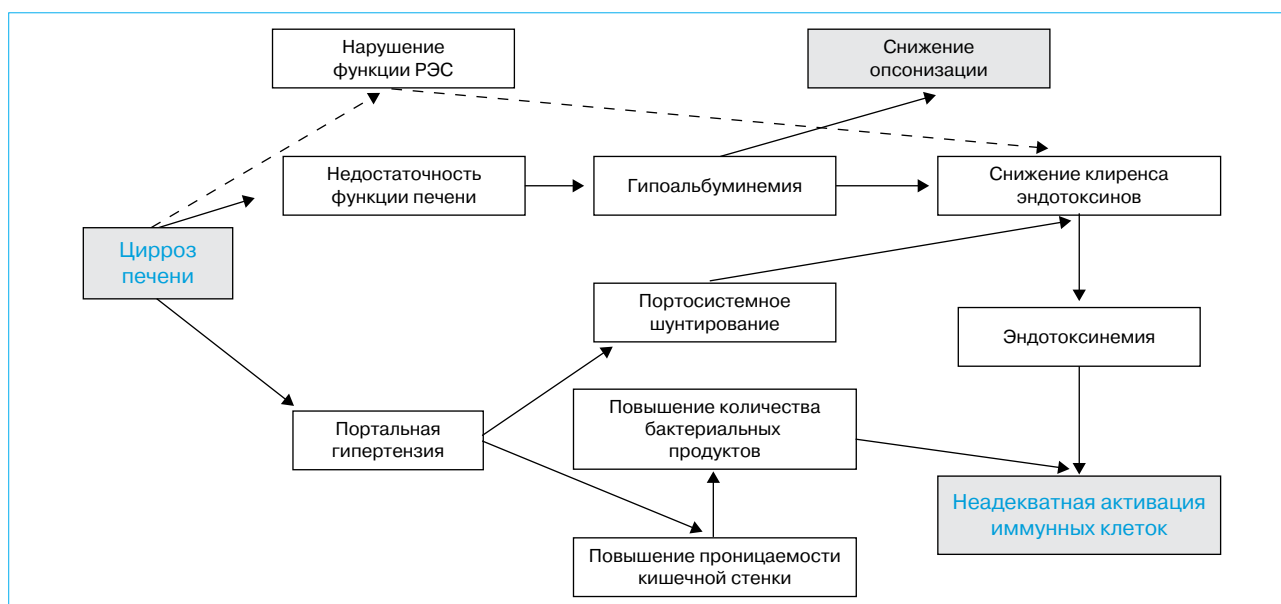


Рис. 1. Патогенез иммунных нарушений при циррозе печени

ем повышенного количества эндотоксина после употребления этанола. Активированные клетки Купфера вырабатывают провоспалительные цитокины и свободные радикалы, которые усугубляют поражение печени и способствуют прогрессирующей фиброзу.

О месте моноцитов и нейтрофилов в патогенезе инфекционных осложнений у больных ЦП имеется еще недостаточно сведений, но большинство исследователей склоняются к тому, что под влиянием высоких доз эндотоксина происходит одновременно и активация, и потеря фагоцитирующей способности данных клеток. Эти процессы носят название неадекватной активации клеток иммунной системы [17].

Более того, в распространении кишечных бактерий во внекишечные среды не последнюю роль играет ухудшение адаптивного иммунного ответа, проявляющегося в снижении количества и более слабой активации Т-клеток и уменьшении уровня IgA. При диффузных заболеваниях печени снижается также продукция факторов системы комплемента, что вызывает уменьшение их концентрации как в крови, так и в асцитической жидкости.

### Диагностика

Диагностика бактериальной транслокации базируется на выявлении ее основных патогенетических звеньев. «Золотым стандартом» диагностики синдрома избыточного бактериального роста является аспирация с последующим культуральным исследованием содержимого тонкой кишки. Однако ввиду того, что данный метод инвазивный, требующий интубации тонкой кишки и хорошего оборудования для высевания анаэробов, он не нашел широкого клинического применения.

Принимая во внимание сказанное, было разработано большое количество неинвазивных диагностических тестов, которые в большинстве своем основываются на экскреции водорода с выдыхаемым воздухом. Водород при избыточном размножении бактерий в просвете кишечника секретруется ими в процессе метаболизма углеводов. Избыточный бактериальный рост диагностируется при повышении уровня выдыхаемого водорода на 20 и более частиц/млн (ppm) от исходного уровня натошак после приема глюкозы [21]. Несмотря на доступность водородного дыхательного теста, существуют факторы, которые ограничивают его применение, в частности курение, физическая нагрузка накануне теста, прием антибиотиков, наличие сахарного диабета, сопровождающегося замедлением времени транзита по кишечнику. Кроме того, следует учитывать и тот факт, что кишечник у 15–27% населения колонизирован микроорганизмами–продуцентами

метана, что может сопровождаться ложноотрицательными результатами.

Помимо глюкозы и лактулозы в качестве субстрата для проведения дыхательного теста могут использоваться ксилоза и гликохолевая кислота, меченные  $C^{13}$ - или  $C^{14}$ -изотопами. Тогда берутся образцы выдыхаемого воздуха на  $CO_2$ -изотопы. Однако данные тесты неприменимы в отношении детей и беременных женщин.

С целью диагностики бактериальной транслокации могут использоваться и косвенные методы, такие как определение *липополисахаридсвязывающего белка* (ЛСБ) и бактериальной ДНК в крови и асцитической жидкости. ЛСБ представляет собой протеин с относительно длительным временем полураспада, синтезируемый печенью в ответ на бактериемию или эндотоксинемию. Было показано, что у пациентов с повышенным уровнем ЛСБ снижено среднее *артериальное давление* (АД), системное сосудистое сопротивление, усилена активация компенсаторных гормонов (ренин, альдостерон), провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , ИЛ-6) и выработка оксида азота. Интересные результаты получены в проспективном исследовании, включавшем пациентов с циррозом печени и асцитом без клинических признаков инфекции. Выявлено, что у обследуемых с повышенным уровнем ЛСБ (>9,6 мг/мл) увеличивается риск развития бактериальной инфекции в 4 раза по сравнению с больными с нормальным уровнем ЛСБ [4].

Определение бактериальной ДНК в биологических жидкостях является другим потенциальным маркером бактериальной транслокации. В моделях на животных выявление бактериальной ДНК в сыворотке крови, асцитической и даже плевральной жидкостях всегда сопровождалось обнаружением ДНК тех же бактерий в МЛУ и коррелировало с повышением уровня цитокинов сыворотки (TNF- $\alpha$ , ИЛ-6) и оксида азота, в том числе и при отсутствии бактериальной культуры в мезентериальных лимфатических узлах [11]. Установлено, что у пациентов с циррозом печени и асцитом с положительной бактериальной ДНК чаще развиваются гемодинамические нарушения, чем у больных без бактериальной ДНК [6].

### Последствия

Пассаж микроорганизмов через кишечную стенку отрицательно влияет на выживаемость больных циррозом печени. Это подтверждено в одном из мультицентровых исследований, в ходе которого была выявлена прямая зависимость между бактериальной транслокацией, определяемой по количеству бактериальной ДНК методом ПЦР, и более высоким уровнем летальных исходов у пациентов с ЦП по сравнению с аналогич-

ной группой больных без маркёров бактериальной транслокации [28].

Бактериальные инфекции могут иметь тяжелые клинические последствия у пациентов с ЦП. Связанный с бактериальным осложнением провоспалительный ответ приводит к усилению печеночной недостаточности, энцефалопатии и гемодинамических нарушений, которые, в свою очередь, лежат в основе прогрессирования портальной гипертензии и гепаторенального синдрома. Усиленное образование цитокинов ухудшает активность тромбоцитов, усиливает фибринолиз, потребление факторов свертывания крови и продукцию эндогенных гепариноподобных веществ [5]. Все это дает основание полагать, что бактериальная инфекция является триггером кровотечения из варикозно-расширенных вен. В то же время желудочно-кишечное кровотечение при ЦП предрасполагает к развитию бактериальной инфекции кишечной микрофлорой, создавая тем самым замкнутый круг.

Не менее важным осложнением бактериальной транслокации является то, что пассаж микроорганизмов в мезентериальные лимфатические узлы усугубляет гемодинамические нарушения у пациентов с ЦП [15]. Это укладывается в рамки так называемого гипердинамического типа кровообращения, который характеризуется спланхической и системной вазодилатацией (рис. 2).

Как известно, спонтанный бактериальный перитонит — самое частое инфекционное осложнение при циррозе печени. Проводилось много работ по изучению особенностей циркуляции у больных с СБП. Было выявлено, что инфицирование асцитической жидкости через активацию системы цитокинов, оксида углерода и других

вазоактивных веществ, которые не разрушаются цирротической печенью либо шунтируются через портосистемные коллатерали, усугубляет артериальную вазодилатацию, преимущественно в спланхическом сосудистом русле.

Среди циркулирующих вазодилаторов основное внимание уделяется NO, CGRP (пептиду, ассоциированному с геном кальцитонина) и адренормедуллину. NO — молекула, которая синтезируется в сосудистой эндотелии из L-аргинина NO-синтазой. Суммируя множество данных по изучению молекулы NO, можно сделать вывод, что выработка оксида азота в системной циркуляции при ЦП повышена, причем роль его в артериолярной и спланхической вазодилатации и в сосудистой гипореактивности очевидна. Однако пусковой фактор до сих пор четко не определен. Другой вазодилатор — CGRP представляет собой нейропептид с нейротрансмиттерными функциями. Концентрация его повышается при циррозе, достигая максимума при развитии асцита и гепаторенального синдрома. Адренормедуллин выделяется мозговым слоем надпочечников, действует подобно CGRP, вызывая расслабление гладкомышечных клеток, что приводит к уменьшению системной сосудистой резистентности и снижению АД. Уровень адренормедулина наиболее высок при декомпенсированном ЦП.

Результатом действия всех названных вазодилатирующих веществ является уменьшение сосудистой системной резистентности. Это, в свою очередь, сопровождается снижением эффективного артериального кровотока, что через барорецепторы приводит к компенсаторной активации вазоконстрикторной системы и вторичной

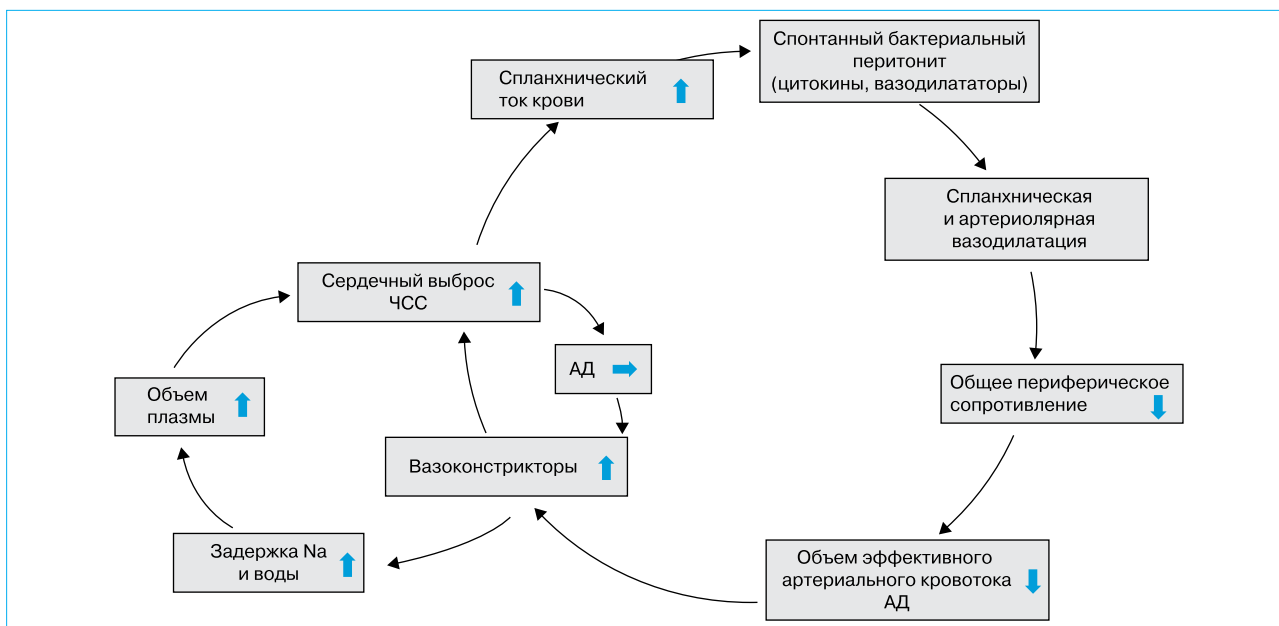


Рис. 2. Гемодинамические нарушения в результате бактериальных инфекций при циррозе печени

задержке натрия и воды. Гемодинамическим и клиническим следствием этих событий служит увеличение сердечного выброса, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и объема плазмы, а также уменьшение кровоснабжения почек, скорости гломерулярной фильтрации, задержка жидкости. Развитие гипердинамического типа кровообращения может усиливать приток крови в портальную систему и повышать портальное давление. Вышеперечисленные изменения заканчиваются чаще всего почечной недостаточностью, что объясняет снижение уровня выживаемости пациентов с циррозом печени.

### Потенциальные мишени воздействия

Понимая сущность механизмов развития бактериальных инфекций у больных ЦП, мы можем и должны воздействовать на все звенья этого сложного процесса еще до возникновения грозных последствий. Большинство проведенных исследований по профилактике инфекционных осложнений были направлены на снижение или полную эрадикацию аэробных грамотригативных бактерий с использованием невосприимчивых в кишечнике антибиотиков, т. е. на так называемую селективную деконтаминацию. Ее эффективность в качестве одной из превентивных мер неоспоримо была доказана по результатам проведенного метаанализа всех исследований по антибиотикопрофилактике у пациентов с ЦП за период 1966–2008 гг. [10].

Метаанализ показал достоверное снижение уровня общей смертности до 16% в группе пациентов, у которых применялась кишечная деконтаминация, по сравнению с контролем (25%). Кроме того, у получавших антибиотик с профилактической целью установлено снижение частоты возникновения бактериальных инфекций до 6%, в контрольной группе этот показатель составил в среднем 22%. В большинстве случаев применялись цефалоспорины 3-го поколения (ципрофлоксацин, норфлоксацин). Наиболее часто упоминалось о применении двух режимов профилактики: краткосрочной (у больных с желудочно-кишечным кровотечением) и долгосрочной (у пациентов с эпизодом бактериальной инфекции в анамнезе). Первый режим предусматривал назначение 400 мг норфлоксацина дважды в день orally или через назогастральный зонд в течение 7 дней. В этой группе, помимо уменьшения числа летальных исходов и частоты развития бактериальных осложнений, снижался также риск возникновения повторного кровотечения в ранние сроки. Второй режим включал назначение этого антибиотика в дозе 400 мг в сутки, преимущественно в периоды госпитализации пациента. Однако применение антибиотикопрофилактики

опасно развитием системных побочных эффектов и возникновением устойчивых к лечению штаммов.

Профилактические мероприятия не должны ограничиваться назначением только антимикробных препаратов. Как было доказано недавно, применение с профилактической целью синбиотиков (в форме 4 штаммов молочнокислых бактерий и расщепляемых волокон) не только значительно уменьшает количество жизнеспособной, потенциально патогенной грампозитивной и грамотригативной кишечной флоры у пациентов с ЦП, но и модулирует местную и системную иммунную активность и улучшает состояние кишечного барьера.

В одном из исследований было продемонстрировано снижение риска развития послеоперационных бактериальных осложнений у реципиентов печеночного трансплантата, получавших раннюю энтеральную поддержку в виде про- и пребиотиков, по сравнению с пациентами, получавшими лишь селективную кишечную деконтаминацию. При назначении пробиотиков в крови у больных ЦП наблюдается тенденция к снижению уровня эндотоксина. Это лишний раз подтверждает то, что данная группа препаратов способна модулировать проницаемость кишечной стенки и/или нормализовывать состав микрофлоры, тем самым снижая уровень эндотоксинемии и улучшая работу иннатной иммунной системы [23].

Роль пребиотиков в профилактике нарушений нормальной микрофлоры кишечника у пациентов с ЦП и асцитом обусловлена тем, что эти частично или полностью неперевариваемые компоненты пищи избирательно стимулируют рост и/или метаболизм одной или нескольких групп полезных микроорганизмов. В связи с раздражающим действием на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта «грубых», т. е. нерастворимых в воде, пищевых волокон, больным ЦП предпочтительнее назначать «мягкие» волокна, например псиллиума (мукофальк), получаемого из семян подорожника. Кроме способности стимулировать рост бифидо- и лактобактерий, псиллиум за счет своей уникальной гель-образующей фракции снижает проницаемость кишечной стенки, формирует матрикс, связывающий токсины и канцерогены. Все эти свойства могут успешно использоваться для уменьшения степени бактериальной транслокации [2].

Как было упомянуто выше, не менее важным внутрипросветным фактором, регулирующим бактериальный рост, являются желчные кислоты, что позволяет рассматривать их как еще одну мишень для профилактики инфекционных осложнений при ЦП. Исследование, проведенное на крысах с циррозом, индуцированным четыреххлористым углеродом, выявило, что назначение конъюгированных желчных кислот ведет к обратимо-

сти избыточного роста бактерий в кишечнике, снижению частоты бактериальной транслокации и улучшению выживаемости [19]. Помимо прямых антимикробных свойств, конъюгированные желчные кислоты способны также активировать фарнезоидный X рецептор. Последний индуцирует экспрессию генов, которые кодируют образование веществ, предотвращающих избыточный бактериальный рост в тонкой кишке и способствующих укреплению эпителиального барьера. Таким образом, представляется целесообразным применение препаратов, содержащих урсодезоксихолевую кислоту (Урсофальк) в качестве одной из превентивных мер развития бактериальных инфекций при ЦП.

### Заключение

Бактериальные инфекции являются важной причиной morbidity и летальности среди пациентов с циррозом печени, что обусловлено, в первую очередь, иммунокомпроментированным состоянием таких больных. Бактериальная транслокация, возможная в результате избыточного роста бактерий в тонкой кишке, повышения проницаемости стенки кишечника и нарушения работы иммунной системы, играет основную роль в патогенезе инфекционных осложнений при цир-

розе печени и развитии гипердинамического типа кровообращения.

Диагностика бактериальной транслокации основывается на определении бактериальной ДНК в биологических жидкостях, липополисахарид-связывающего белка в сыворотке крови и на выявлении избыточного роста бактерий в кишечнике с помощью дыхательных тестов. Селективная кишечная деконтаминация в качестве одной из превентивных мер необходима больным, госпитализированным с желудочно-кишечным кровотечением, а также перенесшим спонтанный бактериальный перитонит. Однако возможность развития системных побочных эффектов и резистентности при применении норфлоксацина или ципрофлоксацина заставляет искать новые подходы к антибиотикопрофилактике.

В качестве дополнительного метода профилактики бактериальных осложнений при циррозе печени могут служить пре- и пробиотики, доказавшие свою эффективность как средства, модулирующие функционирование иммунной системы и состояние кишечного барьера. Применение конъюгированных желчных кислот целесообразно ввиду их трофического действия на слизистую кишечника и ингибирующего эффекта на избыточное размножение бактерий.

### Список литературы

1. *Ивашкин В.Т.* Осложнения портальной гипертензии при циррозе печени // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2009. — Т. 95, № 10. — 1088 с.
2. *Федосына Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В.* Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2009. — Т. 19, № 6. — С. 73–81.
3. *Федосына Е.А., Маевская М.В.* Спонтанный бактериальный перитонит. Клиника, диагностика, лечение, профилактика // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 2. — С. 4–9.
4. *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.
5. *Amitrano L., Guardascione M.A., Brancaccio V., Balzano A.* Coagulation disorders in liver disease // Semin. Liver Dis. — 2002. — Vol. 22. — P. 83–96.
6. *Bellot P., Garcia-Pagan J.C., Frances R.* et al. Bacterial translocation induces proinflammatory cytokines and worsens systemic hemodynamics in cirrhotic patients with ascites // J. Hepatol. — 2007. — Vol. 46. — P. 90.
7. *Berg R.D., Garlington A.W.* Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model // Infect. Immun. — 1979. — Vol. 23. — P. 403–411.
8. *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.
9. *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.
10. *Garrett N.* Oral antibiotic prophylaxis improves survival in cirrhosis // Am. J. Gastroenterology. — 2009. — Vol. 104. — P. 993–1001.
11. *Guarner C., Gonzalez-Navajas J.M., Sanchez E.* et al. The detection of bacterial DNA in blood of rats with CCl<sub>4</sub>-induced cirrhosis with ascites represents episodes of bacterial translocation // Hepatology. — 2006. — Vol. 44. — P. 633–639.
12. *Guarner C., Runyon B.A., Young S.* et al. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites // J. Hepatol. — 1997. — Vol. 26. — P. 1372–1378.
13. *Gunnarsdottir S.A., Sadik R., Shev S.* et al. Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension // Am. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 98. — P. 1362–1370.
14. *Hashimoto N., Ohyanagi H.* Effect of acute portal hypertension on gut mucosa // Hepatogastroenterology. — 2002. — Vol. 49. — P. 1567–1570.
15. *Henriksen J.H., Moller S.* Cardiac and systemic haemodynamic complications of liver cirrhosis // Scand. Cardiovasc. J. — 2009. — Vol. 43, N 4. — P. 218–225.
16. *Jeong W.I., Gao B.* Innate immunity and alcoholic liver fibrosis // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 23 (suppl. 1). — P. 112–118.
17. *Leber B., Mayrhauser U., Rybczynski M., Stadlbauer V.* Innate immune dysfunction in acute and chronic liver disease. — Springer-Verlag, 2009. — P. 23–24.
18. *Llovet J.M., Bartoli R., March F.* et al. Translocated intestinal bacteria cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiological evidence // J. Hepatol. — 1998. — Vol. 28. — P. 307–313.
19. *Lorenzo-Zuniga V., Bartoli R., Planas R.* et al. Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation and endotoxaemia in cirrhotic rats // Hepatology. — 2003. — Vol. 37. — P. 551–557.
20. *Pande C., Kumar A., Sarin S.K.* Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity



- of liver disease // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2009. – Vol. 29. – P. 1273–1281.
21. Schiller L.R. Evaluation of small bowel bacterial overgrowth // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2007. – Vol. 9. – P. 373–377.
22. Tandon P., Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis // Semin. Liver Dis. – 2008. – Vol. 28, N 1.
23. Tandon P., Moncrief K., Madsen K. et al. Effects of probiotic therapy on portal pressure in patients with cirrhosis: a pilot study // Liver Int. – 2009. – Vol. 29. – P. 1110–1115.
24. Turnes J., Garcia-Pagan J.C., Abraldes J.G. et al. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 101. – P. 506–512.
25. Wells C.L. Colonization and translocation of intestinal bacterial flora // Transplant. Proc. – 1996. – Vol. 28. – P. 2653–2656.
26. Wiest R., Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis // Hepatology. – 2005. – Vol. 41. – P. 422–433.
27. Yeh D.C., Wu C.C., Ho W.M. et al. Bacterial translocation after cirrhotic liver resection: a clinical investigation of 181 patients // J. Surg. Res. – 2003. – Vol. 111. – P. 209–214.
28. Zapater P., Francés R., González-Navajas J.M. et al. Serum and ascitic fluid bacterial DNA: a new independent prognostic factor in noninfected patients with cirrhosis // Hepatology. – 2008. – Vol. 48, N 6. – P. 1924–1931.
29. Zhang S.C., Wang W., Ren W.Y. et al. Effects of cisapride on intestinal bacterial and endotoxin translocation in cirrhotic rats // Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih. – 2003. – Vol. 11. – P. 539–541.