

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Ивашкин Константин Владимирович

**Сравнительный анализ клинического течения и эффективности терапии у
пациентов с синдромами избыточного бактериального роста и
патологической бактериальной транслокации при циррозе печени**

3.1.18. Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Широкова Елена Николаевна

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. БАКТЕРИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ.....	23
1.1. Патогенез бактериальных инфекций	24
1.1.1. Кишечный микробиом и печень.....	24
1.1.2. Нарушение кишечного барьера.....	25
1.1.3. Генетика бактериальной инфекции.....	26
1.1.4. Нарушения иммунной функции	27
1.2. Клинические последствия и формы бактериальных инфекций	28
1.2.1. Инфекционные осложнения, вызываемые мультирезистентными штаммами бактерий.....	30
1.2.2. Клинические исходы нозокомиальных и мультирезистентных бактериальных инфекций у пациентов с циррозом печени.....	34
1.2.3. Воспаление	38
1.2.4. Органные повреждения.....	38
1.2.5. Почечная недостаточность	39
1.2.6. Повреждения мозга.....	40
1.2.7. Коагуляция	40
1.2.8. Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода	40
1.2.9. Недостаточность надпочечников	40
1.3. Диагноз бактериальной инфекции	41
1.3.1. Новые методы раннего распознавания бактериальной инфекции.....	43
1.3.2. Маркеры нарушенной функции кишечного барьера	43
1.3.3. Маркеры иннатного иммунного ответа.....	43

1.3.4. Маркеры воспалительного ответа	44
1.3.5. Новые методы ранней идентификации бактериальных патогенов.....	45
1.4. Лечение бактериальных инфекций при циррозе печени	46
1.4.1. Лечение антибиотиками.....	46
1.4.2. Внутривенное введение альбумина	47
1.4.3. Лечение сепсиса и септического шока	51
1.5. Профилактика бактериальных инфекций.....	52
1.5.1. Желудочно-кишечное кровотечение	54
1.5.2. Меры первичной профилактики у пациентов с осложненным течением цирроза печени	54
1.5.3. Меры вторичной профилактики.....	55
1.5.4. Необходимость поиска альтернативной стратегии для терапии инфекций, вызываемых мультирезистентными бактериями.....	56
1.6. Анализ изложенного в главе материала	57
ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И ОБЗОР ПРИМЕНЯВШИХСЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ	59
ГЛАВА 3. ЗНАЧЕНИЕ СИМПТОМА ЛИХОРАДКИ В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ	82
3.1. Физиология и патология термогенеза.....	82
3.2. Сопряженность лихорадки у больных циррозом печени с клиническими и лабораторными манифестациями заболевания.....	87
3.3. Факторы, способствующие возникновению лихорадки у пациентов с циррозом печени	96

3.4. Значение назначения антибиотиков и нормализации функций печени для купирования лихорадки у больных с циррозом печени.....	103
3.5. Экзогенные и эндогенные пирогены в инициации лихорадочной реакции у больных с циррозом печени.....	104
3.6. Клинический пример №1	112
3.7. Клинический пример №2	116
3.8. Анализ изложенного в главе материала	122
ГЛАВА 4. СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ БАКТЕРИАЛЬНАЯ ТРАНСЛОКАЦИЯ КАК ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ	124
4.1. Основные патогенетические механизмы снижения антибактериальной резистентности кишечного барьера	124
4.2. Синдром избыточный бактериальный рост у пациентов с циррозом печени	128
4.3. Патологическая бактериальная транслокация при декомпенсированном циррозе печени.....	134
4.4. Маркеры воспалительного ответа.....	138
4.5. Синдром избыточный бактериальный рост, патологическая бактериальная транслокация и структурно-функциональное состояние поджелудочной железы у пациентов с циррозом печени.....	144
4.6. Анализ изложенного в главе материала	149
4.7. Клиническое наблюдение №1	151
4.8. Сократительная функция миокарда у пациентов с циррозом печени и асцитом на фоне избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации.....	157
4.9. Клиническое наблюдение №2	168

ГЛАВА 5. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ, СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ.....	173
5.1. Диагностические критерии, факторы риска, а также исход инфекционных осложнений цирроза печени	173
5.2. Независимые факторы риска смертности у пациентов с циррозом печени	179
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	191
ГЛАВА 7. ПАТОЛОГИЯ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ: КЛИНИКА, ДИАГНОЗ, ЛЕЧЕНИЕ (ПРЕМИЯ ПРАВИТЕЛЬСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ)	207
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	209
ВЫВОДЫ	212
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	215
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	218
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	221

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации

Цирроз печени (ЦП) занимает шестое место среди основных причин смертности трудоспособного населения. Ежегодно порядка 40 млн смертей в мире вызвано ЦП и его осложнениями. Смертность лиц в возрасте 35–60 лет от цирроза составляет 14–30 случаев на 100 тыс. населения. Это хронический процесс, вызывающий диффузное повреждение печени с нарушением ее структуры. Изменения происходят на фоне замещения ткани печени соединительной тканью с последующим развитием функционально и структурно неполноценных участков регенерации, а также возникновением артериовенозных и вено-венозных шунтов. Все эти изменения структуры и функций печени приводят к развитию осложнений (портальная гипертензия, асцит и др.).

Высокая летальность при циррозе печени подчеркивает важность исследования факторов, влияющих на прогноз у данных пациентов. На примере нашего исследования мы еще раз продемонстрировали, что тяжесть заболевания является основным прогностическим критерием летального исхода при циррозе печени. Основными факторами, влияющими на тяжесть заболевания и прогноз у таких пациентов служат: наличие энцефалопатии в анамнезе; снижение уровня альбумина; повышение концентрации билирубина; наличие асцита и выраженность портальной гипертензии; гепаторенальный синдром; наличие гемодинамических нарушений и общая сумма баллов по шкале Child-Pugh.

Отдельно важно упомянуть развитие лихорадки у пациентов циррозом печени. Бактериальная инфекция, вызывающая развитие сепсиса или синдрома системного воспалительного ответа (SIRS) вносит свой вклад. По данным наших исследований у 52% пациентов с циррозом развивается лихорадка в сочетании с бактериальной инфекцией. Среди основных причин инфекционного процесса стоит выделить: воспаление дыхательных путей (пневмония; 48,8%); бактериальное инфицирование асцитической жидкости (синдром избыточного бактериального роста (СИБР) и патологической бактериальной транслокации (БТ); 35,6%); развитие генерализованного воспаления (сепсис; 6,8%); инфекционное

воспаление почек (пиелонефрит; 4,4%), а также постинфекционные абсцессы мягких тканей (4,4%).

На фоне развития представлений о роли микробиома при различных заболеваниях, проблема ЦП становится все более актуальной. Значительные изменения микробиоты тонкой и толстой кишки у пациентов с ЦП и преобладание у них патогенной флоры влекут за собой тяжелые последствия для иммунной системы и барьерных свойств слизистых оболочек. Снижение иммунитета, длительные периоды нахождения в стационаре и взаимодействие с внутрибольничной инфекцией, проведение инвазивных процедур и не всегда правильно подобранная антибактериальная терапия значительно повышают у пациентов с ЦП риск возникновения СИБР и БТ. На фоне развития СИБР и БТ, а также проникновения бактериальной флоры и токсинов в порталый и системный кровотоки развивается системный воспалительный процесс, что потенциально сопряжено с развитием сепсиса, перитонита, энцефалопатии, гепаторенального синдрома и других тяжелых осложнений у этой группы пациентов.

Степень разработанности проблемы

Инфекционные осложнения у больных ЦП служат одной из ведущих причин смерти. В стационаре риск развития инфекционных осложнений резко возрастает. Данная проблема остается мало изученной как в мировой, так и в отечественной литературе. Мало исследований о взаимосвязи ЦП и нарушений со стороны других органов и систем, в частности: а) сократительной функции миокарда, как отражения кардиомиопатии, которая достаточно часто рассматривается у пациентов с ЦП; б) практически не изучено соотношение алкогольного ЦП и алкогольного панкреатита, а также развитие хронического панкреатита (ХП), который необоснованно часто диагностируется у пациентов с ЦП.

Данная тематика имеет целый ряд научных пробелов и плохо разработанных моментов. Начиная по порядку, стоит отметить, что в России нет четких единых данных по распространенности цирроза печени среди населения, а также по этиологии цирроза. Все имеющиеся данные ограничиваются уровнем отдельных

регионов и субъектов, что не позволяет полноценно анализировать цирроз печени с эпидемиологической точки зрения. Из этого вытекает отсутствие четкой статистики причин смертности среди пациентов с ЦП, а также тех осложнений, которые оказывают решающее влияние при определении жизненного прогноза.

Целый ряд вопросов требуют более детального изучения. Среди них нужно выделить модель прогрессирования цирроза различной этиологии и на фоне влияния отягощающих факторов. Также до сих пор нет четкого представления о возможности обратного развития данного патологического состояния, что объясняет отсутствие четких подходов к решению данной задачи. Все ограничивается отдельными исследованиями различных этиологических факторов и данных для системного анализа пока недостаточно. Отдельного рассмотрения заслуживает вопрос о влиянии других органов и систем желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) на прогрессирование и степень тяжести ЦП.

Кроме того, стоит выделить влияние нарушенной функции поджелудочной железы (ПЖ) на течение ЦП. Многие врачи твердо ассоциируют ЦП алкогольной этиологии с алкогольным поражением ПЖ. С учетом того, что в мире алкоголь является ведущей причиной развития ЦП, разработанность данной темы имеет огромное значение. То же самое можно сказать о взаимосвязи ЦП и нарушения сократительной функции миокарда. До сих пор нет четкого понимания о патогенезе формирования асцита у пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и связи этого процесса с поражением печени, и формированием фиброза. Данная проблематика также затрагивает огромное количество пациентов по всему миру.

В последние 10 лет происходит достаточно активная работа по оценке и переосмыслению структурно-функционального состояния слизистой ЖКТ, а также изучение роли микробиоты и их совместного влияния на функциональное состояние печени и других органов и систем. В рамках данного процесса отдельная роль отводится СИБР и БТ. В литературе существуют данные и взаимосвязи нарушения проницаемости кишечной стенки на фоне СИБР и БТ с развитием целого каскада воспалительных процессов, результатом которого является

развитие тяжелой полиорганной недостаточности. Данных по этой теме все еще недостаточно, а по некоторым системам имеются лишь единичные исследования на небольших выборках пациентов.

Цель исследования

Изучить влияние синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации на клинико-функциональное состояние внутренних органов, развитие тяжелых осложнений со стороны различных органов и систем, а также оценить жизненный прогноз и процент летальности пациентов с циррозом печени.

Задачи исследования

1. Оценить структуру причин лихорадки и выявить факторы риска развития лихорадки у больных циррозом печени, а также оценить сопряженность лихорадки у больных циррозом печени с клиническими и лабораторными признаками заболевания. Оценить независимые факторы риска появления лихорадки инфекционной природы и лихорадки неустановленной этиологии
2. Изучить вклад нормализации температуры тела при лихорадках инфекционной природы и неустановленной этиологии в улучшение функционального состояния печени. Оценить роль пирогенных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α) в инициации лихорадочной реакции у больных циррозом печени
3. Сформулировать клиническую характеристику синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации у пациентов с циррозом печени
4. Изучить роль липополисахарид-связывающего белка (ЛПС-СБ) как маркера бактериальной транслокации и оценить корреляцию между увеличением уровня ЛПС-СБ и нарастанием тяжести течения цирроза печени по шкале Child-Pugh
5. Проанализировать возможное влияние фактора патологической бактериальной транслокации у пациентов с циррозом печени и наличием синдрома

избыточного бактериального роста на структурно-функциональное состояние поджелудочной железы

6. Оценить сократительную функцию миокарда у пациентов с циррозом печени и асцитом на фоне синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации
7. Проанализировать различные факторы риска летального исхода у пациентов с циррозом печени и оценить независимые факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с циррозом печени
8. Оценить влияние синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации на выживаемость больных циррозом печени в течение 12 месяцев

Научная новизна

Одними из первых предложили принципиально новый способ лечения больных циррозом печени, включающий в себя: а) курсовое (1 раз в 2–3 месяца) применение невсасываемых в кишечнике антибиотиков; б) назначение пробиотиков; в) трансфузии 20% раствора альбумина 1 раз в 2 недели. За это в 2017 году автор в составе группы врачей был удостоен премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники для молодых ученых. Благодаря предложенным инновациям за три года практической реализации удалось снизить внутрибольничную смертность пациентов с циррозом печени в два раза, сократить сроки госпитализации больных с циррозом печени на 50% и уменьшить количество повторных госпитализаций, что позволило значительно сократить расходы на лечение.

В работах показано, что риск развития лихорадки у пациентов с циррозом печени класса С по Child-Pugh в среднем выше в два раза по сравнению с пациентами, имеющими цирроз печени класса В по Child-Pugh. Кроме того, мы доказали, что у пациентов с циррозом печени класса С по Child-Pugh, алкогольной этиологией цирроза печени, с наличием печеночной энцефалопатии 2–3 степени и

с резистентным асцитом риск возникновения эпизода лихорадки возрастает в 2 раза, 2,2 раза, 2,4 раза и в 3,2 раза соответственно.

Доказано достоверное ($p=0,028$) снижение содержания моноцитов в периферической крови у пациентов группы с лихорадкой. Моноциты служат составной частью клеток иннатной иммунной системы и обнаруженный факт можно расценить как свидетельство снижения иммунного потенциала у больных с циррозом печени и лихорадкой.

Одними из немногих описали независимые факторы риска развития лихорадки инфекционной природы, а именно: алкогольная этиология ЦП ($p=0,015$), низкий уровень альбумина ($p=0,009$), низкий уровень холинэстеразы ($p=0,031$) и повышенный уровень билирубина ($p=0,035$).

Также описаны независимые факторы риска развития лихорадки неустановленной этиологии, а именно: резистентный асцит ($p=0,025$), низкое содержание альбумина в крови ($p=0,035$) и высокий уровень общего билирубина ($p=0,022$).

В работе показано, что нормализация температуры, как индикатор успешного лечения инфекции, служит отправной точкой для последующего улучшения функции печени и смягчения или купирования проявлений печеночной недостаточности, в частности печеночной энцефалопатии. Предположительно, терморегуляторный аппарат гипоталамуса, включая эндотелиоциты капилляров и глиальные клетки, продуцирующие, собственно, PGE_2 и $cAMP$, более чувствительны у этой группы пациентов даже к небольшому повышению концентраций пирогенных цитокинов, по сравнению с другими группами больных.

Нами описано, что средний уровень таких показателей воспаления, как СОЭ и С-реактивный белок (СРБ) у пациентов с циррозом печени и синдромом избыточного бактериального роста регистрировались на более высоких значениях, чем у пациентов с циррозом печени без синдрома избыточного бактериального роста. Эти данные позволяют говорить о возможной сопряженности СИБР с системным воспалением у пациентов с тяжелым течением цирроза печени.

Мы продемонстрировали достоверную связь между увеличением тяжести заболевания печени в соответствии со шкалой Child-Pugh и нарастанием концентрации липополисахарид-связывающего белка (ЛПС-СБ) в крови; определение ЛПС-СБ в асцитической жидкости служит достаточно надежным маркером патологической бактериальной транслокации. При обследовании пациентов с декомпенсированным циррозом печени средние значения ЛПС-СБ оказались достоверно выше у пациентов с диагностированной патологической бактериальной транслокацией. В случаях присоединения бактериальной инфекции у пациентов с циррозом печени средние значения ЛПС-СБ и СРБ в сыворотке крови больных с циррозом печени повышались синхронно и статистически достоверно превышали значения этих показателей у пациентов с циррозом печени без инфекционных осложнений.

Обоснована в исследовании причина того, почему специфичным маркером патологической бактериальной транслокации у пациентов с декомпенсированным циррозом печени может выступать только ЛПС-СБ; существует высокая корреляционная связь между концентрацией ЛПС-СБ при циррозе печени различной этиологии с тяжестью и прогрессированием заболевания по шкале Child-Pugh ($p=0,001$), а также с декомпенсацией заболевания и появлением асцита ($p < 0,001$), с появлением СИБР в тонкой кишке ($p=0,001$) и с появлением патологической БТ ($p=0,016$).

Мы продемонстрировали, что бактериальная транслокация сопровождается почти у всех пациентов с циррозом печени эпизодами лихорадки (92,3%), болью в животе (92,3%), формированием резистентного асцита (84,6%) и эпизодами энцефалопатии (84,6%). СИБР клинически манифестирует лихорадкой (44,4%), нарушением стула (44,4%), болью в животе (55,5%) и парезом кишечника (77,7%). Абдоминальная боль при циррозе печени выступает индикатором бактериальной транслокации, а нарушения стула и угнетение кишечной перистальтики – следствием СИБР.

Вопреки бытующему мнению мы показали отсутствие взаимосвязи между тяжестью цирроза печени и появлением клинических и структурно-

функциональных изменений, указывающих на повреждение поджелудочной железы. У пациентов с циррозом печени, в большинстве случаев обусловленным злоупотреблением алкоголя, внешнесекреторная функция поджелудочной железы сохраняет нормальную активность. Все включенные в исследование пациенты имели СИБР в тонкой кишке. У пациентов с циррозом печени и бактериальной транслокацией функциональная активность поджелудочной железы была сохраненной.

Мы также еще раз подтвердили, что наличие СИБР и БТ не оказывают отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда. Об этом говорят низкие концентрации мозгового натрийуретического пептида (BNP) в сыворотке и асцитической жидкости, находящихся в диапазоне нормальных значений у пациентов с циррозом печени (ЦП), по сравнению с указанными показателями у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Уровень общего белка в асцитической жидкости также показывал существенно более низкие значения по сравнению с этим показателем у пациентов с ХСН.

В нашей клинике мы показали, что тяжесть заболевания служит основным прогностическим критерием летального исхода и определяется клиническими показателями, влияющими на жизненный прогноз при ЦП как по отдельности, так и в совокупности. Такие показатели, как энцефалопатия в анамнезе ($p=0,001$), снижение альбумина ($p=0,002$), повышение билирубина ($p < 0,049$), резистентный ($p < 0,001$) или не резистентный ($p=0,004$) асцит, гепаторенальный синдром ($p=0,011$), гемодинамические нарушения ($p < 0,001$), сумма баллов по шкале Child-Pugh ($P < 0,001$) и выраженность портальной гипертензии оказывают решающее влияние при оценке прогноза.

Мы продемонстрировали, что системный воспалительный ответ (SIRS) существенно повышает риск летального исхода у пациентов с ЦП. Эпизоды лихорадки отмечены у 82,3% умерших по сравнению с 20% выживших в течение года. Среднее число лейкоцитов достоверно выше в подгруппе умерших по сравнению с выжившими ($7,5 \pm 3,3$ и $5,1 \pm 1,6$, $p=0,01$). Основной причиной SIRS среди выживших являлась острая печеночная недостаточность, развившаяся на

фоне хронической (83,3%, $p < 0,001$). Среди умерших основной причиной SIRS были инфекции (80,9%) и реже острая печеночная недостаточность на фоне хронической (19%).

В нашей клинике были сформулированы независимые факторы ухудшения жизненного прогноза. К ним относятся развитие сепсиса ($p < 0,001$), нарушение проницаемости кишечной стенки с развитием патологической БТ ($p = 0,009$), повышение креатинина ($p = 0,006$), снижение натрия ($p = 0,004$) и тяжесть течения и стадия заболевания ($p < 0,001$).

Теоретическая и практическая значимость

Обоснованы критерии диагностики и лечения пациентов с лихорадкой, СИБР и БТ. Сформулированы диагностические критерии и оценен вклад СИБР и БТ в развитие осложнений со стороны других органов и систем. Произведена оценка вклада СИБР и БТ в показатели летальности у пациентов с ЦП различной этиологии.

Предложенный план обследования пациентов с осложненным ЦП, а также использованные в исследовании принципы медикаментозной терапии позволили значительно сократить летальность и уменьшить период нахождения таких пациентов в стационаре отделения гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В.Х. Василенко УКБ №2 Сеченовского Университета. По результатам данной работы в 2017 году коллективу исследователей была присуждена Государственная Премия Правительства РФ в области науки и техники для молодых ученых.

Методология и методы исследования

Тяжесть цирроза печени оценивалась в соответствии со шкалами Child-Pugh и MELD. Диагноз цирроза печени устанавливался на основании клинической симптоматики портальной гипертензии (асцит, расширение подкожных вен передней брюшной стенки, увеличение селезенки), подтверждаемой данными инструментального исследования (варикозное расширение вен пищевода и

желудка при ЭГДС; увеличение селезенки, наличие свободной жидкости в брюшной полости, увеличение диаметра воротной и селезеночной вен при УЗИ органов брюшной полости). В качестве критериев печеночной недостаточности при циррозе печени служили гипоальбуминемия (альбумин $<3,5$ г/дл), увеличение протромбинового времени (ПВ $>3,0$ сек), снижение протромбинового индекса (ПИ $<85\%$), повышение уровня билирубина (билирубин >3 мг/дл).

Пациентов с лихорадкой оценивали на наличие критериев синдрома системного воспалительного ответа (Systemic Inflammatory Response Syndrome; SIRS). Инфицирование асцитической жидкости в форме спонтанного бактериального перитонита диагностировалось в соответствии с клиническими критериями IAC (International Ascites Club).

С целью определения концентрации пирогенных цитокинов IL-1, IL-6 и TNF α в сыворотке крови пациентов с циррозом печени использовался иммуноферментный анализ (ELISA). Определение концентрации ЛПС-СБ у пациентов с циррозом печени и здоровых добровольцев также определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA Human LBP, Нидерланды).

Фрагменты ДНК бактерий в асцитической жидкости определяли методом полимеразной цепной реакции. Метод позволяет идентифицировать ДНК E.Coli, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Enterobacter, Streptococcus spp., Pseudomonas aeruginosae, Serratia, Proteus spp. Чувствительность диагностических наборов – 104 КОЕ/мл.

Наличие у пациентов с циррозом печени синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) определялось при проведении водородного дыхательного теста с помощью аппарата Gastrolyzer (производитель – фирма Bedfront, Великобритания).

Функция поджелудочной железы оценивалась посредством определения фекальной панкреатической эластазы-1. Активность панкреатической фекальной эластазы-1 измерялась иммуноферментным методом (ELISA Pancreatic Elastase stool test, Schebo-Biotech, Giessen, Германия).

Оценка структурно-функциональных параметров миокарда у больных с циррозом печени осуществлялась с помощью метода эхокардиографии (ЭХО-КГ) с использованием тканевого доплеровского исследования на аппарате Siemens Acuson Sequoia по стандартной методике с применением датчика с частотой 3,5 МГц.

Состояние сократительной функции сердца оценивали посредством определения в крови и асцитической жидкости больных циррозом печени мозгового натрийуретического пептида В-типа (BNP). Измерение BNP выполнялось с помощью наборов в соответствии с инструкцией производителя (ADVIA Centaur BNP Siemens Inc., San Diego, CA).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Инфекционные осложнения (пневмония, инфицированный асцит, сепсис, инфекция мочевыводящих путей, инфекция мягких тканей) служат наиболее частой причиной лихорадки у больных ЦП; алкогольная этиология заболевания, наличие желтухи, низкий уровень альбумина и холинэстеразы служат независимыми факторами риска развития лихорадки инфекционной природы; резистентный асцит, низкое содержание альбумина в крови, высокий уровень общего билирубина являются независимыми факторами риска лихорадки неустановленной природы
2. Нормализация температуры тела – один из ключевых индикаторов улучшения функционального состояния печени у больных ЦП; высокие значения IL-1, IL-6, TNF α при ЦП и инфекционной лихорадке предполагают участие в процессе экзогенных бактериальных возбудителей
3. Определяющим фактором СИБР выступает рост $>10^5$ колониеобразующих единиц в 1 мл и/или обнаружение толстокишечных бактерий при исследовании аспирата из верхнего отдела тощей кишки. СИБР диагностируется среди 48%–73% пациентов с ЦП. Среди лиц с декомпенсированным ЦП в сочетании со спонтанным бактериальным перитонитом и/или ПЭ данный синдром диагностируется значительно чаще. СИБР при ЦП служит основным фактором,

провоцирующим патологическую БТ в мезентериальные лимфатические узлы, порталный кровоток и системную циркуляцию

4. По многолетним наблюдениям клиники СИБР чаще диагностируется при ЦП на фоне асцита; СИБР в тонкой кишке обнаруживается практически у всех пациентов с ЦП, даже при отсутствии у них лихорадки и признаков декомпенсации (асцита). При этом клиническими составляющими СИБР служат парез кишечника, боль и вздутие живота, лихорадка и нарушения стула.
5. Патологическая БТ – один из основных механизмов патогенеза у пациентов с заболеваниями печени, приводящая к формированию комплекса различных осложнений: 1) развитие культура-положительного спонтанного бактериального перитонита в сочетании с бактериемией и инфекций других локализаций; 2) увеличение концентрации бактериальных продуктов, поступающих в порталный кровоток
6. Развитие острой на фоне хронической печёночной недостаточности (ACLF), гепаторенального синдрома, печеночной энцефалопатии и др. тяжелых осложнений происходят в результате активации системного воспаления в ответ на поступающие бактериальные продукты и неспособность организма контролировать миграцию бактерий в порталный кровоток в сочетании с нарастающей сенсibilизацией иммунной системы к бактериальным агентам
7. Уровень липополисахарид-связывающего белка (ЛПС-СБ) у больных с ЦП можно рассматривать в качестве маркера патологической БТ. Существует достоверная корреляция между увеличением уровня ЛПС-СБ и нарастанием тяжести течения ЦП, что косвенно свидетельствует о возрастании риска БТ и инфекционных осложнений по мере прогрессирования ЦП
8. Наличие СИБР и патологической БТ у пациентов с ЦП не оказывает влияния на структурно-функциональное состояние ПЖ. Сравнительная оценка структурно-функционального статуса печени (сумма баллов по шкале Child-Pugh; асцит; энцефалопатия; ВРВП 1–3 ст.; спленомегалия; МНО >1,2) и структурно-функционального статуса поджелудочной железы (стеаторея, кальцификаты поджелудочной железы, дилатация панкреатического протока,

панкреатические псевдокисты) у пациентов с ЦП классов В и С по Child-Pugh с преимущественно алкогольной этиологией заболевания не дает оснований для заключения о наличии сочетанного поражения печени (цирроз) и поджелудочной железы (панкреатит); активность фекальной эластазы, которая рассматривается как наиболее чувствительный критерий оценки внешнесекреторной функции ПЖ, сохраняет нормальные значения и у пациентов с ЦП классов В и С по шкале Child-Pugh, у которых диагностируются СИБР и патологическая БТ

9. Дифференциальный диагноз асцита, вызываемого тремя наиболее частыми причинами (сердечная недостаточность, ЦП, перитонеальный процесс), имеет большое клиническое значение, поскольку определяет всю последующую лечебную тактику. У пациентов с асцитом и ХСН, не переносивших инфаркт миокарда, показано определение уровня сывороточного BNP с последующим ЭХО-КГ исследованием. У всех пациентов с ХСН BNP сыворотки крови и асцитической жидкости превышает нормальные показатели. У пациентов с ЦП BNP в сыворотке крови и асцитической жидкости определяется в диапазоне нормальных диагностических значений. СИБР и БТ не оказывают существенного отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда у пациентов с ХСН. По нашим данным у пациентов с ЦП, асцитом, СИБР и патологической БТ низкое среднее артериальное давление и высокая частота пульса не сочетаются ни со снижением фракции выброса, ни с увеличением диаметра камер сердца. У большинства пациентов с ЦП и асцитом отсутствуют признаки диастолической дисфункции
10. Риск смерти больных ЦП значительно возрастает по мере утяжеления заболевания, при наличии асцита, ухудшении средних показателей гемодинамики, развитии печеночной энцефалопатии, печеночно-почечной дисфункции, гипербилирубинемии и гипоальбуминемии, а также присоединении сепсиса; к независимым факторам неблагоприятного исхода у пациентов с ЦП относятся более тяжелая стадия заболевания, эпизоды инфекции в стационаре, более высокие показатели ЛПС-СБ в крови,

повышенные показатели креатинина, гипонатриемия; СИБР и патологическая БТ значительно снижают выживаемость больных ЦП в течение 12 месяцев.

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных результатов подтверждается большим объемом клинико-лабораторного материала, использованием методик, адекватных поставленным задачам и применением современных методов статистического анализа.

Материалы работы доложены на заседании кафедры пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (2019, 2022гг); Европейской объединенной гастроэнтерологической неделе (2013, 2017гг); Всероссийской конференции с международным участием «Российской гастроэнтерологической неделе» РГА (2015, 2019, 2020, 2021гг); Всероссийской конференции с международным участием «Российской национальной школе гастроэнтерологов и гепатологов» РГА (2016, 2018, 2019, 2020, 2021гг); Всероссийской конференции с международным участием «Российской конференции общества по изучению печени» «Гепатология сегодня» (2010, 2018гг); Всероссийской конференции РГА «Intestinum» (2015г); Всероссийской конференции РГА «Pancreas» (2018, 2019гг); Конференции гастроэнтерологов южного федерального округа (2015г); Всероссийской конференции с международным участием Национального общества по изучению микробиома (2019, 2020, 2021гг); Всероссийском конгрессе РНМОТ (2019); Всероссийском конгрессе с международным участием по абдоминальной хирургии (2019г); XVI тихоокеанском медицинском конгрессе с международным участием (2019г); Научно-практической конференции «Место синдрома повышенной проницаемости слизистой оболочки ЖКТ в развитии гастроэнтерологических и внегастроинтестинальных заболеваний» (2019); Конференция «Мультидисциплинарный подход в диагностике и лечении заболеваний

пищеварительной и дыхательной систем» (2019); II Международный конгресс «Гастроэнтерология–2021» (2021).

Предложенные методики показали свою эффективность на практике и в 2017 году коллективу исследователей была присуждена Государственная Премия Правительства РФ в области науки и техники для молодых ученых.

Личный вклад автора

Автор данной работы внес определяющий вклад при проведении данного исследований:

- Принимал активное участие на всех этапах выполнения диссертационного исследования, начиная от формулировки целей, задач и их практического выполнения, и заканчивая внедрением результатов исследования на практике, а также созданием научных публикаций и выступлением с докладами на различных всероссийских и международных конференциях
- Набор пациентов, их обследование (клиническое, лабораторное, инструментальное), а также заполнение документации и форм информированного согласия проводилось при непосредственном участии автора данной работы
- Автором самостоятельно проводилась статистическая обработка полученного материала
- По результатам исследования автором были сформулированы практические рекомендации для врачей общей практики и специалистов стационаров

Внедрение результатов в практику

Основные положения диссертационной работы нашли практическое применение в отделении гепатологии Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии УКБ №2 Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (директор клиники – академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин), кроме того, материалы диссертационного исследования используются в учебно-методической работе со студентами и курсантами факультета последипломного

образования на Кафедре пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); а также в работе лечебных учреждений Российской Федерации при обследовании и лечении пациентов с диагнозом цирроз печени, синдромами избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует шифру специальности: 3.1.18. Внутренние болезни – область медицинской науки, изучающая этиологию, патогенез, семиотику, диагностику, прогноз и профилактику заболеваний внутренних органов, а также области исследования, согласно п.п. 1–5.

1. Изучение этиологии и патогенеза заболеваний внутренних органов: сердечно-сосудистых заболеваний, патологии респираторного, желудочно-кишечного тракта, болезни почек, соединительной ткани и суставов во всем многообразии их проявлений и сочетаний.
2. Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических, лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований.
3. Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов.
4. Изучение механизмов действия, эффективности и безопасности лекарственных препаратов и немедикаментозных способов воздействия.
5. Совершенствование и оптимизация лечебных мероприятий и профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 22 научные работы из них: научных работ отражающих основные результаты диссертации 22: в изданиях из Перечня Университета/ Перечня ВАК при Минобрнауки России – 11 статей, в журналах, включенных в базы данных Scopus, Web of Science, Chemical Abstracts – 11 статей.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 243 страницах машинописного текста, иллюстрирована 38 таблицами, 39 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, глав, посвященных результатам собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Список литературы содержит 183 источника (16 отечественных и 167 зарубежных).

ГЛАВА 1. БАКТЕРИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Бактериальные инфекции выступают как частая причина прогрессирования печеночной недостаточности, развития осложнений и смерти пациентов с циррозом печени. Клинический опыт свидетельствует о том, что пусковым механизмом для развития пищеводных и желудочных кровотечений, печеночной энцефалопатии, «острой на фоне хронической» печеночной недостаточности, гиперволемической гипонатриемии и почечной недостаточности могут служить бактериальные инфекции. У пациентов с циррозом печени инфекции служат частой причиной повторной госпитализации, значительного снижения качества жизни и приводят к высоким экономическим и социальным издержкам [96].

Бактериальные инфекции возникают как следствие иммунной недостаточности, которая нарастает на фоне декомпенсации печеночных функций. У значительной части пациентов инфекционные осложнения вызываются грам-отрицательными бактериями. Однако, не стоит забывать, что и грам-положительные бактерии часто являются причиной инфекции у госпитализированных пациентов. Вызванные лекарственно-устойчивыми бактериями («multidrug-resistant bacteria») инфекции становятся серьезной клинической проблемой во многих странах [62, 19].

В попытке добиться снижения отрицательных последствий инфекции у пациентов с циррозом печени врачи разных стран применяют комбинации профилактических мер, таких как введение антибиотиков пациентам с высоким риском для уменьшения вероятности инфицирования, что предполагает необходимость ранней постановки диагноза. Изучение механизмов изменения кишечной микрофлоры, кишечно-циркуляторной транслокации бактерий и иммунной недостаточности может помочь созданию более эффективных и безопасных методов профилактики инфекций, нежели существующие в настоящее время. Более того, поиск биомаркеров ранней фазы инфекции может оказаться шагом вперед в разработке ранней диагностики инфекций и их лечения [176].

1.1. Патогенез бактериальных инфекций

В этом разделе мы сосредоточим внимание на взаимосвязи между кишечным микробиомом, проницаемостью кишечной стенки, бактериальной транслокацией и иммунной недостаточностью, которая может быть исходно приобретенной или выступать как фактор генетической предрасположенности, усиленной инфекцией.

Бактериальная транслокация происходит постоянно и в физиологических условиях, однако при циррозе печени ее масштаб резко увеличивается и такой формат этого феномена рассматривается как патологический [38].

1.1.1. Кишечный микробиом и печень

Сдерживание чрезмерного проникновения кишечных бактерий из просвета кишки в мезентериальные лимфатические узлы и в порталный кровоток осуществляет иммунная система лимфатической ткани, ассоциированная с кишкой. Вместе с тем кишечные бактерии формируют симбиоз с организмом посредством обучения и физиологической стимуляции кишечной иммунной системы [114, 91].

Изменения микробиома происходят главным образом вследствие количественных сдвигов в его объеме и спектре в форме кишечного избыточного бактериального роста («small intestinal bacterial overgrowth»). Непосредственно синдром избыточного бактериального роста возникает у большого количества пациентов с циррозом печени в тонкой кишке [135, 15, 16, 1]. Синдром избыточного бактериального роста носит многофакторный характер и основными составляющими выступают угнетение секреции соляной кислоты в желудке, паралич кишечной моторно-эвакуационной активности, недостаточность секреции компонентов желчи и антимикробных пептидов, а также высокое давление в системе воротной вены. Пациенты с циррозом печени и синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) более часто подвержены развитию спонтанного бактериального перитонита по сравнению с пациентами без СИБР. Экспериментально воспроизводимый СИБР сам по себе приводит к бактериальной транслокации и развитию гепатита, что подчеркивает важность количественных

изменений микробиома [112]. Подавление микробного роста в тонкой кишке антибиотиками существенно уменьшает активность экспериментального гепатита [99], а в клинике это сопровождается снижением активности цирроза и частоты инфекционных осложнений у пациентов с циррозом печени [108].

1.1.2. Нарушение кишечного барьера

Повышение неселективной проницаемости эпителиального слоя кишечной стенки по отношению к бактериям наиболее выражено на стадиях декомпенсации болезненного процесса и септических осложнений. Плотные контакты между эпителиальными клетками ограничивают парацеллюлярную проницаемость и, тем самым, транслокацию бактериальных продуктов. Изменения структуры и функции белков плотных контактов обнаруживаются уже на стадии функциональных нарушений, например, при синдроме раздраженного кишечника [13, 4] и достигают значительной выраженности у пациентов с циррозом печени [31]. Инвазия живых бактерий осуществляется главным образом посредством транскитоza. Этот механизм пока мало изучен у пациентов с циррозом печени. Ключевым фактором повышения кишечной проницаемости и выраженности транскитоza служит фактор некроза опухоли альфа ($\text{TNF}\alpha$), концентрация которого отчетливо повышается в кишечно-ассоциированной лимфатической ткани у пациентов с более тяжелыми стадиями цирроза печени [129]. При этом наблюдается Th1-поляризация иммунного ответа адаптивной иммунной системы с выраженной активацией продукции кишечными моноцитами $\text{TNF}\alpha$. Среди медиаторов, которые секретируются и в свою очередь ограничивают воздействие кишечных бактерий на поверхностный эпителий кишки, стоит выделить IgA, антимикробные белки и желчные липиды [116, 164]. Клетки Панета выполняют функцию антимикробной защиты и в экспериментальной модели цирроза показано, что нарушение их функции сопровождается угнетением киллерной активности слизистой кишки по отношению к инвазирующим бактериям. Показано, что экспрессия антимикробного протеина Reg3g, который создает физический барьер между

поверхностью эпителиальных клеток и кишечными микробами, существенно угнетена у пациентов с алкогольной болезнью печени.

1.1.3. Генетика бактериальной инфекции

В формировании иммунного ответа при обнаружении бактериальных агентов во внеклеточном пространстве участвует целый клеточный комплекс иммунной системы. Это в первую очередь Toll-подобные рецепторы (TLR) различных типов и внутриклеточные цитоплазматические Nod-подобные рецепторы (NLR), преимущественно NOD2 и NLRP3. Бактериально-рецепторные взаимодействия инициируют активацию ядерного фактора κB (NF- κB) и экспрессию, а также трансляцию антимикробных белков. Toll-подобные рецепторы первого и второго типов (TLR1, TLR2) определяют три-ацилированный липопропротеин грам-положительных бактерий, в то время как Toll-подобные рецепторы четвертого типа (TLR4) обнаруживают липополисахариды (LPS) бактерий, а NOD2 выступает сенсором мурамил-дипептида, компонента клеточной стенки грам-отрицательных бактерий. Следует отметить, что наличие генетических полиморфизмов в генах рецепторов NOD2, NLRP3 и TLR4 повышает предрасположенность к болезни Крона, синдрому трансплантат-против-хозяина после пересадки костного мозга и к повышению смертности у пациентов с сепсисом [44]. В эксперименте показано, что при функциональной несостоятельности TLR4 развивается менее тяжелый фульминантный гепатит и существенно менее выраженное ишемически-реперфузионное повреждение тканей по сравнению с нормальными животными [154]. У пациентов с циррозом печени, носителей генетических полиморфизмов NOD2, чаще чем в контрольных группах заболевание осложняется спонтанным бактериальным перитонитом, кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода и гепатоцеллюлярной карциномой. Следует также дополнить, что спонтанный бактериальный перитонит обнаруживается более часто у пациентов с циррозом печени, носителей генетических полиморфизмов TLR2, при этом возбудителями перитонита выступают преимущественно грам-положительные бактерии [134, 45]. Многофакторный анализ позволил подчеркнуть степень риска

одновременного носительства вариантных генов NOD и TLR2 больными циррозом печени: в этих случаях риск развития спонтанного бактериального перитонита возрастает в 11 раз ($OR=11$) одновременно с увеличением суррогатных маркеров патологической кишечной проницаемости и бактериальной транслокации. Следует добавить, что ретроспективный анализ позволил показать наличие ассоциации между полиморфизмом TLR4, повышенной частотой инфекций при циррозе и более выраженной стимуляцией цитокиновой ($TNF\alpha$) экспрессии [22, 133]. Представленные данные позволяют заключить, что выявленные генные варианты, сопряженные с синдромом патологической бактериальной транслокации и нарушением барьерной функции слизистой кишечника, представляют из себя факторы (генетические) риска развития спонтанного бактериального перитонита и других инфекций у пациентов с циррозом печени.

1.1.4. Нарушения иммунной функции

При циррозе печени нарушения иммунной функции манифестируют параллельно как в форме иммунодефицита, так и в форме персистирующей активации клеток иммунной системы, продуцирующих про-воспалительные цитокины [168]. Иммунный дефицит охватывает как иннатное, так и адаптивное звенья иммунитета. За исключением моноцитов цирроз печени обуславливает снижение числа циркулирующих клеток иммунной системы, включая нейтрофилы, наивные Т-клетки, CD27⁺ В-клетки памяти [59]. Одновременно со снижением общего числа иммунных клеток, составляющие их моноклеарные фагоцитарные клетки и нейтрофилы показывают сниженные возможности фагоцитоза и мобилизации, Т и В клетки теряют способность к адекватной пролиферации в ответ на стимуляцию митогенами и CD40/TLR9 соответственно, и NK клетки теряют значительную часть цитокиновой активации [167, 106].

У пациентов с циррозом печени дополнительно найдены также признаки нарушения функций ретикулоэндотелиальной системы, что доказывается снижением числа печеночных ретикулоэндотелиальных моноклеарных клеток, в частности клеток Купфера, в печени и порто-системных шунтах. Это снижает

мощность печеночного клиренса бактерий. Помимо указанных изменений при циррозе снижен печеночный синтез молекул иннатного иммунного ответа, таких как компоненты комплемента и секреторные паттерны распознающих рецепторов. Все эти дефекты сосуществуют с перманентно индуцируемой экспрессией активирующих молекул на поверхности иммунных клеток и повышенным синтезом про-воспалительных цитокинов преимущественно моноцитами [76, 130].

Ассоциированная с циррозом печени дисфункция иммунной системы имеет многофакторный патогенез, в который включены: персистирующая стимуляция клеток иммунной системы микроб-ассоциированными и повреждение (damage)-ассоциированными молекулярными паттернами (MAMPs, DAMPs), снижение печеночного синтеза трофических факторов, гиперспленизм и аккумуляция в селезенке клеток иммунной системы, а также повреждающие факторы причинных агентов, таких как алкоголь или вирусы. Длительная стимуляция кишечными бактериями иммунной системы на практике имеет следствием истощение иммунных ответов и развитие «иммунного паралича», что объективно ведет к нарастанию риска бактериальных инфекций [95].

1.2. Клинические последствия и формы бактериальных инфекций

Вышеизложенные материалы дают основу для понимания наблюдаемой в клинике высокой частоты развития бактериальных инфекций у пациентов с циррозом печени. Инфекции, диагностируемые при поступлении или развивающиеся уже в больничных условиях, наблюдаются у 24–35% пациентов [68], т.е. в 4–5 раз чаще, чем в общей популяции населения. Наиболее часто у пациентов диагностируются такие осложнения, как инфицирование асцитической жидкости с возникновением спонтанного бактериального перитонита и инфицированием мочевыводящей системы. На фоне таких бактериальных осложнений у пациентов часто регистрируются пневмонии и бактериемии, а также инфекционные поражения кожи и мягких тканей. Такие осложнения цирроза печени и портальной гипертензии, как печеночная недостаточность (острая и хроническая), инфицирование асцитической жидкости с развитием спонтанного

бактериального перитонита, пищеводно-желудочно-кишечные кровотечения из варикозно расширенных вен, а также длительное пребывание в стационаре четко ассоциированы с повышением риска развития инфекционных осложнений [68]. У пациентов с циррозом печени, умерших от сепсиса или синдрома системной воспалительной реакции (SIRS), тяжесть инфекционных осложнений намного выше, чем у пациентов без цирроза. Отдельно стоит сказать про пациентов с циррозом печени в стадии декомпенсации. Среди таких пациентов инфекционные осложнения повышают риск летального исхода в 4 раза, достигая 30% в течение 1 месяца и 63% в течение 1 года [30].

Enterobacteriaceae и не-энтерококковые стрептококки вызывают наибольшее число спонтанных инфекций у пациентов с циррозом. Это обуславливает широкое применение β -лактамов и хинолонов в качестве меры профилактики инфекций и лечения таких больных. Особенности бактериальных агентов и возросшая степень инвазивности сопровождаются заметными изменениями эпидемиологии бактериальных инфекционных осложнений у пациентов с циррозом печени. В последнее время по данным различных авторов все чаще у пациентов с циррозом диагностируются спонтанные и вторичные инфекции, вызываемые неклассическими патогенами или бактериями с мультилекарственной устойчивостью [69].

Помимо предрасположенности больных с циррозом к инфекциям, сами инфекции, как отмечено выше, выступают как частая причина острой декомпенсации цирроза. Среди пациентов с циррозом и острой бактериальной инфекцией выделяют группу больных с «минимально» декомпенсированным состоянием и группу пациентов с циррозом, ассоциированным с впервые присоединившейся тяжелой декомпенсацией заболевания печени и/или развитием недостаточности других органов (энцефалопатия, почечная недостаточность, геморрагический синдром, тромбозы в системе воротной вены, респираторная недостаточность и др.). Пациенты с циррозом и полиорганной недостаточностью имеют наиболее высокий риск смерти в короткие сроки после развития этого тяжелого статуса, который в настоящее время рассматривается [95] как наложение

острой печеночной недостаточности на хроническую (“acute-on-chronic liver failure”, ACLF).

Недавно было проведено большое проспективное наблюдательное исследование “CANONIC” с целью обоснования диагностических критериев ACLF. Участники исследования определили ACLF как отдельный синдром, который развивается у пациентов с острой декомпенсацией цирроза [128]. Результаты исследования оценивались по шкале «Последовательной оценки органной недостаточности» (“Sequential Assessment of Organ Failure, SOFA) при хронической печеночной недостаточности (by the “Chronic Liver Failure”, CLIF). На основе полученных результатов в ACLF были выделены три группы пациентов с повышенным риском смерти в короткие сроки от степени 1 (22%) до степени 3 (77%).

В таблицах 1 и 2 представлены шкалы оценки и диагностические критерии, примененные в исследовании CANONIC. Бактериальная инфекция наиболее часто, у 33% больных, вызывала «острую на фоне хронической» печеночную декомпенсацию среди пациентов с бактериальной инфекцией и этот синдром наиболее часто встречался при наличии спонтанного бактериального перитонита или пневмонии, по сравнению с инфекцией других локализаций.

Следует отметить, что несмотря на активное изучение связи инфекции, цирроза печени и экстрапеченочных органных проявлений, вся полнота понимания патофизиологических механизмов и клинических проявлений индуцируемой инфекцией органной недостаточности еще не достигнута. Сложившиеся представления схематически воспроизведены на рисунке 1 [86].

1.2.1. Инфекционные осложнения, вызываемые мультирезистентными штаммами бактерий

Говоря про традиционные определения, стоит отметить, что бактерии, устойчивые к трем и более классам антибактериальных препаратов, называют мультирезистентными [120]. В основную группу мультирезистентных бактерий входят такие представители, как широкий спектр β -лактамаза-продуцирующих

Enterobacteriaceae, не ферментирующие грам-отрицательные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* или *Acinetobacter baumannii*, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* и ванкомицин-адаптированные или резистентные энтерококки). За последнее время в общей популяции значительно возросла частота инфекционных осложнений, вызываемых данными бактериями. Данный рост обусловлен прежде всего высокой распространенностью в стационарах и в популяции так называемых «клонов высокого риска». Термином «клоны высокого риска» обозначаются специфические бактерии, обладающие, по средствам различных механизмов, способностью к развитию высокой резистентности. Именно в связи со способностями к развитию резистентности, а также к приобретению детерминант вирулентности, клоны высокого риска способны колонизировать различные органы и ткани, включая желудочно-кишечный тракт [178].

Благодаря многочисленным исследованиям, проведенным в различных странах, удалось подтвердить, что количество инфекционных осложнений у пациентов с циррозом печени, вызываемых мультирезистентными бактериями, неуклонно возрастает [27, 160]. Преобладают нозокомиальные инфекции (23–39%), а также инфекции, связанные с получением пациентами медицинской помощи на догоспитальных этапах (14–41%); внебольничные инфекции регистрируются у 0–16% пациентов.

Эпидемиологические образцы мультирезистентных бактерий существенно различаются в различных географических зонах и даже в разных больницах: β -лактамаза-продуцирующие Enterobacteriaceae доминируют в Южной Европе и Азии, мультирезистентный *Staphylococcus aureus* и ванкомицин-резистентные Enterococci чаще встречаются в медицинских центрах США и Южной Америки (Таблица 3).

Таблица 1 – Определение органной недостаточности у пациентов с циррозом печени. Органы/системы, функции которых оцениваются по шкале CLIF-SOFA (хроническая печеночная недостаточность – «Последовательная оценка органной недостаточности»).

Модифицировано по: Moreau R, Jalan R, Gines P et.al. [128]

Орган/система	CLIF-SOFA шкала				
	0	1	2	3	4
Печень/Билирубин (мг/дл)	<1,2	≥1,2 – <1,9	≥2 – <5,9	≥6 – <12	≥12
Почки/Креатинин (мг/дл)	<1,2	≥1,2 – <1,9	≥2 – <3,5	≥3,5 – <5	≥5
Мозг/Печеночная энцефалопатия	Нет ПЭ	1	2	3	4
Свертывающая система крови/МНО	<1,1	1,1 – 1,25	1,26 – 1,5	1,51 – 2,5	>2,5 или тромбоциты ≤20000/мл
Циркуляция/Среднее артериальное давление (мм.рт.ст.)	≥70	<70	Допамин ≤5 или добутамин или терлипрессин	Допамин >5 – ≤5 или адреналин ≤0,1 или норадреналин ≤0,1	Допамин >15 или адреналин >0,1 или норадреналин >0,1
Легкие/ PaO_2/FiO_2 или SpO_2/FiO_2	>400 >512	≤400 >357 – ≤512	≤300 >214 – ≤357	≤200 >89 – ≤214	≤100 ≤89

Таблица 2 – Определение органной недостаточности у пациентов с циррозом печени

ACLF, степень	Определение
Нет	• Нет органной недостаточности • Недостаточность 1 органа (печень, коагуляция, циркуляция, легкие) + креатинин $<1,5$ мг/дл + нет печеночной энцефалопатии • Печеночная энцефалопатия (только!) + креатинин $<1,5$ мг/дл
1	• Почечная недостаточность (только!) • Недостаточность 1 органа (печень, коагуляция, циркуляция, легкие) + креатинин $1,5 - \leq 1,9$ мг/дл и/или печеночная энцефалопатия 1–2 степени • Печеночная энцефалопатия (только!) + креатинин $1,5 - \leq 1,9$ мг/дл
2	• Недостаточность 2 органов
3	• Недостаточность 3 и более органов

*Примечание: CLIF-SOFA шкала включает подразделы от 0 до 4 для каждого из 6 компонентов (печень, почки, коагуляция, циркуляция, легкие) и большее число баллов указывает на более тяжелое поражение органа. Набираемые суммы баллов варьируют от 0 до 24 и дают общую оценку о тяжести состояния. Применение допамина или терлипрессина в любой дозе достаточно для оценки циркуляции по шкале 2. Дозы катехоламинов, указанные в таблице, измеряются в мг/кг*мин*

Выделенная область таблицы вмещает диагностические критерии функциональной недостаточности различных органов.

Обозначения: МНО – международное нормализованное отношение; PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови; FiO_2 – фракция вдыхаемого кислорода; SrO_2 – пульс-оксиметрическое насыщение крови кислородом

1.2.2. Клинические исходы нозокомиальных и мультирезистентных бактериальных инфекций у пациентов с циррозом печени

Опыт последнего десятилетия указывает на крайне негативное влияние нозокомиальных инфекций на жизненный прогноз пациентов с циррозом печени. Fernandez с группой соавторов [69] в исследовании, включавшем 946 пациентов с циррозом печени и диагностированными инфекциями, показали, что госпитальная смертность в группе обследованных с нозокомиальными инфекциями составляет 25–48% по сравнению с 9–23% среди инфицированных в условиях амбулаторного приема (healthcare associated infections) и 7–21% у лиц с внебольничной инфекцией (community-acquired infections). Исследование продемонстрировало также, что среди внутригоспитальных инфекций преобладали мультирезистентные штаммы бактерий. Мультирезистентные инфекции по сравнению с антибиотикоустойчивыми инфекциями характеризовались более высокой частотой септического шока (26% и 10% соответственно) и более высокой госпитальной смертностью (25% и 12% соответственно).

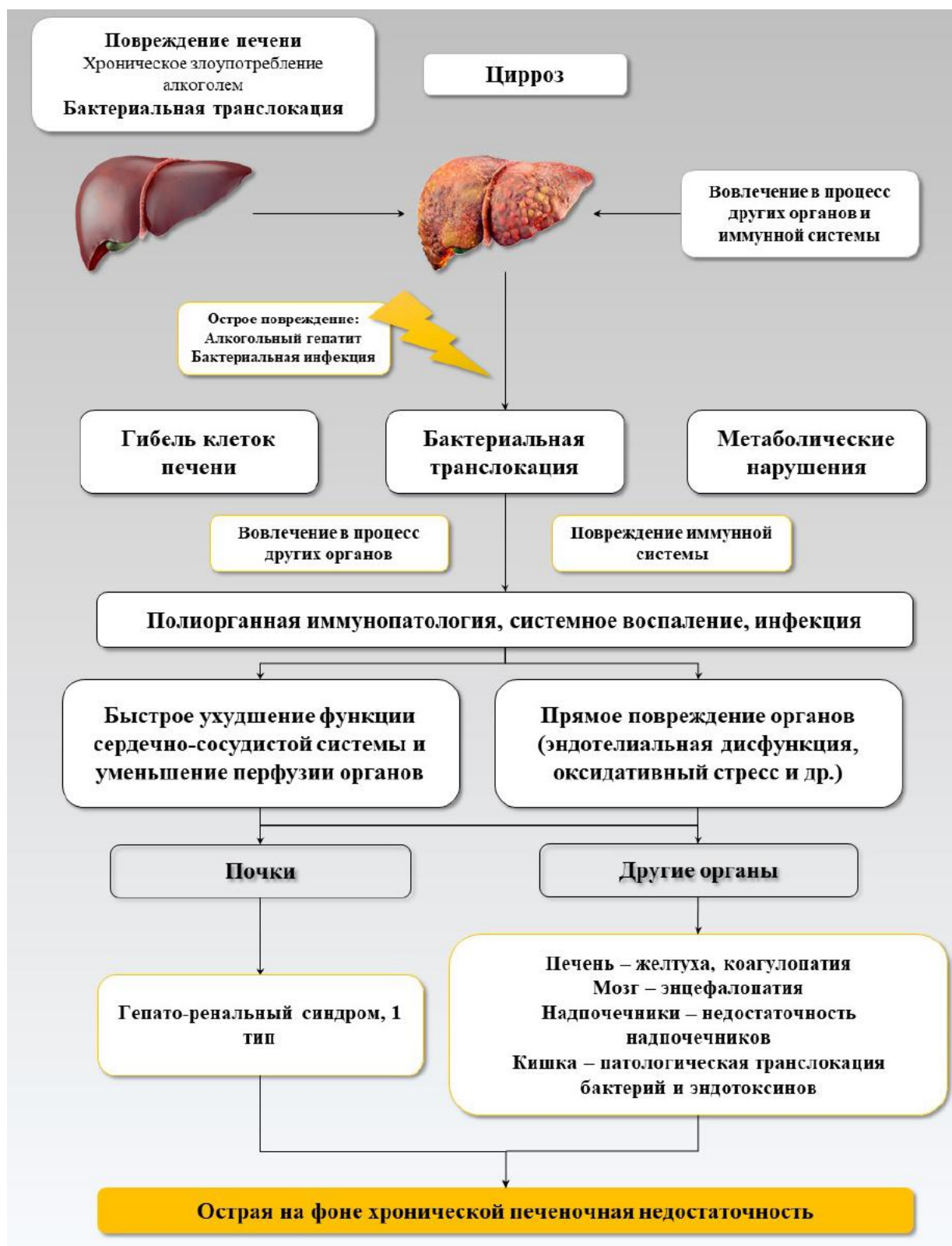


Рисунок 1 – Обзор современной гипотезы о патофизиологии «острой на фоне хронической» печеночной недостаточности в контексте алкогольной болезни печени и формирования хронической сердечной недостаточности
 Модифицировано по: Gustot T, Jalan R. [86]

Таблица 3 – Распространенность и клинические последствия различных мультирезистентных бактериальных инфекций у пациентов с циррозом печени в различных географических регионах
(Модифицировано по: *Jalan R, Fernandez J, Wiest R et al. [96]*)

<i>Страна, год</i>	<i>Распространенность мультирезистентных бактерий</i>	<i>Клинические последствия</i>
Корея, 2006 (J.Y.Song et al)	29% – Широко-спектральные β-лактамаза-продуцирующие Enterobacteriaceae	Отсутствуют
Корея, 2009 (J.Neo et al)	4–15% – Широко-спектральные β-лактамаза-продуцирующие Enterobacteriaceae	Более высокая госпитальная и 30-дневная смертность
Испания, 2008 (F.Cereto et al)	6% – Широко-спектральные β-лактамаза-продуцирующие Enterobacteriaceae	Отсутствуют
Испания, 2012 (J.Fernandez et al)	9% – Широко-спектральные β-лактамаза-продуцирующие Enterobacteriaceae 3% – <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 4% – Метициллин-резистентный <i>Staphylococcus aureus</i> 7% – Ванкомицин-чувствительные энтерококки	Высокий риск септического шока Высокая госпитальная смертность Резистентность к проводимой терапии
Италия, 2008 (S.Angeloni et al)	8% – Широко-спектральные β-лактамаза-продуцирующие Enterobacteriaceae	Первичная неэффективность лечения Нет влияния на смертность

Продолжение Таблицы 3

Италия, 2010 (M.Merci et al)	20% – Широко-спектральные β -лактамаза-продуцирующие Enterobacteriaceae 7% – Метициллин-резистентный <i>Staphylococcus aureus</i>	Высокая госпитальная смертность
Франция, 2009 (L.Piroth et al)	4% – Широко-спектральные β -лактамаза-продуцирующие Enterobacteriaceae 5% – Ванкомицин-чувствительные энтерококки 8% – Метициллин-резистентный <i>Staphylococcus aureus</i>	—
Германия, 2009 (A.Umgelter et al)	10% – Ванкомицин-чувствительные энтерококки	Первичная неэффективность лечения Высокая госпитальная смертность
США, 2012 (P.Tandon et al)	9% – Ванкомицин-резистентные энтерококки 6,5% – Широко-спектральные β -лактамаза-продуцирующие Enterobacteriaceae 5% – Метициллин-резистентный <i>Staphylococcus aureus</i>	—

1.2.3. Воспаление

Липополисахариды (LPS) и другие компоненты бактериальной мембраны грам-отрицательных бактерий могут вызывать интенсивный воспалительный ответ иммунной системы, сопровождающийся иммунопатологическим повреждением тканей и органной недостаточностью [125].

Чрезмерная продукция про-воспалительных молекул служит составным компонентом активного прогрессирующего цирроза печени. У инфицированных пациентов системное воспаление более выражено при «наложении» острой печеночной недостаточности на предсуществующую хроническую печеночную недостаточность. Масштабы LPS-индуцируемого повреждения печени (оцениваемые по выраженности апоптоза и некроза гепатоцитов) значительно больше у лиц с циррозом, нежели без такового. Такая подверженность иммунопатологическому повреждению печени при циррозе уменьшается при введении липопротеинов высокой плотности, которые нейтрализуют LPS [165]. Однако индуцируемая инфекцией органная недостаточность не может полностью объясняться только повышенной продукцией про-воспалительных молекул.

Клеточный некроз может быть обусловлен и другими механизмами бактериальной инфекции. В частности, умирающие клетки выводят в циркуляторное русло молекулы клеточного ядра, называемые «ассоциированными с повреждением молекулярные комплексы» (damage-associated molecular patterns, DAMPs), способные стимулировать иннатную иммунную систему и вызывать воспаление [125].

1.2.4. Органные повреждения

Недостаточность органов при циррозе печени зависит не только от интенсивности воспалительного ответа *per se*, но и от внутренней присущей органам способности выдерживать («терпеть») эффекты воспаления. Потенциал толерантности каждого органа (почки, легкие и др.) зависит от активности

защитных механизмов, в частности от масштабов анти-апоптотического ответа [125].

При грам-отрицательных инфекциях здоровая печень защищена против LPS-индуцируемого TNF α -опосредуемого апоптоза механизмом параллельного с процессом инфекции включения зависимых от ядерного фактора kB (NF-kB) анти-апоптотических путей регуляции [163]. Напротив, печень при циррозе патологически чувствительна к LPS-индуцированному, TNF α -опосредованному апоптозу, поскольку в измененной печени не происходит адекватной индукции NF-kB-зависимых анти-апоптотических молекул. Представленные данные позволяют заключить, что при циррозе индуцированная инфекцией печеночная недостаточность обусловлена не только чрезмерным иммунопатологическим воспалительным ответом, но и снижением потенциала печеночной толерантности. Роль повреждения механизмов толерантности при возникновении провоцируемой инфекцией полиорганной недостаточности в настоящее время изучена недостаточно и исследования в данной области могут, на наш взгляд, подготовить основу для более эффективного лечения этой сложной категории больных.

1.2.5. Почечная недостаточность

Бактериальные инфекции всегда выступают как серьезная угроза развития почечной недостаточности у пациентов с циррозом печени. Наибольший риск этого осложнения возникает при развитии спонтанного бактериального перитонита. В этой группе больных почечная недостаточность нередко присоединяется уже после разрешения инфекции на фоне терапии антибиотиками. Этот факт может служить косвенным подтверждением доминирующего влияния не столько прямого повреждающего действия бактерий, т.е. их вирулентности, сколько интенсивного иммунопатологического воспаления и/или сепсис-обусловленных нарушений гемодинамики [155]. Возможная роль повреждений механизмов толерантности в развитии почечной недостаточности требует дальнейшего изучения.

1.2.6. Повреждения мозга

Бактериальные инфекции выступают как частые индукторы печеночной энцефалопатии. Клинические и экспериментальные данные показывают, что инфекции приводят к отеку мозга у пациентов с циррозом печени. До настоящего времени нет полного понимания того, где преимущественно аккумулируется отечная жидкость – внутри- или внеклеточно. Вместе с тем имеются доказательства участия обоих механизмов в развитии отека мозга и печеночной энцефалопатии [52].

1.2.7. Коагуляция

Инфекция у пациентов с циррозом печени может сдвинуть неустойчивый баланс анти- и про-коагуляционных механизмов как в сторону тромботических, так и в сторону геморрагических осложнений. Среди инфицированных пациентов синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, индуцируемый про-воспалительными цитокинами, более часто наблюдается у лиц с острой печеночной недостаточностью, наслаивающейся на предсуществующую хроническую печеночную недостаточность. Тромбы в микрососудистом русле вызывают тканевую гипоксию в жизненно важных органах и стимулируют воспаление [125].

1.2.8. Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода

Варикозные кровотечения представляют собой хорошо известный фактор риска развития бактериальных инфекций у пациентов с циррозами. Известна и обратная сторона этой связи: бактериальная инфекция значительно повышает риск варикозных кровотечений [83]. Последняя гипотеза нуждается в дальнейших клинических подтверждениях.

1.2.9. Недостаточность надпочечников

У довольно большого числа (51–77%) пациентов с циррозом и септическим шоком была диагностирована надпочечниковая недостаточность [65]. Подобная

клиника могла сочетаться с печеночной недостаточностью, почечной недостаточностью, развитием шока и высокой внутрибольничной смертностью. Следствием надпочечниковой недостаточности может быть угнетение кортикостероид-зависимых противовоспалительных механизмов и, как результат, спровоцированная инфекцией нерегулируемая продукция про-воспалительных молекул. Дополнительно, в условиях стресса недостаточная продукция кортикостероидов может быть ассоциирована со снижением потенциальной толерантности жизненно важных органов.

Исследователи полагают, что относительная недостаточность надпочечников может встречаться и у 7–49% пациентов с циррозом, не имеющих тяжелой декомпенсации или тяжелых осложнений. В этой группе пациентов выявление надпочечниковой недостаточности рекомендуется оценивать по уровню свободного кортизола в сыворотке крови, т.к. определение суммарного кортизола может приводить к гипердиагностике синдрома ввиду низких концентраций транскортина и альбумина [166]. У пациентов с компенсированным циррозом печени наличие относительной недостаточности надпочечников ассоциируются с возрастанием показателей летальности на госпитальном этапе и, кроме этого, с присоединением нарушения сократительной функции миокарда и/или почечной недостаточностью, а также значительным увеличением риска развития синдрома системной воспалительной реакции (сепсиса) и гепато-ренального синдрома I типа [18].

1.3. Диагноз бактериальной инфекции

Ранний диагноз бактериальной инфекции у пациентов с циррозом печени в значительной степени определяет их ранний и отдаленный прогноз. В настоящее время каноническим правилом во многих клинических центрах служит рассмотрение каждого госпитализированного пациента с циррозом печени потенциально инфицированными до тех пор, пока не будет доказано обратное. Рекомендуется проведение полного клинико-лабораторного обследования в первые часы и сутки госпитализации и при появляющейся симптоматике

ухудшения состояния у госпитализированных пациентов с целью исключения возможной инфекции [69]. Этот спектр исследований включает оценку эпидемиологического анамнеза, сбор сведений о предшествующем пребывании в медицинских или медико-социальных учреждениях, выявление очагов инфекции, наличие кишечной транслокации бактерий, исследование асцитической жидкости на наличие лейкоцитов и, по показаниям, получение культуры бактерий в биологических жидкостях [68, 46]. Специалисты отмечают необходимость уделять особое внимание пациентам с высоким риском инфицирования мультирезистентными бактериями и проводить у них последовательный микробиологический контроль [40].

Известно, что бактериальные инфекции могут индуцировать системный воспалительный ответ (SIRS). На основе стандартных клинических критериев [48] SIRS диагностируется у 57–70% инфицированных пациентов с циррозом печени [102]. В реальной клинике частота SIRS может быть выше, поскольку вмешиваются привходящие факторы: например, частота пульса может быть низкой на фоне приема блокаторов β -адренорецепторов, а число лейкоцитов может быть «нормальным» в результате гиперспленизма. С другой стороны, симптомы SIRS могут выявляться у неинфицированных пациентов с циррозом печени, поскольку гипердинамическая циркуляция, печеночная энцефалопатия, напряженный асцит и гиперспленизм могут изменять частоту сердечных сокращений и дыхательных движений, температуру тела и число лейкоцитов. SIRS диагностируется у 10–30% пациентов с декомпенсированным циррозом печени без наличия бактериальной инфекции [102]. Диагностические критерии SIRS (частота пульса, дыханий, температура тела, число лейкоцитов) не обладают достаточными чувствительностью и специфичностью, и это делает диагноз сепсиса трудной задачей. На основании современных публикаций можно четко сказать, что у пациентов с декомпенсированным циррозом печени уровень С-реактивного белка (СРБ) ассоциирован с более высокой летальностью в течение 3–6 месяцев. Как правило, уровень СРБ не имеет корреляции с известными прогностическими факторами, такими как шкала MELD, и оказывается выше, по сравнению с

прогнозируемым при SIRS уровнем [49]. Не исключено, что высокие цифры СРБ могут указывать на системную воспалительную реакцию, сопряженную со скрытой бактериальной инфекцией и/или персистирующей бактериальной транслокацией.

1.3.1. Новые методы раннего распознавания бактериальной инфекции

Расширяющиеся представления о патогенезе бактериальной инфекции в целом и у больных циррозом печени в частности нацеливают клиницистов на поиск ранних биомаркеров инфекции в рамках различных клинико-лабораторных компонентов. К таким компонентам можно отнести целый спектр показателей, включая такие важные, как нарушение проницаемости кишечной стенки, нарушения со стороны микробиоты желудочно-кишечного тракта, различные циркулирующие бактериальные компоненты, различные острофазовые показатели (белки), про- и противовоспалительные цитокины, различные клеточные рецепторы, сохранность и функции иннатной иммунной системы, и, кроме того, молекулы – индикаторы эндотоксемии.

1.3.2. Маркеры нарушенной функции кишечного барьера

Накапливается все больше данных о том, что повышенная проницаемость кишечного барьера служит фактором риска инфекционных осложнений после кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и при этом уровень кальпротектина отчетливо коррелирует с тяжестью бактериальной транслокации [102]. Показано, что такие маркеры бактериальной транслокации как эндотоксин (липополисахарид мембраны грам-отрицательных бактерий, LPS), D-лактат, пептидогликан и бактериальная ДНК повышаются в сыворотке пациентов с циррозом [162] и могут рассматриваться, за исключением бактериальной ДНК, как предикторы неблагоприятного исхода [24].

1.3.3. Маркеры иннатного иммунного ответа

В ряде работ показано, что у пациентов с циррозом печени происходит нарушение функции нейтрофилов, что проявляется, с одной стороны, повышением

продукции активных форм кислорода (оксидативный стресс) в условиях покоя и с другой стороны – нарушением фагоцитоза бактерий и неспособностью расщеплять их ввиду снижения активности лизосом. Этот феномен ассоциируется с высоким риском развития инфекции и неблагоприятным клиническим исходом [126, 168]. Аналогичные функциональные дефекты были обнаружены у моноцитов и макрофагов [113, 39].

1.3.4. Маркеры воспалительного ответа

Прокальцитонин (РСТ) и С-реактивный белок (СРБ) наиболее часто служат маркерами инфекции в повседневной практике. С-реактивный белок синтезируется преимущественно гепатоцитами, тогда как прокальцитонин – продукт различных тканей и органов, включая печень [75]. Известно, что исходно сывороточные значения этих белков острой фазы у пациентов с циррозом печени ниже, чем у других пациентов, и при усугубляющейся печеночной недостаточности или при развитии инфекции снижение этих показателей может становиться еще более выраженным, в особенности, С-реактивного белка [137]. Тем не менее, важность прогностического значения при повышении РСТ и СРБ в процессе диагностики инфекции очень близка как у пациентов с наличием цирроза, так и у пациентов без цирроза печени [136]. Исследователи подчеркивают, что уровни С-реактивного белка могут сохраняться повышенными в течение определенного времени и после разрешения инфекции у значительного числа пациентов с циррозом печени [49]. Что касается возможности приложения РСТ и СРБ для оценки тяжести инфекции, то, как показывает практика, оба показателя прямо коррелируют с наличием инфекции, тяжестью течения инфекционного осложнения и исходом сепсиса у пациентов с циррозом печени, а также в общей популяции больных [174]. Результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований показали определенные преимущества при применении прокальцитонина для принятия решения о начале и/или прекращении терапии антибиотиками при различных типах инфекций у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии [152], однако применимость этого теста у больных с циррозом печени еще

предстоит оценить. Значение других протеинов острой фазы, в частности, липополисахарид-связывающего протеина (sCD14), в ранней диагностике инфекции у пациентов с циррозом печени остается пока неопределенным, хотя получены данные о целесообразности применения этого показателя в качестве предиктора неблагоприятного исхода у инфицированных пациентов с циррозом печени [20] в комбинации с С-реактивным белком и прокальцитонином [136]. Получены также данные о целесообразности определения средне-регионального про-адреномедулина (MR-proADM) у инфицированных пациентов с циррозом печени для предсказания выживания в краткосрочный период (время госпитализации) [140].

1.3.5. Новые методы ранней идентификации бактериальных патогенов

Для идентификации патогена в лабораторной практике применяют методики полимеразной цепной реакции (ПЦР), которые оказались достаточно удобными сравнительно со стандартными методиками выделения культуры бактерий при диагностике спонтанного бактериального перитонита у пациентов с циррозом печени [87]. Однако, ПЦР-технологии характеризуются высокой стоимостью и нуждаются в специальном оснащении и технологическом опыте при экстракции ДНК. Поэтому рутинное выделение культуры для решения клинических задач вряд ли в ближайшее время будет вытеснено новыми методиками. Ведутся работы по изучению возможного применения прямого тестирования чувствительности мультирезистентных бактерий к антибиотикам (direct susceptibility testing, DST), основанного на матрично-активированной лазерной десорбции ионов (MALDI) на основе время-пролетной (TOF) масс-спектрометрии (MS): метод MALDI-TOF-MS [61].

В таблицах 4 и 5 представлены основные характеристики обсуждавшихся выше критериев методик, применяемых для диагностики инфекций и их чувствительности к антибиотикам у пациентов с циррозом печени [96].

1.4. Лечение бактериальных инфекций при циррозе печени

1.4.1. Лечение антибиотиками

Ключевыми факторами успешного ведения пациентов с циррозом и бактериальными инфекциями служат ранний клинический диагноз и быстрое начало адекватной антибиотической терапии. Отсрочка начала лечения и плохо подобранный спектр антибиотиков сопряжены с высокой смертностью. В соответствии с рекомендациями европейской ассоциации по изучению печени (EASL) начальный выбор эмпирических антибиотиков следует основывать на знании типа инфекционного агента, тяжести клинической картины и данных об источнике инфицирования (внебольничная или внутрибольничная). Кроме этого, необходимо учитывать эпидемиологическую информацию о наличии резистентности и тем или иным антибиотикам в конкретном географическом регионе [60]. При этом необходимо отметить, что на сегодняшний день «золотым стандартом» для лечения большинства внебольничных инфекций остается третье поколение цефалоспоринов [147, 70]. Однако стоит пояснить, что эмпирическая терапия внутрибольничных инфекций и инфекций, ассоциированных с оказанной предшествующей медицинской помощью, требует подбора в соответствии с эпидемиологическими особенностями мультирезистентных бактерий [142]. Вышеизложенные принципы клинической практики представлены в таблице 6.

Считается, что отсутствие положительного ответа на эмпирические антибиотики обусловлено неправильным выбором начальных антибиотиков, наличием мультирезистентных бактерий и поздним началом адекватной антибиотикотерапии [147]. Если удастся идентифицировать микроорганизм, что наблюдается примерно в 50% случаев в специализированных клинических центрах, то спектр назначаемых антибиотиков сужается с целью уменьшения вероятности присоединения антибиотикорезистентности.

Исследования по определению необходимой продолжительности антибиотикотерапии при циррозе печени пока не проводились. Исключением служит спонтанный бактериальный перитонит, для которого рекомендуемый

минимальный срок лечения составляет 5 дней [145]. При спонтанном бактериальном перитоните снижение числа полиморфноядерных лейкоцитов в асцитической жидкости на 25% после 2 суток лечения рассматривается как положительный ответ на антибиотики [142]. В случае неудачи рекомендуется смена антибиотиков (Таблица 6).

1.4.2. Внутривенное введение альбумина

В 1999 году Sort и соавторы [155] в открытом рандомизированном клиническом исследовании показали, что внутривенное введение 20% альбумина уменьшало частоту развития почечной недостаточности и снижало смертность с 29% в контрольной группе до 10% в исследуемой группе пациентов с циррозом печени и спонтанным бактериальным перитонитом без шока, леченных цефотаксимом. Ключевым патофизиологическим механизмом благоприятного действия альбумина служит его способность улучшать системную гемодинамику не только за счет увеличения онкотического давления, но также благодаря повышению иммунологического барьера, антиоксидантной защите и нормализации функции эндотелия [77].

Терапевтическое действие альбумина наиболее выражено у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода заболевания печени и практически отсутствует у пациентов с низким риском смерти в ближайший период (общий билирубин <4 мг/дл и креатинин <1 мг/дл). У пациентов с циррозом печени, осложнившимся спонтанным бактериальным перитонитом, положительные эффекты от введения альбумина проявляются наиболее отчетливо. Хотя при отсутствии спонтанного бактериального перитонита, но при наличии инфекционных осложнений других локализация, курсовое лечение альбумином не оказало заметного эффекта на снижение показателя смертности. Вместе с тем многофакторный анализ показал, что введение альбумина выступает как независимый предиктор выживаемости в ряду прогностических факторов [85].

Таблица 4 – Методы ранней диагностики бактериальной инфекции у пациентов с циррозом печени
(Модифицировано по: *Jalan R, Fernandez J, Wiest R et.al. [96]*)

Метод	Потенциальная полезность	Ограничения
<i>С-реактивный белок (СРБ)</i>	Предельная чувствительность ≥ 10 нг/мл	У 5–15% пациентов с циррозом и бактериальной инфекцией концентрация СРБ < 10 мг/л
	При нижнем пределе чувствительности 24,7 нг/мл площадь под кривой ROC предсказания сепсиса составляет 0,811	Независимые от инфекции факторы (воспаление, бактериальная транслокация) потенциально способны индуцировать синтез СРБ. Концентрация СРБ может оставаться повышенной после разрешения бактериальной инфекции у 62,5% пациентов
<i>Прокальцитонин (РСТ)</i>	При нижнем пределе чувствительности 0,49 площадь под кривой ROC предсказания сепсиса составляет 0,89	Независимые от инфекции факторы (воспаление, бактериальная транслокация) потенциально способны индуцировать синтез РСТ
<i>С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (РСТ)</i>	Комбинация РСТ и СРБ повышает чувствительность и отрицательный предсказательный уровень в выявлении инфекции по сравнению с СРБ на 10 и 5% соответственно	Предполагаемая бо́льшая чувствительность РСТ по сравнению с СРБ в выявлении бактериальных инфекций и диагностике сепсиса требует дальнейших клинических подтверждений

Таблица 5 – Методы ранней идентификации патогена и его чувствительности к антибиотикам
(Модифицировано по: Jalan R, Fernandez J, Wiest R et al. [96])

Метод	Потенциальная полезность	Ограничения
<i>Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени</i>	Определение последовательностей ДНК бактерий и грибов непосредственно в образце цельной крови менее чем за 6 часов (без предшествующей инкубации или выращивания культуры)	Совпадение данных, получаемых при идентификации видов бактерий в культурах асцитической жидкости, составляет 70,6%. Результаты культурального анализа и ПЦР не могут заменить друг друга
	Чувствительность и специфичность при определении бактериальной ДНК из асцитической жидкости по сравнению с таковыми при оценке стандартных культур составили 100% и 91,5% соответственно	Часто выявляются микроорганизмы из окружающей среды без определенного патогенетического значения. Метод ПЦР не превосходит по чувствительности и специфичности метод получения культур крови при подозрении на сепсис у пациентов из случайной выборки
		Метод дорогой, необходимо специальное оборудование и привлечение технических экспертов при экстракции ДНК
<i>MALDI-TOF-MS для прямого определения чувствительности микробов к антибиотикам</i>	Позволяет осуществлять раннее выявление резистентных бактерий и тестирование их на чувствительность к антибиотикам из культуры крови и культур других биологических жидкостей. Время прямого определения чувствительности в культуре крови составляет 3,3–17,5 часов по сравнению с обычными методами, требующими для анализа 1–2 суток	При смешанных инфекциях (грам-положительных и грам-отрицательных) или при инфекциях грибами метод не может считаться надежным

Таблица 6 – Рекомендуемая эмпирическая антибиотикотерапия внебольничных и нозокомиальных инфекций у больных с циррозом печени

(Адаптировано по: International ascites club, 2000; EASL Clinical Practice Guidelines, 2010; AASLD Practice Guidelines, 2013)

Тип инфекции	Внебольничные инфекции	Нозокомиальные инфекции
<i>Спонтанный бактериальный перитонит; спонтанная бактериальная эмпиема и спонтанная бактериемия</i>	Цефотаксим или цефтриаксон или амоксициллин/клавулоновая кислота	Пиперациллин/тазобактам или меропенем ± гликопептид
<i>Мочевые инфекции</i>	Неосложненные: цiproфлоксацин или котримоксазол При сепсисе: цефотаксим или цефтриаксон или амоксициллин/клавулоновая кислота	Неосложненные: нитрофурантоин или фосфомицин При сепсисе: пиперациллин/тазобактам или меропенем ± гликопептид
<i>Пневмония</i>	Амоксициллин/клавулоновая кислота или цефтриаксон + макролид или левофлоксацин или моксифлоксацин	Пиперациллин/тазобактам или меропенем/цефтазидим + цiproфлоксацин ± гликопептид
<i>Целлюлит</i>	Амоксициллин/клавулоновая кислота или цефтриаксон + оксациллин	Меропенем/цефтазидим + оксациллин или гликопептиды

1.4.3. Лечение сепсиса и септического шока

В настоящее время ведение больных циррозом печени с сепсисом и септическим шоком базируется на положениях международных клинических рекомендаций: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock [57]. Терапевтические задачи, стоящие перед врачами интенсивной терапии при ведении пациента с циррозом печени с сепсисом и септическим шоком, включают быстрое начало (первые 6 часов) реанимационных мероприятий по протоколу с поддержанием центрального венозного давления в пределах 8–12 мм.рт.ст., диуреза $\geq 0,5$ мл.кг.час, насыщения кислородом крови верхней поллой вены или смешанной венозной крови на уровне 70% и 65% соответственно, а также нормализацию повышенных значений лактата. Среднее артериальное давление, в соответствии с рекомендациями, необходимо поддерживать не ниже 65 мм.рт.ст.

Сложной задачей выступает поддержание баланса между объемом вводимых жидкостей (кристаллоиды и альбумин) и контролируемой дозой вводимых вазопрессоров в процессе гемодинамической поддержки пациентов с циррозом печени. В соответствии с рекомендациями необходим строгий контроль ответа пациентов на введение жидкостей с регистрацией колебаний пульсового давления и ударного объема, что помогает избежать перегрузки жидкостями, периферических отеков и абдоминального компартмент-синдрома (синдром высокого внутрибрюшного давления).

Пациентам с септическим шоком, не отвечающим повышением артериального давления на введение вазопрессоров, назначаются стероиды. Однако, применительно к больным с циррозом печени стандартные дозировки глюкокортикостероидов не регламентированы и в соответствии с данными разных авторов колеблются от 1 мг/кг веса до 10 мг/кг веса [66, 123, 25].

1.5. Профилактика бактериальных инфекций

Одной из ведущих причин возникновения патологической бактериальной транслокации при циррозе является проникновение грам-отрицательных бактерий из кишечника в системный кровоток [46, 118]. Из этого следует, что для профилактики патологической бактериальной транслокации необходимо снижение концентрации патогенных бактерий в просвете кишки.

На сегодняшний день стандартом антибактериальной терапии и профилактики для лечения патологической бактериальной транслокации является Норфлоксацин (хинолон). Данный антибиотик не всасывается в кишечнике и уничтожает грам-отрицательные бактерии в просвете кишки, предотвращая целый каскад более тяжелых осложнений. С учетом высокого риска появления резистентных микроорганизмов профилактическое применение антибиотиков должно быть строго ограничено выбором пациентов реально угрожаемых развитием инфекционных осложнений. К таким пациентам относятся лица с циррозом печени класса С по классификации Child-Pugh; пациенты с низким содержанием белка в асцитической жидкости; больные, имеющие в анамнезе эпизоды пищеводно-желудочно-кишечного кровотечения; а также пациенты с наличием эпизодов спонтанного бактериального перитонита в анамнезе [156, 84]. Более детально показания для профилактического применения антибиотиков у больных циррозом печени представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Показания для антибактериальной профилактики инфекций у больных циррозом печени
(Адаптировано по: Soriano G, Guarner C, Tomás A et.al.; Blaise M, Pateron D, Trinchet JC et.al.; Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI et.al.; Jalan R, Fernandez J, Wiest R et.al. [156, 41, 53, 96])

Показания	Антибиотик и доза
Желудочно-кишечное кровотечение	○ Сохраненная функция печени: норфлоксацин 400 мг/12 ч внутрь – 7 дней ○ Пациентам с прогрессирующим циррозом (≥ 2 из следующих синдромов: асцит, желтуха, печеночная энцефалопатия, трофологическая недостаточность): цефтриаксон в/венно 1г/день – 7 дней
Первичная профилактика спонтанного бактериального перитонита с низким содержанием белка в асцитической жидкости (<15 г/л)	○ Норфлоксацин 400 мг/день внутрь или ципрофлоксацин 500 мг/день до трансплантации печени или смерти пациентов с прогрессирующим циррозом: ▪ Число баллов по Чайлд-Пью ≥ 9 + общий билирубин в крови ≥ 3 мг/дл и/или ▪ Почечная недостаточность (креатинин сыворотки $\geq 1,2$ мг/дл, остаточный азот крови ≥ 25 мг/дл и/или концентрация Na^+ в крови ≤ 130 мэкв/л)
Вторичная профилактика спонтанного бактериального перитонита	○ Норфлоксацин 400 мг/день внутрь до трансплантации печени, смерти, разрешения асцита или улучшения функции печени до уровня компенсации

1.5.1. Желудочно-кишечное кровотечение

Бактериальная инфекция у пациентов с циррозами, перенесших кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, развивается в 45–66% случаев [53]. Введение антибиотиков внутрь или внутривенно (пенициллины, цефалоспорины, и хинолоны) снижает частоту бактериальных инфекций до 10–20%, облегчает контроль кровотечения, предупреждает рецидив кровотечения и повышает выживаемость пациентов [74]. Необходимо отметить, что «золотым стандартом» для профилактики инфекционных осложнений у пациентов с сохраненной функцией печени является норфлоксацин в дозировке 400 мг/12 часов в течение 7 дней. В случае, если речь идет о пациенте с декомпенсированным циррозом печени и наличием двух и более признаков декомпенсации, включая отечно-асцитический синдром, наличие энцефалопатии, синдром гипербилирубинемии (желтуха), а также трофологическую недостаточность, рекомендовано внутривенное введение цефтриаксона в дозе 1г/день в течение 7 дней [68]. Данные многочисленных клинических исследований демонстрируют высокую эффективность для профилактики развития инфекционных осложнений при внутривенном введении цефтриаксона (11%) по сравнению с таблетированным приемом норфлоксацина (26%). Необходимо отдельно подчеркнуть, что для пациентов, имеющих в анамнезе эпизоды инфекционных осложнений с диагностированным вовлечением в процесс широко-спектральных β -лактамаза-продуцирующих *Enterobacteriaceae* за период от трех до шести месяцев, антибактериальными препаратами выбора являются нитрофурантоин или эртапенем. Для достижения максимальной профилактической эффективности антибиотикотерапию следует назначать либо до, либо сразу после эндоскопического исследования [74].

1.5.2. Меры первичной профилактики у пациентов с осложненным течением цирроза печени

Наиболее высокий риск развития первого эпизода спонтанного бактериального перитонита наблюдается среди лиц со сниженной концентрацией

белка в асцитической жидкости (10–15 г/л), а также наличием тромбоцитопении ($<98.000/\text{мм}^3$) и печеночной недостаточности (сывороточный билирубин $>3,2$ мг/дл) [79, 41]. В рандомизированных клинических исследованиях [67] было показано, что в группе пациентов с высоким риском развития спонтанного бактериального перитонита и гепаторенального синдрома (белок асцитической жидкости <15 г/л, число баллов по Child-Pugh ≥ 9 , билирубин ≥ 3 мг/дл, креатинин $\geq 1,2$ мг/дл, остаточный азот ≥ 25 мг/дл, концентрация Na^+ в крови ≤ 130 мэкв/л) получавших норфлоксацин (400 мг/день на протяжении 1 года), наблюдалось значительное снижение числа случаев развития спонтанного бактериального перитонита (7% против 61% в контрольной группе, $p<0,001$), гепаторенального синдрома (28% против 41% в контрольной группе, $p=0,02$), и показатели трехмесячной выживаемости составили 94% против 62% в контрольной группе ($p=0,003$).

Пациенты, включенные в лист и ожидающие трансплантацию печени, являются очень сложной для лечения группой лиц с прогрессирующим течением и именно поэтому для этой группы методом выбора является продолжительное назначение норфлоксацина. Альтернативой назначению норфлоксацина в данном случае может служить применение ципрофлоксацина в дозе 500 мг/день.

1.5.3. Меры вторичной профилактики

Пациенты, восстановившиеся после предшествовавшего эпизода спонтанного бактериального перитонита и не принимающие с профилактической целью антибиотики, характеризуются наличием очень высокого риска рецидива этого синдрома. Назначение норфлоксацина (400 мг/день внутрь) на длительный срок достаточно эффективно в предотвращении рецидива спонтанного бактериального перитонита. При длительном применении норфлоксацин оказался способным уменьшать общую вероятность рецидива спонтанного бактериального перитонита. При использовании данного препарата удалось уменьшить количество эпизодов спонтанного бактериального перитонита с 68% в группе плацебо до 20% в исследуемой группе за один год. Если же учитывать лишь грам-отрицательные

бактерии, то разница будет еще более существенной – с 60% до 3%. На основании полученных клинических данных специалисты во всем мире сходятся во мнении, что для включения пациента в лист ожидания для трансплантации печени достаточно одного эпизода возникновения спонтанного бактериального перитонита.

1.5.4. Необходимость поиска альтернативной стратегии для терапии инфекций, вызываемых мультирезистентными бактериями

Возникновение мультирезистентных штаммов бактерий является последствием длительного применения антибактериальной терапии. На основании крупных эпидемиологических исследований удалось продемонстрировать, что длительное профилактическое использование норфлоксацина повышает риск развития инфекционных осложнений, вызываемых хинолон-резистентными, триметоприм-сульфаметоксазол-резистентными и β -лактамаза-продуцирующими *Enterobacteriaceae* [160].

Рифаксимин обладает широким спектром антимикробной направленности и неселективно угнетает активность кишечной микрофлоры [103]. Этот препарат был предложен в качестве потенциально альтернативного агента по отношению к норфлоксацину для профилактики бактериальных инфекций при циррозе. Длительное применение рифаксимины у пациентов с печеночной энцефалопатией не сопровождалось развитием инфекций, вызываемых мультирезистентными бактериями. Такой благоприятный эффект рифаксимины исследователи объясняют несколькими факторами: во-первых, препарат концентрируется в фекалиях и фактически не абсорбируется (биодоступность после орального приема составляет <0.4%); во-вторых, он угнетает важные механизмы бактериальной мультирезистентности, в частности, тормозит экспрессию бактериальных факторов вирулентности и нарушает перенос плазмид; в-третьих, рифаксимин, создавая высокую внутрикишечную концентрацию и обладая широким спектром активности, тем не менее вызывает лишь минимальные изменения в кишечной микрофлоре (1 log снижения кишечных *coli*-форм/1г фекалий после 2 недель

приема) [34]. Важно, что рифаксимин не повышает риск развития инфекции *Clostridium difficile*.

Хотя приведенные данные говорят в пользу рифаксими́на, тем не менее его реальные эффективность и безопасность в предупреждении спонтанных бактериальных инфекций при циррозе печени остаются не до конца исследованными. Отсутствуют также сравнительные исследования, в которых была бы представлена эффективность рифаксими́на и норфлоксацина в профилактике спонтанного бактериального перитонита.

1.6. Анализ изложенного в главе материала

Представленные выше данные указывают, с одной стороны, на уязвимость пациентов с циррозом печени по отношению к бактериальной инфекции и, с другой стороны, на сложное положение врача, который должен решать сложные диагностические и лечебные задачи в относительно узком спектре современных возможностей.

Развитие инфекции у пациентов с циррозом печени означает критический поворот в сторону нарастающей прогрессии заболевания. Нарастание и утяжеление клинической симптоматики обусловлено нарушением функционирования ключевых регуляторных систем вследствие кишечного дисбиоза, бактериальной транслокации и недостаточности иммунной системы. Клинические проблемы, связанные с этой группой пациентов, диктуют необходимость выделения биомаркеров для идентификации пациентов с высоким риском как ближайшего, так и отдаленного неблагоприятного прогноза, а также разработку максимально эффективной лечебной тактики профилактирования всей группы жизнеугрожающих осложнений.

Наложение инфекции на цирротический процесс делает пациентов более чувствительными к ее негативным эффектам, повышает вероятность ускоренного развития конечной полиорганной недостаточности и приближает смерть. В перспективе очень важно найти лечебные подходы и разрушить данную

жизнеугрожающую ассоциацию инфекции с ускоренным прогрессированием цирроза печени, сохранив при этом иммунные компетенции организма.

Диагноз инфекции у больных циррозом печени часто труден ввиду исходно сформированного системного воспалительного ответа на само заболевание. Такое сочетание двух патогенетически различающихся форм воспаления, инфекционного и болезнь-ассоциированного, снижает чувствительность маркеров и может сопровождаться поздней диагностикой инфекции.

Инфекции лекарственно устойчивых бактерий нарастают по частоте ввиду, с одной стороны, снижения эффективности иммунного надзора при циррозе печени, и, с другой стороны, вследствие распространенного и часто необоснованного применения антибиотиков широкого спектра действия. Более тщательное обоснование для антибиотической профилактики и разработка профилактических мер, не сопряженных с применением антибиотиков, могут существенно улучшить исход у пациентов с циррозом печени.

Лечение острых эпизодов инфекции и применение альбумина значительно улучшили результаты лечения спонтанного бактериального перитонита и печеночной энцефалопатии. Требуются дальнейшие исследования для разработки стратегии сочетанного эффективного противовоспалительного и противоинфекционного лечения с целью недопущения трансформации фибротических изменений печени в финальную необратимую стадию цирроза.

ГЛАВА 2. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И ОБЗОР ПРИМЕНЯВШИХСЯ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

Представляемые в работе результаты были получены в клиническом проспективном когортном наблюдательном исследовании, которое проходило в клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ №2 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с 2014 по 2019 год. В исследование были включены 290 пациентов с циррозом печени различной этиологии классов В и С по Child-Pugh (фиброз и цирроз печени по МКБ 10 – K74; алкогольный цирроз печени – K70.3) в возрасте от 26 до 70 лет. Они были отобраны из 944 пациентов с циррозом печени различной этиологии, находившихся на обследовании и лечении в отделении гепатологии (заведующая отделением – кандидат медицинских наук, М.С. Жаркова) и в отделении воспалительных заболеваний кишечника и поджелудочной железы (заведующий отделением – доктор медицинских наук, профессор О.С. Шифрин) клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко (директор клиники – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор В.Т. Ивашкин) федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор П.В. Глыбочко). Перед включением в исследование, пациентами и лицами из контрольной группы подписывалось информированное согласие на участие в научной работе, утвержденной Локальным этическим Комитетом Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (№ 05-18 от 16.05.2018).

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Наличие письменного информированного согласия пациента на участие в научном исследовании;
2. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет;
3. Установленный диагноз цирроза печени классов В и С по Child-Pugh

Критерии не включения пациентов в исследование:

1. Установленный диагноз гепатоцеллюлярной карциномы или опухоли другой локализации
2. Применение на момент госпитализации средств, воздействующих на кишечную перистальтику (прокинетики и слабительные)
3. Применение на момент госпитализации антибиотиков на протяжении двух недель, предшествовавших госпитализации
4. Применение лактулозы на момент начала исследования
5. Пациенты с непереносимостью антибиотиков из классов ципрофлоксацинов 3 поколения и фторхинолонов
6. Пациенты с наличием заболеваний или состояний, повышающих риск развития синдрома избыточного бактериального роста (сахарный диабет; применение депрессоров иммунной реакции; прием ингибиторов протонной помпы, продолжающийся во время исследования; прием алкоголя)
7. Пациенты с другими заболеваниями, которые могут помешать ходу исследования или затруднить трактовку полученных результатов (психическое заболевание, хроническая печеночная недостаточность, дыхательная недостаточность и др.)
8. Беременные и кормящие женщины

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании;
2. Развитие у больного тяжелого патологического состояния, при котором наблюдение за ним со стороны диссертанта становится плохо реализуемым и наличие которого может затруднить интерпретацию данных (ОНМК, инфаркт миокарда и прочее)

Дизайн исследования включал три этапа (Рисунок 2). На каждом этапе принимали участие различные группы пациентов, отобранные в разное время и соответствующие критериям включения.

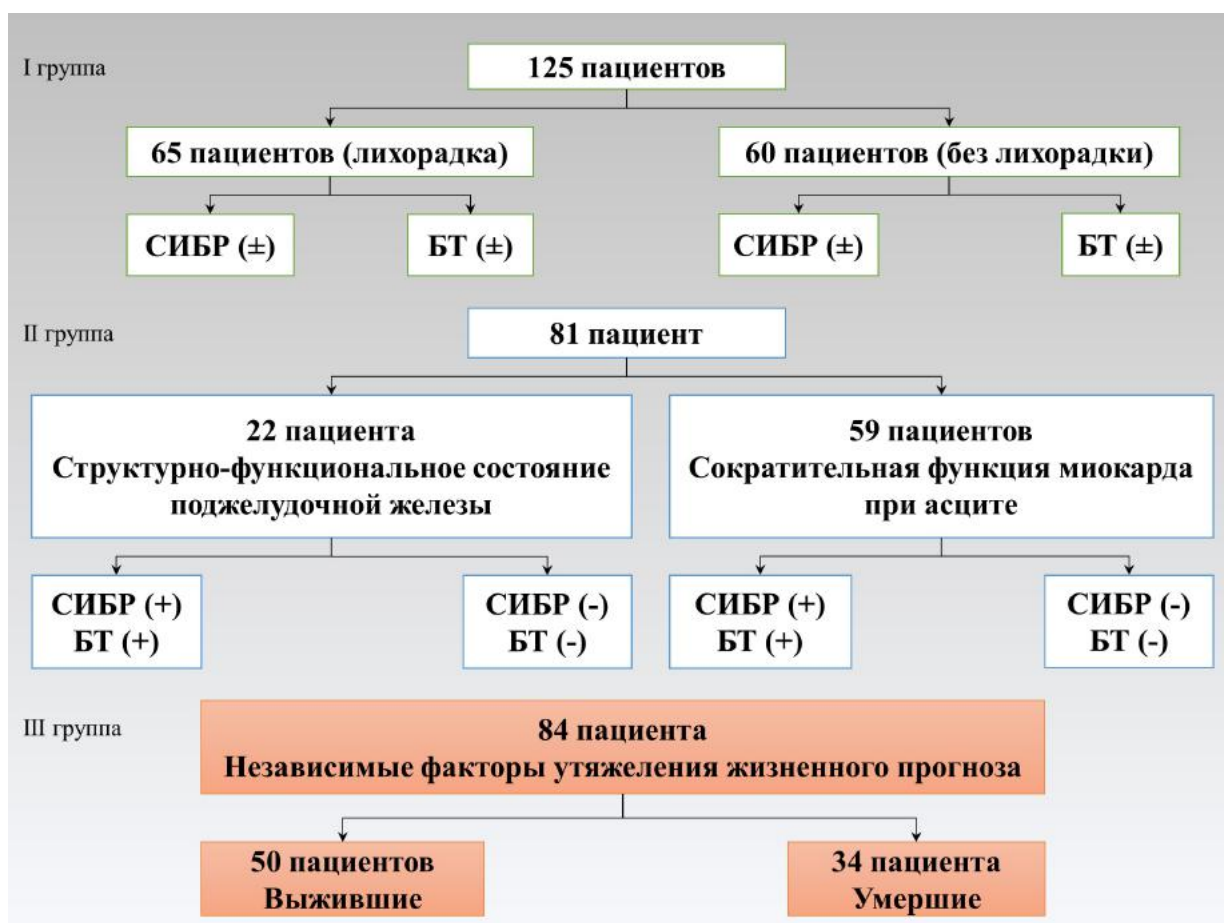


Рисунок 2 – Дизайн исследования

На первом этапе (125 пациентов) изучалась этиологическая структура лихорадки на фоне цирроза печени при наличии или отсутствии синдрома избыточного бактериального роста и при наличии или отсутствии синдрома патологической бактериальной транслокации.

На втором этапе изучалось возможное влияние синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации на структурно-функциональное состояние поджелудочной железы и на сократительную функцию миокарда, а также возможность участия механизмов сердечной недостаточности в формировании асцита у пациентов с циррозом печени.

На третьем этапе изучалось влияние независимых факторов патогенеза и различных осложнений на жизненный прогноз пациентов с циррозом печени. Все пациенты были обследованы по единому плану, который включал сбор и анализ: жалоб на момент поступления в стационар; истории жизни и истории заболевания

пациентов. Кроме этого, пациентам проводилось физикальное обследование, а также изучение лабораторных показателей и инструментальных данных. В большинстве случаев госпитализация пациентов была связана с появлением признаков декомпенсации основного заболевания. Среди признаков декомпенсации следует отдельно выделить возникновение асцита, эпизод кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и/или желудка в анамнезе, появление и/или нарастание энцефалопатии, инфекционные осложнения. При сборе анамнеза жизни у пациента и/или его родственников кроме стандартных вопросов обязательно уточнялось наличие в анамнезе эпизодов злоупотребления алкоголем и/или психотропных препаратов/наркотических средств.

У пациентов с лихорадкой помимо поиска источников инфекции последовательно исключали наиболее частые неинфекционные причины лихорадки: острый инфаркт миокарда, тромбоэмболию легочной артерии, лекарственно-индуцированную гиперчувствительность, трансфузионные реакции, глубокую тканевую гематому у лиц с тромбофилическим статусом, субарахноидальные кровоизлияния, тиреотоксикоз, феохромоцитому [104].

Тяжесть цирроза печени оценивалась в соответствии со шкалами Child-Pugh и MELD. Классификация тяжести цирроза печени представлена в таблице 8.

Расчет индекса MELD (Model of End Stage Liver Disease) проводился по формуле: $MELD = 10 * (0.957 \ln [\text{концентрация креатинина}] + 0.378 \ln [\text{концентрация общего билирубина}] + 1.12 [\text{МНО}] + 0.643 * X)$, где $X = 0$ при алкогольной или холестатической этиологии цирроза печени, $X = 1$ при другой причине заболевания [71]. Правила расчета: минимальное значение для любой из трех переменных – 1 мг/дл, максимальный возможный уровень креатинина – 4 мг/дл, максимальное значение для индекса MELD = 40.

Таблица 8 – Классификация тяжести цирроза печени по Child-Pugh с модификациями по C.J. Karvellas et.al. [100]

Показатель	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Небольшой	Умеренный/большой
Энцефалопатия	Нет	Небольшая/Умеренная	Умеренная/Выраженная
Билирубин, мг/дл	< 2,0	2–3	> 3
Альбумин, г/дл	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Протромбиновое время, сек	1–3	4–6	> 6
Общее количество баллов	Класс		
5–6	А		
7–9	В		
10–15	С		

Диагноз цирроза печени устанавливался на основании клинической симптоматики портальной гипертензии (асцит, расширение подкожных вен передней брюшной стенки, увеличение селезенки), подтверждаемой данными инструментального исследования (варикозное расширение вен пищевода и желудка при ЭГДС; увеличение селезенки, наличие свободной жидкости в брюшной полости, увеличение диаметра воротной и селезеночной вен при УЗИ органов брюшной полости).

В качестве критериев *печеночной недостаточности* при циррозе печени у включенных в исследование пациентов служили гипоальбуминемия (альбумин <3,5 г/дл), увеличение протромбинового времени (ПВ >3,0 сек), снижение протромбинового индекса (ПИ <85%), повышение уровня билирубина (билирубин >3 мг/дл).

При наличии лихорадки оценивали наличие критериев синдрома системного воспалительного ответа (Systemic Inflammatory Response Syndrome; SIRS), памятуя о том, что наиболее часто это состояние наблюдается у пациентов с острой травмой и критически больных пациентов; последнее в полной мере относится к критически больным пациентам с циррозом печени. У подавляющего большинства (~80%)

пациентов в основе SIRS лежит неинфекционная причина и лишь приблизительно у 20% из них наблюдающаяся симптоматика обусловлена инфекцией. Опыт показывает, что некоторая задержка в оказании терапевтической помощи пациентам, у которых SIRS манифестирует только лихорадкой и лейкоцитозом, не влияет на выживаемость в этой группе по сравнению с аналогичной группой, в которой лечение начинается незамедлительно [170].

Диагноз синдрома системного воспалительного ответа становится обоснованным при наличии у пациентов двух и более из ниже представленных критериев [23].

Таблица 9 – Диагностические критерии синдрома системного воспалительного ответа

Критерии	Диапазон изменений
Температура	$\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$
Пульс	≥ 90 ударов/мин
Респираторный статус	$\text{ЧДД} > 20/\text{мин}$ или $\text{pCO}_2 \leq 32$ мм.рт.ст.
Лейкоциты	$\geq 12,000/\text{мл}$ или $\leq 4,000/\text{мл}$ или $> 10\%$ палочкоядерных

При обнаружении у госпитализированных пациентов симптомов системного воспалительного ответа далее исключался *сепсис* (SIRS + положительная гемокультура), *тяжелый сепсис* (сепсис в сочетании с недостаточностью одного или более органов), *септический шок* (показатели систолического артериального давления < 90 мм.рт.ст. или на 40 мм.рт.ст. ниже исходного артериального давления пациента) по меньшей мере на протяжении 1 часа несмотря на адекватное введение растворов, *синдром полиорганной недостаточности* (недостаточность более одного органа, требующая интенсивной терапии для поддержания жизнедеятельности).

Одним из критериев лихорадки служило повышение температуры выше $37,2^{\circ}\text{C}$ более чем на сутки. При подозрении на наличие лихорадки по протоколу данного исследования термометрия проводилась каждые три часа [13].

Термометрия выполнялась при помощи обычного ртутного градусника общепринятым способом (за десять минут в подмышечной области). При отсутствии подозрения на наличие лихорадки термометрия проводилась 2 раза в сутки (утром и вечером).

У всех включенных пациентов с циррозом печени и лихорадкой продолжительность последней составила менее 2 недель, т.е. это была лихорадка *короткой продолжительности*. По характеру суточных колебаний температуры у подавляющего числа больных (n=42) наблюдалась *Febris intermittens* (перемежающаяся лихорадка) с суточными колебаниями более 1°C и со снижением в утренние часы до нормальных значений (Рисунок 3).

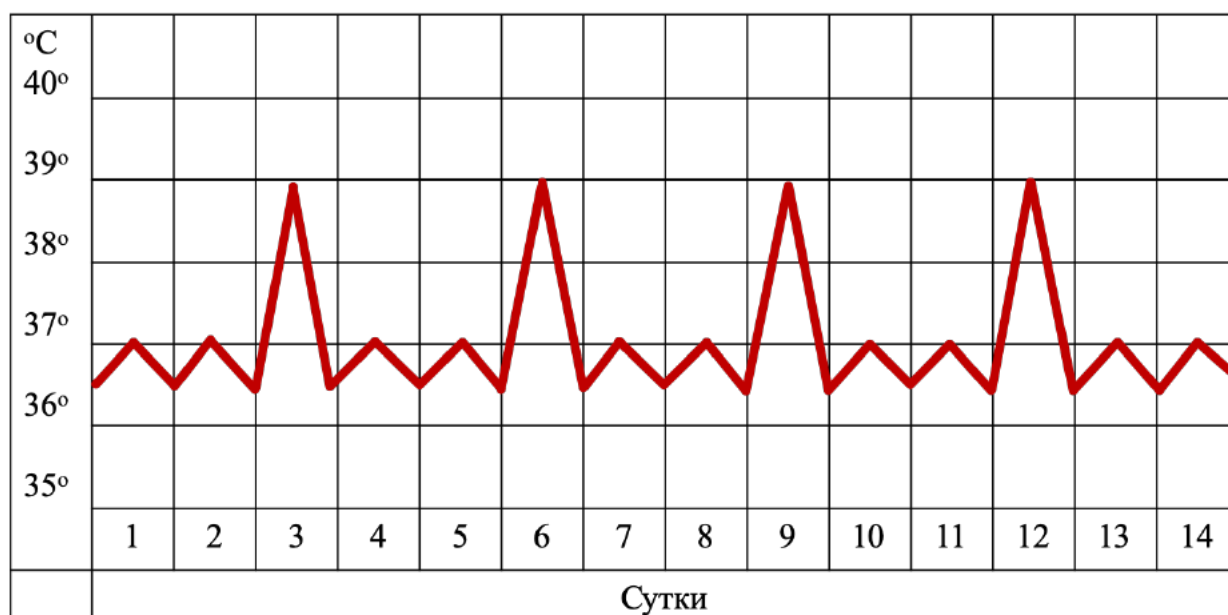


Рисунок 3 – Перемежающаяся лихорадка (febris intermittens)

У 20 пациентов была зарегистрирована *Febris remittens* (послабляющая лихорадка) с суточными колебаниями более 1°C и с отсутствием периодов нормальной температуры (Рисунок 4).

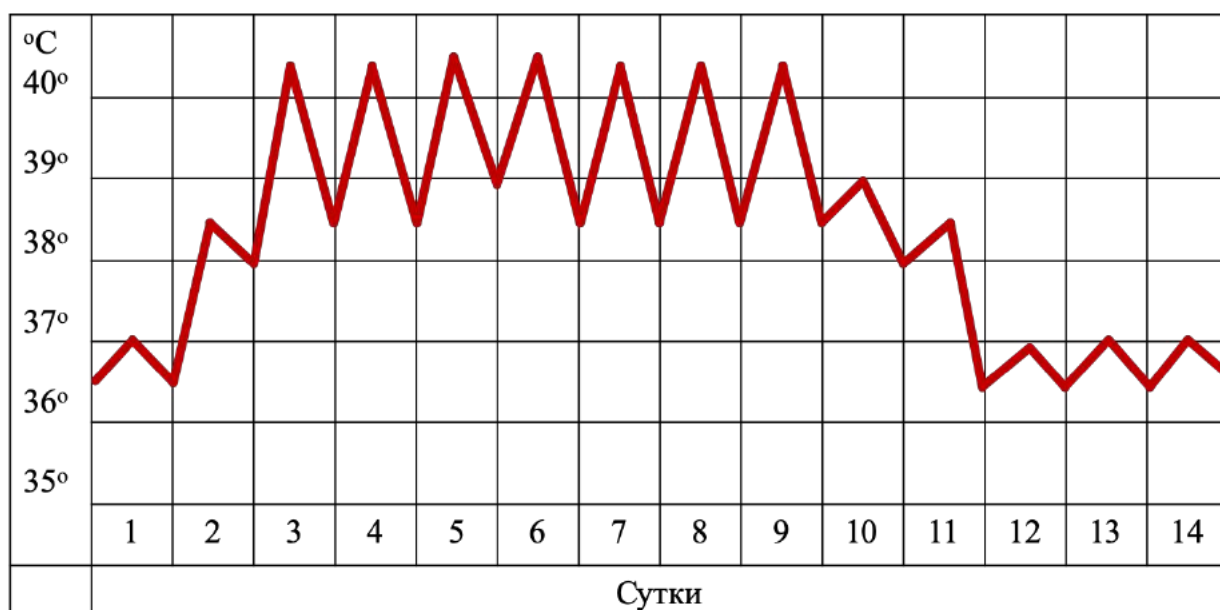


Рисунок 4 – Послабляющая лихорадка (febris remittens)

У 2 пациентов наблюдалась *Febris hectica* (гектическая лихорадка) с суточными колебаниями 2,0°–3,0°С с резким подъемом и быстрым спадом температуры до нормальных значений (Рисунок 5).

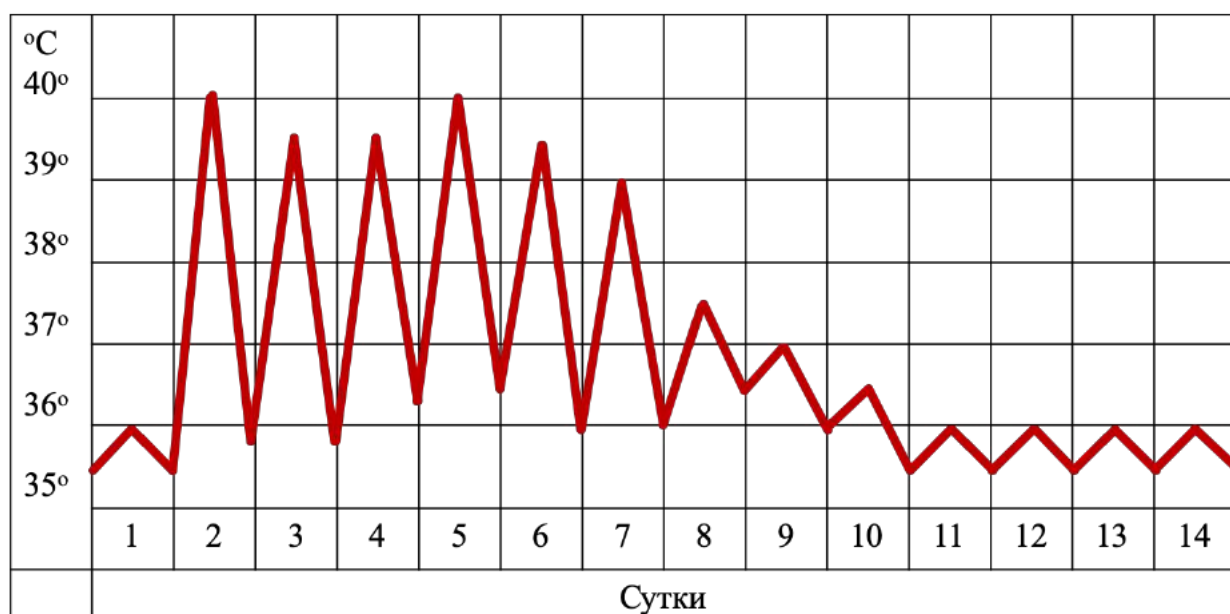


Рисунок 5 – Гектическая лихорадка (febris hectica)

У 1 пациента лихорадка носила неправильный характер (*Febris atypica*) с отсутствием закономерности в колебаниях температуры на протяжении суток (рисунок 6).

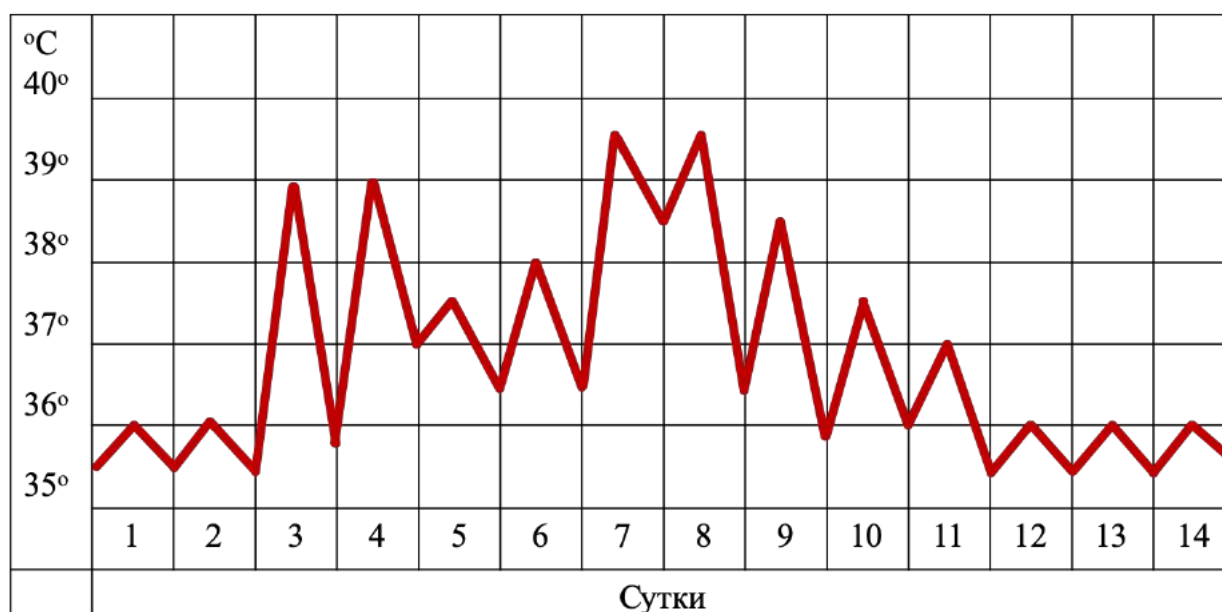


Рисунок 6 – Неправильная лихорадка (febris atypica)

Тяжесть асцита устанавливалась на основании критериев IAC (International Ascites Club) [94]:

- ❑ 1 степень – жидкость в брюшной полости определяется только при ультразвуковом исследовании
- ❑ 2 степень – видимое симметричное увеличение живота в объеме
- ❑ 3 степень – значительное увеличение живота в объеме или напряженный асцит

Резистентный асцит диагностировался на основании международных критериев:

1. Пациентам проводится массивная диуретическая терапия (спиронолактон (калийсберегающий диуретик) 400 мг в день и фуросемид 160 мг в день) на протяжении как минимум одной недели и при этом соблюдается диета с ограничением потребления соли <90 ммоль в день (5,2 г в день)
2. Отсутствие ответа на проводимую терапию: средняя потеря веса <0,8 кг за 4 дня и диурез натрия меньше, чем потребление натрия
3. Быстрый повторный рецидив асцита: повторное появление асцита 2 или 3 степени в течение 4 недель после начала компенсации
4. Осложнения терапии диуретиками:
 - Развитие печеночной энцефалопатии при отсутствии других факторов риска

- О Почечная недостаточность: увеличение показателей сывороточного креатинина $>100\%$ и/или до уровня >2 мг/дл (177 мкмоль/л) у пациентов, отвечающих на лечение
- О Гипонатриемия: показатели сывороточного натрия на >10 ммоль/л до уровня натрия в сыворотке <125 ммоль/л
- О Гипо- или гиперкалиемия: показатели сывороточного калия <3 ммоль/л или >6 ммоль/л

Инфицирование асцитической жидкости в форме спонтанного бактериального перитонита диагностировалось в соответствии с клиническими критериями IAC (International Ascites Club) [142]. Рекомендации по диагностике спонтанного бактериального перитонита, а также различные формы инфицированного асцита представлены в таблице 10. Отдельно стоит ответить диагностическую роль таких показателей, как величина сывороточно-асцитического градиента альбумина, количество нейтрофилов в сыворотке крови и характер культуры асцитической жидкости.

В современной литературе *сывороточно-асцитический градиент альбумина (СААГ)* прочно закрепился, как один из главных факторов для классификации этиологии асцита и определения последующей медицинской тактики. Так было не всегда и традиционно для классификации этиологии асцита и определения дальнейшей тактики применялся показатель уровня общего белка в асцитической жидкости $>2,5$ мг/дл и концепция транссудата и экссудата. Также с целью определения этиологии асцита и диагностики спонтанного бактериального перитонита (СБП) используется посев асцитической жидкости. Тем не менее, критерии СААГ в значительной степени заменили традиционную классификацию. Все больше данных о более высокой диагностической ценности СААГ доказывают правильность данной классификации. Согласно критериям исследования СААГ, значение $\geq 1,1$ мг/дл (11 г/л) связано с повышением давления в портальной системе и формированием портальной гипертензией (ПГ). Однако важно понимать, что на сегодняшний день наиболее правильным будет использование всех показателей и включение в диагностическую концепцию определения СААГ показателей уровня

общего белка в асцитической жидкости ($>2,5$ мг/дл), а также обязательный посев и бактериальное исследование асцитической жидкости с целью выявления патогенной флоры, выполненное до назначения антибактериальной терапии. Следует также сказать и о замечаниях к критериям СААГ. По данным ряда исследований критерии СААГ имеют недостаточную чувствительность и специфичность для определения онкологической природы заболевания и не подходят для диагностики злокачественных образований печени. Некоторые исследователи утверждают, что уровень альбумина $0,9$ мг/дл (9 г/л) имеет более высокую диагностическую ценность для выявления онкологического процесса как причины асцита. На рисунке 7 показан диагностический алгоритм с использованием критериев уровня СААГ и общего белка в асцитической жидкости. [88]

Говоря о важности своевременной диагностики СБП нельзя обойти такой показатель, как *количество полиморфноядерных лейкоцитов в асцитической жидкости*. Значение данного показателя для диагностики и лечения СБП очень высоко, но следует упомянуть и о трудностях при его выполнении. Так, количество полиморфноядерных лейкоцитов определяется традиционным «ручным» способом, когда подсчет ведется врачом лабораторной диагностики в полях зрения, что делает данную методику очень трудоемкой, достаточно дорогостоящей и не всегда доступной в нужное время. Именно по этой причине неоднократно предпринимались попытки использования альтернативных методик, более быстрых и дешевых. Для диагностики СБП пытались использовать быстрые тесты мочи в виде полосок. Однако, крупные многоцентровые исследования показали низкую эффективность данной методики. Также в качестве альтернативы предполагалось использовать измерение лактоферрина в асцитической жидкости. К сожалению, о диагностической ценности данной методики существует очень мало данных. Единственным на сегодня альтернативным методом подсчета количества полиморфноядерных лейкоцитов является автоматизированный подсчет клеток крови с использованием соответствующей аппаратуры. Это единственный метод, который, в случае накопления достаточной доказательной

базы, сможет в будущем заменить традиционный на сегодня метод «ручного» подсчета. Методика автоматизированного подсчета клеток (например, анализаторы крови Sysmex XE-5000 или XN-2000) в асцитической жидкости активно используется в крупных медицинских центрах для исследований и результаты представляются весьма многообещающими. В таблице 10 представлены диагностические критерии инфицирования асцитической жидкости и формирования СБП на основании подсчета содержания полиморфноядерных нейтрофилов в асцитической жидкости. [142]

Тяжесть печеночной энцефалопатии (Таблица 11) определялась в соответствии с международными критериями [42].

Иммуноферментный анализ (ELISA) и определения концентрации *пирогенных цитокинов IL-1, IL-6 и TNF α* в сыворотке крови пациентов с циррозом печени проводили специалисты ФГБУ Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова (директор центра и заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии факультета послевузовского профессионального образования врачей Первого МГМУ им. И.М. Сеченова – академик РАН, д.м.н., профессор Г.Т. Сухих; заведующая лабораторией клинической иммунологии – Кречетова Любовь Валентиновна; ведущий научный сотрудник – Николаева Марина Аркадьевна).



Рисунок 7 – Диагностический алгоритм в зависимости от показателей сывороточно-асцитического градиента альбумина
(Модифицировано по: *Harrison's Principles of Internal Medicine* [88])

Диагноз *гепаторенального синдрома* устанавливается на основании клинических критериев IAC (International Ascites Club) [28]:

Основные критерии:

- ☐ Острое или хроническое заболевание печени с развитием тяжелой печеночной недостаточности и прогрессированием до портальной гипертензии
- ☐ Низкая скорость клубочковой фильтрации на основании уровня сывороточного креатинина $>1,5$ мг/дл или показатели суточного клиренса креатинина <40 мл/мин
- ☐ Важно, чтобы такие тяжелые состояния, как наличие шоковой реакции, наличие бактериальной инфекции, а также применение нефротоксических препаратов отсутствовали в анамнезе

Таблица 10 – Рекомендации и диагностические критерии спонтанного бактериального перитонита
(Модифицировано по: Rimola A., García-Tsao G., Navasa M. et.al. [142])

Спонтанный бактериальной перитонит (СБП)
1. Диагностический парацентез у пациентов с циррозом печени и асцитом ☐ При поступлении в стационар ☐ Каждый раз, когда у пациента развивается что-либо из вышеперечисленного: • Местный симптомы перитонита (боль, диарея, тошнота и рвота, кишечная непроходимость) • Признаки наличия системного воспаления (лихорадка, септический шок, лейкоцитоз) • Печеночная энцефалопатия на фоне отсутствия предрасполагающих факторов • Стремительное нарушение функции почек при отсутствии объективных причин ☐ Перед началом антибиотикопрофилактики в случае состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения 2. Диагноз СБП основан на количестве полиморфноядерных лейкоцитов в асцитической жидкости $>250/\text{мм}^3$; для пациентов с наличием крови в асцитической жидкости: вычитать 1 полиморфноядерный лейкоцит на 250 эритроцитов 3. Культурально: ☐ Посев асцитической жидкости: сбор в пробирки для бак. посева «у постели больного»; минимальное количество – 10 мл ☐ Посев крови выполняется одновременно с посевами асцитической жидкости

Продолжение таблицы 10

Особые условия:
<i>1. Бактериальное инфицирование асцитической жидкости (бактериальный асцит):</i> ☐ Критерии постановки диагноза: положительный результат посева асцитической жидкости, количестве полиморфноядерных лейкоцитов в асцитической жидкости $<250/\text{мм}^3$, а также отсутствие признаков местной или системной инфекции ☐ В случае диагностики бактериального асцита повторить парацентез, и если: • Количестве полиморфноядерных лейкоцитов в асцитической жидкости $>250/\text{мм}^3$: начинать антибиотикотерапию • Количестве полиморфноядерных лейкоцитов в асцитической жидкости $<250/\text{мм}^3$, но бак.посев все еще положительный: начинать антибиотикотерапию • Количестве полиморфноядерных лейкоцитов в асцитической жидкости $<250/\text{мм}^3$ и отрицательный бак.посев: бактериальный асцит излечен, более специфической терапии не требуется ☐ Для пациентов с положительным бак.посевом асцитической жидкости, количеством полиморфноядерных лейкоцитов в асцитической жидкости $<250/\text{мм}^3$ и наличием признаков локального или системного воспаления: начинать антибиотикотерапию
<i>2. Вторичный перитонит:</i> ☐ Подозревается при наличии любого из перечисленных: • Отсутствие ответа на антибиотикотерапию • Выделение двух или более возбудителей (особенно анаэробы или грибы) • Обнаружение минимум двух признаков в асцитической жидкости: ✓ Глюкоза <50 мг/дл ✓ Белок >10 г/л ✓ Повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови ☐ При подозрении на вторичный перитонит: • Исследование с использованием медицинской визуализации • Добавление к терапии антибиотиков против анаэробов и энтерококков

Таблица 11 – Стадии печеночной энцефалопатии
(Модифицировано по: Blei AT, Córdoba J [42])

Стадия	Критерии			
	Уровень сознания	Интеллект	Поведение	Нейромоторные нарушения
0 (латентная)	Не изменен	Не изменен	Не изменено	Клинически не обнаруживаются
1 (легкая)	Нарушение ритма сна	Снижение внимания, концентрации, быстроты реакции	Акцентуация личности, неврастения, эйфория, депрессия, болтливость, раздражительность	Нарушение тонкой моторики, изменения почерка, мелкоамплитудный тремор
2 (средней тяжести)	Летаргия	Потеря чувства времени, амнезия, нарушения счета	Изменения личности, страх, апатия, отсутствие торможения	Астериксис, смазанная речь, гипорефлексия, атаксия
3 (тяжелая)	Сомноленция, дезориентация в пространстве и времени	Неспособность к счету	Неадекватное поведение, ярость, паранойя	Гиперрефлексия, нистагм, патологические рефлексy, спастичность
4 (кома)	Отсутствие сознания и реакции на боль	-	-	Арефлексия, потеря тонуса

- ☐ Не менее важно отсутствие признаков дегидратации на уровне желудочно-кишечного тракта (повторяющиеся эпизоды рвоты или интенсивной диареи) или потери жидкости на уровне почек (снижение веса более 500 г/день при наличии асцита без периферических отеков или 1000 г/день в случае присутствия периферических отеков)
- ☐ Отсутствие тенденции к улучшению функции почек (снижение уровня креатинина в сыворотке до 1,5 мг/дл и менее или увеличение клиренса креатинина до 40 мл/мин и более) после отмены диуретиков и введения 1,5 л изотонического раствора с целью увеличения объема плазмы
- ☐ Протеинурия менее 500 мг/дл и отсутствие ультразвуковых признаков обструктивной уropатии или паренхиматозное заболевание почек

Дополнительные критерии:

- ☐ Объем мочи <500 мл/сут
- ☐ Концентрация натрия в моче <10 мЭкв/л
- ☐ Осмоляльность мочи выше осмоляльности плазмы
- ☐ Гематурия (<50 в поле зрения)
- ☐ Концентрация натрия в сыворотке <130 мЭкв/л

Говоря о гепаторенальном синдроме, стоит вспомнить о классификации. Выделяют два клинических варианта течения: гепаторенальный синдром I типа, который характеризуется в первую очередь быстро нарастающим снижением функции почек, которая проявляется увеличением исходных показателей креатинина сыворотки крови в два раза (до 2,5 мг/дл и более) или же снижением на 50% начального 24-часового клиренса креатинина до уровня ниже 20 мл/мин менее чем за 2 недели. Гепаторенальный синдром I типа отличается более тяжелым течением и более высокими показателями летальности. К счастью, его частота ниже, чем у гепаторенального синдрома II типа, который отличается медленным и длительным прогрессированием почечной недостаточности.

В клинической практике *гипонатриемия разведения* (диллюционная гипонатриемия) традиционно характеризуется концентрацией натрия в сыворотке крови пациентов с декомпенсированным циррозом печени ниже 130 мЭкв/л после

5 дней диеты, содержащей 50 мЭкв натрия в день, а также жесткого ограничения потребляемой жидкости (<500 мл/день) и отсутствием диуретической терапии. У пациентов с декомпенсированным циррозом данное состояние манифестирует развитием асцита и формированием периферических отеков [80]:

- Содержание лейкоцитов в 1 мм³ асцитической жидкости >250
- Положительный результат посева асцитической жидкости

Исследование *концентрации липополисахарид-связывающего белка (ЛПС-СБ)* в крови и определение *ДНК бактерий* в асцитической жидкости у пациентов с циррозом печени позволяли подтвердить наличие синдрома патологической бактериальной транслокации. Определение концентрации ЛПС-СБ у пациентов с циррозом печени и здоровых добровольцев определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA Human LBP, Нидерланды).

Фрагменты ДНК бактерий в асцитической жидкости определяли методом полимеразной цепной реакции. Метод позволяет идентифицировать ДНК *E. Coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterobacter*, *Streptococcus spp.*, *Pseudomonas aeruginosae*, *Serratia*, *Proteus spp.* Чувствительность диагностических наборов – 10⁴ КОЕ/мл.

Наличие у пациентов с циррозом печени синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) определялось при проведении *водородного дыхательного теста* с помощью аппарата Gastrolyzer (производитель – фирма Bedfront, Великобритания). При помощи данной методики исследователь может оценить степень ферментации углеводов в тонкой кишке. Метод основан на свойствах углеводов, которые при ферментации выделяют водород. Водород проходит через кишечную стенку и попадает в системный кровоток. Далее водород с током крови достигает легких, посредством газообмена попадает в альвеолы и выделяется с выдыхаемым воздухом. Данный метод имеет ряд ограничений при выполнении. В частности, пациентам стоит избегать употребления медленных углеводов (хлеб, злаки, картофель, растительная клетчатка) за сутки до исследования. Кроме того, пациентам важно избегать гипервентиляции и стоит отказаться от курения и физических нагрузок за 2–3 часа до исследования.

Выдыхаемый воздух собирается утром, натошак после чего пациенту предлагается раствор лактулозы (10 гр лактулоза на 400 мл жидкости). После этого в течение первого часа пробы собираются каждые 15 минут и каждые 20 минут на протяжении второго часа. В общей сложности за время исследования собирается 7 проб: утренняя для контроля и 6 проб в течение двух часов исследования после употребления лактулозы. На рисунке 8 представлены графики изменения концентрации водорода в выдыхаемом воздухе у здоровых лиц и у пациентов с СИБР. У пациентов с циррозом печени и СИБР распределение водорода в выдыхаемом воздухе может быть представлено двумя вариантами: в первом случае (Рисунок 8, СИБР-1) нарастанию экспирации водорода может предшествовать его исходно высокий уровень в пределах 20 частиц на миллион (≥ 20 ppm); во втором случае (Рисунок 8, СИБР-2) на фоне низкой базисной концентрации выдыхаемого водорода регистрируется первый пик в период от 60 до 90 минут от начала исследования и затем второй пик, отражающий поступление субстрата в слепую кишку [3].

Функция поджелудочной железы оценивалась посредством определения *фекальной панкреатической эластазы-1*. Активность панкреатической фекальной эластазы-1 измерялась иммуноферментным методом (ELISA Pancreatic Elastase stool test, Schebo-Biotech, Giessen, Германия). Умеренным нарушением внешнесекреторной функции поджелудочной железы считалось определяемая активность E1 < 200 мкг/г фекалий, а выраженным нарушением – падение активности E1 < 100 мкг/г фекалий по меньшей мере в двух последовательных измерениях [117].

Оценка структурно-функциональных параметров миокарда у больных с циррозом печени осуществлялась с помощью метода эхокардиографии (ЭХО-КГ) с использованием тканевого доплеровского исследования на аппарате Siemens Acuson Sequoia по стандартной методике с применением датчика с частотой 3,5 МГц. Исследование проводилось в М и В режимах. Допплеровское исследование проводилось в импульсно-волновом режиме. Обследование проводилось в отделении кардиологии Клиники пропедевтики внутренних болезней им. В.Х.

Василенко (кандидат медицинских наук М.Р. Схиртладзе). Определялись следующие параметры: диаметр левого предсердия; систолический диаметр левого желудочка; диастолический диаметр левого желудочка; толщина задней стенки левого желудочка; диаметр правого желудочка; толщина межжелудочковой перегородки. Фракция выброса измерялась в В-режиме по методу Simpson и в М-режиме по методу Teichgolz [105]. Измерялась также скорость трикуспидальной регургитации для определения систолического давления в легочной артерии. Диастолическая функция оценивалась в соответствии с международными рекомендациями [131].

Состояние сократительной функции сердца оценивали посредством определения в крови и асцитической жидкости больных циррозом печени *мозгового натрийуретического пептида В-типа (BNP)*. Последний секретируется миоцитами миокарда в ответ на перегрузку камер сердца объемом и/или давлением [111, 150]. Чувствительность метода составляет 90% и специфичность 76% при отрицательном предсказательном значении 96% [121]. Измерение BNP выполнялось с помощью наборов в соответствии с инструкцией производителя (ADVIA Centaur BNP Siemens Inc., San Diego, CA). Тест представляет собой иммуноферментный метод, базирующийся на хемилюминисцентной технологии и стандартизированной с синтетическим очищенным белковым препаратом человеческого BNP (аминокислота 77–108) в диапазоне <2,0 – 5,000 пг/мл. Коэффициенты вариации при различных концентрациях составляли 2,5% и 2,1% при 48,5 пг/мл, 1,5% и 2,0% при 458 пг/мл, 0,5% и 2% при 1,452 пг/мл. Цельная кровь в объеме 4 мл для определения BNP собиралась в пробирку, содержащую этилендиаминтетраацетилловую кислоту. Асцитическая жидкость в объеме 10 мл собиралась в контейнер в то же самое время.

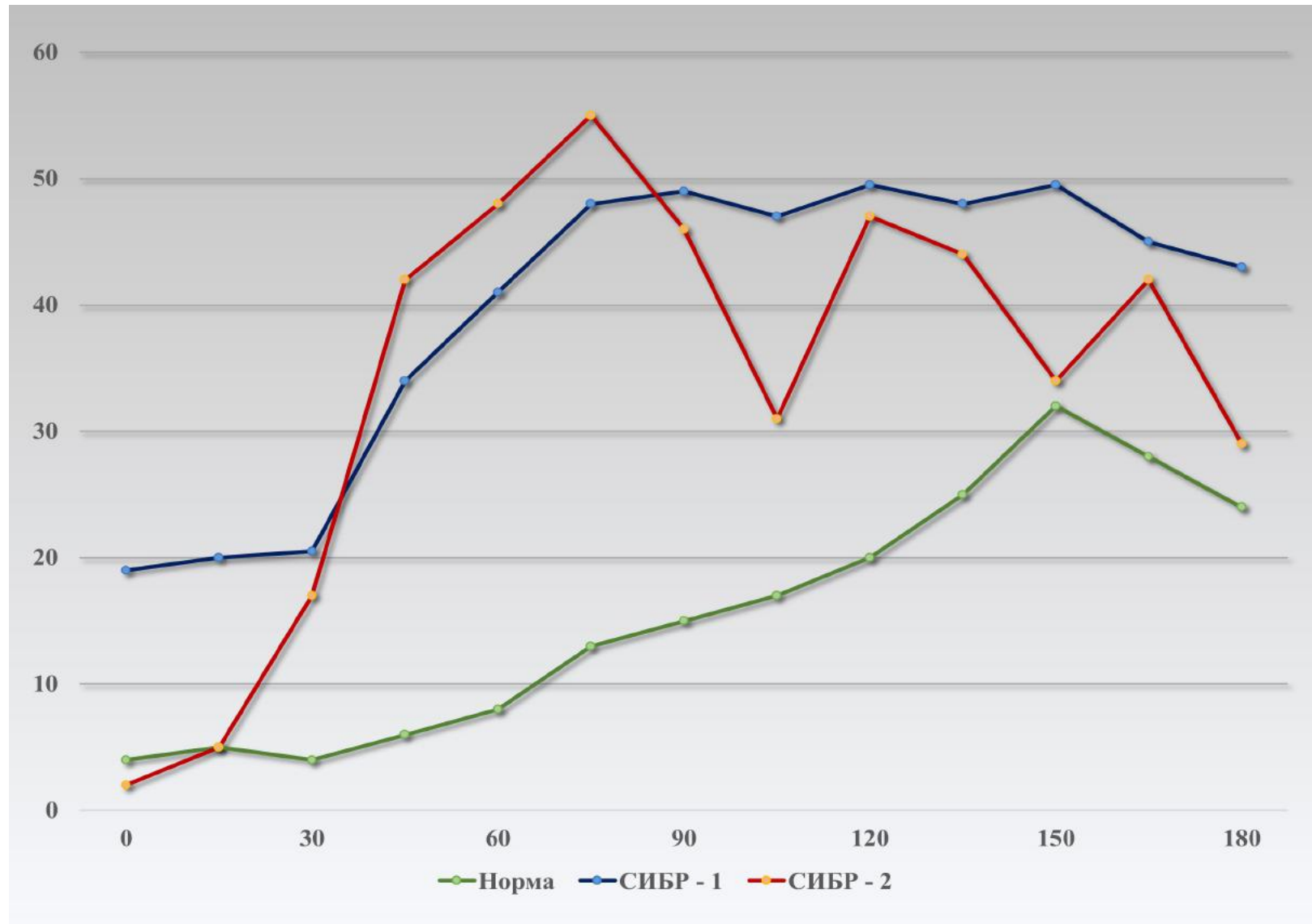


Рисунок 8 – Изменение концентрации водорода в выдыхаемом воздухе у здорового человека и при синдроме избыточного бактериального роста в кишечнике

Всем пациентам во время нахождения в стационаре и проведения исследования проводилась комплексная терапия, направленная на компенсацию основного заболевания. Отдельно стоит сказать про антибактериальную терапию у пациентов с циррозом.

У пациентов с нарушением функции печени и лихорадкой инфекционной природы наиболее целесообразно использование цефалоспоринов третьего поколения. В случае возникновения у пациентов с циррозом печени инфекционного воспаления мягких тканей в соответствии с международными и российскими рекомендациями целесообразно применение фторхинолонов. В качестве критериев оценки эффективности проводимой антибактериальной терапии следует использовать нормализацию температуры тела и улучшение общего состояния пациента в течение 72 часов после начала антибиотикотерапии. Также очень важно использовать все возможности для бактериального посева биологических жидкостей с целью определения чувствительности и резистентности к антибактериальным препаратам до начала антибиотикотерапии. В случае отсутствия у пациента ответа на проводимую антибактериальную терапию в течение 3 суток необходимо еще раз уточнить диагноз и рассмотреть вариант изменения антибактериальной терапии.

Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных проводился с применением программ «IBM SPSS Statistics 21», «R», «RStudio», а также «Microsoft Office Excel 365», предназначенных для анализа результатов медицинских и биологических исследований. Применялись параметрические и непараметрические статистические методы:

- ❖ Описательная статистика (оценка «нормальности» распределение, вычисление средних данных, средних квадратичных отклонений);
- ❖ Сравнение средних величин с расчетом t-критерия Стьюдента и оценкой его значимости «р» (для нормального распределения признаков);

- ❖ Сравнение двух независимых выборок с вычислением U-критерия Манна-Уитни и оценкой его значимости (сравнение ранжированных величин критерием Манна-Уитни с оценкой их значимости «p»);
- ❖ Сравнение двух связанных выборок с помощью ранговой статистики Уилкинсона;
- ❖ Для выявления связей между различными показателями – корреляционный анализ по Спирмену (с вычислением коэффициента «r» и оценкой его значимости «p»), однофакторный дисперсионный анализ (с вычислением F-критерия Фишера и оценки его значимости pF), простой регрессионный анализ, линейная модель (с вычислением коэффициента регрессии «β» и его значимости pF).

ГЛАВА 3. ЗНАЧЕНИЕ СИМПТОМА ЛИХОРАДКИ В ДИАГНОСТИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ И НЕИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

3.1. Физиология и патология термогенеза

Регуляция температуры тела осуществляется гипоталамусом. Нейроны преоптического переднего гипоталамуса и заднего гипоталамуса получают два вида сигналов: один – через периферические нервы с «рецепторов тепло/холод» и второй – от теплового импульса (тепла) крови, протекающей по сосудистой сети гипоталамуса. Оба типа сигналов участвуют в терморегуляторном центре гипоталамуса в поддержании нормальной температуры тела. В физиологических условиях скорость метаболических процессов позволяет организму продуцировать некое избыточное тепло, превышающее необходимые потребности для поддержания центральной («коровой») температуры тела на уровне 37°C.

Гипоталамус удерживает нормальную температуру тела, несмотря на колебания температуры окружающей среды благодаря тому, что терморегуляторный центр контролирует баланс между избыточным теплом, продуцируемым в метаболических реакциях скелетных мышц и печени, с одной стороны, и потерями тепла с поверхности кожи и легких, с другой стороны. Средняя температура, при измерении ее во рту, составляет $36,8^{\circ} \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ с наименьшими значениями в 6 часов утра и с наибольшими в 16–18 часов днем. На основе этих данных медицинским сообществом принято решение, что дополуденная температура тела $>37,7^{\circ}\text{C}$ рассматривается как *лихорадка* [88].

Физиологические колебания дневной температуры лежат в диапазоне $0,5^{\circ}\text{C}$. У части лиц, например, выздоравливающих после фебрильной болезни, дневные колебания температуры тела могут достигать $1,0^{\circ}\text{C}$. Ректальная температура обычно на $0,4^{\circ}\text{C}$ выше, чем оральная температура. Такая разница обусловлена прежде всего дыханием через рот, которое преобладает у пациентов с респираторными инфекциями, и при тахипноэ.

Лихорадка представляет собой повышение температуры тела выше нормальных дневных колебаний и развивается в сопряжении с подъемом

гипоталамического ординара переключения, например, с 37°C до 39°C. Этот сдвиг переключения с «нормотермического» уровня до фебрильного уровня напоминает переключение термостата на домашнем нагревателе на более высокий уровень для повышения температуры в доме. После установки в гипоталамусе «физиологического термостата» на более высокий уровень нейроны в вазомоторном центре активируются и осуществляется вазоконстрикция периферических сосудов. Пациент ощущает это покалыванием рук и ног. Шунтирование крови с периферии к внутренним органам сопровождается существенным уменьшением теплопотерь с поверхности тела и пациент начинает ощущать зябкость. При большинстве лихорадочных состояний температура тела повышается на 1–2°C. В этот период появляется озноб, когда за счет мышечных сокращений увеличивается продукция тепла. Продукция тепла печенью также повышается. Вопрос о том, насколько этот механизм сохраняется у больных циррозом печени, считается совершенно не исследованным.

Процессы консервации тепла (вазоконстрикция) и продукции тепла (озноб и метаболизм печени) продолжают до достижения циркулирующей в гипоталамусе кровью температуры, соответствующей новому ординару физиологического термостата. После достижения этого значения гипоталамус сохраняет температуру тела на фебрильном уровне с помощью тех же самых механизмов теплового баланса, которыми организм оперирует в афебрильный период. При переключении термостата гипоталамуса на уровень нормальной температуры (вследствие снижения концентрации пирогенов или применения антипиретиков) происходит инициация процессов теплопотери, в частности вазодилатации и потоотделения. Потеря тепла с помощью механизмов потоотделения и вазодилатации продолжается до снижения температуры циркулирующей в гипоталамусе крови к более низким значениям термостата.

Лихорадка выше 41,5°C рассматривается как *гиперпирексия*. Такая чрезвычайно высокая лихорадка чаще наблюдается у пациентов с тяжелыми инфекциями или у пациентов с геморрагическим инсультом.

К *пирогенам* относится любое вещество, способное вызвать лихорадку. Экзогенные пирогены поступают в организм извне и наиболее часто представляют собой микробные продукты, микробные токсины или целые микроорганизмы. Классическим примером экзогенного пирогена служит липополисахаридный эндотоксин (LPS-эндотоксин), входящий в состав оболочки мембраны всех грам-отрицательных бактерий. Эндотоксины выступают не только как потенциальные пирогены, но и как индукторы различных патологических изменений при грам-отрицательных инфекциях. Источником другой группы потенциальных бактериальных пирогенов служат грам-положительные организмы. В эту группу пирогенов входят энтеротоксины *Staphylococcus aureus* и стрептококковые токсины группы А и В, называемые также суперантигенами. Подобно эндотоксинам грам-отрицательных бактерий токсины, продуцируемые стафилококками и стрептококками, вызывают лихорадку у экспериментальных животных при внутривенном введении в концентрации <1 мг/кг тела.

Известные *пирогенные цитокины* включают фактор некроза опухоли α (TNF α), интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6), интерферон α (INF α), цилиарный нейротрофический фактор (CNTF). Синтез и выход пирогенных цитокинов индуцируются разными экзогенными пирогенами, большая часть которых относится к мембранным компонентам бактерий и грибов. Вирусы, инфицируя клетки, также стимулируют продукцию пирогенных цитокинов. Однако не только микробные или вирусные агенты способны вызывать воспаление. Целая группа не менее важных факторов, таких как воспаление, повреждение, некроз ткани или комплексы антиген-антитело могут стимулировать продукцию провоспалительных цитокинов (IL-1, TNF α и/или IL-6), которые по отдельности или совместно переключают «термостат» гипоталамуса на фебрильный уровень. Источниками пирогенных цитокинов служат в первую очередь моноциты, нейтрофилы и лимфоциты, хотя и другие типы клеток могут синтезировать эти молекулы.

При лихорадочном состоянии в гипоталамусе и в третьем церебральном желудочке возрастает концентрация простагландина E₂ (PGE₂). Наибольшее

содержание PGE₂ регистрируется в сосудистом органе терминальной пластинки (*organum vasculosum lamina terminalis*) – в сети расширенных капилляров, окружающих гипоталамические регуляторные центры. Разрушение этой структуры редуцирует способность пирогенов инициировать лихорадку. Исследования на животных показали невозможность перемещения пирогенных цитокинов из системной циркуляции непосредственно в мозг [169]. Исследователи пришли к выводу, что и экзогенные, и эндогенные пирогены активируют эндотелиальные клетки гипоталамической капиллярной сети и эта активация служит первым шагом в инициировании лихорадки, т.е. в перемещении переключателя гипоталамического термостата на фебрильный уровень.

Выход из иммунных клеток пирогенных цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и TNF α , и транслокация их в циркуляцию сопровождается появлением системных эффектов, которые опосредуются стимуляцией секреции простагландина E₂ не только в гипоталамусе, но и в периферических тканях. Повышение уровня PGE₂ на периферии объясняет появление такой неспецифической симптоматики как миалгии и артралгии, которые часто сопровождают лихорадку. Однако именно индукция PGE₂ в головном мозге инициирует процесс переключения гипоталамического термостата на фебрильный уровень.

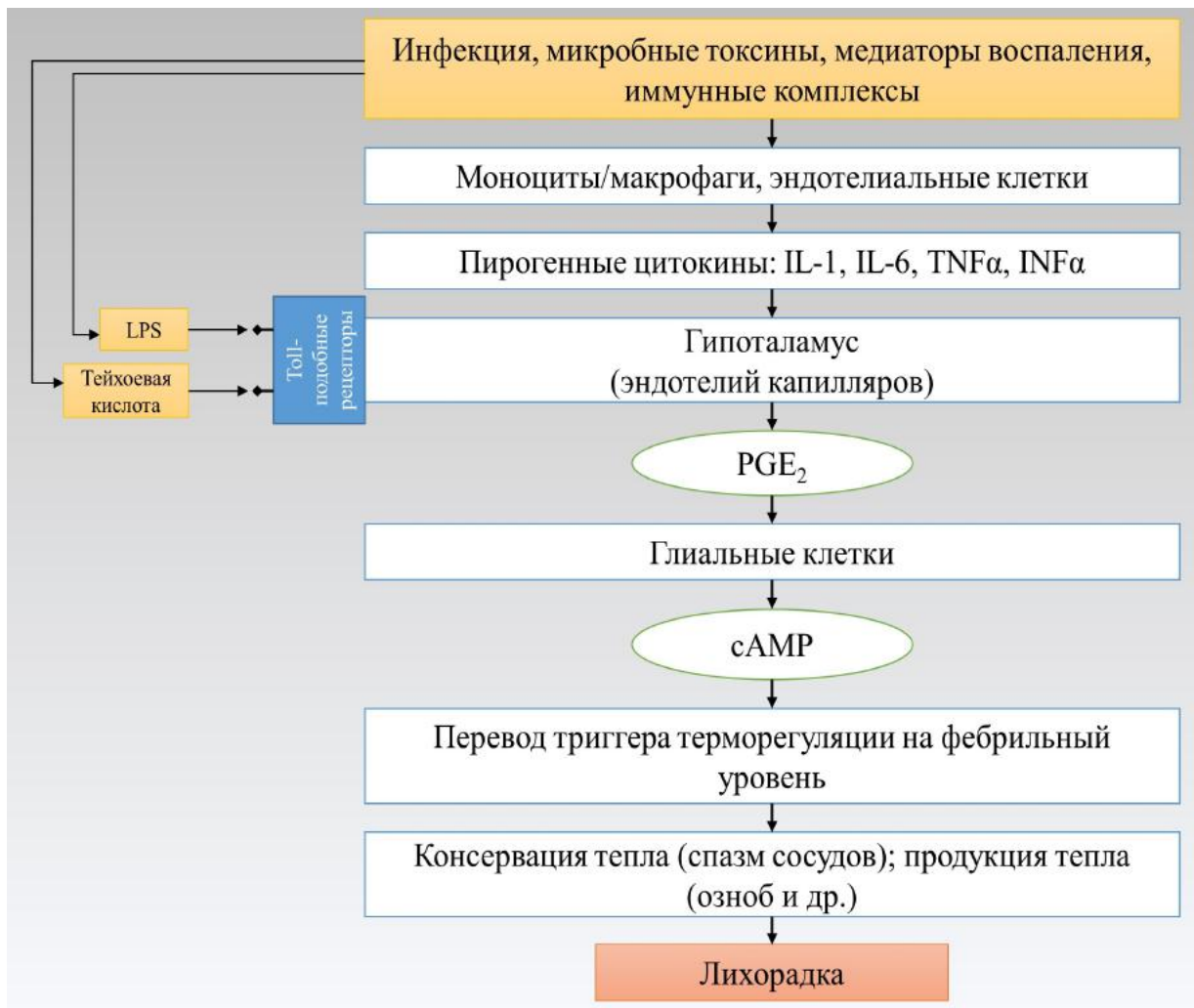


Рисунок 9 – Последовательность реакций, необходимая для индукции лихорадки
(Модифицировано по: A. Bouchama et.al. [43])

Выделены 4 рецептора простагландина E_2 и каждый из них имеет индивидуальный механизм передачи сигнала клетке [50]. Из этих рецепторов третий тип (EP-3) наиболее существенен в инициации лихорадки: делеция гена EP-3 «отменяет» лихорадочную реакцию в ответ на введение животным IL-1 или эндотоксина [132]. Высвобождение PGE_2 из эндотелия капилляров мозга имеет своим продолжением связывание его с PGE_2 -рецепторами глиальных клеток и быстрый выход нейротрансмиттера – циклического аденозин-монофосфата (сАМР) в синаптическую щель. Вышедший из глиальных клеток сАМР активирует окончания нейронов терморегуляторного центра (рисунок 9). Именно возрастающее изменение концентрации сАМР исследователи рассматривают в качестве триггера переключения гипоталамического термостата на фебрильные

значения. В эндотелии сосудистой сети гипоталамуса располагаются рецепторы, чувствительные к продуктам жизнедеятельности микробов, таким как эндотоксин грам-отрицательных бактерий и/или тейхоевая кислота грам-положительных бактерий. По своему классу эти рецепторы относятся к Toll-подобным рецепторам (Toll-like receptors) и во многом сходны по механизму передачи сигнала с рецепторами IL-1. Непосредственная активация Toll-подобных рецепторов сопровождается индукцией продукции PGE₂ и развитием лихорадки [179].

3.2. Сопряженность лихорадки у больных циррозом печени с клиническими и лабораторными манифестациями заболевания

Термометрия пациентов с циррозом печени (n=125) показала развитие лихорадочной реакции разной продолжительности и разной степени выраженности у 52% из них (Рисунок 9). При проведении сравнительного анализа возрастных показателей распределения по полу и длительности пребывания в стационаре между двумя группами, в одной из которых была отмечена лихорадка (группа «Л»), а в другой на протяжении всего периода госпитализации температура находилась в диапазоне нормальных значений (до 37°C, группа «НЛ»), не выявлено статистически значимых различий (таблица 12). В группе «Л» число пациентов с циррозом печени класса С по Child-Pugh превышало число таковых в группе «НЛ» (p=0,042). Число пациентов с асцитом разной степени по критериям IAS (International Ascites Club) в группе «Л» несколько превышало их число в группе «НЛ» (p=0,090). Вместе с тем число случаев резистентного асцита в группе лихорадящих больных определенно превышало таковое в группе больных без лихорадки (p=0,040). Другие существенные клинические синдромы, включая желтуху и печеночную энцефалопатию, имели равное представительство в обеих группах. *Таким образом, предварительно можно заключить, что лихорадка чаще наблюдается у пациентов с циррозом печени класса С по Child-Pugh и у больных с резистентным асцитом, хотя у значительной части больных этих двух категорий весь госпитальный период мог оказаться безлихорадочным.*

Далее мы проанализировали отношение шансов, т.е. риск развития лихорадки у лиц с алкогольным и неалкогольным циррозом печени, у больных с циррозом печени классов В и С по Child-Pugh, у пациентов с резистентным и контролируемым асцитом и у пациентов с энцефалопатией 0–1 ст. и энцефалопатией 2–3 ст. по IAC (Таблица 13).

Среди лихорадящих больных алкоголь как основной или единственный этиологический фактор был представлен в 66,2% случаев ($n=43$), тогда как с другой (неалкогольной) этиологией цирроза – в 33,8% ($n=29$) ($p=0,013$). В группе «НЛ» пациенты с алкогольной этиологией цирроза составили 50% ($n=30$). В целом различия между лихорадящими больными с алкогольной и неалкогольной природой заболевания оказались статистически значимыми ($p=0,032$).

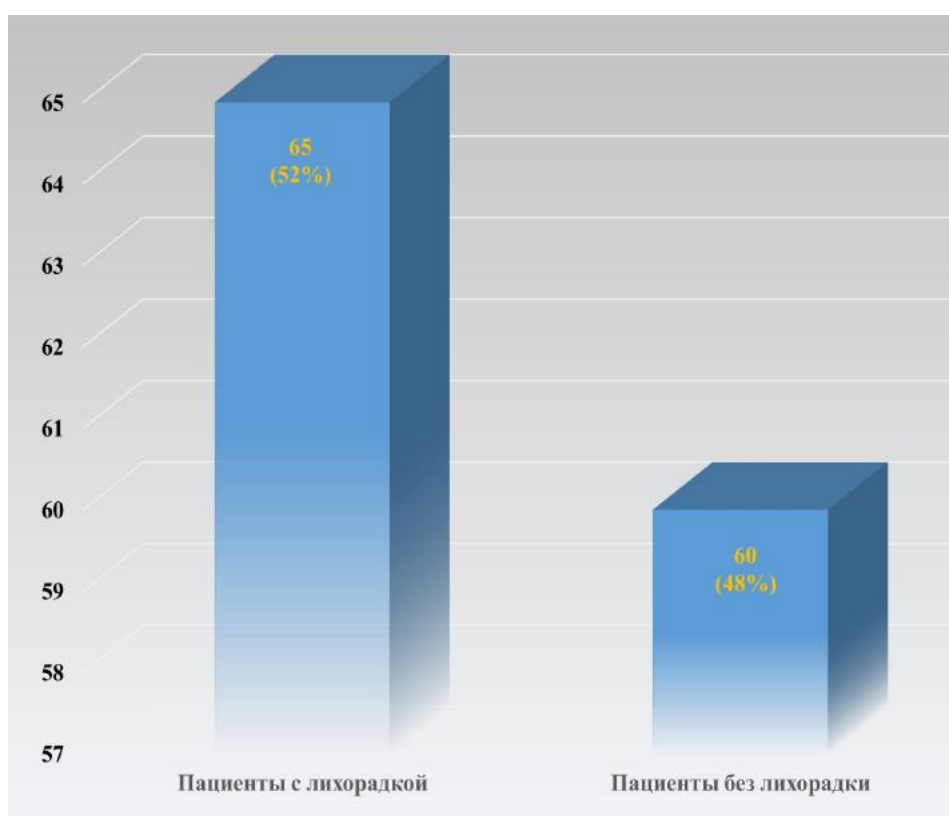


Рисунок 10 – Распространенность лихорадки среди пациентов с циррозом печени

Данные таблицы 12 говорят о том, что у лихорадящих пациентов с циррозом печени класса С по Child-Pugh средний балл был выше, чем у больных этой же категории в группе «НЛ». Та же тенденция отмечена у пациентов с циррозом

печени класса В по Child-Pugh ($p=0,392$, критерий X^2). С учетом распределения числа больных в классах цирроза В и С среди групп «Л» и «НЛ» последующий анализ показал, что риск развития лихорадки (таблица 13) у пациентов с циррозом печени класса С по Child-Pugh в среднем выше в два раза по сравнению с пациентами, имеющими цирроз печени класса В по Child-Pugh; отношение шансов составляет 2,029, $p=0,05$, критерий X^2 .

Таблица 12 – Сравнительная характеристика показателей лихорадящих (группа «Л») и не лихорадящих (группа «НЛ») больных с циррозом печени

Признак	Группа		U критерий Манна-Уитни
	Л (n=65)	НЛ (n=60)	
Средний возраст, годы $\pm$ std. откл. Min $\div$ Max	51,8 $\pm$ 10,9 26 $\div$ 67	52,1 $\pm$ 9,7 28 $\div$ 68	$p=0,755$
Пол			
o Мужчины	39	38	$p=0,973$
o Женщины	26	22	
Продолжительность госпитализации, дни $\pm$ std. отклонение	36,9 $\pm$ 10,0	32,1 $\pm$ 9,1	$p=0,658$
Класс цирроза печени по шкале Child-Pugh (C-P)			
Класс В			
o Число больных (%)	25 (38%)	37 (62%)	$p=0,075$
o Средний балл по шкале C-P	7,53 $\pm$ 0,71	7,31 $\pm$ 0,91	
Класс С			
o Число больных (%)	40 (62%)	23 (38%)	$p=0,042$
o Средний балл по шкале C-P	9,87 $\pm$ 1,13	9,23 $\pm$ 0,93	
Асцит (по IAC)	56 (86,0%)	46 (77,1%)	$p=0,090$
o 1–2	24 (43,0%)	21 (45,6%)	$p=0,345$
o 3	32 (57,0%)	25 (54,4%)	$p=0,251$
Резистентный асцит	16 (27,8%)	5 (10,8%)	$p=0,040$
Желтуха	31 (48,3%)	25 (42,3%)	$p=0,326$
Печеночная энцефалопатия (ПЭ)	28 (43,5%)	19 (31,7%)	$p=0,201$
o ПЭ 0–1	16 (57,1%)	12 (63,1%)	$p=0,315$
o ПЭ 2–3	12 (42,9%)	7 (36,9%)	$p=0,099$

В обеих анализируемых группах (Таблица 12) количество пациентов с асцитом достоверно превышало количество пациентов без асцита и составило 86% в группе лихорадящих пациентов, и 77% в группе без лихорадки. Таким образом,

группы не отличались по показателю наличия асцита (IAC, $p=0,090$). Очень важно отметить, что в обеих группах преобладали пациенты с асцитом 3 степени по IAC ($p=0,251$). Среди 102 пациентов с асцитом, которые были включены в исследование, резистентный к стандартной диуретической терапии асцит развился у 16 лихорадящих пациентов и у 5 пациентов без лихорадки. В последствии был проведен дополнительный анализ (Таблица 13), по результатам которого было показано, что риск развития лихорадки в 3,2 раза выше среди пациентов с резистентным асцитом ($OR=3,231$; $p=0,040$).

Печеночная энцефалопатия (Таблица 12) наблюдалась у 28 больных с лихорадкой ($n=65$) и у 16 пациентов без лихорадки ($n=60$). Среди лихорадящих пациентов печеночная энцефалопатия диагностировалась у 28 пациентов: 16 пациентов с печеночной энцефалопатией 1 степени и 12 пациентов с печеночной энцефалопатией 2–3 степени. Среди пациентов без лихорадки печеночная энцефалопатия определялась у 19 пациентов: 12 пациентов с печеночной энцефалопатией 1 степени и 7 пациентов с печеночной энцефалопатией 2–3 степени. При подсчете отношения шансов сделан вывод, что наибольший риск развития лихорадки имеют пациенты, у которых диагностирована печеночная энцефалопатия 2–3 степени ($OR=2,383$; $p=0,099$).

В целом можно отметить (Таблица 12 и Таблица 13), что у пациентов с циррозом печени класса C по Child-Pugh, алкогольной этиологией цирроза печени, с наличием печеночной энцефалопатии 2–3 степени и с резистентным асцитом риск возникновения эпизода лихорадки возрастает в 2 раза, 2,2 раза, 2,4 раза и в 3,2 раза соответственно.

Помимо анализа возможной сопряженности клинической синдромологии с развитием лихорадки у пациентов с циррозом печени, представлял интерес и анализ связи с лихорадкой лабораторных показателей, полученных у этой категории больных (Таблица 14).

Дисперсионный анализ позволяет выявить достоверные различия по уровню показателей, отражающих протеин-синтетическую функцию печени: у пациентов с лихорадкой по сравнению с группой нелихорадящих больных были снижены

концентрация альбумина (2,4 г/дл vs 2,55 г/дл), активность холинэстеразы (1935,5 ед/л vs 2508,0 ед/л) и уровень протромбинового индекса (68% vs 75%). Повышение показателей билирубина, включая фракцию конъюгированного, отразили более значительное нарушение функции транспорта пигмента (3,9 мг/дл vs 3,2 мг/дл) у пациентов с лихорадкой. Достаточно неожиданным оказалось достоверное ($p=0,028$) снижение содержания моноцитов в периферической крови ($0,42 \cdot 10^9/\text{л}$ vs $0,52 \cdot 10^9/\text{л}$) у пациентов группы «Л». Если учесть, что моноциты служат составной частью клеток иннатной иммунной системы, то в первом приближении обнаруженный факт можно расценить как свидетельство определенного снижения иммунного потенциала у больных с циррозом печени и лихорадкой.

Ферментативная активность, включая показатели АСТ, АЛТ, ГГТ оказалась ожидаемо более высокой у пациентов группы «Л» по сравнению с группой «НЛ», однако различия не достигали статистической достоверности (Таблица 15). Показатели активности щелочной фосфатазы и концентрации натрия не отличались в двух группах. Более высокая средняя концентрация калия ($p=0,033$) у пациентов группы «Л» по сравнению с пациентами группы «НЛ» (4,54 мМ/л vs 4,32 мМ/л) могла быть обусловлена или более высокой суммарной дозой принимаемых спиронолактонов в группе «Л» или большей частотой почечной недостаточности у пациентов этой группы.

Таблица 13 – Оценка отношения шансов (риска) развития лихорадки у пациентов с циррозом печени в зависимости от этиологии и тяжести клинических проявлений

Параметр	Значение	95% доверительный интервал	
		Нижнее	Верхнее
Для когорты «Алкогольная этиология»	1,520	1,017	2,272
Для когорты «Неалкогольная этиология»	0,685	0,484	0,968
Отношение шансов «Алкогольная Э»/ «Неалкогольная Э»	2,219	1,065	4,625
Для когорты «Цирроз класса С»	1,441	0,983	2,113
Для когорты «Цирроз класса В»	0,710	0,499	1,011
Отношение шансов «Цирроз класса С»/ «Цирроз класса В»	2,029	0,983	4,190
Для когорты «Резистентный асцит»	1,558	1,085	2,237
Для когорты «Контролируемый асцит»	0,482	0,201	1,156
Отношение шансов «Резистентный асцит»/ «Контролируемый асцит»	3,231	0,961	10,863
Для когорты «Энцефалопатия 2–3 ст.»	2,102	0,844	5,236
Для когорты «Энцефалопатия 0–1 ст.»	0,882	0,757	1,027
Отношение шансов «Энцефалопатия 2–3»/ «Энцефалопатия 0–1»	2,383	0,831	6,836

Таблица 14 – Основные лабораторные показатели у лихорадящих (группа «Л») и нелихорадящих (группа «НЛ») больных с циррозом печени

Показатель	Медиана Min ÷ Max	Группа		Значимость, дисперсионный анализ
		«Л», n=65	«НЛ», n=60	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Медиана Min ÷ Max	6,0 1,0 ÷ 31,1	5,2 1,9 ÷ 20,1	p=0,057
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	Медиана Min ÷ Max	3,8 2,34 ÷ 5,22	3,1 1,09 ÷ 4,51	p=0,136
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	Медиана Min ÷ Max	1,4 0,18 ÷ 3,18	1,2 0,29 ÷ 2,54	p=0,248
Моноциты, 10 ⁹ /л	Медиана Min ÷ Max	0,42 0,0 ÷ 1200,0	0,52 10,0 ÷ 584,0	p=0,028
СОЭ, мм/час	Медиана Min ÷ Max	12,5 3,0 ÷ 68,0	13,0 3,0 ÷ 62,0	p=0,659
Альбумин, г/дл	Медиана Min ÷ Max	2,4 1,4 ÷ 3,2	2,55 1,7 ÷ 3,3	p=0,056
ПИ, %	Медиана Min ÷ Max	68,0 39,0 ÷ 94,0	75,0 41,0 ÷ 85,0	p=0,032
ХЭ, ед/л	Медиана Min ÷ Max	1935,5 800,0 ÷ 8496,0	2508,0 8990 ÷ 7900,0	p=0,042
Билирубин общ., мг/дл	Медиана Min ÷ Max	3,9 1,1 ÷ 40,7	3,2 0,4 ÷ 33,8	p=0.038

Таблица 15 – Электролиты и показатели энзиматической активности у лихорадящих (группа «Л») и нелихорадящих (группа «НЛ») больных циррозом печени

Показатель	Медиана Min ÷ Max	Группа		Значимость, дисперсионный анализ
		«Л», n=65	«НЛ», n=60	
АСТ, ед/л	Медиана Min ÷ Max	86,0 22,0 ÷ 285,0	50,0 25,0 ÷ 198,0	p=0,394
АЛТ, ед/л	Медиана Min ÷ Max	91,0 25,0 ÷ 260,0	54,0 19,0 ÷ 211,0	p=0,385
ГГТ, ед/л	Медиана Min ÷ Max	90,5 16,0 ÷ 578,0	79,5 11,0 ÷ 658,0	p=0,097
ЩФ, ед/л	Медиана Min ÷ Max	111,0 42,0 ÷ 409,0	117,5 7,0 ÷ 323,0	p=0,082
Калий, mM	Медиана Min ÷ Max	4,54 3,24 ÷ 6,50	4,32 2,0 ÷ 6,03	p=0,033
Натрий, mM	Медиана Min ÷ Max	136,9 116 ÷ 150,2	136,7 122,1 ÷ 149,0	p=0,659

Таблица 16 – Показатели значимости независимых факторов риска развития лихорадки у больных с циррозом печени

Показатели	Нестандартизированные коэффициенты		Стандартизированные коэффициенты	t	P
	B	Стд. ошибка	Бета		
Лейкоциты	0,016	0,018	0,227	0,888	0,378
Нейтрофилы	0,032	0,016	0,758	1,963	0,064
Лимфоциты	0,032	0,020	0,689	1,614	0,112
Моноциты	0,025	0,022	0,176	1,099	0,276
Альбумин	- 0,358	0,133	- 0,353	- 2,696	0,009
ПИ	0,007	0,005	0,175	1,231	0,223
АЧТВ	- 0,170	0,190	- 0,095	- 0,895	0,374
Фибриноген	- 0,027	0,057	- 0,062	- 0,482	0,632
ХЭ	0,000	0,000	0,296	2,210	0,031
Алкоголь	0,365	0,146	0,363	2,501	0,015
Класс ЦП	0,000	0,138	- 0,001	- 0,007	0,994
Асцит	0,663	0,528	0,187	1,256	0,214
Асцит резистентный	0,175	0,165	0,129	1,063	0,292
ВРВП	0,035	0,064	0,069	0,552	0,583
Желтуха	- 0,265	0,123	- 0,261	- 2,162	0,035
Креатинин	0,033	0,078	0,058	0,426	0,672
АЛТ	- 0,002	0,002	- 0,166	- 1,226	0,225
АСТ	0,000	0,001	- 0,148	- 0,991	0,326
ГГТ	0,000	0,001	0,110	0,702	0,486
ЩФ	0,000	0,001	- 0,053	- 0,405	0,687

В таблице 16 представлены независимые факторы риска появления лихорадки у пациентов группы «Л», которые включают алкогольную этиологию цирроза печени ($p=0,015$), низкий уровень альбумина ($p=0,009$), низкий уровень холинэстеразы ($p=0,031$) и желтуху, т.е. повышение уровня билирубина ($p=0,035$). Объяснение полученных данных может заключаться в индукции алкоголем хронического оксидативного стресса в печени, сопровождающегося снижением синтеза АТФ вследствие известного токсического повреждения митохондрий [7]. Механизм такого повреждения включает разобщение реакция окислительного фосфорилирования, что сопровождается расходом энергии переноса электронов в дыхательной цепи митохондрий на образование тепла с одновременным суммарным снижением образования молекул АТФ из АДФ и фосфата. В итоге увеличивается продукция тепла (неинфекционная лихорадка) и развивается тяжелый дефицит энергии, что проявляется угнетением синтеза протеинов и транспорта молекул билирубина. Это лишь одно из возможных объяснений, которое не исключает инфекционную природу лихорадки у больных группы «Л».

Промежуточный итог проведенных исследований состоит в выявлении хронической алкогольной интоксикации, резистентного асцита и энцефалопатии в качестве факторов высокого риска развития лихорадки у пациентов с циррозом печени класса C по Child-Pugh (Таблица 13). Независимыми факторами риска возникновения лихорадки служат злоупотребление алкоголем, снижение концентрации альбумина, повышение уровня общего билирубина, снижение уровня холинэстеразы (Таблица 16).

3.3. Факторы, способствующие возникновению лихорадки у пациентов с циррозом печени

Параллельно с поиском факторов развития лихорадки у пациентов с циррозом печени, нами был проанализирован спектр инфекций, с которыми сочеталась лихорадка у этой категории больных (Рисунок 11).

В дальнейшем были проанализированы характерные особенности клиники цирроза печени в подгруппе больных с лихорадкой инфекционной природы («ЛИ», n=45) и в подгруппе с лихорадкой неустановленной природы («ЛН», n=10). Не включались в анализированные подгруппы пациенты со злокачественными образованиями различной локализации и системными заболеваниями соединительной ткани.

В подгруппу «ЛИ» включены больные с различными инфекциями, которые распределялись следующим образом (Таблица 17).

Таблица 17 – Распределение больных с циррозом печени по характеру инфекционного процесса

Инфекции	Количество пациентов (%)
Пневмония	22 (48,8%)
Инфицированный асцит	16 (35,6%)
Сепсис	3 (6,8%)
Пиелонефрит	2 (4,4%)
Постинъекционный абсцесс мягких тканей	2 (4,4%)
	45 (100%)

В целом у большинства пациентов с циррозом печени и лихорадочной реакцией наиболее частой причиной лихорадки выступала та или иная диагностируемая инфекция (45 из 65; $p < 0,05$, критерий χ^2). В подгруппу «ЛИ» вошли 24 мужчины и 21 женщина, средний возраст составил 53 ± 9 лет (табл. 3.6). В подгруппу «ЛН» вошли 7 мужчин и 3 женщины. Средний возраст составил $51,5 \pm 13,3$ лет. Характеристики пациентов обеих подгрупп представлены для сравнения в таблице 18.

Среди пациентов обеих групп преобладали лица с алкогольным циррозом печени ($p=0,013$) и с классом С цирроза по Child-Pugh. У подавляющего большинства пациентов в обеих группах наблюдался асцит, однако критериям резистентного асцита в подгруппе «ЛИ» соответствовали 21,4% больных (9 из 42), тогда как в подгруппе «ЛН» - 71,4% (5 из 7) ($p=0,011$).

Таблица 18 – Сравнительная характеристика этиологических факторов и клинических проявлений цирроза печени у пациентов с инфекционной лихорадкой (подгруппа «ЛИ») и лихорадкой неустановленной причины (подгруппа «ЛН»)

Признак	Подгруппа		Значимость различий, точный критерий Фишера
	«ЛИ», n=45	«ЛН», n=10	
Средний возраст, годы	52,7 ± 9,2	51,5 ± 13,3	p=0,765
Пол	69,2%	30,8%	p=0,929
Мужчины	24	7	
Женщины	21	3	
Продолжительность госпитализации, дни	32,9 ± 6,9	32,5 ± 13,7	
Этиология			p=0,013
Алкогольный цирроз	30	7	
Неалкогольный цирроз	15	3	
Класс ЦП			p=0,197
В	19	3	
С	26	7	
Асцит	42	7	p=0,673
Асцит резистентный	9	5	p=0,011
Желтуха	20	8	p=0,273
ПЭ	20	5	p=0,423

Расчет риска развития лихорадки неустановленной природы показал, что наличие резистентного асцита повышает риск появления лихорадки этого типа в 10,7 раз по сравнению с риском развития лихорадки у пациентов с циррозом печени и контролируемым асцитом (OR=10,714; p=0,011, точный критерий Фишера, таблица 19).

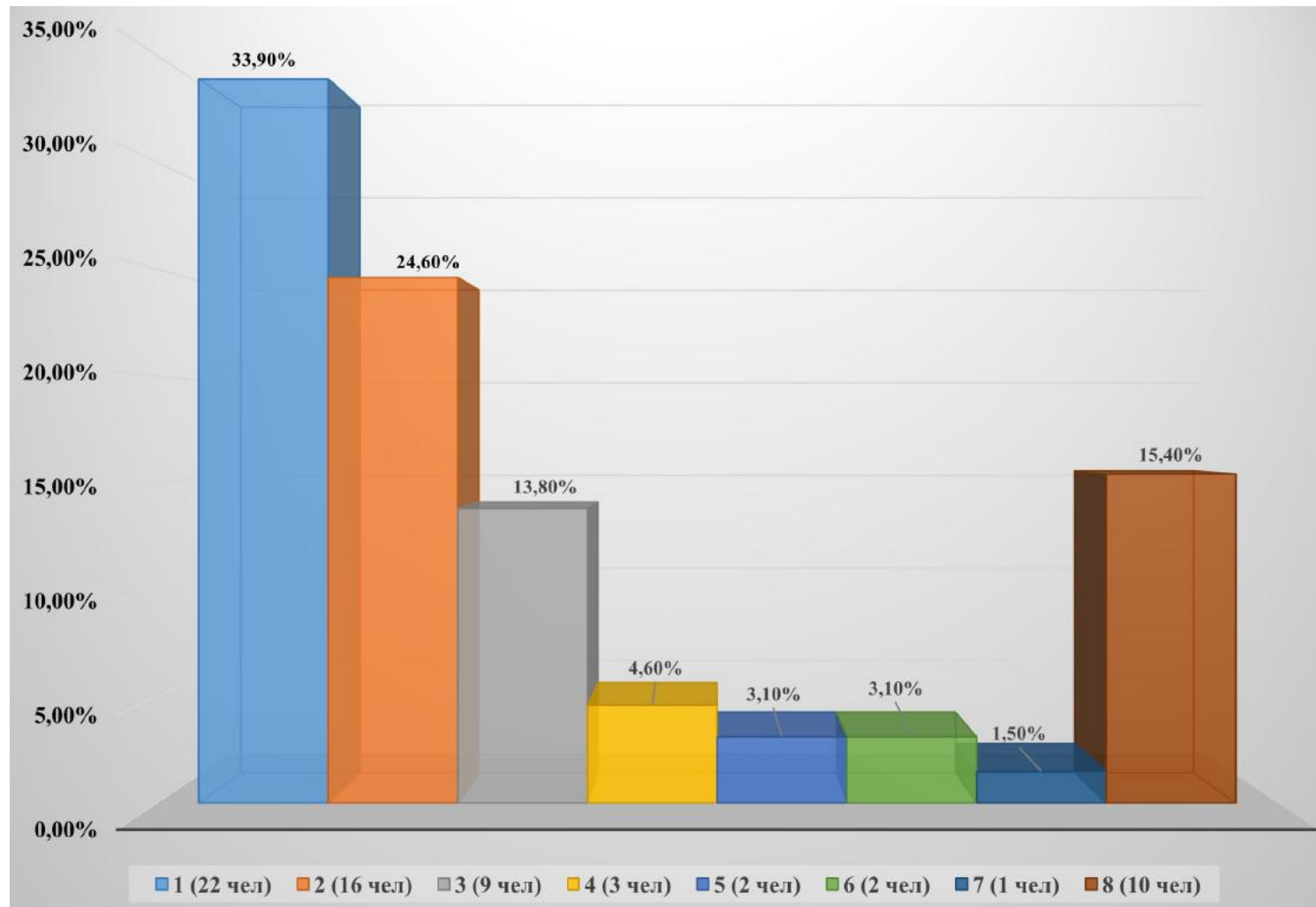


Рисунок 11 – Структура причин лихорадки у пациентов с циррозом печени

1. Инфекции респираторной системы; 2. Инфекционный асцит; 3. Злокачественные опухоли; 4. Сепсис; 5. Инфекции мочевыводящих путей; 6. Инфекции мягких тканей; 7. Системные заболевания соединительной ткани; 8. Неустановленные причины

Сравнительный анализ лабораторных показателей пациентов подгрупп «ЛИ» и «ЛН» не показал статистически значимых различий со стороны периферической крови, синтетической функции печени, активности печеночных ферментов и электролитов крови (Таблица 20).

Таблица 19 – Оценка отношения шансов (риска) развития лихорадки неустановленной природы у пациентов с резистентным асцитом

Параметр	Значение	95% доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
Для когорты Резистентный асцит	3,776	1,671	8,531
Для когорты Контролируемый асцит	0,352	0,108	1,149
Отношение шансов Резистентный асцит/Контролируемый асцит	10,714	1,711	67,101

Нам удалось выявить независимые факторы риска развития лихорадки неустановленной этиологии (Таблица 21). В их число вошли резистентный асцит ($p=0,025$), низкое содержание альбумина в крови ($p=0,035$) и высокий уровень общего билирубина ($p=0,022$).

Таблица 20 – Сравнительная характеристика показателей у больных с инфекционной лихорадкой (подгруппа «ЛИ») и лихорадкой неустановленной причины (подгруппа «ЛН»)

Показатель	Медиана Min ÷ Max	Подгруппа		Значимость различий, дисперсионный анализ
		«ЛИ», n=45	«ЛН», n=10	
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	Медиана Min ÷ Max	6,3 1,5 ÷ 24,5	6,0 2,6 ÷ 19,1	p=0,512
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	Медиана Min ÷ Max	4,1 2,6 ÷ 5,4	4,0 1,3 ÷ 4,8	p=0,233
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	Медиана Min ÷ Max	1,4 0,2 ÷ 3,3	1,5 0,7 ÷ 2,3	p=0,99
Моноциты, 10 ⁹ /л	Медиана Min ÷ Max	0,5 0,2 ÷ 1,3	0,4 0 ÷ 1,0	p=0,059
СОЭ, мм/час	Медиана Min ÷ Max	16,0	10,0	p=0,791
Альбумин, г/дл	Медиана Min ÷ Max	2,4 1,7 ÷ 3,3	2,5 1,3 ÷ 3,2	p=0,646
АЛТ, ед/л	Медиана Min ÷ Max	62 12 - 415	65 17 - 174	p=0,734
АСТ, ед/л	Медиана Min ÷ Max	112 20 - 212	98 46 - 312	p=0,435
Калий, мэкв/л	Медиана Min ÷ Max	4,7 3,2 ÷ 6,5	4,5 3,4 – 4,95	p=0,995
Натрий, мэкв/л	Медиана Min ÷ Max	135,9 115 - 147	136,8 121 - 150	p=0,955

Таблица 21 – Показатели значимости независимых факторов риска развития лихорадки неустановленной природы у больных циррозом печени

Показатель	Нестандартизированные коэффициенты		Стандартизированные коэффициенты	t	P
	B	Стд. ошибка	Бета		
Лейкоциты	- 0,015	0,068	- 0,406	- 0,225	0,829
Нейтрофилы	- 0,016	0,067	- 0,561	- 0,240	0,818
Моноциты	0,039	0,066	0,409	0,599	0,571
Лимфоциты	- 0,025	0,071	- 0,713	- 0,355	0,736
Эозинофилы	0,014	0,078	0,065	0,180	0,863
СОЭ	- 0,007	0,010	- 0,355	- 0,668	0,529
Альбумин	- 0,179	0,357	- 0,275	- 0,500	0,035
ПИ	0,003	0,019	0,103	0,150	0,886
АЧТВ	0,289	0,675	0,184	0,428	0,683
Фибриноген	0,314	0,161	0,993	1,954	0,099
ХЭ	- 6,3935	0,000	- 0,218	- 0,324	0,757
Билирубин общий	0,326	0,106	8,405	3,077	0,022
Алкоголь	- 0,696	0,418	- 0,942	- 1,665	0,147
Класс ЦП	- 0,614	0,312	- 0,025	- 0,044	0,966
Асцит	- 0,049	0,246	- 0,092	- 0,198	0,850
Асцит резистентный	1,067	0,359	1,344	2,976	0,025
ВРВП	- 0,149	0,158	- 0,381	- 0,946	0,381
ПЭ	1,273	0,677	3,083	1,882	0,109
Креатинин	- 0,144	0,674	- 0,227	- 0,213	0,838
АСТ	0,001	0,002	0,173	0,398	0,704
ГГТ	0,001	0,001	0,533	0,988	0,361
ЩФ	0,002	0,002	0,403	1,027	0,344

3.4. Значение назначения антибиотиков и нормализации функций печени для купирования лихорадки у больных с циррозом печени

Все больные с циррозом печени получали лечение в соответствии с международными согласительными рекомендациями [94, 17]. В частности, при внебольничной пневмонии назначали цефтриаксон в сочетании с макролидами и при госпитальной пневмонии – меропенем в сочетании с ципрофлоксацином. При спонтанном бактериальном перитоните пациенты получали цефтриаксон или меропенем. При сепсисе больным назначался цефотаксим или цефтриаксон, или амоксициллин/клавулоновая кислота. Больные с мочевиной инфекцией получали ципрофлоксацин, пациенты с постинфекционным абсцессом – цефтриаксон в сочетании с оксациллином. Серьезных побочных эффектов на фоне применения антибиотиков получено не было.

Таблица 22 – Клинические и лабораторные показатели у больных с циррозом печени и с наличием инфекционной лихорадки («ЛИ») или лихорадки с неустановленными причинами («ЛН»)

Показатель	Подгруппа		Значимость различий
	«ЛИ», n=45	«ЛН», n=10	
Асцит, n	42/38	7/1	p=0,021 (точный критерий Фишера)
Печеночная энцефалопатия, n	20/12	5/0	p=0,000 (точный критерий Фишера)
Желтуха, n	20/14	8/0	p=0,000 (точный критерий Фишера)
Альбумин, г/дл	2,4/2,4	2,5/3,4	p=0,03 (дисперсионный анализ)
Протромбиновый индекс, %	68/70	75/83	p=0,03 (дисперсионный анализ)
Холинэстераза, ед/л	1936/2456	2528/5389	p=0,02 (дисперсионный анализ)
Общий билирубин, мг/дл	3,9/3,2	3,2/2,3	p=0,04 (дисперсионный анализ)

Примечание: в числителе показатели на момент госпитализации, в знаменателе – после нормализации температуры тела

У всех пациентов группы «ЛИ» инфекционные осложнения (пневмония, инфицированный асцит, сепсис, пиелонефрит, постинфекционный абсцесс), служащие причиной лихорадочных реакций, успешно разрешились на фоне антибактериальной терапии. *Нормализация температуры тела у этой категории пациентов достигалась до стадии относительной компенсации функции печени. Нормализация температуры, как индикатор успешного лечения инфекции, служила отправной точкой для последующего, хотя бы временного, улучшения функции печени и смягчения или купирования проявлений печеночной недостаточности, в частности энцефалопатии.*

Вместе с тем лихорадка с неустановленными причинами не реагировала на антибиотикотерапию, но закономерно исчезала после значительного улучшения клинической картины и функциональных показателей печени (Таблица 22).

3.5. Экзогенные и эндогенные пирогены в инициации лихорадочной реакции у больных с циррозом печени

В разделе «физиология и патология термогенеза» были представлены современные представления о термогенезе у животных и человека. В соответствии с этими представлениями продукция пирогенных интерлейкинов (IL-1, IL-6, TNF α) может возрастать как при попадании в микроциркуляцию экзогенных инфекционных агентов (бактерии, вирусы, грибы, инфекционные токсины), так и при протекании в организме реакций воспаления, некроза, формирования иммунных комплексов. Если адаптировать эти представления применительно к тому контингенту больных с циррозом печени, которые изучались в данном исследовании, то число инфекционных продуктов цитокинов может быть ограничено бактериальной инфекцией и бактериальными токсинами (например, LPS), а число эндогенных факторов стимуляции пирогенных цитокинов может быть сведено к воспалению и некрозу. Оба этих процесса, наряду с фиброзом, в разной степени, но обязательно, обнаруживаются при морфологическом исследовании у пациентов с активным прогрессирующим циррозом печени.

Мы попытались пролить свет на вклад экзогенных (инфекционных) и эндогенных (воспалительно-некротических) пирогенов в стимуляцию продукции пирогенных цитокинов (IL-1, IL-6 и TNF α) и возможное участие последних в инициации лихорадки у больных с циррозом печени. Для этого определялась концентрация пирогенных цитокинов (IL-1, IL-6 и TNF α) в крови у 6 пациентов с циррозом и с инфекционной лихорадкой, купированной применением антибиотиков, у 6 пациентов с циррозом печени и лихорадкой неизвестной природы, разрешившейся в процессе лечения основного заболевания, и у 6 пациентов с циррозом печени без лихорадочной реакции. Измерение цитокинов проводилось в первые 1–3 дня после госпитализации и за 1–3 дня до выписки с тем, чтобы лечебные факторы, помимо антибиотиков, полностью проявили свою эффективность. Средняя продолжительность интервала между измерениями цитокинов составила 31 ± 9 дней. В исследование не включались пациенты с аутоиммунными заболеваниями печени. Пациенты не различались статистически значимо по полу, возрасту и длительности госпитализации (Таблица 23).

Изменения клинических и лабораторных показателей с момента первого определения концентрации цитокинов до повторного их определения представлена в таблице 24.

Таблица 23 – Возрастные, половые и клинические критерии пациентов с циррозом печени в подгруппах с инфекционной лихорадкой («ЛИ»), неинфекционной лихорадкой («ЛН») и с нормальной температурой тела (НТ)

Признак	Подгруппа			Значимость различий, критерий Краскела-Уоллиса
	«ЛИц», n=6	«ЛНц», n=6	«НТц», n=6	
Возраст, годы Min ÷ Max	56,0 ± 9.7 33 ÷ 68	53,0 ± 15,3 19 ÷ 65	55,0 ± 11,5 29 ÷ 67	p=0,413
Пол Мужчины Женщины	5 1	5 1	5 1	Ns
Средняя продолжительность госпитализации, дни	35,0 ± 9	34,0 ± 8	38 ± 3	p=0,098
Этиология Алкогольная Вирусная	5 1	5 1	5 1	Ns
Класс цирроза печени Класс В Класс С	2 4	2 4	2 4	Ns

Таблица 24 – Изменения клинических и лабораторных показателей у пациентов с циррозом печени и инфекционной лихорадкой («ЛИ»), неинфекционной лихорадкой («ЛН») и с нормальной температурой тела («НТ»)

Показатель	1 измерение цитокинов			2 измерение цитокинов		
	Подгруппа			Подгруппа		
	«ЛИ», n=6	«ЛН», n=6	«НТ», n=6	«ЛИ», n=6	«ЛН», n=6	«НТ», n=6
Энцефалопатия, %	100	100	100	0	0	0
Асцит, %	100	100	100	50	33,3	16,6
Желтуха, %	100	100	100	16,6	33,3	16,6
Альбумин, г/дл	2,3 1,9 ÷ 3,2	2,2 1,7 ÷ 2,5	2,5 1,9 ÷ 3,4	3,1 2,0 ÷ 3,9	3,3 2,3 ÷ 6,1	3,3 2,7 ÷ 4,3
Протромбиновый индекс, %	72 43,0 ÷ 83,0	70 66,0 ÷ 85,0	78 59,0 ÷ 89,0	80 75,0 ÷ 89,0	79 79,0 ÷ 89,0	86 79,0 ÷ 91,0
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	11,3 2,4 ÷ 29,1	7,2 2,8 ÷ 13,7	6,4 2,7 ÷ 9,1	8,5 2,3 ÷ 15,2	6,4 2,6 ÷ 9,0	5,8 2,5 ÷ 8,1
АЛТ, ед/л	45,6 37,0 ÷ 94,0	51,2 40,0 ÷ 64,0	52,0 36,0 ÷ 72,0	43,0 31,0 ÷ 112,0	50,0 36,0 ÷ 79,0	48,6 34,0 ÷ 86,0
АСТ, ед/л	82,0 21,0 ÷ 286,0	112,5 65,0 ÷ 230,0	118,0 34,0 ÷ 276,0	62,0 21,0 ÷ 144,0	87,0 20,0 ÷ 145,0	89,0 24,0 ÷ 102,0
СОЭ, мм/час	20,4 16,0 ÷ 35,0	17,0 13,0 ÷ 41,0	21,2 15,0 ÷ 42,0	20,0 7,0 ÷ 29,0	11,0 5,0 ÷ 16	16,0 13,0 ÷ 40,0
СРБ, мг/л	32,5 16,0 ÷ 44,1	21,9 12,5 ÷ 32,0	21,7 13,0 ÷ 39,0	20,3 12,1 ÷ 39,9	16,9 9,0 ÷ 31,0	12,3 8,0 ÷ 22,0

Пациенты всех трех подгрупп отчетливо демонстрировали в начале исследования признаки печеночной недостаточности (наличие асцита, желтухи, энцефалопатии, низкий уровень альбумина и протромбинового индекса), повышенной некрвоспалительной активности в печени (повышение значения АСТ и АЛТ) и системного воспаления (повышение значения СОЭ от 17 до 21,2 мм/час и СРБ от 21,7 до 32,5 мг/л). В конце курса лечения симптомы энцефалопатии разрешились у всех пациентов. Асцит разрешился у 50% в группе «ЛИ», у 33,3% в группе «ЛН» и у 16,6% в группе «НТ». Желтуха исчезла у 16,6% (1 чел.) в группе «ЛИ», у 33,3% (2 чел.) в группе «ЛН» и у 16,6% (1 чел.) в группе «НТ». Отмечено также повышение уровня альбумина к концу лечения у пациентов всех групп до 3,1–3,3 г/л, а также протромбинового индекса до 79–86%. Число лейкоцитов снизилось значительно у пациентов группы «ЛИ» и практически не изменилось в остальных группах.

Показатели АЛТ и АСТ, отражающие в известной степени некрвоспалительную активность печени, хотя и снизились в конце курса лечения, тем не менее оставались выше уровня нормальных значений, что указывает на наличие умеренного активного цирроза печени у всех обследованных.

Такие показатели как СОЭ и СРБ относятся к индикаторам системного воспаления (подробнее в Главе 1). Исходные показатели СОЭ оказались умеренно повышенными у пациентов всех групп (17,0–21,1 мм/час) и уменьшались ($p < 0,05$) в конце лечения (10,0–20,0 мм/час), не опустившись до нормальных значений.

СРБ, рассматриваемый как один из основных индикаторов воспалительного ответа, был повышен у пациентов всех подгрупп (21,7–32,5 мг/л).

Переходя к анализу результатов определения пирогенных цитокинов, следует прежде всего отметить, что значения IL-1 у больных циррозом печени, входящих в 3 разные подгруппы, существенно превышали диапазон нормальных значений этого цитокина (Рисунок 12): более чем в 12 раз у пациентов с инфекционной лихорадкой, более чем 3 раза у пациентов с неинфекционной лихорадкой и почти в 9 раз у пациентов с циррозом печени без лихорадочной

реакции. К концу периода лечения значения IL-1 снизились статистически значимо ($p < 0,05$) у пациентов всех трех групп, однако по-прежнему отчетливо превышали верхний предел нормальных значений [47]. Аналогичные изменения, с некоторыми вариациями, демонстрируют TNF α (Рисунок 13) и IL-6 (Рисунок 14).

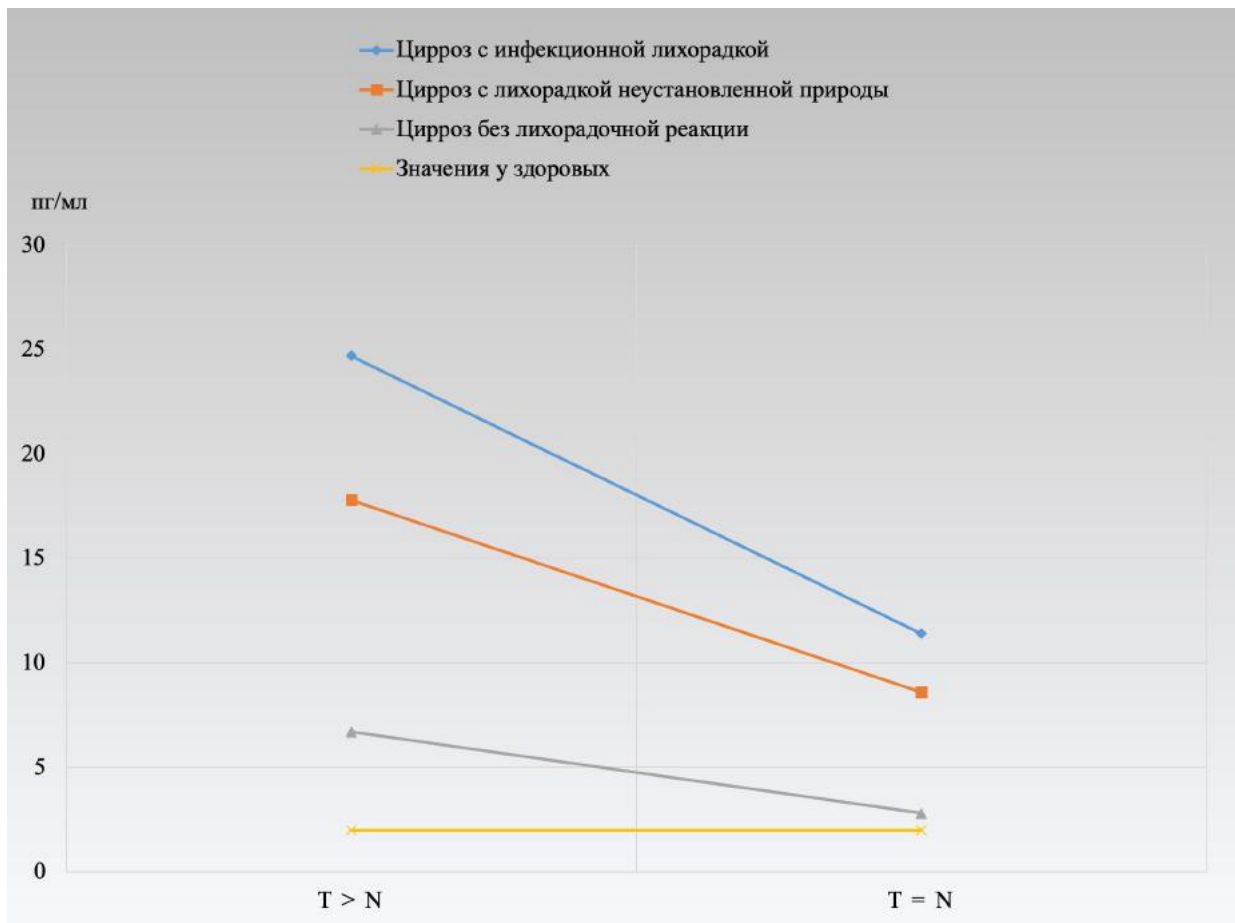


Рисунок 12 – Изменения концентрации IL-1 в лихорадочный период и после нормализации температуры тела у больных циррозом печени с инфекционной лихорадкой, с лихорадкой неустановленной природы и у пациентов без лихорадочной реакции. Желтой линией обозначена область значений IL-1 у здоровых добровольцев

Какие общие черты можно выделить в характере изменений концентраций всех трех пирогенных цитокинов? Во-первых, уровни IL-1, TNF α и IL-6 оказались значительно выше у пациентов с инфекционной лихорадкой как перед началом лечения, так и по окончании лечения. Во-вторых, изменения концентраций всех трех цитокинов в группе больных с лихорадкой неизвестной природой изменялись параллельно динамике цитокинов в группе больных с инфекционной лихорадкой,

однако на более низком уровне значений. В-третьих, концентрации IL-1 и TNF α у пациентов с циррозом печени без лихорадки повторяли на более низком уровне движение значений этих показателей у пациентов с инфекционной лихорадкой. Значения IL-6 (Рисунок 14) в группе пациентов без лихорадки не претерпевали изменений.

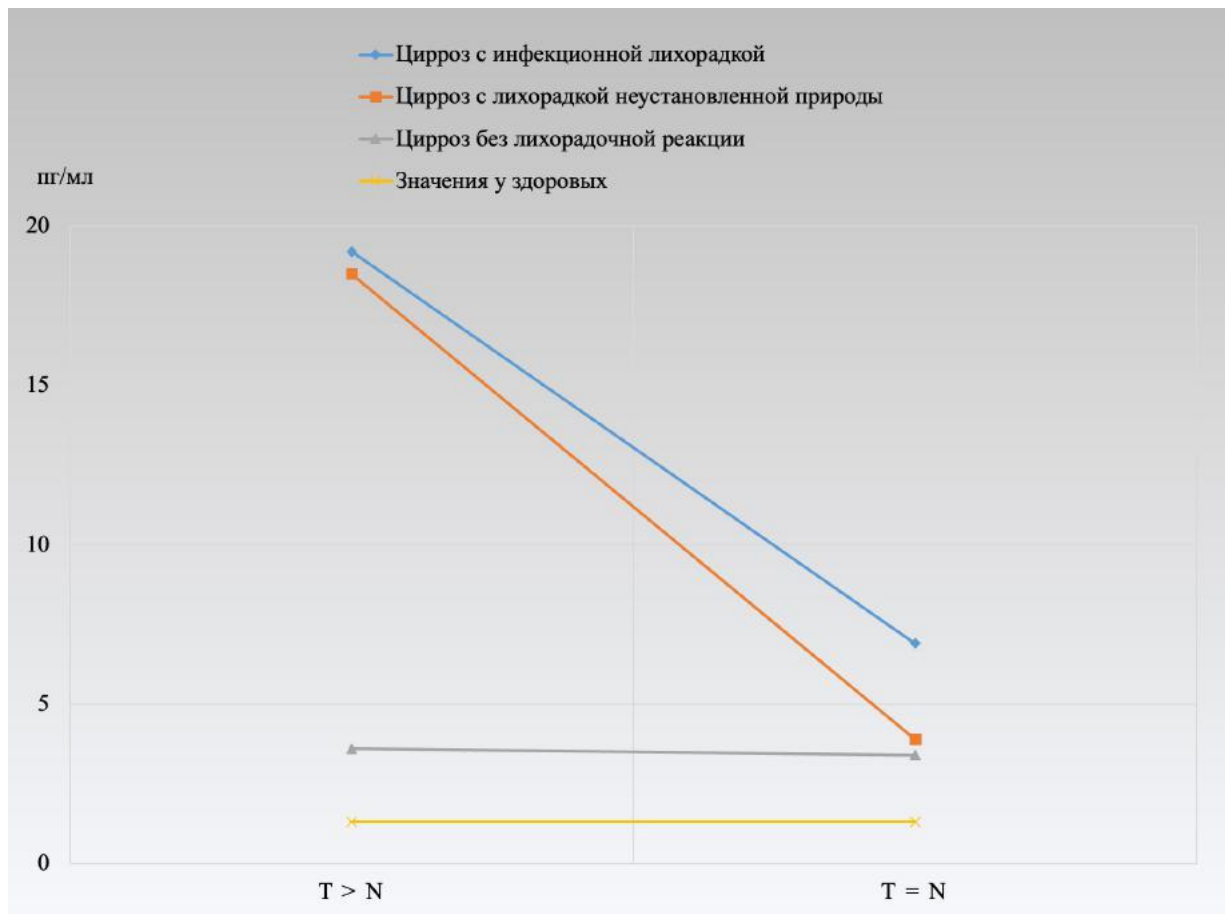


Рисунок 13 – Изменения концентрации TNF α в лихорадочный период и после нормализации температуры тела у больных циррозом печени с инфекционной лихорадкой, с лихорадкой неустановленной природы и у пациентов без лихорадочной реакции

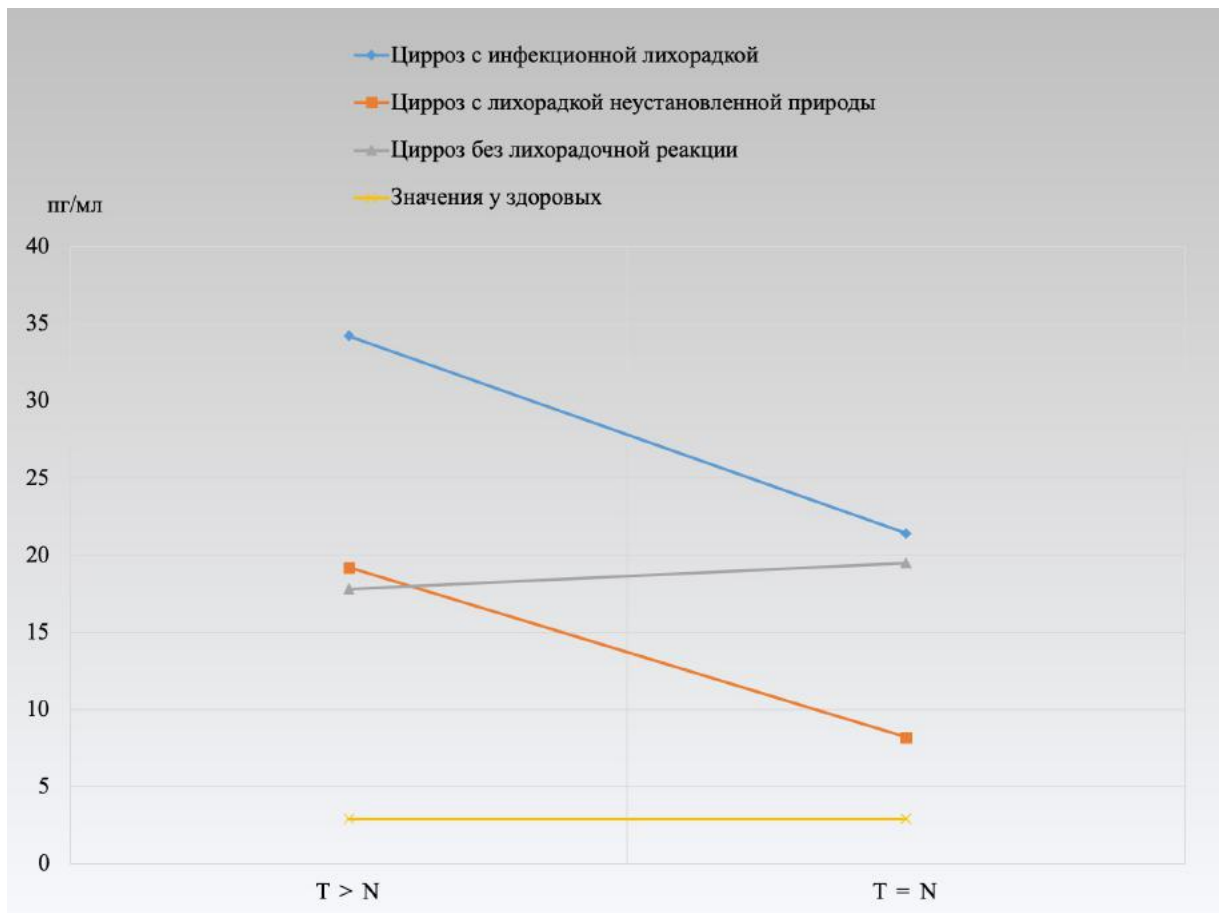


Рисунок 14 – Изменения концентрации IL-6 в лихорадочный период и после нормализации температуры тела у больных циррозом печени с инфекционной лихорадкой, с лихорадкой неустановленной природы и у пациентов без лихорадочной реакции

В итоге можно полагать, что отчетливо более высокие значения пирогенных цитокинов у больных с циррозом печени и инфекционной лихорадкой указывают на участие экзогенных бактериальных пирогенов в формировании лихорадочной реакции. Высокие значения пирогенных цитокинов на начальном и заключительном этапах лечебного процесса подчеркивают существенный вклад некро-воспалительной реакции при прогрессирующем циррозе печени в процессы индукции пирогенных цитокинов. Аналогичное предположение можно высказать и в отношении течения цирроза печени у пациентов с циррозом печени и лихорадкой неустановленной этиологии.

Возникает вопрос, почему концентрация пирогенных цитокинов у больных с циррозом печени и лихорадкой неустановленной природы оказалась ниже, чем у пациентов с циррозом печени без лихорадки. С патофизиологических позиций

можно высказать предположение, что терморегуляторный аппарат гипоталамуса, включая эндотелиоциты капилляров и глиальные клетки, продуцирующие, собственно, PGE_2 и cAMP (Рисунок 9), более чувствительны у этой группы пациентов даже к небольшому повышению концентраций пирогенных цитокинов, по сравнению с другими группами больных. С клинических позиций такое объяснение может базироваться на преобладании среди пациентов с циррозом печени и лихорадкой неустановленной причины лиц с резистентным асцитом (Таблица 18; Таблица 19). Резистентный асцит, как будет показано далее, служит фактором риска кишечной транслокации бактериальных токсинов и поступления их в портальный кровоток с последующей сенсibilизацией терморегуляторных структур гипоталамуса и развитием токсической пирогенной реакции, резистентной к антибиотикам.

3.6. Клинический пример №1

Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует пример развития нозокомиального спонтанного бактериального перитонита, который манифестировал лихорадкой.

Пациент М., 60 лет, был госпитализирован в клинику с жалобами на инверсию сна (сонливость днем и бессонницу ночью), увеличение живота в объеме, отеки голеней и стоп. Восемь лет назад был диагностирован вирусный гепатит С (HCV RNA+, генотип 1b) с неизвестной давностью инфицирования и повышением активности сывороточных трансаминаз. Противовирусное лечение не проводилось. Приблизительно за год до госпитализации пациент обращался в лечебное учреждение по месту жительства в связи с декомпенсацией основного заболевания, выраженной кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода. Там же был впервые установлен диагноз цирроза печени вирусной этиологии в исходе вирусного гепатита С, класс С по Child-Pugh (11 баллов). Портальная гипертензия. Варикозное расширение вен пищевода 2 ст. Асцит (2 ст. по: International ascites club). Печеночная недостаточность. Гипоальбуминемия. Кровотечение из ВРВП, эндоскопическое лигирование ВРВП.

На момент поступления в наш стационар состояние пациента оценивалось как средней тяжести. Во время проведения осмотра пациент был полностью ориентирован в пространстве, времени и собственной личности. На вопросы отвечает с задержкой. Во время проведения физикального обследования был выявлен мелкоразмахистый тремор рук. Температура тела на момент осмотра была в пределах нормальных значений. Кожные покровы бледные. На коже груди и спины единичные телеангиоэктазии («сосудистые звездочки»). Со стороны органов дыхания изменения выявлено не было. ЧДД 18 в минуту. ЧСС 80 уд/мин, АД 90/60 мм.рт.ст. Во время выполнения топографической перкуссии сердца левая граница относительной тупости располагалась по срединно-ключичной линии. При проведении аускультации 1 тон в проекции митрального клапана был ослаблен. Глубока пальпация органов брюшной полости была затруднена. Живот увеличен в объеме за счет напряженного асцита. Пропальпировать печень и селезенку не представлялось возможным. По результатам предварительного обследования был сформулирован клинический диагноз: Цирроз печени вирусной этиологии (в исходе вирусного гепатита С) класс С по Child-Pugh (11 баллов). Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 2 ст., асцит (3 ст. по: International ascites club). Печеночная недостаточность. Печеночная энцефалопатия 1 ст.

В анализе крови обращали на себя внимание: анемия ($3,2 \cdot 10^{12}/л$), лейкоцитопения ($3,5 \cdot 10^9/л$), СОЭ (70 мм/час), тромбоцитопения ($90 \cdot 10^9/л$), а также снижение альбумина (1,8 г/дл) и низкий протромбиновый индекс (62%).

Во время проведения ультразвукового исследования органов брюшной полости обнаружены асцит, гепатомегалия и спленомегалия, расширенные воротная (18 мм) и селезеночная (11 мм) вены. Эзофагогастродуоденоскопия подтвердила наличие ВРВП 2 ст.

Ввиду наличия напряженного асцита больному на второй день пребывания в клинике проведен парацентез с удалением 11 л асцитической жидкости и с восполнением 20% раствором альбумина 400 мл из расчета 8 г альбумина на 1 л эвакуированного асцита.

На следующий день вечером температура пациента повысилась до 38°C, пульс участился до 110 уд/мин, появились разлитые боли в животе, стали нарастать признаки печеночной энцефалопатии (Рисунок 15). Был диагностирован синдром системного воспалительного ответа (SIRS) как проявление спонтанного бактериального перитонита. Выполнен лечебно-диагностический лапароцентез: количество нейтрофилов в асцитической жидкости составляло 350/мм³, при посеве асцитической жидкости был выявлен рост *E. coli*. После получения данных лабораторных исследований диагноз был сформулирован следующим образом:

Основное заболевание: Цирроз печени вирусной этиологии (в исходе вирусного гепатита С) класс С по Child-Pugh (11 баллов). Портальная гипертензия: асцит, ВРВП 2 ст. Печеночная недостаточность. Печеночная энцефалопатия.

Осложнения: Синдром системного воспалительного ответа, нозокомиальный спонтанный бактериальный перитонит.

Пациенту проводилась лекарственная терапия с применением цефтриаксона 2г. в сутки внутривенно, вводился альбумин, гепа-мерц, диуретики. На фоне антибиотикотерапии перемежающаяся лихорадка и разлитые боли в животе были купированы, введение альбумина и диуретиков поддерживало положительный диурез, на фоне инфузии гепа-мерц значительно смягчились признаки энцефалопатии, исчезла инверсия сна, уровень альбумина повысился до 3,2 г/дл, протромбиновый индекс увеличился до 78%. Снизилась уровни провоспалительных цитокинов (Рисунок 16).

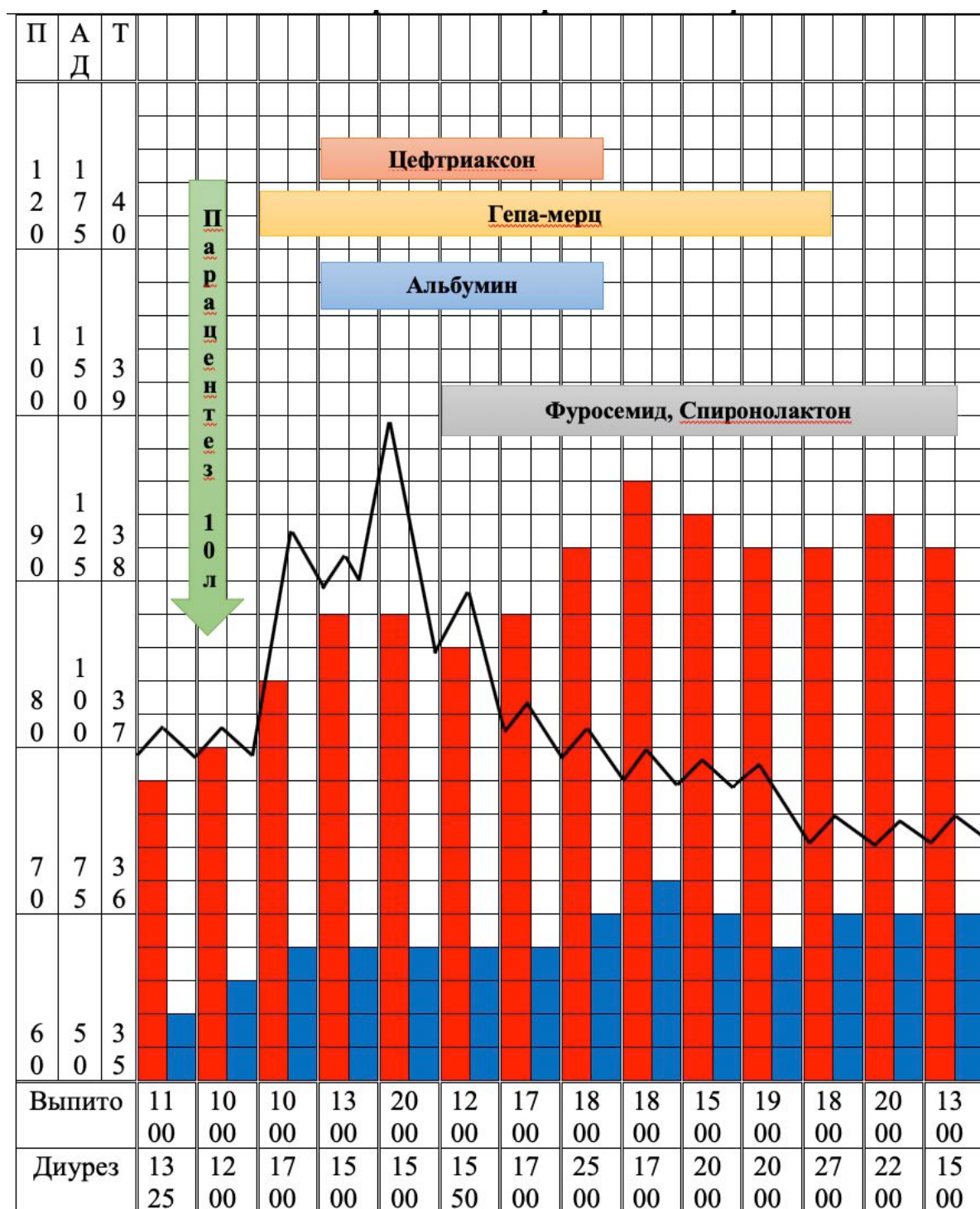


Рисунок 15 – Динамика клинических симптомов у пациента М с циррозом печени и спонтанным бактериальным перитонитом на фоне лечения

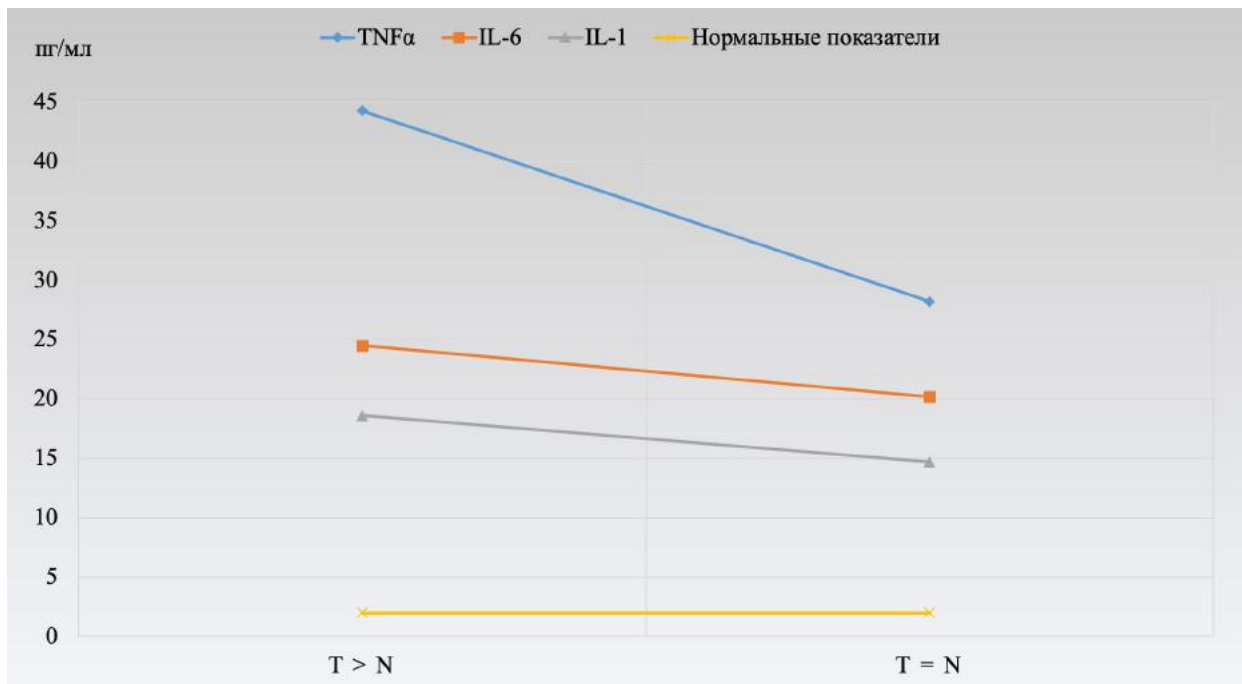


Рисунок 16 – Концентрация IL-1, IL-6 и TNFα у больного М в лихорадочный период и после нормализации температуры тела

3.7. Клинический пример №2

В следующем клиническом примере мы бы хотели обсудить еще одно наблюдение. В клинику была госпитализирована пациентка 51 года. При поступлении пациентка предъявляла жалобы на чувство тошноты, чувство распирающей боли в области правого подреберья, увеличение живота в объеме за счет свободной жидкости, отеки голеней и стоп, изменение режима сна и бодрствования (сонливость днем, бессонница ночью), эпизоды вечерней гипертермии вплоть до $38,2^{\circ}\text{C}$, сопровождающиеся ощущением озноба и профузным потоотделением.

Пациентка на протяжении 13 лет регулярно употребляла алкоголь в гепатотоксичных дозах, однако чувствовала себя удовлетворительно и за медицинской помощью не обращалась. Заболевание клинически манифестировало увеличением живота в объеме, отеками ног, тревогой и бессонницей. Пациентка проходила обследование и лечение по месту жительства. Там же был впервые сформулирован клинический диагноз: Цирроз печени алкогольной этиологии, портальная гипертензия, спленомегалия, ВРВП 2 ст., асцит. В лабораторных

анализах были представлены данные о наличии нормохромной анемии, гипоальбуминемии, гипокоагуляции, повышенном уровне креатинина. Пациентке были назначены ципрофлоксацин и диуретики. Несмотря на лечение сохранялись энцефалопатия, нарастал отечно-асцитический синдром, присоединилась лихорадка до 38,7⁰С.

На момент поступления в клинику состояние пациентки оценивалось как тяжелое. Пациентка ориентирована в пространстве, времени и собственной личности, на вопросы отвечает правильно, с задержкой. Температура тела 38,6⁰С. Кожа бледная, на груди видны единичные «сосудистые звездочки», на ладонях рук – «пальмарная эритема». Выраженные отеки голеней и стоп. Дыхание везикулярное с частотой 24 в минуту. При аускультации сердца выслушивается ослабление I тона в точке проекции митрального клапана, ЧСС – 96 уд/мин, АД – 100/60 мм.рт.ст. При обследовании брюшной полости живот увеличен в объеме за счет ненапряженного асцита, безболезненный при поверхностной пальпации. В верхнем квадранте левой ягодичной области определяется постинъекционный инфильтрат размером 4*5 см с признаками воспаления (кожа над инфильтратом гиперемирована, более теплая по сравнению с окружающей кожей, отмечается болезненность при пальпации).

По результатам проведенного в клинике обследования был сформулирован предварительный диагноз:

Основное заболевание: Цирроз печени алкогольной этиологии, класс С по Child-Pugh. Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 2 ст., асцит 3 ст., спленомегалия. Печеночная недостаточность. Печеночная энцефалопатия 2 ст.

Осложнения основного заболевания: Синдром системного воспалительного ответа, постинъекционный абсцесс левой ягодичной области.

Пациентке был назначен цефтриаксон в комбинации с оксациллином с учетом неэффективности предшествующего лечения ципрофлоксацином. По результатам исследования клинического и биохимического анализов крови была выявлена нормохромная анемия (эритроциты $2,0 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобин 65 г/л,

цветовой показатель 0,93), гипоальбуминемию (1,7 г/дл), гипонатриемию (130 ммоль/л), сниженный уровень холинэстеразы (1760 ед/л), снижение ПИ (80%), повышение активности АСТ (65 ед/л).

По результатам ультразвукового исследования обнаружено увеличение размеров печени с выраженными диффузными изменениями, значительное увеличение селезенки, расширение воротной и селезеночной вен, спленоренальные анастомозы. При проведении эзофагогастродуоденоскопии выявлено варикозное расширение вен пищевода.

Пациентке было выполнено дренирование и санация абсцесса в зоне бедра под прикрытием антибактериальной терапии. Однако, несмотря на манипуляцию и прием антибиотиков, у пациентки сохранялась фебрильная лихорадка.

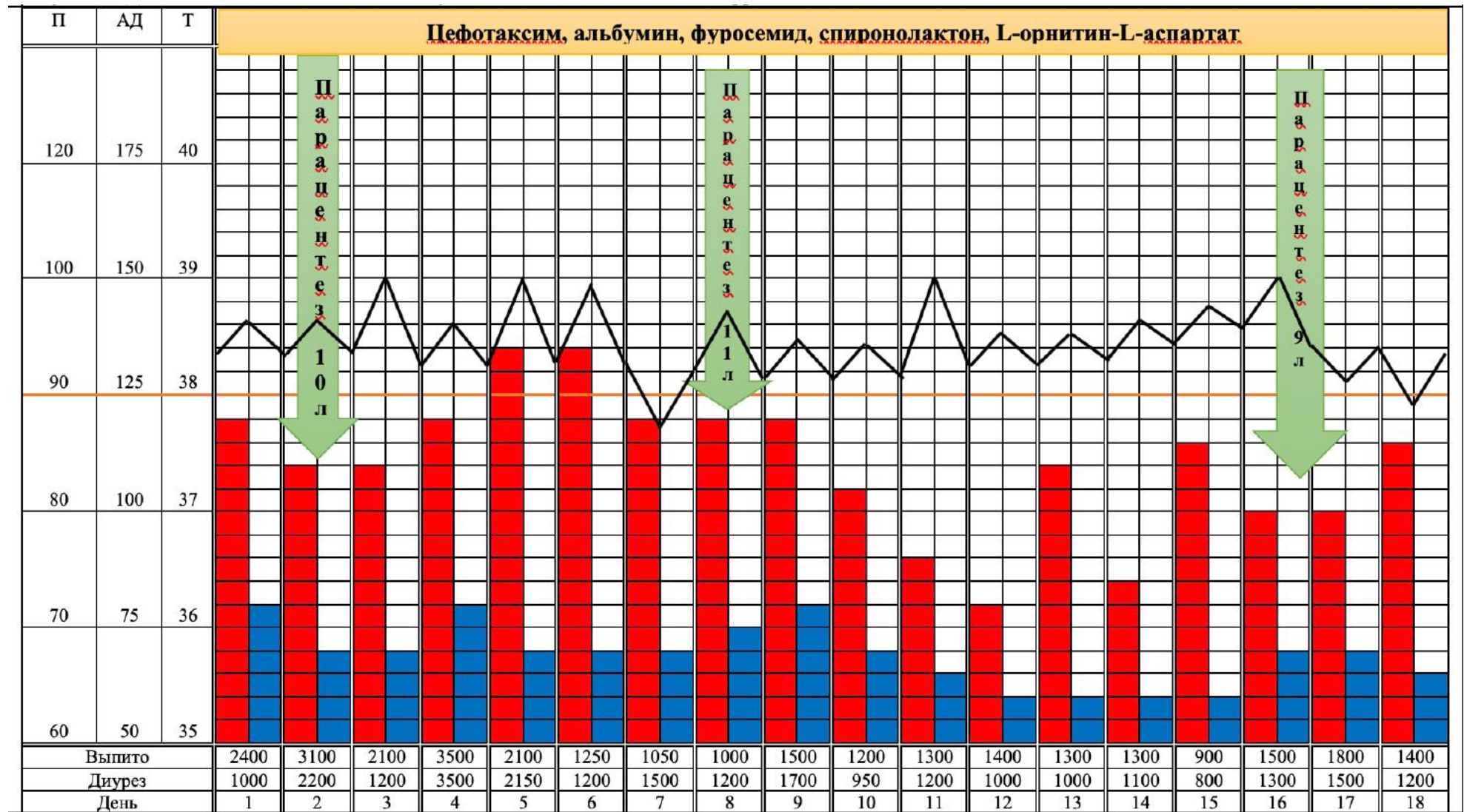
Для исключения других очагов инфекции и сепсиса у пациентки повторно проводились посевы крови и мочи, при которых рост микрофлоры не был выявлен. Повторно определялась концентрация прокальцитонина в крови, которая не превышала нормальные значения. Выполнялась КТ органов грудной клетки и органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, при котором не было получено данных о наличии очаговых, инфильтративных изменений в легких и объемных образованиях в брюшной полости. Для исключения эндокардита пациентке была выполнена внутрипищеводная эхокардиография по итогам которой клапанных вегетаций выявлено не было.

Таким образом, клинический диагноз по результатам обследования сформулирован следующим образом: *Цирроз печени алкогольной этиологии, класс С по Child-Pugh (12 баллов). Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода 2 ст., спленомегалия, резистентный асцит, гипокоагуляция. Печеночная энцефалопатия 1 ст. Нормохромная анемия хронических заболеваний.*

Пациентке продолжалась антибактериальная терапия, вводился альбумин, диуретические препараты, L-орнитин-L-аспартат (Рисунок 17). На фоне лечения состояние пациентки постепенно улучшалось. Температура нормализовалась в течении 7 дней после отмены антибиотиков сразу после купирования отечно-асцитического синдрома, ликвидации токсического воздействия на центральную

нервную систему, улучшения клинических (эритроциты – $3,3 \cdot 10^{12}/\text{л}$, Нб – 110 г/л, лейкоциты – $8 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ – 12 мм/час) и биохимических показателей (натрий – 138 ммоль/л, альбумин – 4,1 г/дл, креатинин – 1,8 мг/дл, АЛТ – 12 ед/л, АСТ – 26 ед/л, ПИ – 85 %).

В результате эффективного лечения и правильного подбора терапевтических схем пациентка была выписана из клиники в удовлетворительном состоянии. Лихорадочная реакция на первом этапе была обусловлена сепсисом (синдром системного воспалительного ответа в сочетании с абсцессом мягких тканей), тогда как после санации абсцесса лихорадка оказалась производной тяжелого течения основного заболевания (вследствие выраженной некро-воспалительной реакции в печени), после компенсации которого произошло полное купирование лихорадочной реакции.



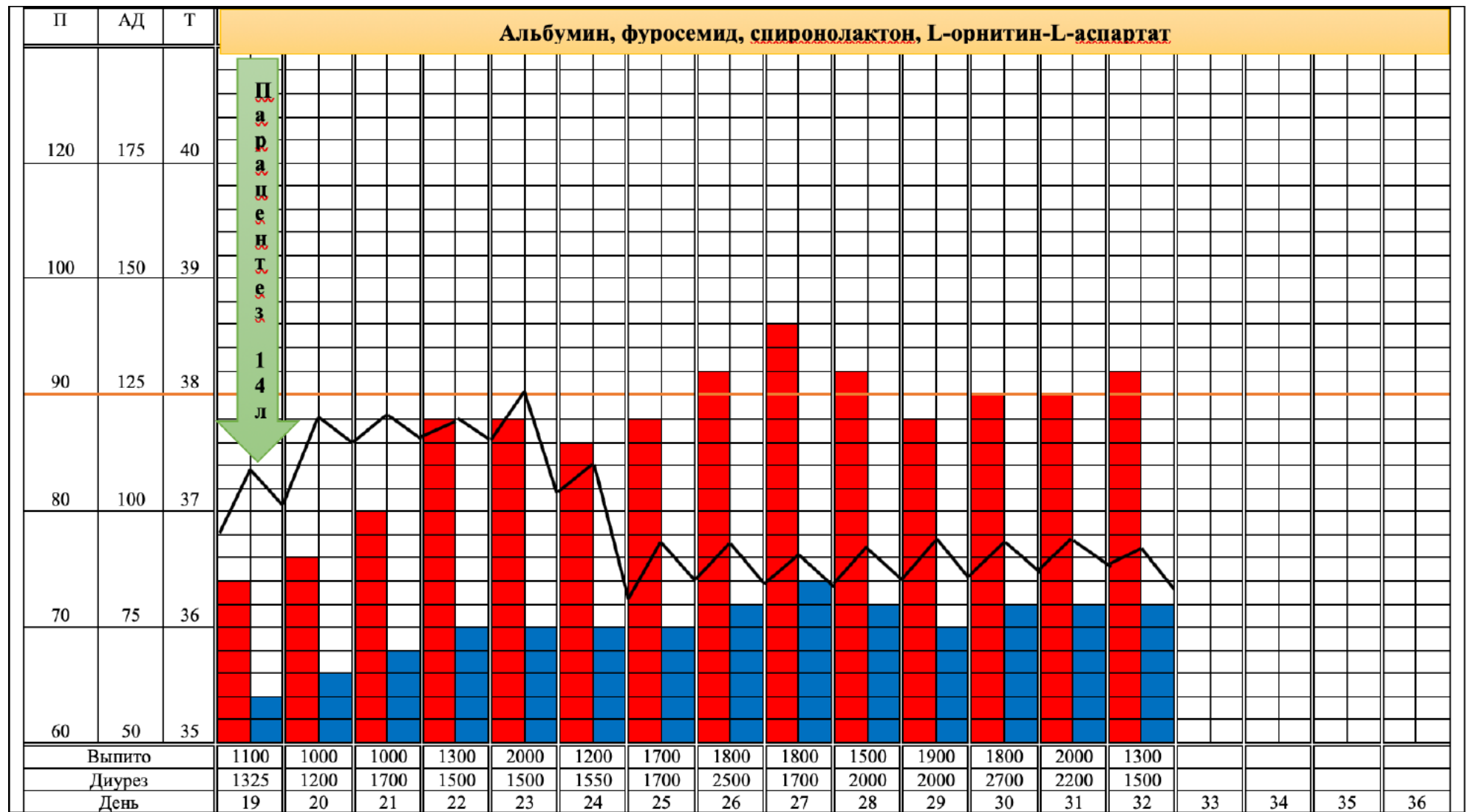


Рисунок 17 – Динамика клинических симптомов у пациентки А с алкогольным циррозом печени

3.8. Анализ изложенного в главе материала

У большинства (69,2%) пациентов с циррозом печени и лихорадкой наиболее частой причиной гипертермии служит та или иная инфекция. Риск появления лихорадки возрастает в 2 раза, в 2,2 раза, в 2,4 раза и в 3,2 раза соответственно у больных с циррозом печени класса С, при алкогольной этиологии цирроза, при наличии печеночной энцефалопатии, при резистентном асците. В качестве независимых факторов риска развития лихорадочного состояния выступают гипербилирубинемия (желтуха), снижение уровня альбумина в крови (и асцитической жидкости) и активности холинэстеразы.

Расчет риска развития лихорадки неустановленной природы, встречающейся у 30,2% больных с циррозом печени и лихорадкой, доказывает, что наличие резистентного асцита повышает риск появления лихорадки неустановленной природы в 10,7 раз по сравнению с контролируемым диуретической терапией асцитом на фоне лихорадки у пациентов с циррозом печени ($OR=10,714$; $p=0,011$, точный критерий Фишера). Также среди независимых факторов развития лихорадки неустановленной природы у пациентов с циррозом печени выделяют низкое содержание альбумина в крови ($p=0,035$) и высокий уровень общего билирубина ($p=0,022$).

Нормализация температуры тела, как индикатор успешного лечения инфекции, служила отправной точкой для последующего улучшения функций печени у больных циррозом печени и инфекционной лихорадкой. Вместе с тем лихорадка с неустановленными причинами в большей степени успешно купировалась после улучшения клинической картины и функциональных показателей печени.

Более высокие значения пирогенных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α) у больных с циррозом печени и инфекционной лихорадкой позволяют предполагать участие экзогенных бактериальных пирогенов в формировании лихорадочной реакции. Сохранение высоких значений пирогенных цитокинов на начальном и заключительном этапах лечебного процесса подчеркивает существующий вклад

некро-воспалительной реакции при прогрессирующем циррозе печени в процессы индукции пирогенных цитокинов. Аналогичное предположение можно высказать и в отношении пациентов с циррозом печени и лихорадкой неустановленной причины. Вместе с тем мы не можем на данном этапе исследований полностью исключить инфекционную природу лихорадки у последней категории пациентов, поскольку асцит и, в особенности резистентный асцит, создают предпосылки для транслокации бактерий/токсинов через кишечный барьер в портальный кровоток и развития лихорадки, которая может исчезать при снижении портальной гипертензии и санации асцита. Например, на фоне приема неселективных блокаторов β -адренорецепторов [46, 11, 12, 13, 3].

Бактериальная транслокация остается пока наименее изученной возможной причиной лихорадки у пациентов с циррозом печени. У 15,4% пациентов с лихорадкой неустановленной причины, которые наблюдались в данной работе, в процессе исследования были последовательно исключены наиболее частые неинфекционные причины лихорадки, в частности, острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, лекарственная гиперчувствительность, трансфузионные реакции, глубокие тканевые гематомы у лиц с тромбофилическим статусом, субарахноидальные кровоизлияния, тиреотоксикоз, феохромоцитома. На последующих этапах работы основное внимание было сосредоточено на двух возможных причинах лихорадки у больных циррозом печени – на синдроме кишечной транслокации и возможном сочетанном с циррозом панкреатите.

ГЛАВА 4. СИНДРОМ ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА И ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ БАКТЕРИАЛЬНАЯ ТРАНСЛОКАЦИЯ КАК ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

4.1. Основные патогенетические механизмы снижения антибактериальной резистентности кишечного барьера

В последнее время все больший интерес среди гепатологов приобретает изучение патогенеза целого комплекса инфекционных осложнений, развивающегося у пациентов с циррозом печени. Основными безусловно являются синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) в сочетании с увеличением количества патогенных бактерий в тонкой кишке и нарушением проницаемости кишечной стенки [3, 5, 6, 7, 11, 12]. Данные механизмы приводят к формированию патологической бактериальной транслокации, состояния, при котором возникает патологическая транслокация липополисахаридов грамотрицательных патогенных бактерий из кишечника в мезентериальные лимфатические узлы, в асцитическую жидкость и в системную циркуляцию

СИБР возникает вследствие пролиферации в тонкой кишке бактерий, которые в физиологических условиях обнаруживаются исключительно в толстой кишке. Развернутая клиника синдрома включает парез кишечника, диарею и макроцитарную анемию. Такие проявления избыточного бактериального роста служат прямым следствием появления в тонкой кишке повышенного содержания бактериальной флоры «колониального типа», например, *E.coli* или *Bacteroides*. Сама бактериальная пролиферация обусловлена стазом кишечника вследствие нарушенной перистальтики (функциональный стаз и парез кишечника). Макроцитарная анемия, которая часто наблюдается у пациентов с алкогольным циррозом печени, обусловлена дефицитом кобаламина (не дефицитом фолатов). Бактерии в процессе роста нуждаются в кобаламине и поэтому, потребляя содержащийся в дневном рационе витамин, создают его дефицит. Причину стеатореи при СИБР видят в нарушении образования липидных мицелл вследствие уменьшающегося содержания интрадуоденальной концентрации

конъюгированных желчных кислот и возрастания концентрации неконъюгированных желчных кислот. Некоторые бактерии, например, *Bacteroides*, активно деконъюгируют конъюгированные формы желчных кислот. При избыточном бактериальном росте неконъюгированные желчные кислоты абсорбируются заметно быстрее, чем конъюгированные, и это ведет к значительному снижению тонкокишечной концентрации желчных кислот. Более чем у половины пациентов с СИБР стул при диарее не содержит избыточного содержания жира, что указывает на продукцию колоническими бактериями у этих пациентов одного или более бактериальных энтеротоксинов, которые и вызывают секрецию жидкости в тонкой кишке и диарею.

Избыточная бактериальная пролиферация всегда вторична по отношению к анатомическому или функциональному застою кишечника. Факторами риска функционального стаза и избыточного бактериального роста могут быть сахарный диабет, заболевания печени, панкреатит, предшествующие операции на кишечнике и др. СИБР встречается в несколько раз чаще у пациентов с циррозом печени классов В и С по Child-Pugh или у лиц с эпизодом спонтанного бактериального перитонита [51]. Значительное повышение риска бактериальной пролиферации (до 82% из числа обследованных) наблюдается у пациентов с асцитом и повышением общего билирубина до 2 г/дл и более [135].

При спонтанном бактериальном перитоните у больных с циррозом печени обычно не удается обнаружить экзогенный источник инфекции, и это послужило основанием считать, что инфицированный перитонит служит выражением эндогенной инфекции, обусловленной транслокацией кишечных бактерий в асцитическую жидкость [176]. В эксперименте подтверждена прямая взаимосвязь между нарастанием тяжести течения заболевания и возрастанием количества баллов по шкале Child-Pugh с увеличением частоты развития патологической бактериальной транслокации в мезентериальные лимфатические узлы [115, 54]. Также прямым подтверждением наличия у пациентов с циррозом печени патологической бактериальной транслокации является наличие повышенных

уровней липополисахарид (LPS) связывающего протеина и/или бактериальной ДНК [158, 21].

Помимо кишечных бактерий в асцитической жидкости обнаруживаются также бактерии из других источников. Пиросеквенирование ДНК бактерий, выделенных из асцитической жидкости, показывает наличие не только кишечных, но и не кишечных бактерий, что указывает на возможность доступа в перитонеальную полость инфекции из других источников [143]. В микробиоте пациентов с циррозом печени обнаруживаются бактерии, в норме обнаруживаемые только в ротовой полости [138].

Патологическая бактериальная транслокация зачастую сопутствует циррозу печени. Тем не менее, клиническая оценка бактериальной транслокации невозможна и с этой целью применяются методы измерения липополисахаридов, бактериальной ДНК и липополисахарид связывающего белка в крови и/или асцитической жидкости [1, 2, 3]. Важно отметить, что практически все осложнения цирроза печени (портальная гипертензия, асцит, варикозное расширение вен пищевода, гепаторенальный синдром, печеночная энцефалопатия и спонтанный бактериальный перитонит) сопровождаются обнаружением маркеров патологической бактериальной транслокации [46, 19].

При нормальных условиях в тонкой кишке обнаруживается незначительное количество бактерий, что прямо противоположно избыточному бактериальному росту у пациентов с циррозом печени [1, 2]. Это подтверждается значительным отличием композиции кишечной микробиоты здоровых лиц и пациентов с циррозом, у которых обнаруживается значительное разнообразие спектра кишечных бактерий в сочетании с токсическими продуктами бактериального распада [138]. Ключевой вопрос, на который многие исследователи пытаются дать ответ, внешне очень прост: выступает ли измененный кишечный микробиом единственным следствием заболевания печени или такие изменения микробиома служат основой для дальнейшего нарастания тяжести цирроза печени.

Вирулентность бактериальных штаммов, инициирующих инфекцию и поддерживающих ее течение, может существенно различаться. Штаммы E.Coli,

вызывающие спонтанный бактериальный перитонит, обладают большей подвижностью, чем штаммы E.Coli, вызывающие инфекцию мочевыводящих путей или билиарного тракта. Далее, спонтанный бактериальный перитонит, вызываемый инкапсулированной кишечной палочкой, протекает более тяжело и в случае наличия в составе микроба K1 антигена – с высокой летальностью [175].

У больных циррозом печени существенно снижается барьерная функция тонкой кишки. Относительно недавно была расшифрована функция фарнезоидного X рецептора (FXR) – ядерного рецептора желчных кислот касательно его участия в поддержании кишечного барьера. Как показали исследования на животных, бактериальная транслокация увеличивается у мышей с лигированным желчным протоком и «выключенным» (knock-out) геном FXR. С другой стороны, синтетические агонисты FXR прекращали бактериальную транслокацию и уменьшали портальную гипертензию [93, 171]. Кроме того, полиморфизм гена FXR, который приводит к редуцированной трансляции FXR-таргетных генов, сопряжен с развитием у животных спонтанного бактериального перитонита [119]. Эти экспериментальные данные пока не внедрены в клиническую практику и чрезвычайно интересно, насколько синтетические агонисты FXR могут препятствовать бактериальной транслокации в клинических условиях.

При спонтанном бактериальном перитоните обнаруживается частая ассоциация с полиморфизмами рецепторов распознавания бактериальных и вирусных паттернов – стандартных молекулярных комплексов поверхности патогенов. Например, в нуклеотид-связывающем домене олигомеризации, содержащем ген 2 (NOD2) [45]. Такие же полиморфизмы NOD2 служат факторами предрасположенности к болезни Крона [157], которая также характеризуется нарушением кишечного барьера. Ясности в отношении того, каким образом эти генные полиморфизмы ведут к развитию патологической бактериальной транслокации пока не получено. Тем не менее, эта общая ассоциация для разных заболеваний проливает свет на наличие общего механизма и подчеркивает вовлеченность иннатной иммунной системы в механизм бактериальной транслокации. Отмеченный нами в предшествующей главе факт снижения числа

моноцитов, клеток иннатной иммунной системы, у больных с асцитом, косвенно подтверждает эту точку зрения.

4.2. Синдром избыточный бактериальный рост у пациентов с циррозом печени

Синдром избыточный бактериальный рост в нашем эксперименте обнаруживается у 65% пациентов с циррозом печени, у которых на протяжении всего периода госпитализации не были зарегистрированы эпизоды лихорадки. В группе больных с лихорадкой неустановленной причины избыточный бактериальный рост был выявлен у всех обследованных (Рисунок 18).

Данные, представленные в таблице 25, указывают на преобладание пациентов с алкогольной этиологией цирроза в обеих группах, соответственно в 71,8% и 57,1% случаев. СИБР чаще встречался у пациентов с асцитом (85%) по сравнению с пациентами без асцита (62%). В группе резистентного асцита дыхательный водородный тест был положительным у 100% пациентов (Рисунок 19).

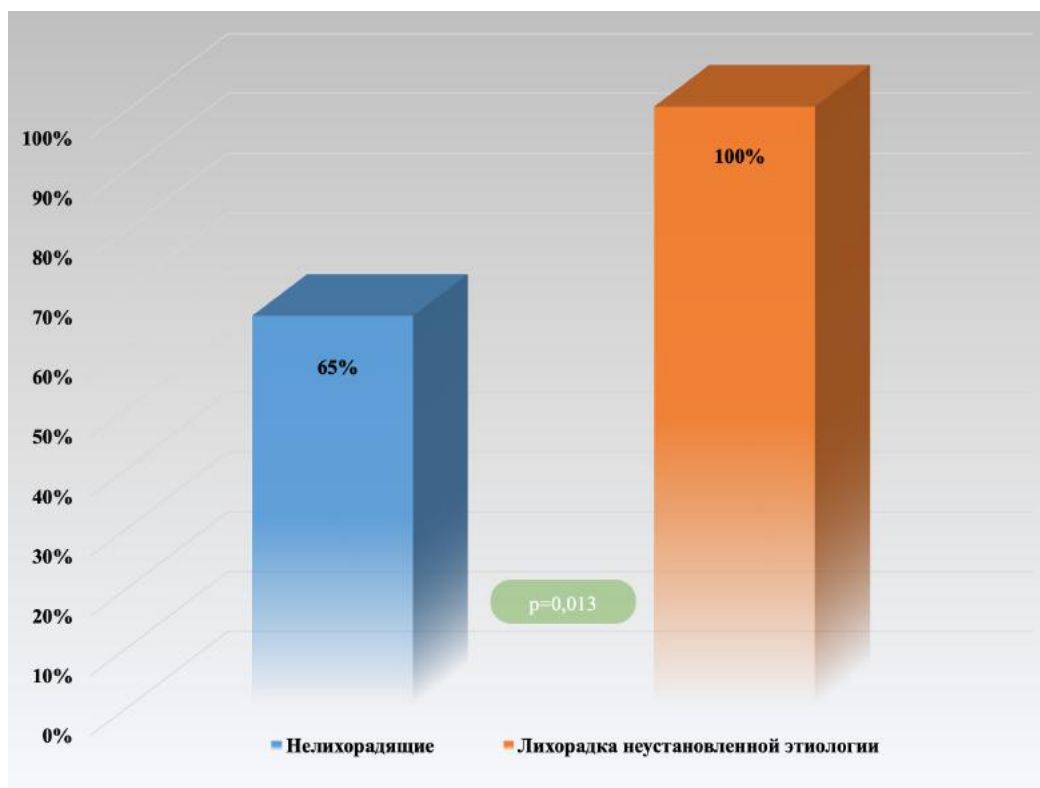


Рисунок 18 – Доля пациентов с синдромом избыточного бактериального роста в группе нелихорадящих (НЛ) и в группе с лихорадкой неустановленной этиологии (ЛН)

Данные, представленные в таблице 25, указывают на преобладание пациентов с алкогольной этиологией цирроза в обеих группах, соответственно в 71,8% и 57,1% случаев. СИБР чаще встречался у пациентов с асцитом (85%) по сравнению с пациентами без асцита (62%). В группе резистентного асцита дыхательный водородный тест был положительным у 100% пациентов (Рисунок 19).

Далее был проведен анализ отношения основных клинических показателей в двух группах: у пациентов с СИБР и без СИБР (Таблица 25).

В группе пациентов с циррозом без синдрома избыточного бактериального роста асцит встречался значительно реже ($p=0,035$, критерий Фишера).

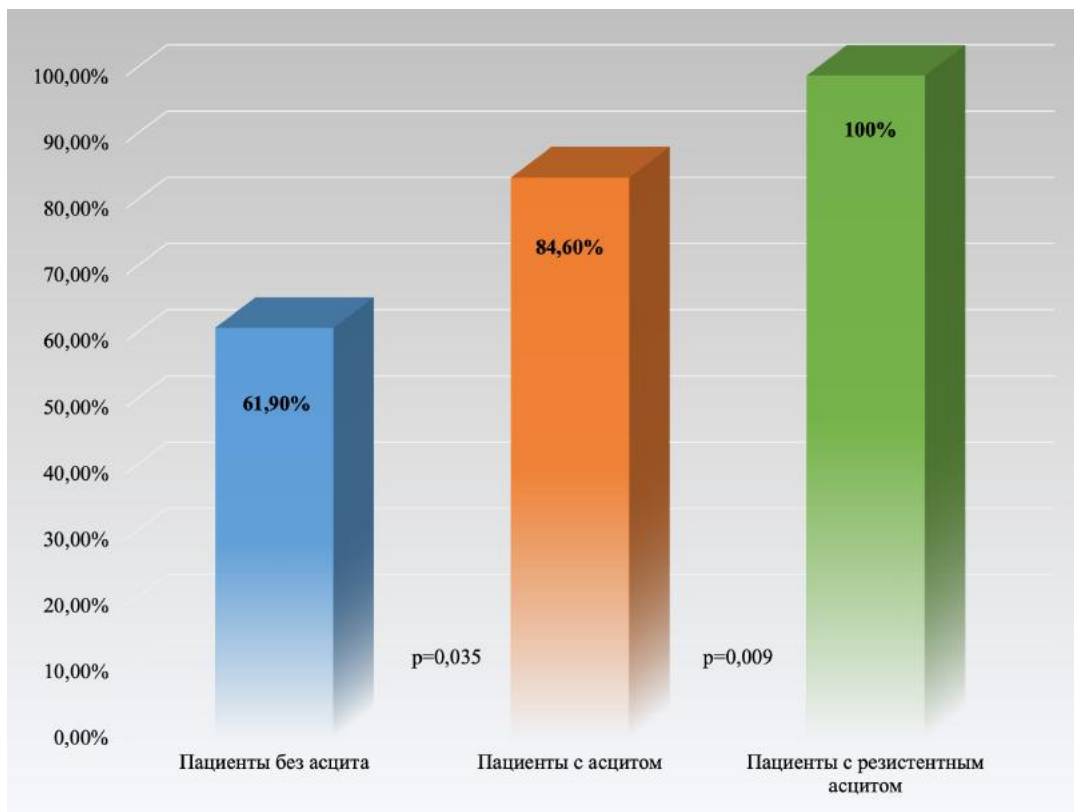


Рисунок 19 – Частота положительного водородного теста у больных циррозом печени В, С классов по Child-Pugh: 1) пациенты без асцита; 2) пациенты с асцитом; 3) пациенты с резистентным асцитом

Более 48% пациентов, у которых был диагностирован синдром избыточного бактериального роста, были госпитализированы с симптомами печеночной энцефалопатии. Вместе с тем, ни у одного из госпитализированных пациентов с

циррозом печени и отрицательным результатом водородного дыхательного теста не было клинических симптомов энцефалопатии ($p=0,004$). Этот факт укладывается в хорошо известное представление о возможности негативного влияния инфекции на состояние сознания. Многократно показано на примере пневмонии появление у пациентов симптомов дезориентации и дальнейшего углубления симптоматики вплоть до состояния сопора, и, наоборот, немотивированное на первый взгляд нарушение сознания может служить клиническим эквивалентом нераспознанной инфекции.

Таблица 25 – Сравнительная характеристика этиологических факторов и клинических проявлений цирроза печени у пациентов с наличием СИБР и без СИБР

Признак	Подгруппа		Значимость различий
	СИБР (+), n=39	СИБР (-), n=21	
Средний возраст, годы Min÷Max	52,7±11,7 28÷67	49,8±13,0 28÷68	0,465 (дисперсионный анализ)
Пол Мужчины Женщины	26/39 (66,6%) 13/39 (33,4%)	12/21 (57,1%) 9/21 (42,9%)	0,986 (Критерий X^2)
Этиология Алкогольный Неалкогольный	28/39 (71,8%) 11/39 (28,2%)	12/21 (57,1%) 9/21 (42,9%)	0,296 (X^2) 0,131 (X^2)
Асцит	33/39 (84,6%)	13/21 (61,9%)	0,035 (критерий Фишера)
Печеночная энцефалопатия	19/39 (48,7%)	0/21	0,004 (X^2)
ВРВП Нет 1 ст. 2–3 ст.	0 4/39 (10,3%) 35/39 (89,7%)	3/21 (14,3%) 10/21 (47,6%) 11/21 (52,4%)	0,030 (критерий Фишера) 0,009 (X^2) 0,009 (X^2)
Среднее АД (мм.рт.ст.)	84±7	94±5	<0,001 (дисперсионный анализ)
ЧСС	85±11	70±7	0,01 (критерий Манна-Уитни)

При дальнейшем статистическом анализе была выявлена связь варикозно-расширенных вен пищевода и синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. По результатам нашего исследования у пациентов с варикозным расширением вен пищевода 3 степени водородный дыхательный тест был положительным, в то время как при варикозном расширении 1 степени дыхательный тест у пациентов был отрицательным. Отдельно стоит отметить, что среди 48 пациентов, имевших в анамнезе желудочно-кишечное кровотечение из варикозно-расширенных вен, у 37 (80%) был диагностирован синдром избыточного бактериального роста (Рисунок 20).

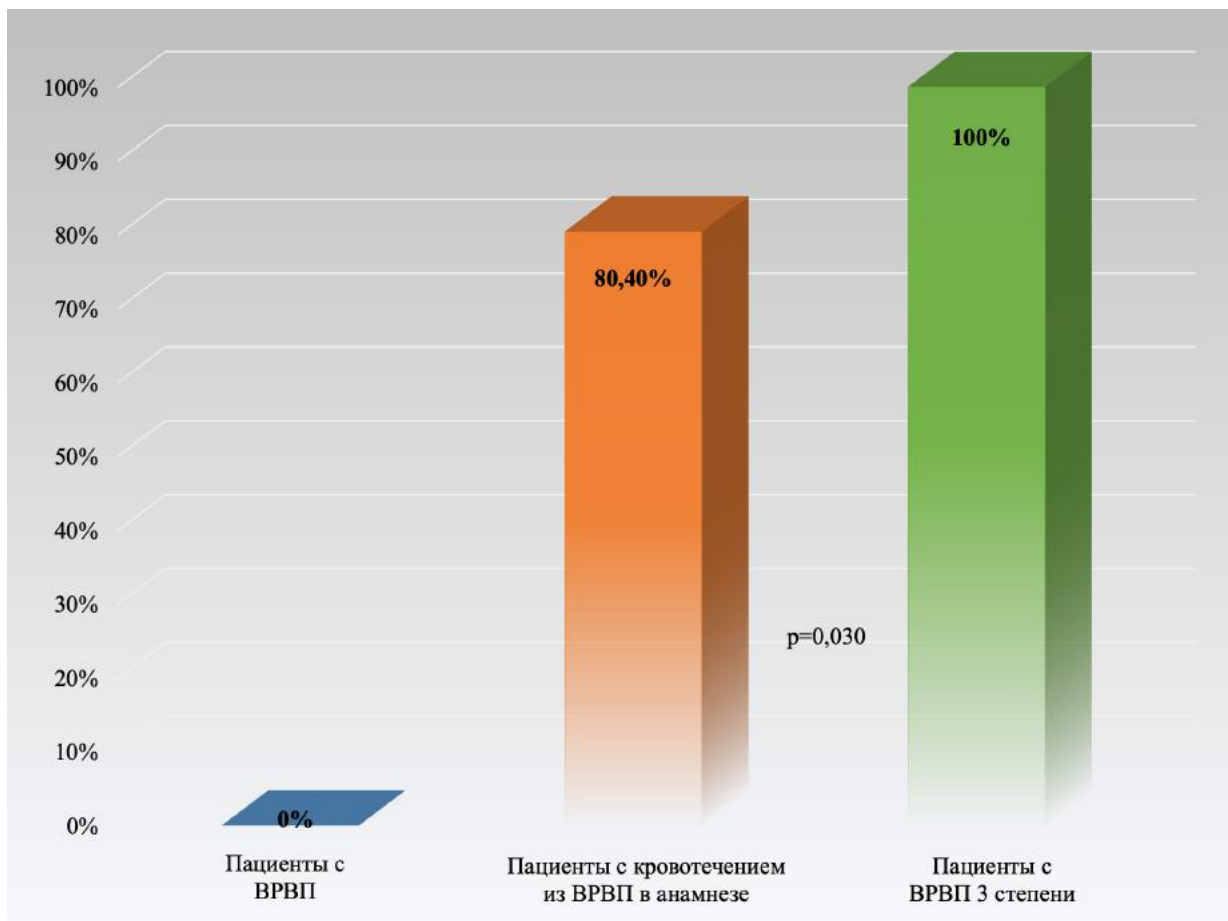


Рисунок 20 – Частота положительного водородного теста у больных циррозом печени В и С классов по Child-Pugh: 1) пациенты с варикозно расширенными венами (ВРВП) 1 степени; 2) пациенты с кровотечением из ВРВП в анамнезе; 3) пациенты с ВРВП 3 степени

Клинические признаки, такие как гипотония и тахикардия, нередко у больных с циррозом печени и лихорадкой заставляет направить поиск на

исключение сепсиса, в нашем исследовании чаще встречался у больных с наличием синдрома избыточного бактериального роста. Среднее артериальное давление и частота пульса у пациентов с СИБР составляли соответственно $84,7 \pm 7$ мм.рт.ст. и 85 ударов в минуту, тогда как у пациентов с отрицательным дыхательным тестом $94,0 \pm 5$ мм.рт.ст. и 70 ± 7 ударов в минуту ($p < 0,001$, критерий Манна-Уитни) (Рисунок 21).

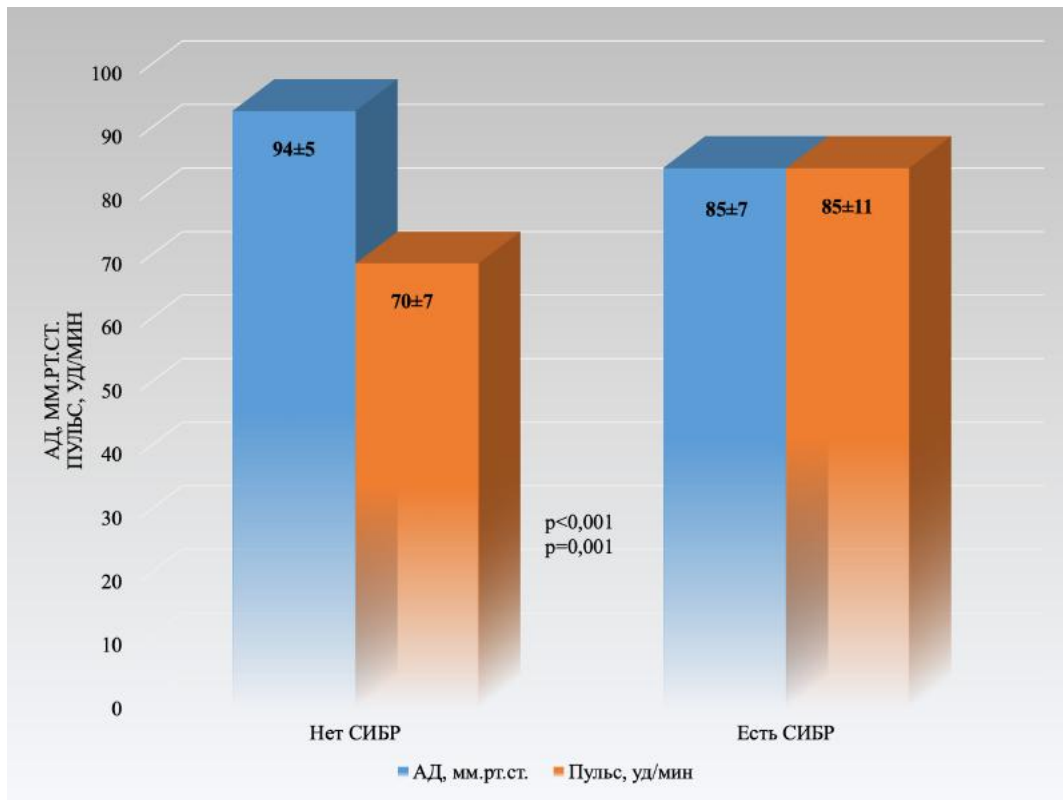


Рисунок 21 – Показатели среднего артериального давления и пульса у пациентов с отрицательным водородным тестом (1) и у пациентов с положительным водородным тестом (2)

*) Среднее АД рассчитывалось по формуле:
$$\frac{(\text{АД систолическое} - \text{АД диастолическое})}{3} + \text{АД диастолическое}$$

У больных с циррозом печени клиницист нередко сталкивается с абдоминальным синдромом, который объединяет такие субъективные симптомы как боль в животе, вздутие живота, метеоризм, неустойчивый стул, а при объективном обследовании посредством аускультации живота – отсутствие перистальтических шумов, т.е. косвенный признак пареза кишечника. Указанная

симптоматика часто заставляет клинициста исключать хронический панкреатит, особенно у пациентов с алкогольной этиологией цирроза.

В качестве жалобы боль в животе присутствовала у 75% пациентов с циррозом классов В и С по Child-Pugh. Среди этих 75% водородный дыхательный тест был положительный у 87% (39 пациентов) ($p=0,000$, критерий X^2). Еще одной значимой жалобой стало нарушение стула. Более 33% (20 из 60) пациентов с циррозом печени классов В и С по Child-Pugh предъявляли жалобы на нарушение стула в основном с тенденцией к диарее. По данным статистического анализа данная жалоба в подавляющем количестве случаев сочеталась с синдромом избыточного бактериального роста и у всех пациентов из данной группы определялся положительный дыхательный тест ($p=0,020$, критерий X^2) (Рисунок 22).

В работе проанализирована частота симптома «отсутствия звуков кишечной перистальтики» при аускультации живота у пациентов с избыточным бактериальным ростом ($n=39$) и больных с неизмененным дыхательным тестом ($n=21$). В первой группе этот симптом был обнаружен у 30 из 39 (76,9%) пациентов, а во второй группе у 1 из 21 (4,8%). Рентгенологическое исследование (обзорный снимок живота) или КТ исследование органов брюшной полости, проведенные пациентам с аускультативным симптомом «отсутствия кишечной перистальтики», и положительным дыхательным тестом показали скопление жидкости в тонкой кишке (жидкостно-газовые уровни) у всех обследованных ($p=0,000$, критерий X^2) (Рисунок 22).

Сравнительный анализ критериев системной воспалительной реакции показал, что в группе пациентов с избыточным бактериальным ростом средний уровень скорости оседания эритроцитов (СОЭ, мм/час) превышал тот же показатель у пациентов с отрицательным водородным тестом, и составил $15,5 \pm 11,0$ мм/час в группе СИБР (+) и $9,8 \pm 4,4$ мм/час в группе пациентов с отрицательным водородным тестом ($p<0,022$, дисперсионный анализ). Аналогично и С-реактивный белок (СРБ, мг/дл) оказался значительно выше в первой группе пациентов ($2,2 \pm 2,7$ мг/дл) по сравнению со второй группой ($0,5 \pm 1,1$ мг/дл) ($p=0,015$, критерий Манна-

Уитни). Эти данные позволяют говорить о возможной сопряженности избыточного бактериального роста с системным воспалением у пациентов с тяжелым течением цирроза печени.

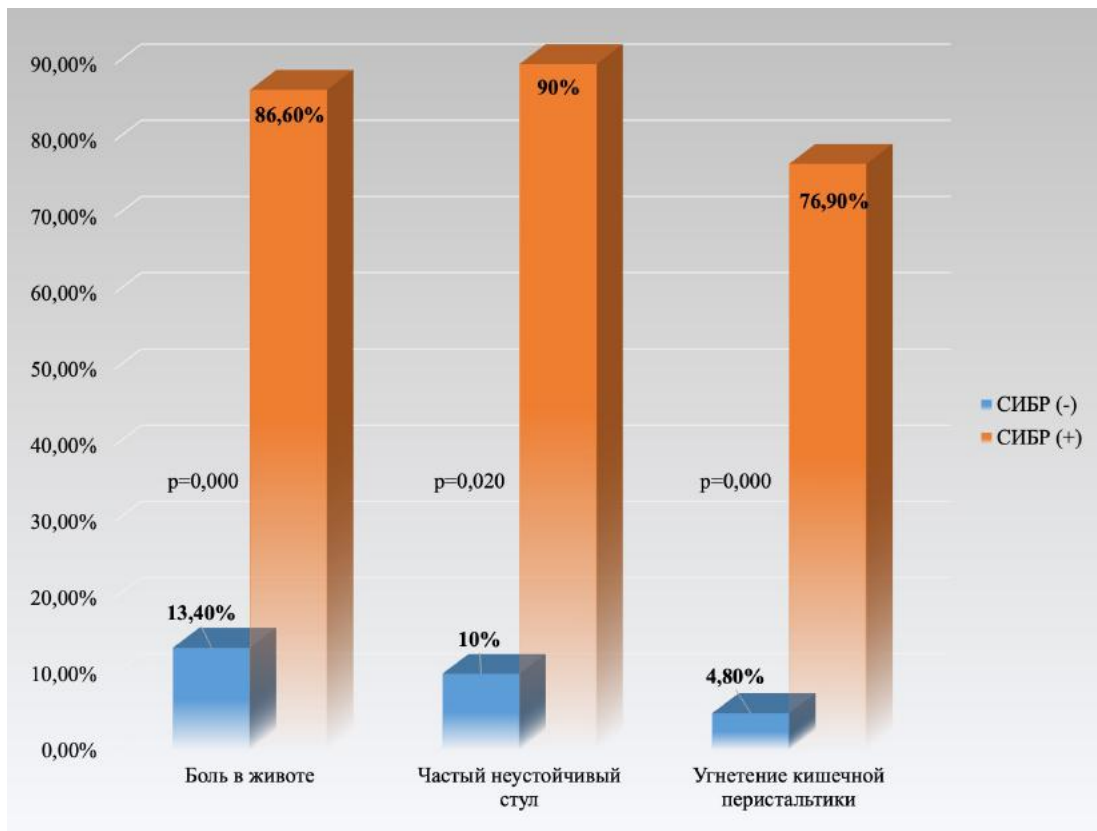


Рисунок 22 – Абдоминальные симптомы у пациентов с циррозом печени В и С классов по Child-Pugh

Боль в животе преобладает (86,6%) у пациентов с положительным водородным тестом. У пациентов с частым полуоформленным стулом положительный водородный тест регистрируется у большей части (90%). Аускультативный симптом угнетения кишечной перистальтики обнаруживается значительно чаще (76,9%) у пациентов с СИБР (+), нежели у пациентов с отрицательным водородным тестом (4,8%)

4.3. Патологическая бактериальная транслокация при декомпенсированном циррозе печени

Возникновение у пациентов с циррозом печени асцита означает переход заболевания в фазу декомпенсации, при которой контроль приема жидкости и соли

становится постоянной заботой и врача, и пациента, а прием диуретиков – основным способом поддержания позитивного психологического статуса и избавления от тяжести клинической симптоматики. Асцит как сочетанное осложнение портальной гипертензии и печеночной недостаточности может становиться резистентным и/или инфицированным, и в этих случаях жизненный прогноз пациентов с циррозом резко ухудшается. Избыточный бактериальный рост и бактериальная транслокация рассматриваются как потенциальные патологические звенья в развитии вышеуказанной последовательности событий [118].

В данном разделе работы, посвященном бактериальной транслокации, ДНК бактерий в асцитической жидкости определяли у 22 пациентов с циррозом печени и асцитом 3 степени, у которых было предварительно диагностировано наличие избыточного бактериального роста. У 13 из 22 пациентов (59,1%) в асцитической жидкости была обнаружена бактериальная ДНК. Данная находка свидетельствует о транслокации патогенных бактерий в асцитическую жидкость из тонкой кишки более чем у 50% пациентов с синдромом избыточного бактериального роста ($p=0,014$, точный критерий Фишера).

Бактериальные патогены в асцитической жидкости были представлены преимущественно (92,3%) грамотрицательными бактериями, *E. coli* и *Enterobacter* (Таблица 26).

Таблица 26 – Частота выявления различных бактериальных патогенов в асцитической жидкости у пациентов с циррозом и асцитом 3 степени

ДНК возбудителя	Количество пациентов
<i>E.coli</i>	5 (38,5%)
<i>Enterobacter</i>	4 (30,8%)
<i>E.coli</i> + <i>Enterobacter</i>	3 (23,0%)
Сочетание возбудителей: <i>E.coli</i> + <i>Enterobacter</i> + <i>Pseudomonas aeruginosa</i> + <i>Staphylococcus aureus</i>	1 (7,7%)

Особый интерес вызывала возможность сравнения клинико-лабораторных результатов обследования между группами с обнаруженной бактериальной

транслокацией и без нее среди пациентов с синдромом избыточного бактериального роста (Таблица 27). У пациентов с бактериальной транслокацией лихорадка, кратковременная (<2 недель) или персистирующая в период госпитализации, всегда выступала на первый план в клинической картине и наблюдалась у них существенно чаще (92,3%), чем у пациентов без обнаруженной в асцитической жидкости бактериальной ДНК (44,4%) ($p < 0,013$).

Таблица 27 – Сравнительные показатели у больных циррозом печени в зависимости от наличия бактериальной транслокации

Признак	Подгруппы		p (критерий Фишера)
	СИБР (+), БТ (+) n=13	СИБР (+), БТ (-) n=9	
Возраст, годы Min ÷ Max	53,2 ± 11,5 26 ÷ 70	52,0 ± 13,1 35 ÷ 71	0,816 (дисперсионный анализ)
Пол Мужчины Женщины	11/13 (84,6%) 2/13 (15,4%)	7/9 (77,7%) 2/9 (22,3%)	0,849 (критерий Фишера)
Баллы по шкале Child-Pugh	12,3 ± 2,7	11,7 ± 1,3	0,413 (дисперсионный анализ)
Боль в животе	12/13 (92,3%)	5/9 (55,5%)	0,049 (критерий Фишера)
Нарушения стула	8/13 (61,5%)	4/9 (44,4%)	0,280 (критерий Фишера)
Лихорадка	12/13 (92,3%)	4/9 (44,4%)	0,013 (критерий Фишера)
Угнетение кишечной перистальтики	13/13 (100%)	7/9 (77,7%)	0,815 (критерий Фишера)
Резистентный асцит	11/13 (84,6%)	2/9 (22,2%)	0,036 (критерий Фишера)
Печеночная энцефалопатия в анамнезе	11/13 (84,6%)	3/9 (33,3%)	0,049 (критерий Фишера)

Боль в животе наблюдалась у 92,3% пациентов с бактериальной транслокацией и у 55,5% без таковой ($p < 0,049$). Появление боли в животе всегда требовало проведения дифференциального диагноза с заболеваниями,

потенциально способными вызвать клинику острого живота, в частности, панкреатитом. Этой стороне вопроса будет посвящен специальный раздел.

Среди пациентов с лабораторно подтвержденной бактериальной транслокацией клинически выраженная энцефалопатия (нарушение ориентации в пространстве, времени и собственной личности, а также инверсия сна и спутанность сознания) наблюдалась намного чаще (84,6%), чем среди пациентов без диагностированной бактериальной транслокации (33,3%) ($p < 0,049$). Аналогичные данные получены при исследовании пациентов с циррозом печени в зависимости от факта обнаружения бактериальной ДНК в сыворотке и асцитической жидкости [182].

В нашем исследовании установлена связь между бактериальной транслокацией и таким серьезным осложнением цирроза печени как резистентный асцит. Критерии резистентного асцита, которые оценивались у обследованных больных, представлены во второй главе данной работы [127]. Резистентный асцит формировался значительно чаще у пациентов с бактериальной транслокацией (84,6%) по сравнению с пациентами без бактериальной транслокации (22,2%) ($p=0,036$).

Боль в животе, разлитая или локализованная, чаще отмечалась у больных циррозом печени и наличием бактериальной транслокации (92,3%) в сравнении с пациентами без бактериальной транслокации (55,5%) ($p=0,049$). Боль купировалась после исключения перитонита спазмолитиками и парацетамолом, но окончательное ее разрешение происходило после проведения курса терапии цефалоспоринами. Анализ полученных результатов указывает на то, что в формировании абдоминальной боли участвует как избыточный рост бактерий в кишке, так и бактериальная транслокация. При этом бактериальной транслокации, по всей вероятности, следует отводить ведущую роль. Безусловно, что этот важный вопрос требует дальнейшего изучения.

Нарушения стула (неоформленный стул с тенденцией к диарее) отмечены у 61,5% пациентов с ДНК в асцитической жидкости и у 55,5% пациентов без ДНК ($p=0,280$). Симптом угнетения кишечной перистальтики обнаружен у 100%

пациентов с бактериальной транслокацией и у 77,7% пациентов без таковой ($p=0,815$). Высокая частота симптома нарушения стула в обоих сравниваемых группах пациентов (55,5–61,5%) и симптома угнетения кишечной перистальтики (77,7–100%) заставляют предположить, что в формировании обоих симптомов ключевая патогенетическая роль принадлежит избыточному бактериальному росту. *Следовательно, если абдоминальная боль у пациентов с циррозом печени и асцитом выступает как производное бактериальной транслокации, то нарушенный стул и угнетенная кишечная перистальтика являются производными избыточного бактериального роста.*

В заключении стоит отметить, что патологическая бактериальная транслокация среди пациентов с декомпенсированным циррозом печени и синдромом избыточного бактериального роста происходит в 59% случаев. Обнаруживаемые в асцитической жидкости бактериальные патогены представлены преимущественно грамотрицательной флорой, главным образом *E.coli* и *Enterobacter*. Бактериальная транслокация сопровождается почти у всех пациентов эпизодами лихорадки (92,3%), болью в животе (92,3%), формированием резистентного асцита (84,6%) и эпизодами энцефалопатии (84,6%). Можно с уверенностью говорить, что синдром избыточного бактериального роста включает в себя такие клинические составляющие как лихорадка (44,4%), нарушения стула (44,4%), боль в животе (55,5%) и парез кишечника (77,7%).

4.4. Маркеры воспалительного ответа

С-реактивный белок (СРБ) оценивается повсеместно как критерий ранней диагностики бактериальной инфекции у больных с циррозом печени [96]. При нижнем пределе чувствительности 24,7 нг/мл предсказательная сила СРБ в отношении сепсиса, рассчитываемая по площади под кривой ROC, составляет 0,811. Это практически соответствует предсказательной силе прокальцитонина, которая, при нижнем пределе чувствительности 0,49, составляет 0,89. Такие факторы, как воспаление и бактериальная транслокация, способны индуцировать синтез как С-реактивного белка, так и прокальцитонина. Оба показателя прямо

коррелируют с наличием инфекции, тяжестью течения инфекционного осложнения и исходом сепсиса у пациентов с циррозом печени, а также в общей популяции больных [174]. Вместе с тем отмечено, что приблизительно у 15% пациентов с циррозом печени и бактериальной инфекцией концентрация СРБ может существенно снижаться ввиду функциональной недостаточности печени.

Определение в подобных ситуациях липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ) в крови может давать ценную информацию, поскольку этот показатель отражает наличие в циркуляции липополисахаридов (токсинов) грамотрицательных бактерий и, следовательно, существование бактериальной транслокации.

Мы провели оценку изменений концентрации ЛСБ (LBP) у пациентов с циррозом печени относительно ряда клинико-лабораторных показателей (Рисунок 23; Рисунок 24).

Полученные результаты (Рисунок 23) свидетельствуют о наличии статистически достоверной закономерности между увеличением тяжести заболевания печени в соответствии со шкалой Child-Pugh и нарастанием концентрации ЛСБ в крови ($P=0,001$; дисперсионный анализ). Эти данные косвенно указывают на возрастающий риск развития бактериальной транслокации и, соответственно, на возрастание риска инфекционных осложнений по мере прогрессирования цирроза печени. Такая возможность подтверждается прямыми измерениями концентрации ЛСБ у пациентов с циррозом печени в зависимости от отсутствия или наличия таких симптомов как асцит, лихорадка, избыточный бактериальный рост и бактериальная транслокация (Рисунок 24). присоединение перечисленных осложнений статистически достоверно сочетается со значительным повышением концентрации ЛСБ. *Концентрация ЛСБ в асцитической жидкости была достоверно выше ($P=0,016$; критерий Манна-Уитни) среди пациентов с подтвержденной бактериальной транслокацией. Из этого можно сделать вывод, что определение ЛСБ в асцитической жидкости служит достоверным маркером патологической бактериальной транслокации. критерий Манна-Уитни).*

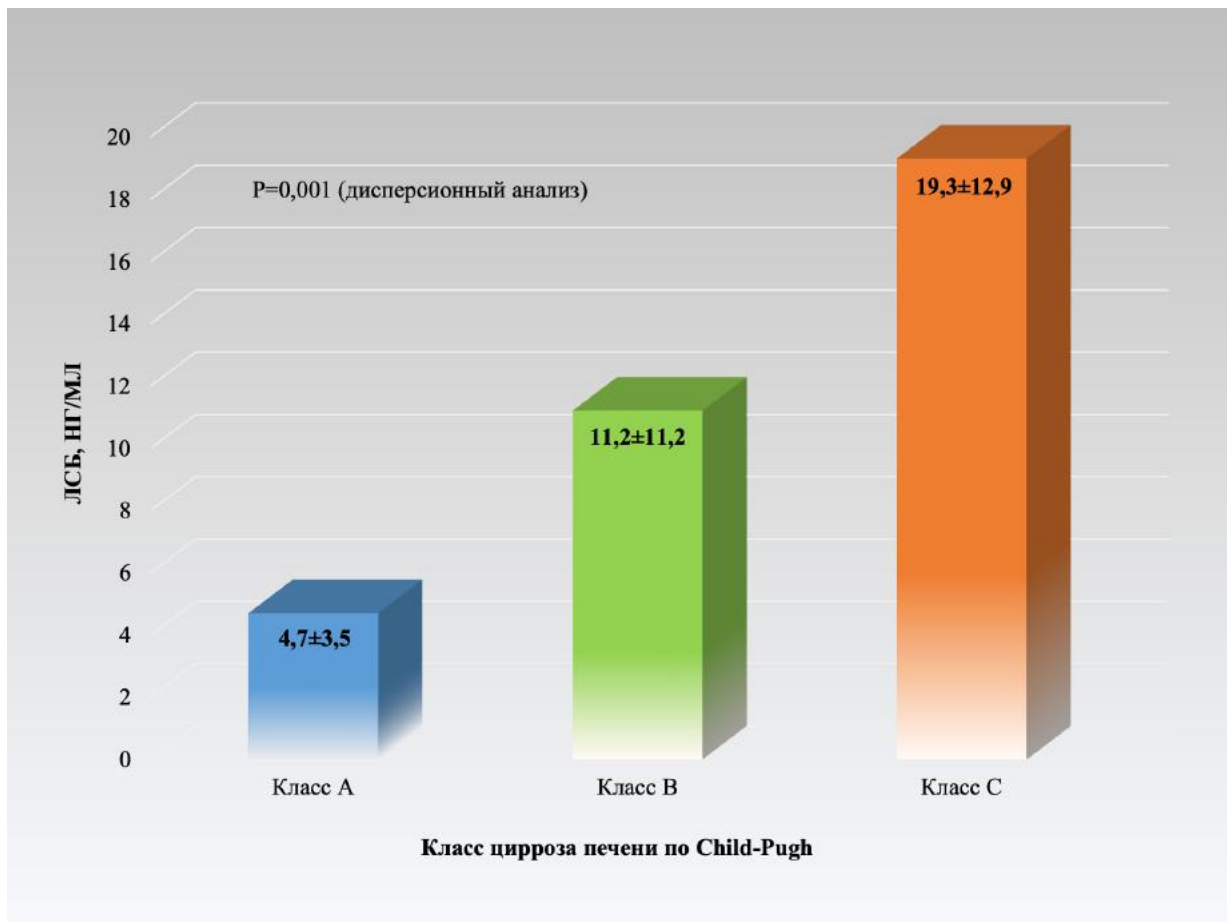


Рисунок 23 – по Child-Pugh Концентрации ЛСБ (нг/мл) в крови у пациентов с циррозом печени класса А, В и С

Для клиницистов более привычным показателем, свидетельствующим о воспалительном ответе, в том числе и инфекционного происхождения, служит СРБ (CRP). Мы проанализировали связь концентрации ЛСБ с наличием бактериальной транслокации и развитием инфекций в исследуемой группе пациентов с циррозом печени и аналогичную связь между СРБ и указанными критериями (Рисунок 25; Рисунок 26). Видно, что средний уровень СРБ достоверно не отличается у пациентов с наличием ДНК в асцитической жидкости ($2,4 \pm 2,6$ мг/дл) и без таковой ($2,6 \pm 1,5$ мг/дл) ($p=0,878$, дисперсионный анализ). При этом очень важно отметить обратную ситуацию с ЛСБ в аналогичных условиях. При обследовании пациентов с декомпенсированным циррозом средние значения ЛСБ были достоверно выше у пациентов с диагностированной патологической бактериальной транслокацией: ($30,1 \pm 10,2$ нг/мл) против ($13,6 \pm 9,3$ нг/мл) у пациентов без бактериальной транслокации ($p=0,005$, дисперсионный анализ). В случаях присоединения

бактериальной инфекции у пациентов с циррозом печени средние значения концентрации ЛСБ и СРБ в сыворотке крови больных с циррозом печени повышаются синхронно, до $30,7 \pm 10,7$ нг/мл и $4,0 \pm 3,5$ мг/дл соответственно, и статистически достоверно превышают значения показателей этих концентраций у пациентов с циррозом без инфекционных осложнений ($p < 0,001$ и $p = 0,002$ соответственно, критерий Манна-Уитни).



Рисунок 24 – Концентрации ЛСБ (нг/мл) у пациентов с циррозом печени в зависимости от отсутствия (-) или наличия (+) асцита, лихорадки, синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) и бактериальной транслокации (БТ)

*– Бактериальная транслокация определялась по наличию бактериальной ДНК в асцитической жидкости

**– Критерий Манна-Уитни

***– Дисперсионный анализ

Полученные нами данные согласуются с результатами предшествующих работ, которые были посвящены изучению ЛСБ как прогностического фактора тяжелой бактериальной инфекции у пациентов с циррозом печени и асцитом [20].

В качестве выводов к данной части работы следует отметить, что ЛСБ и СРБ являются маркерами системного воспалительного ответа, обладающими высокой чувствительностью. Однако, специфичным маркером патологической бактериальной транслокации у пациентов с декомпенсированным циррозом печени может выступать *только ЛСБ*. В результате проведенного исследования были получены статистически достоверные данные о наличии четкой связи между концентрацией ЛСБ при циррозе печени различной этиологии с целым комплексом угрожающих жизни патологических состояний, развивающихся на фоне декомпенсации основного заболевания, а именно:

- Концентрация ЛСБ связана с тяжестью течения и прогрессированием заболевания в соответствии со шкалой Child-Pugh ($p=0,001$; дисперсионный анализ)
- Концентрация ЛСБ связана с декомпенсацией заболевания и появлением асцита ($p < 0,001$; критерий Манна-Уитни)
- Концентрация ЛСБ связана с появлением синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке ($p=0,001$; критерий Манна-Уитни)
- Концентрация ЛСБ связана с появлением патологической бактериальной транслокацией ($p=0,016$; критерий Манна-Уитни).

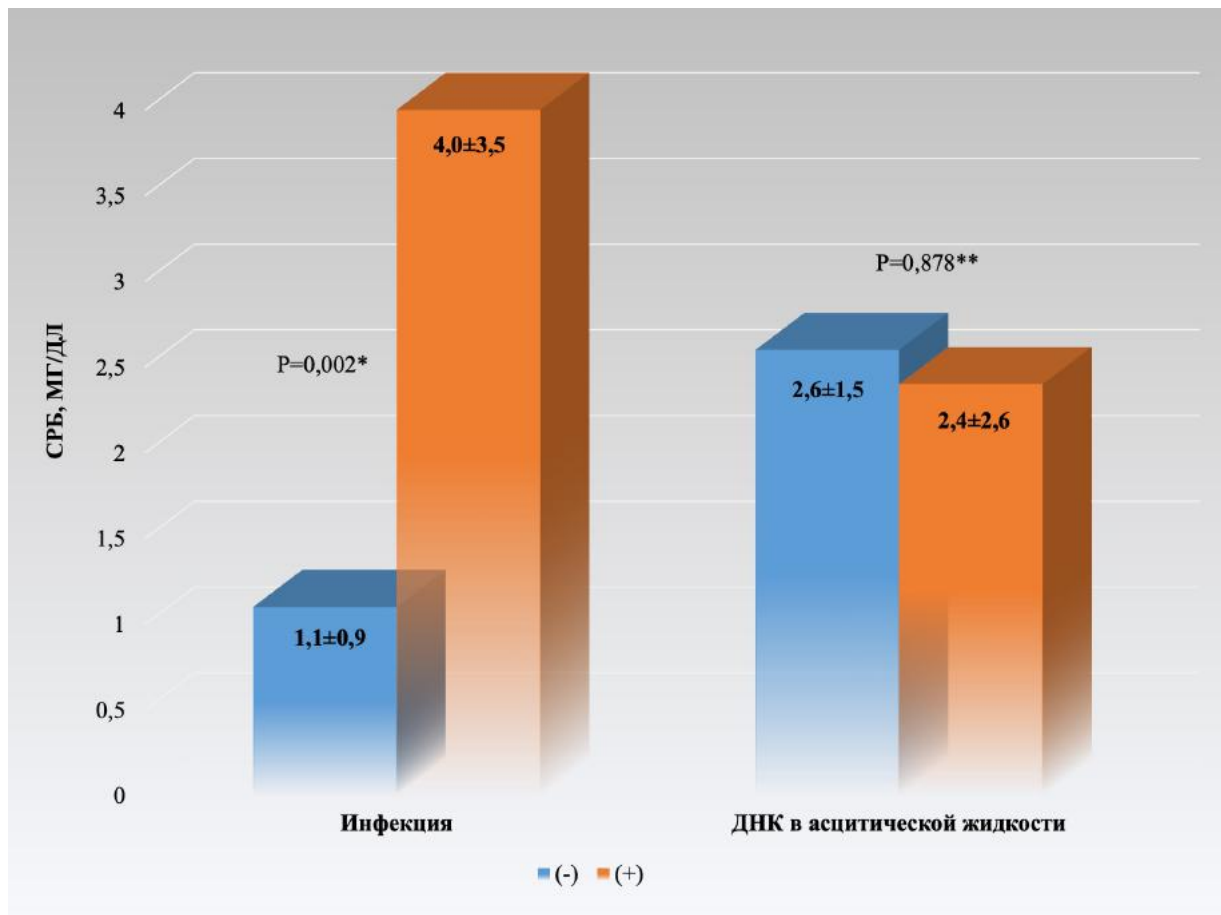


Рисунок 25 – Концентрации СРБ (мг/дл) при наличии инфекционных осложнений (+) и при наличии бактериальной транслокации (ДНК+) у пациентов с циррозом печени и асцитом

*-Критерий Манна-Уитни

**-Дисперсионный анализ

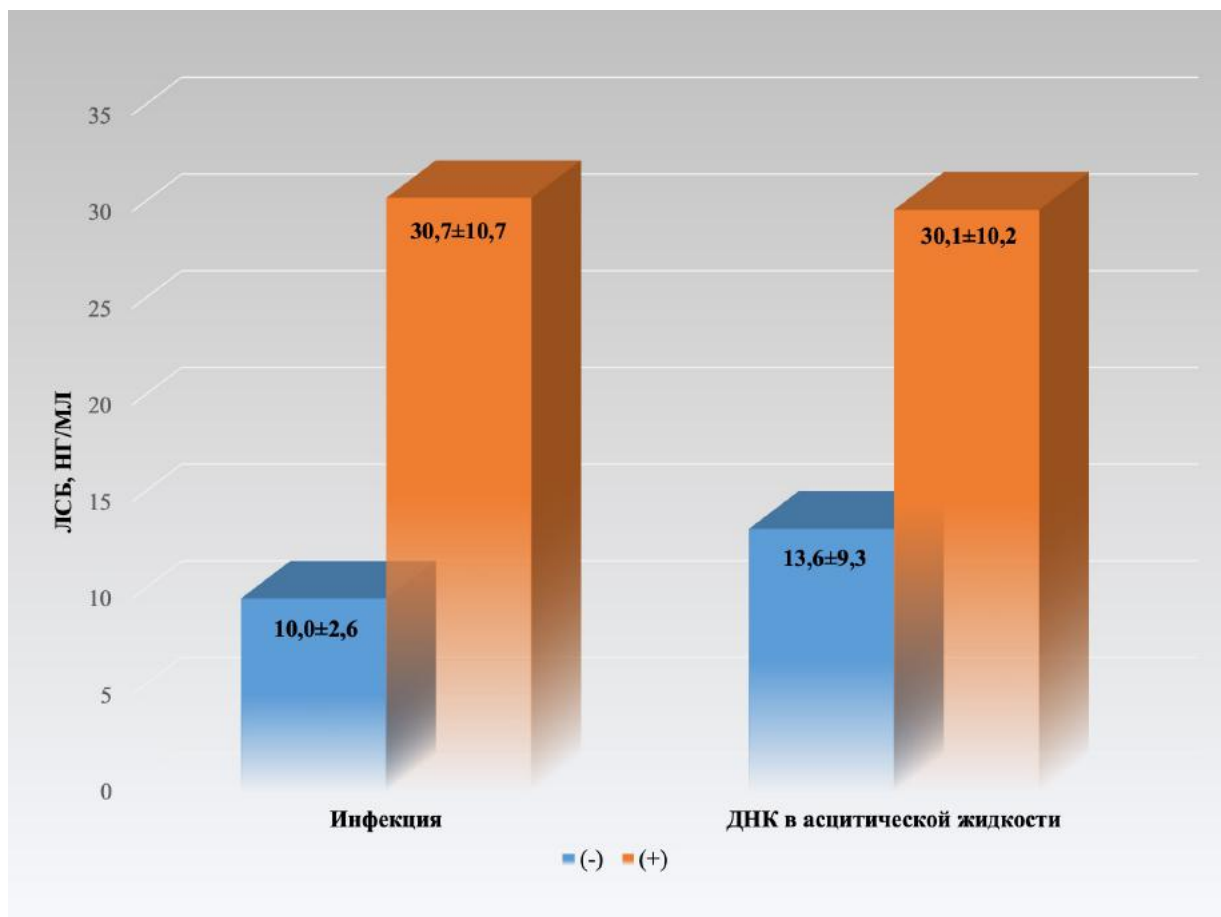


Рисунок 26 – Концентрация ЛСБ при наличии инфекционных осложнений (+) и при наличии бактериальной транслокации (ДНК+) у пациентов с циррозом печени и асцитом

4.5. Синдром избыточный бактериальный рост, патологическая бактериальная транслокация и структурно-функциональное состояние поджелудочной железы у пациентов с циррозом печени

В разделе 4.3 было показано, что боль в животе наблюдается у значительной части пациентов с циррозом печени (синдром избыточного бактериального роста): у 55,5% лиц, у которых нет бактериальной транслокации, и у 92,3% пациентов с бактериальной транслокацией ($p=0,049$; критерий Фишера). У пациентов с циррозом печени часто (61,5%) регистрируется также неустойчивый неоформленный стул, а угнетение кишечной перистальтики обнаружено у всех (100%) пациентов с признаками бактериальной транслокации. Мы пришли к заключению, что абдоминальная боль у больных с циррозом печени выступает

индикатором бактериальной транслокации, а нарушения стула и угнетение кишечной перистальтики – следствием избыточного бактериального роста.

Весь указанный симптомокомплекс нередко служит основанием для исключения у больных циррозом печени, в особенности, если речь идет о лицах, злоупотребляющих или злоупотреблявших в прошлом алкоголем, хронического панкреатита. Вместе с тем исследования последнего десятилетия показывают, что хронический панкреатит даже среди алкоголиков формируется менее чем в 5% случаев, а сочетание тяжелого алкогольного цирроза и алкогольного панкреатита представляет скорее исключение, чем закономерность [172]. Получены убедительные клинические и экспериментальные данные, указывающие на важную роль бактерий и бактериальных продуктов (таких как эндотоксин) в инициации панкреатита и в развитии осложнений при панкреатите. Более того, бактериальный эндотоксин (ЛПС) выступает как важный фактор в инициации и прогрессировании алкогольного панкреатита. На моделях животных продемонстрировано, что введение увеличиваемых доз липополисахаридов (ЛПС) и алкоголя сопровождается нарастающим повреждением поджелудочной железы, тогда как алкоголь *per se* без введения ЛПС не оказывает повреждающего воздействия [73]. Повторные введения эндотоксина на фоне алкогольсодержащего рациона сопровождаются развитием выраженного фиброза поджелудочной железы, и этот процесс опосредован взаимодействием бактериального эндотоксина (ЛПС) с Толл-подобными рецепторами 4 типа (TLR4) панкреатических звездчатых клеток [173].

Мы проанализировали более детально возможное влияние фактора бактериальной транслокации у пациентов с циррозом печени (Таблица 27) и наличием избыточного бактериального роста (положительный водородный тест) на структурно-функциональное состояние поджелудочной железы (Таблица 28).

В обеих группах преобладали мужчины (76,9%–77,7%). Средний ежедневный прием алкоголя составлял 90 г/день и злоупотребление алкоголем продолжалось 20–21 год. Дополнительным фактором риска развития панкреатита было курение [8, 10], которое было отмечено у 77,7%–84,6%. Индекс массы тела

был несколько больше в группе больных с синдромом избыточного бактериального роста без бактериальной транслокации ($23,4 \text{ кг/м}^2$ и $26,5 \text{ кг/м}^2$ соответственно, $p=0,030$), однако это различие, как показал дальнейший анализ, не оказало влияния на значения анализируемых показателей.

Мы предприняли попытку выявить прежде всего ключевые диагностические критерии, наблюдаемые наиболее часто у пациентов с алкогольным хроническим рецидивирующим панкреатитом: «панкреатическую» боль, стеаторею, кальцификаты поджелудочной железы, дилатацию панкреатического протока, наличие панкреатических псевдокист. В обеих группах больных ни в одном случае не были обнаружены указанные структурно-функциональные изменения, которые указывали бы на существенное повреждение поджелудочной железы (Таблица 28).

Вместе с тем у обследованных больных обеих групп обнаруживались все или большая часть симптомов, характерных для пациентов с развернутой клиникой цирроза печени любой этиологии: «непанкреатическая» боль и неустойчивый стул (без стеатореи), спленомегалия, асцит, печеночная энцефалопатия, варикозное расширение вен пищевода, гипокоагуляция (международное нормализованное отношение $>1,2$) и средний индекс Child-Pugh более 6 баллов.

В перечень анализируемых признаков были включены «панкреатическая» боль и «непанкреатическая» боль в животе. Панкреатическая боль, многократно и повторно описываемая во многих руководствах, имеет черты преимущественно париетальной боли, с локализацией в эпигастрии, усиливающаяся в постпрандиальный период и ослабевающая или исчезающая при воздержании от еды.

Таблица 28 – Сравнительная оценка структурно-функционального статуса печени и поджелудочной железы у пациентов с циррозом печени и СИБР при наличии или отсутствии БТ

Признак	Подгруппа		Значимость различий
	СИБР (+), БТ (+) n=13	СИБР (+), БТ (-) n=9	
Возраст, годы	53,2±11,5	52,0±13,1	0,816 (дисперсионный анализ)
Пол			0,849 (критерий Фишера)
Мужчины	11 (84,6%)	7 (77,7%)	
Женщины	2 (15,4%)	2 (22,3%)	
Этиология			0,849 (критерий Фишера)
Алкоголь	10 (76,9%)	7 (77,7%)	
Другая	3 (23,1%)	2 (22,3%)	
Прием алкоголя, г/день	90±18	90±15	ns
Злоупотребление алкоголем, годы	20±2	21±3	ns
Индекс массы тела, кг/м ²	23,4±3,6	26,5±4,4	0,030 (критерий Фишера)
Курение >10 сигарет/день	11 (84,6%)	7 (77,7%)	0,849 (критерий Фишера)
«Панкреатическая» боль в животе, стеаторея	0%	0%	
Кальцификаты поджелудочной железы	0%	0%	
Дилатация панкреатического протока	0%	0%	
Панкреатические псевдокисты	0%	0%	
«Непанкреатическая» боль в животе	12 (92,3%)	5 (55,5%)	0,049 (критерий Фишера)
Асцит	12 (92,3%)	8 (88,8%)	0,815 (критерий Фишера)
Индекс Child-Pugh >6	13 (100%)	9 (100%)	—
Неустойчивый стул	8 (61,5%)	4 (44,4%)	0,280 (критерий Фишера)
Энцефалопатия в анамнезе	11 (84,6%)	3 (33,3%)	0,049 (критерий Фишера)
БРВП 1–3 ст.	13 (100%)	9 (100%)	—
Спленомегалия	13 (100%)	9 (100%)	—
МНО >1,2	13 (100%)	9 (100%)	—

Иррадиация боли часто носит полуопоясывающий или опоясывающий характер, или же иррадиация направлена преимущественно в зону поясничного отдела позвоночника. Боль в своей интенсивности часто находится на уровне 6–8 и более баллов по 10-балльной шкале, в которой «0» рассматривается как отсутствие боли, а 10 баллов – как боль наивысшей интенсивности. Боль купируется приемом (введением) неопиоидных и опиоидных анальгетиков. Абдоминальная боль у пациентов с циррозом печени имеет черты преимущественно висцерального характера, ее интенсивность редко превышает 3–4 балла, она носит разлитой характер и наиболее часто локализуется в околопупочной области, часто сочетается со вздутием живота, не связана с едой и часто разрешается после нормализации стула. Абдоминальная боль у пациентов с инфицированным асцитом в 15%–20% сочетается с признаками раздражения брюшины.

Активность фекальной эластазы рассматривается в настоящее время как один из наиболее объективных и чувствительных критериев состояния внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Нормальные показатели фекальной эластазы превышают 200 мкг/г. Значения менее 200 мкг/г указывают на умеренное поражение поджелудочной железы и снижение ниже 100 мкг/г – на серьезную внешнесекреторную недостаточность органа [117]. Полученные данные представлены на рисунке 27. Из них следует, что у пациентов с циррозом печени, который в большинстве случаев был обусловлен длительным злоупотреблением алкоголем, внешнесекреторная функция поджелудочной железы сохраняет нормальную активность. Важно подчеркнуть, что все включенные в исследование пациенты имели положительный водородный тест, т. е. синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Не менее важно и то, что и у пациентов с циррозом печени и бактериальной транслокацией функциональная активность поджелудочной железы оказывается сохраненной.

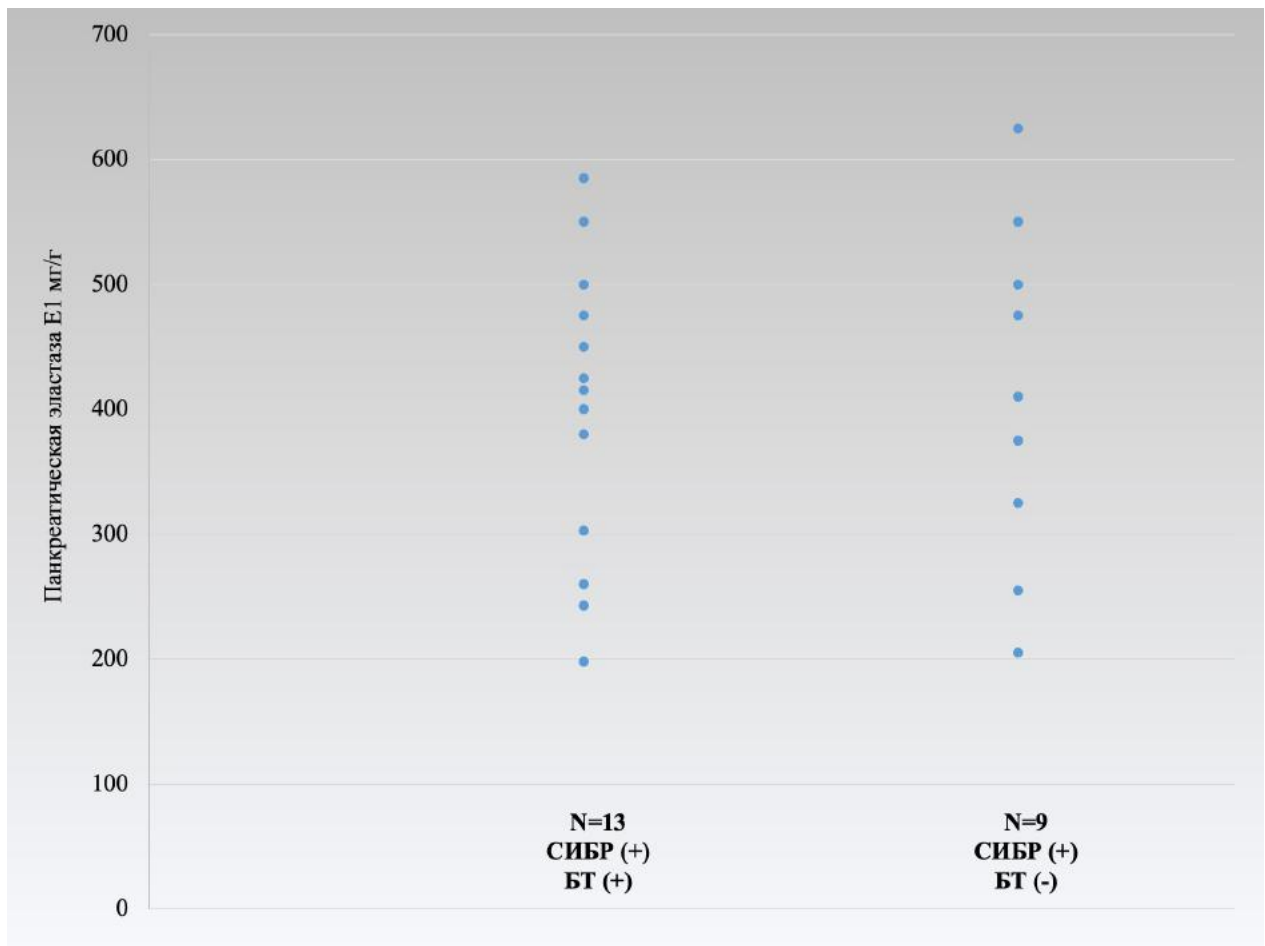


Рисунок 27 – Активность фекальной эластазы (мг/г кала) у пациентов с циррозом печени и наличием СИБР (+) и БТ (+), а также у пациентов с наличием СИБР (+) и без БТ (-)

4.6. Анализ изложенного в главе материала

В последние годы в работах преимущественно патофизиологической направленности делаются попытки обосновать возможное одновременное повреждение печени и поджелудочной железы у лиц с эндотоксимией, обусловленной синдромом избыточного бактериального роста в тонкой кишке и бактериальной транслокацией [55, 172]. Эта концепция базируется на том, что у лиц, не злоупотребляющих алкоголем, небольшие концентрации липополисахаридов (LPS) мембран комменсальных грамотрицательных бактерий пересекают кишечный эпителиальный барьер через интерэндотелиальные соединения. Липополисахариды поступают в синусоиды печени по портальной циркуляции, где они полностью поглощаются резидентными макрофагами – клетками Купфера, что блокирует поступление LPS в системную циркуляцию и

перемещение в другие органы, например, в поджелудочную железу. Хроническое злоупотребление алкоголем сопровождается пролиферацией бактерий в проксимальных отделах тонкой кишки (синдром избыточного бактериального роста), диссоциацией интерэндотелиальных соединений вследствие прямого токсического действия этанола и его метаболитов, и повышенной транслокацией LPS в портальную циркуляцию (синдром бактериальной транслокации). В печени алкоголь угнетает фагоцитарную активность Купферовских клеток. В результате LPS перемещаются в системную циркуляцию и вызывают повреждение поджелудочной железы. Алкоголь и липополисахариды вызывают некро-воспалительные изменения в поджелудочной железе и фиброз посредством активации панкреатических стеллатных клеток.

Полученные нами результаты не поддерживают изложенную концепцию, тем более что в нашей работе исследовались пациенты с далеко зашедшими стадиями заболевания печени, наличием синдромов избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации.

Следует отметить, что в тщательно выполненной клинической работе испанских исследователей, в которой сравнивались клинические и морфофункциональные особенности больших групп пациентов с хроническим алкогольным панкреатитом (n=53), алкогольным циррозом печени (n=57) и бессимптомных алкоголиков (n=30) не было обнаружено ассоциации между хроническим панкреатитом и циррозом печени. Ни в одном случае не было обнаружено конкурирующего или сочетанного течения и цирроза печени, и панкреатита. В работе A.L.Yang и коллег [180] была проанализирована эпидемиология алкогольного панкреатита и алкогольного гепатита/цирроза печени в США. Авторы показали, что число пациентов, выписываемых из госпиталей с диагнозом сочетания острого алкогольного панкреатита и острого алкогольного гепатита или с диагнозом сочетания хронического алкогольного панкреатита и хронической алкогольной болезни печени ничтожно мало по сравнению с числом диагнозов каждого из отдельных заболеваний – острый или хронический панкреатит, или острый гепатит или хронический гепатит/цирроз печени.

При анализе 600 историй болезни пациентов с циррозом печени разных классов, находившихся на обследовании и лечении в клинике пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко УКБ№2 в период с 2011 по 2015 год включительно, тяжелый панкреатит был диагностирован лишь у 2 пациентов с циррозом печени. В обоих случаях заболевание закончилось летально на фоне нарастающей панкреатической интоксикации.

4.7. Клиническое наблюдение №1

На момент поступления в отделение гепатологии у пациентки Н., 38 лет отмечается увеличение живота в объеме за счет асцита, периодическое повышение температуры тела до 37,7°C, слабость, носовые кровотечения, ноющую боль в поясничной области слева.

Из анамнеза заболевания известно, что девять лет назад на сроке 21 недели беременности произошел выкидыш (преждевременная отслойка плаценты), произведено кесарево сечение. Шесть лет назад было впервые отмечено повышение активности трансаминаз до 2 норм. В том же году впервые возникло увеличение живота в объеме. При обследовании выявлены: анемия (Hb 98 г/л), повышение активности АСТ, АЛТ до 2–2,5 норм, ГГТ до 2 норм, гипергаммаглобулинемия, повышение титра антигладкомышечных (SMA) антител 1:160. Вирусные маркеры отрицательные. При ЭГДС обнаружено ВРВП 2 ст., по данным УЗИ брюшной полости – определяется свободная жидкость. Пять лет назад пациентка впервые обратилась в клинику пропедевтики внутренних болезней им. В. Х. Василенко с диагнозом «Цирроз печени аутоиммунной этиологии. Портальная гипертензия: ВРВП III ст. Трехростковая цитопения». Была назначена терапия преднизолоном в дозе 15 мг в день с последующим снижением дозы до 10 мг. Тогда же было произведено профилактическое лигирование ВРВП. Далее преднизолон заменен на метипред в дозе 4 мг утром. Очередная госпитализация произошла год назад. В анализах крови: тромбоцитопения ($43 \cdot 10^9/\text{л}$), лейкопения ($3,2 \cdot 10^9/\text{л}$), повышение активности АЛТ до 2 норм. По данным ЭГДС: ВРВП I ст. без угрозы кровотечения. Продолжала получать метипред 4 мг/сут. Позднее в том

же году по поводу метроррагии был назначен препарат-аналог прогестерона (дюфастон), который пациентка принимала в течение 10 дней цикла на протяжении двух циклов и самостоятельно отменила в конце года, когда вновь стал увеличиваться в объеме живот. Тогда же во время госпитализации по месту жительства у пациентки было зафиксировано повышение температуры тела до субфебрильных цифр, был назначен препарат из группы цефалоспоринов. На фоне проводимой терапии сохранялся асцит, периодически появлялась лихорадка. Была увеличена доза метипреда до 12 мг в день. В итоге пациентка была госпитализирована в отделение гепатологии.

На момент госпитализации: общее состояние средней степени тяжести. Сознание ясное. Сон не нарушен. Температура тела – 37,2°C. Иктеричность склер. Кожа сухая, единичные телеангиэктазии на коже верхнего плечевого пояса. Пальмарная эритема. Периферические отеки не выявлены. Со стороны дыхательной системы без выраженных изменений. Дыхательная недостаточность отсутствует. При аускультации основной дыхательный шум представлен ослабленным везикулярным дыханием. Дополнительные дыхательные шумы не выслушиваются. При аускультации сердца тоны звучные, ритмичные. Мягкий систолический шум на верхушке. Пульс 86 уд/ мин, артериальное давление 110 и 70 мм.рт.ст. При поверхностной пальпации брюшной полости живот увеличен за счет ненапряженного асцита, безболезненный. Глубокая пальпация невозможна.

Предварительный клинический диагноз был сформулирован следующим образом: цирроз печени аутоиммунной этиологии, класс В по Child-Pugh. Портальная гипертензия: спленомегалия, асцит II степени по IAC, ВРВП 2 ст. Основным клиническим признаком на момент госпитализации был диуретикорезистентный асцит. В качестве причины появления асцита рассматривалась декомпенсация функции печени. Это подтверждалось историей хронического заболевания печени и доказанным диагнозом цирроза печени.

В клиническом анализе крови отмечалась нормохромная анемия (гемоглобин до 109 г/л), тромбоцитопения (минимальное количество 65 тыс.), лейкоцитоз со сдвигом влево (лейкоциты $12 \cdot 10^9/\text{л}$, миелоциты 1%, метамиелоциты 2%,

палочкоядерные 21%, сегментоядерные 76%), ускорение СОЭ до 32 мм/час. Кроме того, выявлены гипоальбуминемия (26 г/л), повышение общего билирубина в 2 раза, гипокоагуляция (ПТИ-32%, МНО-1,8).

По данным УЗИ брюшной полости: признаки портальной гипертензии (спленомегалия 182*70 мм, расширение воротной вены – ширина левой ее ветви 12,5 мм, в воротах печени 11 мм, с нечеткой визуализацией ее просвета, селезеночная вена в воротах селезенки до 11 мм с извитостью хода), асцит, нечеткость визуализации поджелудочной железы.

По данным ЭГДС: варикозное расширение вен пищевода 2–3 ст., с угрозой кровотечения, 2 гиперпластических полипа желудка с признаками эрозий. Тогда же у пациентки зафиксировано повышение температуры тела до 38°C. С целью поиска источника инфекции как причины декомпенсации заболевания было проведено: 1) рентгенологическое исследование органов грудной клетки – не было выявлено очаговых или инфильтративных изменений в паренхиме и жидкости в плевральных полостях; 2) общий анализ мочи – без изменений в моче осадке; 3) посев крови – результат отрицательный; 4) прокальцитонин – 0,36 нг/мл (0-0,5); 5) исследование асцитической жидкости: (эвакуировано 7 л светлой асцитической жидкости) – проба Ривальты положительная, лейкоциты – 133000 в 1 мл или 133/мкл (лимфоциты – 19, нейтрофилы – 84). При посеве асцитической жидкости патогенная бактериальная культура не выявлена.

Клиническое течение заболевания осложнилось превращением регулируемого асцита в его диуретикорезистентную форму на фоне предшествующих эпизодов лихорадки и трансформацией основного заболевания в стероидорезистентный аутоиммунный цирроз печени. Во время нахождения в стационаре диагностирован синдром системного воспалительного ответа (SIRS): лихорадка – 38°C, пульс – 98 уд/мин, лейкоцитоз – $19 \cdot 10^9/\text{л}$ с выраженным левым сдвигом: миелоциты 1%, метамиелоциты 2%, палочкоядерные 21%, сегментоядерные 76%. При этом не были обнаружены очаги инфекции в легких, мочевыводящих путях, не выделена культура из крови и асцитической жидкости,

значения прокальцитонина находились в нормальном диапазоне. Формально это была пациентка с лихорадкой неопределенной этиологии.

При проведении МСКТ органов брюшной полости с в/в контрастированием: в брюшной полости и органах малого таза определяется большое количество жидкости. Визуализируется жидкость в забрюшинном пространстве слева. Печень уменьшена в размерах, диффузно неоднородной структуры, с мелкобугристыми контурами. Внутривенные желчные протоки не расширены. Воротная вена диаметром до 19 мм, селезеночная вена расширена до 15 мм. Признаков тромбоза вен не выявлено. Селезенка увеличена (157*98*189 мм), структура паренхимы однородна. Поджелудочная железа без изменений. Контур четкий, структура однородная, плотность обычная. Окружающая клетчатка не изменена. Почки без изменений, с четкими контурами. Чашечно-лоханочная система не расширена. Забрюшинные лимфоузлы не увеличены.

Появление жидкости в забрюшинном пространстве слева требовало дифференциального диагноза при рассмотрении возможного вовлечения в процесс поджелудочной железы, левой почки или селезенки. У пациентки возникла боль в левой половине живота и грудной клетки, что сопровождалось повышением температуры тела до 38,9°C в вечерние часы. При этом отмечалась тенденция к тахикардии (96 уд. в мин.) и гипотонии (100 и 60 мм.рт.ст.). Одновременно был получен результат исследования асцитической жидкости на амилазу – 2413 ед/л (норма 28–100 ед/л). Появление сильной боли в левой половине живота и левой половине грудной клетки в сочетании с очень высокими значениями уровня амилазы и появлением асцитической жидкости подтверждало развитие тяжелого панкреатита и реактивного плеврита. Учитывая клиническую картину и полученные данные, была изменена диагностическая концепция.

Сочетанные заболевания:

- Цирроз печени аутоиммунной этиологии, класс В по Child-Pugh. Портальная гипертензия: варикозное расширение вен пищевода с угрозой кровотечения, спленомегалия.

- Острый панкреатит с деструкцией поджелудочной железы и развитием панкреатического асцита, реактивного плеврита.

Пациентке были назначены: антибиотики широкого спектра действия (метронидазол, ципрофлоксацин); октреотид; парентеральное питание; антисекреторные препараты.

При ретроспективном анализе истории заболевания пациентки обращает на себя внимание связь между приемом прогестагенного препарата, обладающего прокоагулянтным действием, с впервые возникшим и быстро прогрессирующим асцитом на фоне цирроза печени.

При повторном МСКТ брюшной полости с в/в контрастированием для исследования поджелудочной железы по сравнению с предыдущим исследованием отмечается появление левостороннего гидроторакса и увеличение количества жидкости в забрюшинном пространстве слева. Признаков тромбоза вен не выявлено. Поджелудочная железа все также не изменена и имеет нормальное строение. Размер по сравнению с прошлой МСКТ не изменился. Контуры четкие, структура диффузно неоднородная, плотность нормальная, участки пониженной и жидкостной плотности не выявлены.

Несмотря на рентгенологическое заключение об отсутствии деструкции поджелудочной железы анализ динамики клинической картины не оставлял сомнений в развитии у пациентки тяжелого деструктивного панкреатита, который манифестировал панкреатической абдоминальной болью, синдромом системного воспалительного ответа, гемодинамическими нарушениями, панкреатическим асцитом и реактивным плевритом.

Проводимая терапия не привела к существенной положительной динамике. В один из дней у пациентки отмечено резкое снижение артериального давления, начато введение вазопрессоров, проводилась заместительная инфузионная терапия, продолжалось введение симпатомиметиков, адреномиметиков, началось нарастание признаков дыхательной, сердечно-сосудистой недостаточности. В середине дня начата искусственная вентиляция легких. Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия состояние прогрессивно ухудшалось с развитием и

нарастанием полиорганной недостаточности. Реанимационные мероприятия оказались неэффективными. К вечеру того же дня была констатирована смерть пациентки.

Заключительный клинический диагноз:

Острый деструктивный панкреатит с высокой гиперاميлаземией. Осложнения: синдром системного воспалительного ответа. Печеночная недостаточность: желтуха, гипоальбуминемия, гипокоагуляция. Тромбоз селезеночной вены с реканализацией. Илеус. Синдром избыточного бактериального роста. Двухсторонний плевральный выпот. Острая дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность. Острая почечная недостаточность. Терминальный отек легких. Терминальный отек головного мозга. Кома.

Цирроз печени аутоиммунной этиологии, класс C по Child-Pugh. Портальная гипертензия: асцит, спленомегалия, варикозное расширение вен пищевода 2–3 ст.

По результатам вскрытия: в поддиафрагмальной области слева – гной; в хвосте поджелудочной железы – жировой некроз, абсцесс поджелудочной железы, панкреонекроз, в теле и головке мелкие некрозы, в окружающей жировой клетчатке – некрозы и участки деструкции.

Патологоанатомический диагноз:

Конкурирующие заболевания:

Острый панкреатит

Крупно-мелкоузловой цирроз печени аутоиммунной этиологии. Синдром портальной гипертензии: асцит (4200 мл), спленомегалия (масса 1030г), варикозное расширение вен нижней трети пищевода. Осложнения: субтотальный панкреонекроз. Разлитой фибринозно-гнойный перитонит. Сливающиеся абсцессы брюшинного пространства и левой поддиафрагмальной области. Двухсторонний гидроторакс. Печеночно-клеточная недостаточность: желтуха. Геморрагический синдром. Отек легких и головного мозга.

Сопутствующие заболевания: хронический обструктивный бронхит. Обструктивная эмфизема легких. Атеросклероз аорты. Полипы желудка.

Заключение о причине смерти: смерть пациентки, страдавшей острым панкреатитом и циррозом печени, наступила от печеночно-клеточной недостаточности при наличии фибринозно-гнойного перитонита. Клинический и патологоанатомический диагнозы совпали.

Трактовка данного клинического наблюдения представляет большие сложности. Наличие у больной аутоиммунного цирроза печени с асцитом, леченного умеренными дозами глюкокортикостероидов, синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации не кажется достаточным основанием для присоединения тяжелого деструктивного панкреатита. Больная была представлена на клинико-анатомическую конференцию. В процессе дискуссии в качестве основной гипотезы рассматривалась возможность развития у пациентки с дефектностью иммунной системы первоначально лекарственно-индуцированного панкреатита с последующим инфицированием поджелудочной железы и развитием деструктивно-инфекционного процесса.

В качестве лекарственного индуктора первоначального повреждения поджелудочной железы рассматривался дюфастон – аналог прогестерона. В пользу этой концепции были приведены литературные данные о способности препарата вызывать у экспериментальных животных выраженный липолитический эффект с развитием жировых некрозов. Клинически эта концепция подтверждалась самостоятельной отменой пациенткой препарата ввиду появления асцита на фоне его кратковременного применения. Инфицирование первоначальных очагов повреждения поджелудочной железы наиболее вероятно произошло вследствие патологической бактериальной транслокации у пациентки с длительно текущим циррозом печени и синдромом избыточного бактериального роста.

4.8. Сократительная функция миокарда у пациентов с циррозом печени и асцитом на фоне избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации

Прогноз пациентов с циррозом печени драматически ухудшается на фоне декомпенсации основного заболевания (Таблица 29)

Таблица 29 – Жизненный прогноз пациентов с циррозом печени, осложненным асцитом (*Модифицировано по: V.Arroyo et.al. [29]*)

Авторы	Период исследования	Количество пациентов	Выживаемость, %		
			1 год	2 года	5 лет
Saunders et.al.	1959–1963	512	45	34	22
Llach et.al.	1980–1985	139	56	49	25
Salerno et.al.	1983–1989	134	78	63	38
Fernandes-Esparrach et.al.	1980–1990	216	59	46	27
Planas et.al.	1998–2001	200	82	70	41

Трансформация асцита в резистентный асцит еще более омрачает жизненный прогноз пациентов с циррозом печени (Таблица 30)

Таблица 30 – Жизненный прогноз пациентов с циррозом печени и рефрактерным асцитом (*Модифицировано по: G. Fernandez-Esparrach et.al. [71]*)

Автор	Период исследования	Количество пациентов	Выживаемость, %		
			6 месяцев	1 год	2 года
Sabrno et.al.	1983–1989	512	75	58	38
Guardiola et.al.	1980–1992	100	75	42	38
Gines et.al.	1987–1989	121	70	58	40
Gines et.al.	1991–1993	89	70	50	40
Gines et.al.	1996–2000	70	50	38	20
Sanyal et.al.	1997–2000	107	90	75	60

Отправной точкой формирования асцита служит повышение давления в синусоидах печени и развитие синусоидальной портальной гипертензии. В предыдущих разделах работы мы показали, что у пациентов с циррозом печени и асцитом наличие синдромов избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации, а также развитие инфекционных осложнений, сопровождается снижением среднего уровня систолического артериального давления и повышением частоты сердечных сокращений.

У пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии или с наличием инфекции угнетение сократительной функции миокарда с развитием хронической сердечной недостаточности может быть обусловлено алкогольной

кардиомиопатией и также сопровождается снижением артериального давления и нарастанием частоты пульса.

В основе развития асцита как при циррозе печени, так и при сердечной недостаточности лежит печеночная синусоидальная портальная гипертензия и при обоих состояниях сывороточно-асцитический альбуминовый градиент (СААГ) обычно $\geq 1,1$ г/дл [146, 9].

При сердечной недостаточности печеночные синусоиды имеют нормальную проницаемость, тогда как при циррозе печени проницаемость синусоидов снижается вследствие их капилляризации в форме отложения коллагена в пространствах Диссе. Эти особенности определяют более высокое содержание белка в асцитической жидкости при сердечной недостаточности по сравнению с циррозом печени. Содержание белка в асцитической жидкости $> 2,5$ мг/дл обычно говорит в пользу диагноза сердечной недостаточности. Вместе с тем у пациентов с тяжелыми заболеваниями печени диагностика сердечной недостаточности может затрудняться наслаивающимися осложнениями основного заболевания, такими как пневмония, гепато-плевральный синдром, гепато-пульмональный синдром, порто-пульмональная гипертензия и другими [9].

В-тип натрийуретического пептида (BNP) представляет собой активный пептид, состоящий из 32 аминокислот, который образуется в результате отщепления от proBNP (BNPT). Последний секретируется миоцитами желудочков сердца в ответ на перегрузку объемом и/или давлением [111, 150]. Определение BNP позволяет диагностировать сердечную недостаточность у пациентов с одышкой, имеет чувствительность 90% и специфичность 76% [121].

У пациентов с циррозом печени могут обнаруживаться различные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, которые включают повышение сердечного выброса, ослабление систолической сократительной функции и функции диастолического расслабления, ограничение ответа на бета-1 адренергическую стимуляцию, что рядом авторов рассматривается в целом как проявления цирротической кардиомиопатии [183]. Следовательно, у пациентов с

циррозом печени в зависимости от тяжести состояния при наличии цирротической кардиомиопатии возможно повышение уровня BNP [89, 181].

Поскольку уровень BNP возрастает в различных жидкостных средах у пациентов с дисфункцией миокарда и сам пептид рассматривается как наиболее информативный тест при проведении дифференциального диагноза у пациентов с подозрением на наличие сердечной недостаточности, мы решили оценить BNP как возможный маркер участия ослабленной сократительной функции миокарда в формировании асцита у пациентов с циррозом печени. Мы провели сравнительный анализ содержания BNP в сыворотке крови и асцитической жидкости с одной стороны, и сывороточно-асцитического альбуминового градиента (СААГ) с другой у пациентов с циррозом печени и асцитом при наличии избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации.

В исследование были включены 59 пациентов с циррозом печени и асцитом: у 13 из них водородный дыхательный тест был отрицательный, у 33 положительный и у 13 пациентов положительный водородный тест сочетался с наличием избыточного бактериального роста. Первоначально всем пациентам было проведено эхокардиографическое исследование с целью оценки структурно-функциональных характеристик сердца (Таблица 31). Контрольная группа включала 12 пациентов с ишемической болезнью сердца и клиникой сердечной недостаточности, которые находились на лечении в кардиологическом отделении клиники пропедевтики УКБ №2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова в 2013–2014 годах (зав. отделением – кандидат медицинских наук М.Р. Схиртладзе).

Результаты, представленные в таблице 31, говорят о существенном различии функциональных кардиологических и гемодинамических показателей в группе пациентов с сердечной недостаточностью и у пациентов с циррозом печени. У пациентов с сердечной недостаточностью тенденция к низким показателям среднего артериального давления и более высокой частоте пульса накладывается на существенное снижение фракции выброса (29%), увеличение диаметра всех камер сердца, наличие диастолической дисфункции у всех обследованных (66,7%)

с преобладанием крайних степеней и заметное повышение (49 мм.рт.ст) систолического давления в легочной артерии [9].

Таблица 31 – Эхокардиографические показатели пациентов с ишемической болезнью сердца и пациентов с циррозом печени (В и С классов по Child-Pugh)

Показатели	ИБС – сердечная недостаточ ность n=12	Цирроз печени		
		СИБР (-) n=13	СИБР (+) n=33	СИБР (+) БТ (+) n=13
Возраст, годы	55,1 49-62	50,3 27-69	51,6 26-67	53,2 26-70
<i>Пол</i>				
Мужской	9	9	23	11
Женский	3	4	10	2
Среднее АД, мм.рт.ст.	81±2,0	95±2,3*)	85±2,1	82±1,9
ЧСС, уд/мин	88±7	70±7*)	85±11	87±9
<i>ЭХО-КТ показатели</i>				
Фракция выброса, %	29±1,9*)	69±2,3	68±2,1	66±1,9
Диаметр левого предсердия, мм	50±1,2*)	42±1,05	41±1,01	39±0,9
Систолический диаметр левого желудочка, мм	54±1,08**)	27±0,9	28±0,9	28±1,1
Диастолический диаметр левого желудочка, мм	63±1,6	43±0,86	44±0,91	44±0,89
Диаметр правого желудочка, мм	34±1,9	20±0,3	22±0,3	21±0,2
Диастолическая дисфункция, %				
Степень 0	0	10(76,9%)	25(75,7%)	9(69,2%)
Степень 1–2	4 (33,3%)	3 (23,1%)	8 (24,3%)	4(30,8%)
Степень 3-4	8 (66,7%)	0,0	0,0	0,0
Систолическое давление в легочной артерии, мм.рт.ст.	49±1,6**)	28±0,68	29±0,73 27-33	30±0,57 26-33

Примечание: *) $p < 0,05$; **) $p < 0,01$

У пациентов с циррозом печени в группе СИБР (+) и в группе СИБР (+) в сочетании с БТ (+) снижение среднего артериального давления, соответственно до 84,7 мм.рт.ст и 81,5 мм.рт.ст. по сравнению с пациентами группы СИБР (-) – 94,5

мм.рт.ст., а также увеличивающаяся частота пульса в аналогичных условиях до 85 уд/мин и 87 уд/мин по сравнению с 70 уд/мин (группа СИБР (-)) не сопряжены ни со снижением фракции выброса (69%, 68% и 66%), ни с увеличением диаметра камер сердца. У большинства пациентов с циррозом печени (69,2%–76,9%) отсутствуют признаки диастолической дисфункции и примерно у трети из них (23,1%–30,8%) обнаруживается диастолическая дисфункция 1 степени (нарушенная релаксация ЛЖ). Систолическое давление в легочной артерии у пациентов с циррозом печени во всех 3 группах находится на верхней границе нормальных значений. Разброс значений указывает на повышение у части из них (3–5%) этого показателя, что не исключает наличие у этой фракции пациентов порто-пульмональной гипертензии.

С учетом отсутствия значимых различий в эхокардиографических показателях у пациентов всех трех подгрупп пациентов с циррозом печени они были объединены в одну группу. В дальнейшем у пациентов «кардиологической» группы (n=12) и «цирротической» группы (n=24) было проведено определение сывороточно-асцитического альбуминового градиента (СААГ) и общего белка в асцитической жидкости, а также концентрации BNP в крови и асцитической жидкости. «Цирротическая» группа включала 8 пациентов без избыточного бактериального роста, 8 пациентов с избыточным бактериальным ростом и 8 пациентов с избыточным бактериальным ростом и бактериальной транслокацией. СААГ $\geq 1,1$ был определен у всех 24 пациентов с циррозом печени (Таблица 32). Концентрация общего белка в асцитической жидкости была $\leq 2,5$ мг/дл в группах СИБР (-) и СИБР (+). В группе СИБР (+), БТ (+) у 4 пациентов концентрация общего белка составила $\leq 2,5$ мг/дл и 4 пациентов $\geq 2,5$ мг/дл. Более высокое содержание общего белка в асцитической жидкости у 50% пациентов с синдромом бактериальной транслокации может служить указанием на наличие воспалительной реакции брюшины в ответ на проникновение в асцитическую жидкость бактериального токсина. Другой возможно причиной такого феномена может быть сохраняющаяся на достаточно высоком уровне проницаемость синусов у этой группы пациентов с циррозом, т. к. уровень общего белка $\geq 2,5$ мг/дл отмечен

у всех пациентов с сердечной недостаточностью и асцитом. Следовательно, высокая концентрация общего белка в асцитической жидкости может быть как индикатором отсутствия процесса капилляризации синусоидов (у пациентов с сердечной недостаточностью), так и реакцией брюшины на воздействие бактериального токсина. Вместе с тем обнаружение у пациентов всех групп значений СААГ $\geq 1,1$ указывает на транссудативный характер накопления жидкости в брюшной полости и, следовательно, на наличие высокого давления в синусоидах печени, т. е. на наличие печеночной синусоидальной портальной гипертензии [9].

Таблица 32 – Показатели СААГ, общего белка в асцитической жидкости, а также BNP в крови и асцитической жидкости у кардиологических пациентов с сердечной недостаточностью и у пациентов с циррозом печени

Показатели	Сердечная недостаточность 3–4 ст. NYHA n=12	Подгруппы пациентов с циррозом печени		
		СИБР (-) n=8	СИБР (+) n=8	СИБР (+), БТ (+) n=8
СААГ $\geq 1,1$ Общий белок $\leq 2,5$ мг/дл	0	8 (100%)	8 (100%)	4 (50%)
СААГ $\geq 1,1$ Общий белок $\geq 2,5$ мг/дл	12 (100%)	0	0	4 (50%)
BNP сыворотки ≤ 182 пг/мл	0	8 (100%)	8 (100%)	8 (100%)
BNP сыворотки > 364 пг/мл	12 (100%)	0	0	0
BNP сыворотки > 229 пг/мл	12 (100%)	0	0	0

Определение В-типа натрийуретического пептида позволило провести дифференциацию основных механизмов развития синусоидальной гипертензии: в группе пациентов с сердечной недостаточностью у 100% обследованных BNP сыворотки превышал 364 пг/мл и BNP асцитической жидкости был выше 229 пг/мл. И это неудивительно, если учесть, что у всех пациентов с сердечной недостаточностью было диагностировано при проведении эхокардиографического

исследования расширение камер сердца, т. е. был выявлен прямой показатель перегрузки сердца объемом.

У пациентов с циррозом печени концентрация BNP в сыворотке крови не превышала 182 пг/мл и концентрация BNP в асцитической жидкости у всех пациентов оказалась ниже 100 пг/мл (Рисунки 28–31).

В целом можно заключить, что наличие синдромов избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации не оказывали отчетливого отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда. Это подтверждается обнаружением низких концентрация BNP в сыворотке и асцитической жидкости ($62,5 \pm 4,1$ пг/мл и $53,3 \pm 4,9$ пг/мл), находящихся в диапазоне нормальных значений у пациентов с циррозом печени, по сравнению с указанными показателями у пациентов с сердечной недостаточностью ($1820 \pm 95,5$ пг/мл и $497,1 \pm 39,6$ пг/мл). Уровень общего белка в асцитической жидкости также показывал существенно более низкие значения ($1,77 \pm 0,1$ мг/дл) по сравнению с этим показателем у пациентов с сердечной недостаточностью ($4,43 \pm 0,35$ мг/дл). СААГ в обеих группах пациентов превосходил значение 1,1 и составил у пациентов с сердечной недостаточностью $1,58 \pm 0,13$ и у пациентов с циррозом печени – $1,88 \pm 0,19$ ($p > 0,05$) [9].

Дифференциальный диагноз асцита, вызываемого тремя наиболее часто встречающимися причинами (сердечная недостаточность, цирроз печени, перитонеальный процесс), имеет важное значение, поскольку определяет во многом всю последующую лечебную тактику. В соответствии с современными международными рекомендациями у пациентов с асцитом, подозреваемых на наличие хронической сердечной недостаточности и не переносивших в прошлом инфаркт миокарда, необходимо определить уровень сывороточного BNP как первый шаг с последующим эхокардиографическим исследованием и оценкой специалиста-кардиолога при обнаружении повышенных значений BNP и изменений на Эхо-КГ [122, 9]. Высокие концентрации асцитического белка при наличии повышенных значений BNP указывают на высокую вероятность

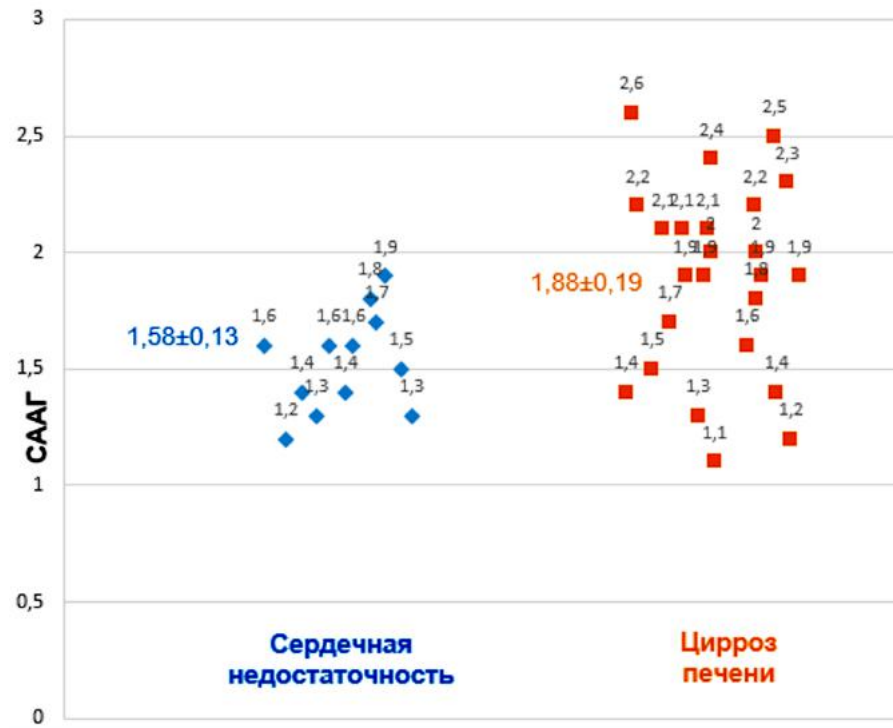


Рисунок 28 – Сывороточно-асцитический альбуминовый градиент



Рисунок 29 – Мозговой натрийуретический пептид в сыворотке крови

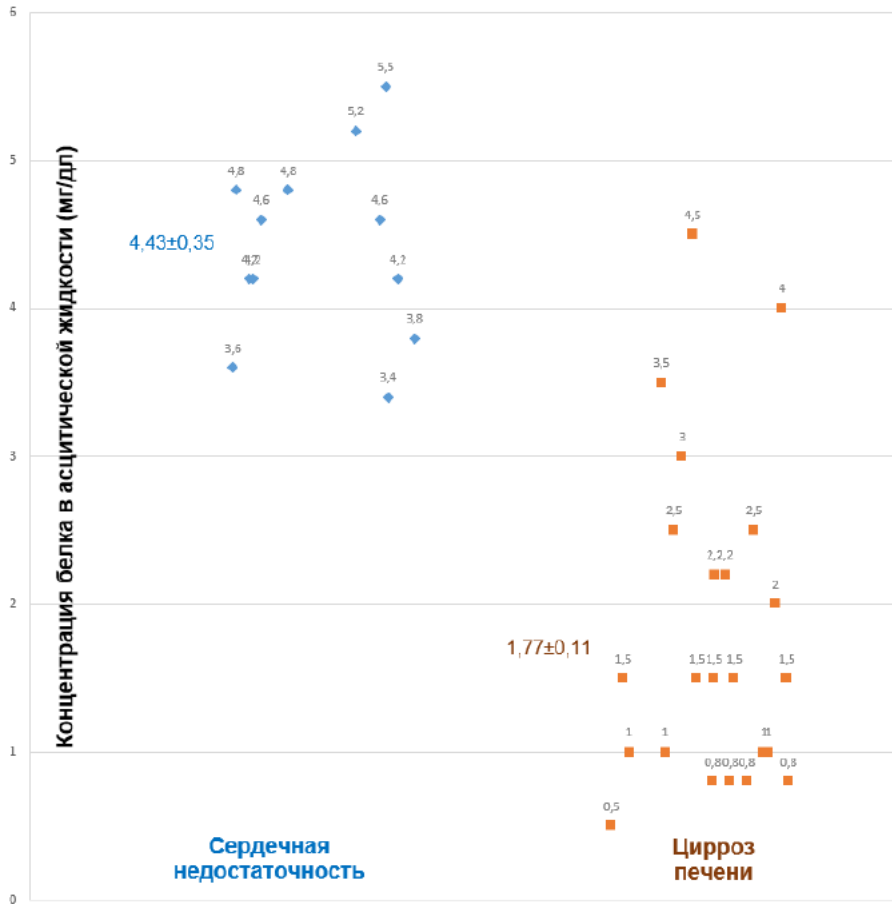


Рисунок 30 – Концентрация белка в асцитической жидкости

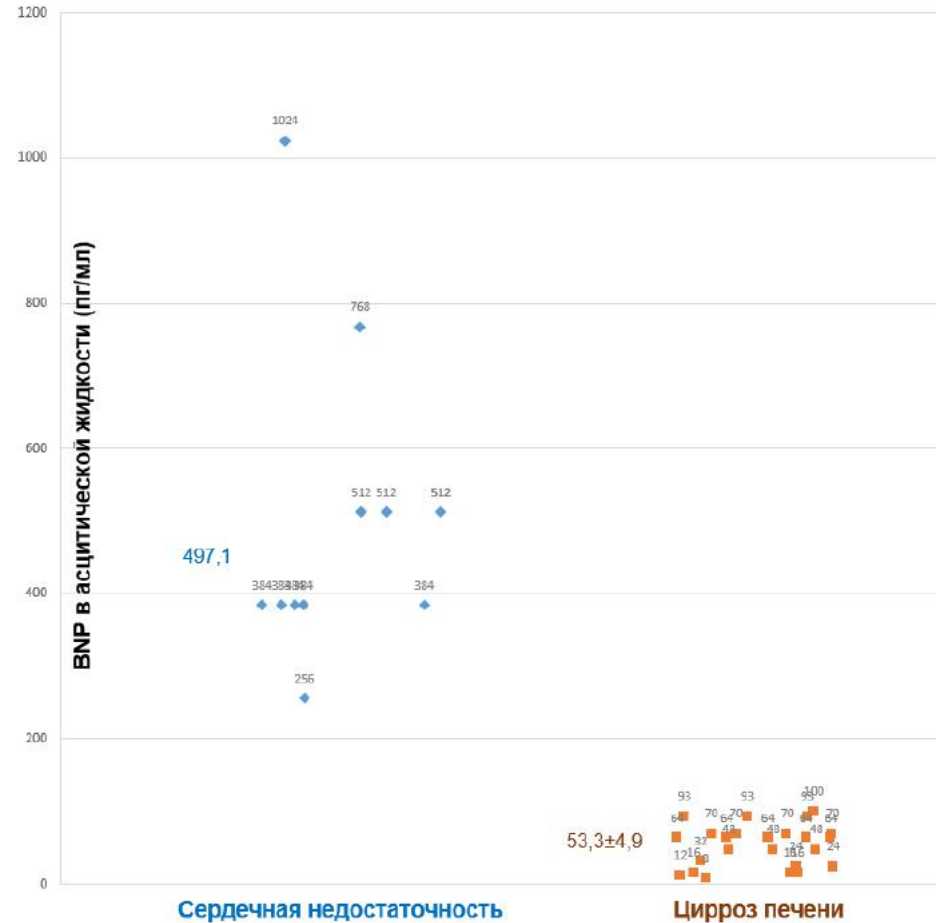


Рисунок 31 – Мозговой натрийуретический пептид в асцитической жидкости

сердечной недостаточности. При циррозе печени СААГ также превышает значение 1,1, однако уровень асцитического белка остается низким. При пограничных значениях СААГ и асцитического белка прибегают к измерению печеночно-венозного портального градиента (ПВПГ) для обоснования окончательного диагноза: при кардиальном асците печеночное венозное давление заклинивания повышено, но ПВПГ остается нормальным (вследствие повышенного системного артериального давления) [78].

В тщательно выполненной работе A.Q. Farias и коллег [63] показано, что сывороточный BNP более 364 пг/мл надежно подтверждает диагноз сердечной недостаточности и значение сывороточного BNP ≤ 182 пг/мл также надежно исключает этот диагноз. У всех пациентов с циррозом печени в данном исследовании концентрация сывороточного BNP оказалась ниже 140 пг/мл. Это указывает, что избыточный бактериальный рост и бактериальная транслокация не оказывают существенного отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда и не вносят «кардиальный» вклад в развитие печеночной синусоидальной портальной гипертензии.

В нашей работе мы подтвердили результаты предыдущих исследований, указывающие на то, что у пациентов с сердечной недостаточностью концентрация асцитического белка превышает 2,5 г/дл [146] и в среднем составила $4,43 \pm 0,35$ г/дл. Средняя концентрация асцитического белка у пациентов с циррозом печени оказалась равной $1,77 \pm 0,11$ г/дл, т. е. существенно ниже, чем у пациентов с сердечной недостаточностью [9]. Вместе с тем у четырех из них, что составляет 50% в группе с избыточным бактериальным ростом и бактериальной транслокацией и 16,7% по отношению ко всем больным циррозом печени, концентрация асцитического белка превышала 2,5 г/дл. Эта находка может расцениваться как свидетельство достаточно умеренной капилляризации синусов или как показатель воспалительного раздражения брюшины у части пациентов с наличием бактериальной транслокации [9].

Далее будет приведено клиническое наблюдение, которое демонстрирует особенности дифференциального диагноза патогенеза асцита у больных циррозом печени с наличием инфекционных осложнений.

4.9. Клиническое наблюдение №2

В отделение гепатологии был госпитализирован пациент 47 лет. На момент госпитализации у пациента отмечались: повышенная утомляемость и общая слабость, отсутствие интереса к происходящему вокруг, одышка при незначительной физической нагрузке, увеличение в объеме живота за счет ненапряженного асцита, стул с тенденцией к диарее, отеки нижних конечностей, эпизоды повышения температуры до $37,6^{\circ}\text{C}$. В дальнейшем удалось выяснить, что пациент систематически злоупотребляет алкоголем в течение последних 15–17 лет, а также курит по 10–15 сигарет/день в течение последних 20 лет. Прогрессивное ухудшение состояния отмечает в течение 6–8 месяцев, когда появились и начали нарастать признаки энцефалопатии (инверсия сна, эпизодические нарушения ориентации в пространстве, времени и собственной личности), а также стала нарастать выраженность отечно-асцитического синдрома.

Пациент поступил в состоянии средней тяжести, заторможен. Во времени, пространстве и собственной личности ориентирован, на вопросы отвечает правильно. ИМТ = 29 кг/м^2 . АД – 115 и 70 мм.рт.ст., ЧСС – 80 уд/мин. При осмотре кожные покровы чистые, определяются отеки голеней и стоп. Во время перкуссии грудной клетки определяется ослабление перкуторного звука с обеих сторон ниже угла лопаток. При аускультации грудной клетки дыхание жесткое. Перкуторно определяется увеличение левых границ сердца. При аускультации тоны сердца слегка приглушены, ритмичные. В проекции митрального клапана I тон равен II по звучности. Также определяется акцент II тона в проекции легочной артерии. Поверхностная и глубокая пальпации живота затруднены. Живот за счет напряженного асцита. Симптомов раздражения брюшины нет. Впоследствии при получении данных лабораторных исследований у пациента выявлен положительный водородный дыхательный тест.

По данным лабораторных исследований в анализах крови: гемоглобин 140 г/л, эритроциты $3,5 \cdot 10^{12}$ /л, НСТ 37,6%, ЦП 0,98, лейкоциты $4 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты $92 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 9 мм/ч, Na^+ 138 ммоль/л, K^+ 3,8 ммоль/л, АЛТ 51 ед/л, АСТ 120 ед/л, ГГТ 230 ед/л, холинэстераза 1390 ед/л, щелочная фосфатаза 61 ед/л, общий белок 6,9 г/дл, альбумин 2,3 г/л, билирубин общий 5,9 мг/дл, билирубин прямой 2,3 мг/дл. СРБ 3,6 мг/дл (N 0-0,8), тромбиновое время 43 сек. В сыворотке крови: ЛПС 32 нг/мл, BNP 32,9 пг/мл.

При бактериальном исследовании асцитическая жидкость: белок 1,5 г/л, альбумин 0,8 г/л, BNP 16,4 пг/мл, СААГ <1,1 г/дл. Рост микрофлоры при посеве асцитической жидкости не обнаружено. По данным ПЦР-исследования асцитической жидкости обнаружена ДНК E.coli.

Далее пациенту выполнялись инструментальные исследования. По данным Эхо-КГ: диаметр левого предсердия 40 мм, систолический диаметр левого желудочка 29 мм, диастолический диаметр левого желудочка 46 мм, диаметр правого желудочка 22 мм, фракция выброса 69%, диастолическая дисфункция 1 ст., систолическое давление в легочной артерии 33 мм.рт.ст. При рентгенографии органов грудной полости: в плевральных полостях с обеих сторон определяется жидкость толщиной до 50 мм. Воздушность легочной ткани диффузно неравномерно снижена преимущественно в центральных отделах. Сосуды легких расширены. Средостение без изменений. Картина отека легких, двухсторонний гидроторакс.

При выполнении УЗИ органов брюшной полости обнаружено большое количество свободной жидкости. Печень увеличена: левая доля 89/138 мм, правая доля 140/151 мм, контуры неровные, паренхима повышенной эхогенности. Воротная вена 11,9 мм, во внепеченочной части до 15,8 мм, имеет извитой ход. Желчный пузырь 69х27 мм. Холедох не расширен. Поджелудочная железа 31*19*31 мм без четких контуров, эхогенность паренхимы снижена. Вирсунгов проток не визуализируется. Селезенка увеличена до 153*67 см, контуры ровные, селезеночная вена в воротах селезенки 10 мм. Почки нормальных размеров,

чашечно-лоханочная система не расширена. По данным ЭГДС обнаружено варикозное расширение вен пищевода (до 0,8 см), синюшного цвета.

В результате обследования был сформулирован клинический диагноз: Цирроз печени, токсический, класс С по Child-Pugh (13 баллов). Портальная гипертензия: напряженный асцит (3 ст.), варикозное расширение вен пищевода (2 ст.). Спленомегалия. Печеночная недостаточность: желтуха, гипоальбуминемия, гепато-пульмональный синдром. Синдром избыточного бактериального роста и патологическая бактериальная транслокация.

Спустя неделю с момента госпитализации у пациента возникли жалобы на сильные разлитые боли в животе, которые усиливались при движении и глубоком дыхании. Впоследствии присоединилась болезненность при пальпации, а также признаки напряжения мышц передней брюшной стенки и симптомы раздражения брюшины. Одновременно у пациента возникла тахикардия до 100 уд/мин, отмечилось резкое повышение температуры до 39°C, артериальное давление упало до 100–90 и 60 мм.рт.ст. В крови повышение лейкоцитов до $11 \times 10^9/\text{л}$. На обзорных снимках брюшной полости определяются вздутые неравномерно расширенные петли тонкой кишки, а также уровни и арки (Рисунок 32).

Появившаяся симптоматика была расценена как синдром системного воспалительного ответа (SIRS) с парезом кишечника вследствие инфицированного асцита на фоне предсуществующих синдромов избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации (ДНК *E.coli*). Диагноз инфицирования асцитической жидкости был подтвержден обнаружением нейтрофилов – 290 тыс. в 1 мм^3 . При посеве асцитической жидкости в последующем культура возбудителя не получена.

За время пребывания в клинике пациент получал максимальные дозы фуросемида и верошпирона, многократно проводился лечебный парацентез в связи с неэффективностью консервативных мероприятий (всего эвакуировано 46 л. асцитической жидкости с восполнением альбумином и физиологическим раствором), внутривенно проводились инфузии альбумина, назначалась лактулоза. По поводу инфицированного асцита пациенту был назначен норфлоксацин

внутривенно 400 мг/день на весь период пребывания в клинике с рекомендацией повторения курсов антибиотикотерапии (норфлоксацин или ципрофлоксацин) до трансплантации печени.

Этим клиническим примером мы хотели проиллюстрировать развитие инфекционных осложнений у пациентов с циррозом печени при наличии определенных факторов риска: тяжелое декомпенсированное заболевание печени, резистентный к диуретикам асцит, очень выраженное снижение альбумина в асцитической жидкости, синдром избыточного бактериального роста и патологическая бактериальная транслокация в асцитическую жидкость (ДНК *E.coli*), а также высокое содержание липополисахаридсвязывающего белка – 32 нг/мл и общего билирубина. Инфицирование асцита проявилось развитием синдрома системной воспалительной реакции (лихорадка, лейкоцитоз, тахикардия), симптомами раздражения брюшины и парезом кишечника.

Снижение артериального давления и тахикардия были вызваны инфекционными осложнениями без развития сердечной недостаточности, несмотря на наличие у пациента такого осложнения цирроза как гепато-пульмональный синдром. Отсутствие сердечной декомпенсации подтверждается обнаружением низких концентраций BNP в сыворотке крови (32,9 пг/мл) и асцитической жидкости (16,4 пг/мл) и низким содержанием белка в асцитической жидкости (1,5 г/л).



Рисунок 32 – Вздутые неравномерно расширенные петли тонкой кишки, тонкокишечные уровни и арки

ГЛАВА 5. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ, СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ И ОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМ ТЕЧЕНИЕМ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ

5.1. Диагностические критерии, факторы риска, а также исход инфекционных осложнений цирроза печени

Инфекционные осложнения у пациентов с циррозом печени диагностируются у 25%–47% случаев [69] и являются одним из наиболее важных факторов декомпенсации [128]. С возрастающей частотой инфекции диагностируются как главный триггер системного воспалительного ответа и декомпенсации органов при далеко зашедших стадиях цирроза, что сопровождается четырехкратным возрастанием смертности [30]. Развитие полиорганной недостаточности и септического шока ассоциировано с риском летального исхода в 75% в ближайшее время [26].

Цирроз печени является предрасполагающим фактором для возникновения синдрома повышенной проницаемости кишечной стенки и замедления транзита по кишке, что значительно усложняет выработку антимикробных белков в кишке. Все эти факторы создают предпосылки для возникновения патологической транслокации бактерий и бактериальных продуктов из кишки через «собственную пластинку» в мезентериальные лимфатические узлы, асцитическую жидкость и системный кровоток [164]. Кишечные бактерии обнаруживаются в мезентериальных лимфатических узлах у 30% пациентов с циррозом печени класса С по Child-Pugh в сравнении с 9–15% у лиц без цирроза печени [54].

Синдром избыточного бактериального роста и патологическая бактериальная транслокация вызывают наиболее тяжелые последствия на фоне цирроза печени и портальной гипертензии. Количественные и качественные изменения микрофлоры тонкой кишки, в частности избыточный бактериальный рост, часто наблюдаются при декомпенсированном циррозе печени и отчетливо коррелирует с системной эндотоксемией и наличием фрагментов бактериальной ДНК в периферической крови [97, 2]. В рамках иммунного ответа провоспалительные цитокины, такие как TNF α и IL-6, нарушают целостность

эпителиального кишечного барьера посредством разрушения структуры межклеточных контактов и способствуют тем самым возрастанию кишечной проницаемости [139].

По данным различных авторов сепсис диагностируется у 67% пациентов с циррозом печени и инфекционными осложнениями в сравнении с 37% пациентов без инфекции [140]. Данный факт утяжеляет течение портальной гипертензии, провоцирует развитие почечную недостаточность, усугубляет выраженность печеночной энцефалопатии и таким образом увеличивает летальность [48].

Амплитуда острой фазы системного воспаления, которую можно оценить по уровню СРБ или IL-6, способна предсказывать возможный тяжелый прогноз заболевания с той же определенностью, какой обладает синдром системного воспалительного ответа. У пациентов с циррозом печени и SIRS концентрация сывороточного IL-6 коррелирует со степенью органной недостаточности, активацией моноцитов и нейтрофилов, а также с выраженностью портальной гипертензии и гипердинамического кровообращения [144, 109]. С-реактивный белок также обладает прогностическим потенциалом и его постоянное повышение даже в отсутствие инфекции указывает на высокий риск смерти в ближайший период [49]. Но важно помнить, что для такого прогноза уровень СРБ должен превышать 56 мг/л [107]. В большом многоцентровом исследовании CANONIC [128] было показано, что повышенные значения СРБ и лейкоцитов служат ключевыми дифференциальными разграничителями декомпенсации цирроза от острой печеночной недостаточности, развившейся на фоне хронической печеночной недостаточности (acute-on-chronic liver failure, ACLF). У пациентов с ACLF средний показатель СРБ достигал 33 мг/л и среднее число лейкоцитов составляло 9400/мл по сравнению с более низкими значениями у больных без ACLF, 21 мг/л и 6600/мл соответственно. По данным исследований риск смерти у пациентов с ACLF повышается на фоне возрастания количества лейкоцитов. Таким образом число лейкоцитов служит возможным предиктором риска наступления летального исхода у пациентов с циррозом и инфекцией [128].

Еще одним важным фактором риска смерти у пациентов с циррозом является спонтанный бактериальный перитонит, который по данным исследователей выявляется у 15–20% пациентов. Спонтанный бактериальный перитонит провоцирует высокую летальность среди пациентов с циррозом в первый месяц (33–42%) и далее в течение года (49–66%) [30].

Важно отметить, что у пациентов с циррозом печени возникает некий порочный круг. С одной стороны, кровотечения из ВРВП провоцирует развитие бактериальной транслокации. С другой, кровотечения из ВРВП чаще возникают на фоне инфекционных осложнений. Назначение антибиотиков на 7 дней после кровотечения из ВРВП стало стандартом лечения [60]. Профилактическая антибиотикотерапия снижает риск смерти от инфекционных осложнений у пациентов с циррозом печени на 75% [53].

Одним из факторов риска развития спонтанного бактериального перитонита является снижение концентрации белка в асцитической жидкости в сочетании с повышением уровня билирубина и/или снижением количества тромбоцитов [84]. Частота повторного развития спонтанного бактериального перитонита в течение года составляет 70%, что дает право назначения 400 мг норфлоксацина ежедневно с целью вторичной профилактики [148].

Показано, что неселективные блокаторы β -адренорецепторов обладают протективным эффектом за счет полного или частичного торможения бактериальной транслокации [153]. Вместе с тем назначение ингибиторов протонной помпы ассоциировано с трехкратным увеличением риска развития спонтанного бактериального перитонита у госпитализированных пациентов с циррозом печени [58]. Эти данные должны заставить клиницистов тщательно продумывать показания для назначения ингибиторов протонной помпы таким пациентам.

Инфекции мочевыводящих путей составляют 20–40% всех случаев бактериальных инфекций у пациентов с циррозом печени преимущественно у женщин [64]. Инфекции мочевыводящих путей у 42–65% пациентов сопровождаются развитием синдрома системного воспалительного ответа (SIRS),

что указывает на недопустимость недооценки этой локализации инфекции [32] и на необходимость соблюдения максимальной воздержанности от применения мочевых катетеров.

Бактериальные инфекции нижних отделов респираторного тракта и пневмония несут наибольший риск смерти у пациентов с циррозом печени и асцитом [92]. Пациенты с циррозом печени более подвержены пневмонии, демонстрируют ее более тяжелое течение и более частое развитие бактериемии по сравнению с пациентами без цирроза. Пневмококковая вакцинация двадцатитрехвалентной вакциной рекомендуется как метод выбора профилактики пневмонии у пациентов с циррозом печени, несмотря на меньший иммунологический ответ и более быстрое снижение титра антител у этой категории пациентов [110].

У пациентов с циррозом печени чаще, чем в общей популяции, диагностируется инфекционный эндокардит [92]. В большинстве случаев речь идет о нозокомиальном (госпитальном) эндокардите и основные патогены представлены золотистым стафилококком (*S.Aureus*), β -гемолитическим стрептококком и энтерококком. Поражается преимущественно аортальный клапан, у 60% пациентов присоединяется почечная недостаточность и смертность достигает 50% [72].

Мета-анализ данных 12000 пациентов с циррозом печени позволил выявить четырехкратное повышение смертности вследствие трех основных факторов: инфекций респираторного тракта, спонтанного бактериального перитонита и бактериемии [30]. Бактериальная инфекция играет особую роль в развитии декомпенсации и ACLF так как синдром системного воспалительного ответа даже в отсутствие септического шока служит одной из основных причин развития полиорганной недостаточности [128]. Основными факторами, определяющими неблагоприятный прогноз при циррозе печени различной этиологии, являются: тяжесть течения заболевания печени, наличие почечной недостаточности и наличие инфекционного процесса [46].

Если проанализировать различные факторы, утяжеляющие прогноз пациентов с циррозом печени и инфекционными осложнениями, а также повышающие риск летального исхода, то данные факторы стоит разделить на несколько групп [30]:

❑ Связанные с тяжестью заболевания и нарушением функции печени:

- o Класс по Child-Pugh
- o Протромбиновое время/МНО
- o Уровень билирубина
- o Уровень альбумин
- o Стадия по MELD

❑ Связанные с осложнениями заболевания:

- o Печеночная энцефалопатия
- o Желудочно-кишечное кровотечение
- o Развитие гепатоцеллюлярной карциномы

В то же время не стоит забывать, что системное воспаление и инфекции оказывают значимое влияние на ухудшение прогноза пациентов. Так сумма баллов по MELD при отсутствии синдрома системной воспалительной реакции составляет более 18 при уровне внутрибольничной летальности в 12%. В случае присоединения синдрома системной воспалительной реакции внутрибольничная летальность увеличивается до 43%. Сумма баллов по MELD при отсутствии выраженного лейкоцитоза может составлять до 22 баллов, при этом летальность в течение первого месяца после госпитализации может составлять до 30% и чаще всего связана со спонтанным бактериальным перитонитом. В случае же возникновения у таких пациентов лейкоцитоза летальность повышается до 52% [161].

Клинически выраженная портальная гипертензия и патологическая бактериальная транслокация при циррозе печени способствуют дилатации мезентериальных сосудов и развитию застоя в органах брюшной полости. В результате уменьшается центральный объем крови и развивается компенсаторная, но недостаточная гипердинамическая циркуляция, активация нейрогуморальной

вазоконстрикторной системы и задержке натрия почками [81]. Выраженное снижение кровоснабжения приводит к увеличению риска развития инфекционного поражения, а также провоцирует развитие почечной недостаточности [82]. Чаще всего не фоне спонтанного бактериального перитонита, инфекций мочевыводительных путей или инфекционного поражения кожных покровов у 30% развивается прогрессирующая почечная недостаточность [33, 177]. Развившаяся почечная недостаточность вне зависимости от этиологии (гиповолемическая или инфекционная) повышает риск летального исхода на протяжении 90 дней в 2 раза [124]. Таким образом особое значение приобретают критерии гепаторенальной дисфункцией, выделенные в Acute Kidney Injury Network (AKIN) [повышение креатинина $\geq 0,3$ мг/дл (27 мкмоль/л) в течение 48 часов или повышение креатинина на 50% от исходного значения] [36]. Смертность возрастает при присоединении гепаторенальной дисфункции (34% против 7% в течение 90 дней), при нарастающем ухудшении почечной функции (2%, 7% и 21% внутригоспитальная смертность на 1,2 и 3 стадиях острого поражения почек) и при прогрессировании почечной недостаточности (15% за период 90 дней после полного выздоровления, 40% после частичного восстановления почечной функции и 80% при прогрессировании) [177, 36]. Профилактика вторичной инфекции у пациентов с инфекционно-индуцированной почечной недостаточностью рассматривается как обоснованный подход к снижению смертности от инфекций у пациентов с циррозом печени.

Сложность ведения пациентов с циррозом печени и инфекционными осложнениями, а также частое обнаружение у них антимикробной резистентности дают основание полагаться во многих случаях на подтвержденные практикой эмпирические принципы: 1. Тщательный поиск индивидуальных факторов риска; 2. Знание территориальной и госпитальной эпидемиологии; 3. Немедленное начало лечения антибиотиками широкого спектра действия; 4. Определение идеального антибиотика по отношению к инфекции конкретной локализации; 5. Критическая оценка и пересмотр терапии каждые 3 дня.

5.2. Независимые факторы риска смертности у пациентов с циррозом печени

Данный раздел работы посвящен анализу факторов, которые могли повлиять на исход заболевания у пациентов с циррозом печени. Мы проанализировали течение заболевания на протяжении 12 месяцев у 84 пациентов, наблюдавшихся в клинике, включая пациентов, результаты исследований которых представлены в предыдущих разделах. Общая смертность за период наблюдения составила 40,5% (34 из 84). Распределение показателей смертности представлено на рисунке 33.

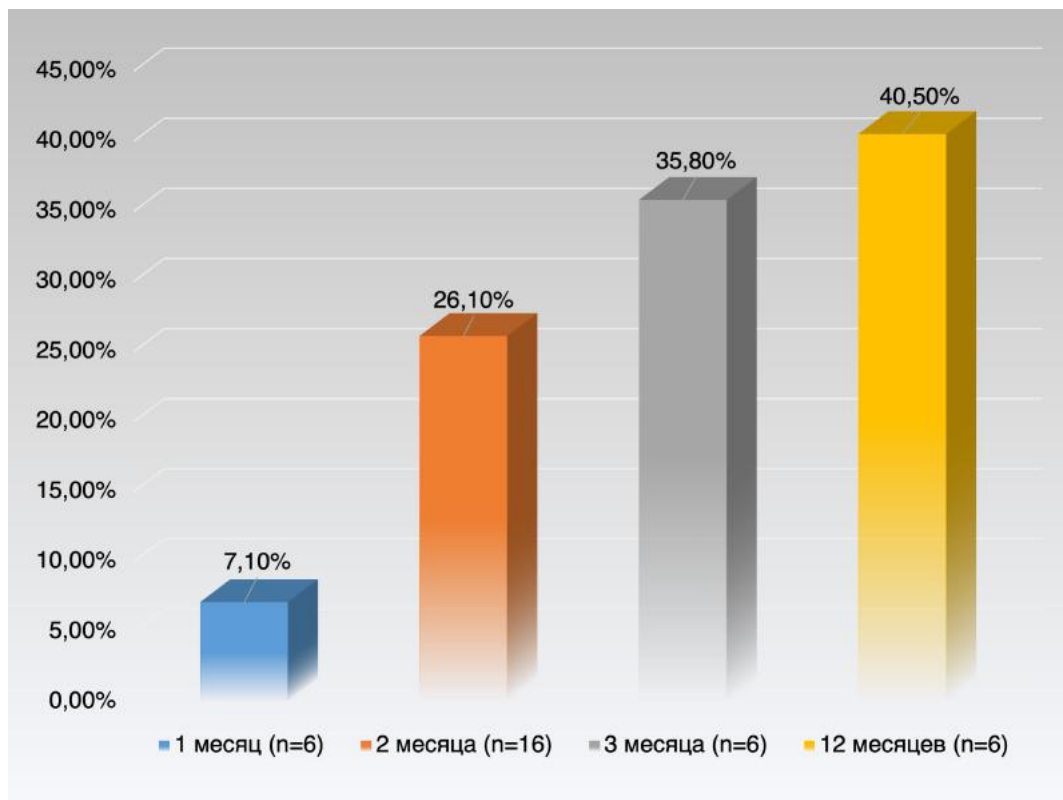


Рисунок 33 – Смертность пациентов с циррозом печени классов В и С по Child-Pugh на протяжении 12 месяцев

Наибольшее число умерших приходится на первые три месяца. В этот период причинами смерти служат тяжелое состояние пациентов, присоединяющиеся осложнения и резистентность к проводимой терапии.

Выжившие и умершие пациенты не отличались по возрасту (соответственно $49,9 \pm 12,9$ и $55,3 \pm 10,2$; $P=0,168$, дисперсионный анализ) и полу (соответственно 66% женщин и 73,5% мужчин; $P=0,513$, критерий χ^2). Из клинических показателей (Таблица 33) наибольшее влияние на неблагоприятный исход оказывали критерии

тяжести заболевания, в частности сумма баллов по шкале Child-Pugh ($P < 0,001$, дисперсионный анализ).

Таблица 33 – Клинические показатели в группах выживших и умерших пациентов с циррозом печени за период наблюдения

Показатели	Подгруппы		Достоверность различий Р
	Выжившие n=50	Умершие n=34	
Баллы по шкале Child-Pugh ($\mu \pm \delta$)	7,4 $\pm$ 2,6	11,3 $\pm$ 2,9	<0,001
Асцит	20 (40%)	30 (88,2%)	0,004
Резистентный асцит	5 (10%)	23 (67,6%)	0,001
Эпизод выраженной печеночной энцефалопатии	7 (14%)	24 (70,6%)	0,001
Среднее артериальное давление, мм.рт.ст. ($\mu \pm \delta$)	92 $\pm$ 5	81 $\pm$ 7	<0,001
Частота сердечных сокращений ($\mu \pm \delta$)	76 $\pm$ 12	87 $\pm$ 12	<0,037
Креатинин, мг/дл	0,8 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,9	0,011
Тромбоциты, $\times 10^9$	136,0 $\pm$ 56,2	90,7 $\pm$ 24,5	0,01
Общий билирубин, мг/дл ($\mu \pm \delta$)	2,3 $\pm$ 1,7	4,9 $\pm$ 5,3	0,049
Альбумин, г/дл	3,3 $\pm$ 0,6	2,4 $\pm$ 0,7	0,002
Протромбиновый индекс (%), ($\mu \pm \delta$)	82,7 $\pm$ 10,5	69,0 $\pm$ 14,1	0,013

Безусловное негативное влияние оказывает выраженность портальной гипертензии, что проявляется значительно большей частотой асцита в группе умерших (88,2%) по сравнению с выжившими пациентами (40%). На это указывает и большая частота резистентного асцита у пациентов с неблагоприятным исходом по сравнению с выжившими, соответственно 67,6% и 10%. Уровень тромбоцитов, как показатель прогрессии цирроза печени, в среднем оказывается существенно ниже у умерших пациентов (90,7 $\pm$ 24,5 и 136,0 $\pm$ 56,2 соответственно), что

подчеркивает важность учета этого критерия в прогнозе исхода цирроза печени. Гепаторенальная дисфункция, манифестирующая нарастанием креатинина в плазме крови, носит более выраженный характер в группе умерших ($1,3 \pm 0,9$ мг/дл и $0,8 \pm 0,2$ мг/дл соответственно) по сравнению с выжившими, что подтверждают изложенные в разделе 5.1 результаты других исследователей, указывающие на значительное возрастание риска смерти при ухудшении функции почек у пациентов с циррозом печени.

Тяжесть печеночной недостаточности характеризовалась комплексом переменных, в которые входят эпизоды печеночной энцефалопатии, значительно чаще диагностировавшиеся в группе умерших (70,6%) по сравнению с выжившими (14%). Более высокий уровень общего билирубина в группе с неблагоприятным исходом ($4,9 \pm 1,7$ мг/дл) свидетельствует о нарастающих нарушениях конъюгирующей способности и транспортной функции гепатоцитов как индикатор неблагоприятного прогноза. Тяжелое клиническое течение во многом определяется нарастающей депрессией белкового синтеза, на что отчетливо указывают гораздо более низкие уровни альбумина и протромбинового индекса в группе умерших (Таблица 33).

Как мы уже показали в главе 4, снижение среднего артериального давления и нарастание частоты пульса у пациентов с циррозом печени проявляется все более отчетливо по мере нарастания тяжести заболевания (Таблица 33) и обусловлены не присоединяющейся сердечной декомпенсацией, а генерализованными гемодинамическими нарушениями, включающими снижение периферического сопротивления, застой в спланхнических органах и снижение эффективного циркуляторного объема крови.

Мы отдельно проанализировали в сравнительном аспекте показатели, входящие в шкалы Child-Pugh и MELD (Таблица 34), дополнительно включив концентрацию сывороточного натрия.

Таблица 34 – Показатели, входящие в шкалы Child-Pugh и MELD с дополнением концентрации натрия

Показатели	Подгруппы		Достоверность различий Р
	Выжившие n=50	Умершие n=34	
Альбумин, г/дл	3,3±0,6	2,4±0,7	0,002
Креатинин	0,8±0,2	1,3±0,9	0,011
МНО (международное нормализованное отношение)	1,7±0,2	1,9±0,3	0,001
Общий билирубин, мг/дл	2,3±1,7	4,9±5,3	0,049
Na сыворотки, ммоль/л	137,5±3,3	131,1±5,9	<0,001

Представленные в таблице 34 значения переменных указывают на соразмерную прогностическую возможность как шкалы Child-Pugh, так и шкалы MELD, поскольку все входящие в эти диагностические системы показатели подчеркивают их однонаправленность в определении нарастающей тяжести пациентов с циррозом печени. Концентрация натрия крови, довольно тесно коррелирующая со степенью дилуции циркулирующей крови, т.е. перегрузки водного внеклеточного объема, оказывается важным прогностическим критерием выживания пациентов с циррозом печени.

Далее мы проанализировали выраженность системного воспалительного ответа, как одного из возможных прогностических факторов, в группе выживших пациентов и в группе с неблагоприятным исходом (Таблица 35).

Клиницисты, работающие в специализированных центрах, в последние годы обращают внимание на системный воспалительный ответ как на независимый фактор, значительно ухудшающий функции печени и существенно повышающий риск летального исхода у пациентов с циррозом. Полученные нами данные (Таблица 35) согласуются с ранее полученными фактами. Действительно, эпизоды лихорадки отмечены у 82,3% умерших по сравнению с 20% выживших в течение года пациентов. С-реактивный белок (СРБ), рассматриваемый как один из

важнейших критериев системного воспаления, в 4 раза ($4,3 \pm 2,51$ мг/дл) превышает концентрацию в подгруппе умерших в сравнении с подгруппой выживших ($1,01 \pm 1,12$ мг/дл). Среднее число лейкоцитов, также относящихся к критериям системного воспаления, оказывается достоверно выше в подгруппе умерших по сравнению с выжившими ($7,5 \pm 3,3$ и $5,1 \pm 1,6$ соответственно, $p=0,01$).

Таблица 35 – Сравнительная характеристика показателей системного воспалительного ответа у выживших и умерших пациентов с циррозом печени за период наблюдения (12 месяцев)

Показатели	Подгруппы		Достоверность различий, Р
	Выжившие n=50	Умершие n=34	
Лихорадка (гипертермия)	10 (20%)	28 (82,3%)	<0,001
СРБ, мг/дл ($\mu \pm \delta$)	$1,01 \pm 1,12$	$4,3 \pm 2,51$	0,002
Лейкоциты, $\times 10^9$ ($\mu \pm \delta$)	$5,1 \pm 1,6$	$7,5 \pm 3,3$	0,01
SIRS (синдром системного воспалительного ответа)	6 (12%)	21 (61,7%)	<0,001

Безусловно наибольшее внимание привлекает такой показатель как синдром системного воспалительного ответа. SIRS диагностировался при наличии у пациентов как минимум двух из следующих четырех симптомов: 1) лихорадка (температура тела $>38^\circ\text{C}$; 2) тахипноэ (>24 дыханий/мин); 3) тахикардия (частота сердечных сокращений >90 уд/мин); 4) лейкоцитоз ($>12000/\text{мкл}$) или лейкопения ($<4000/\text{мкл}$) или $>10\%$ палочкоядерных лейкоцитов [88]. В представленном анализе (Таблица 35) SIRS был диагностирован у 6 из 50 выживших в течение года пациентов (12%) и у 21 из 34 (61,7%) умерших за тот же период. Полученные нами данные согласуются с данными других клинических центров, в которых показан значительный рост летальности у пациентов с циррозом печени при присоединении симптоматики SIRS [161]. Анализ причин синдрома системного

воспалительного ответа у 27 пациентов с циррозом печени, у которых было диагностировано это осложнение, показал, что главными составляющими служат инфекция и синдром острой почечной недостаточности, развившейся на фоне хронической печеночной недостаточности (Таблица 36).

Полученные результаты указывают на преобладание в подгруппе выживших в качестве основной причины SIRS острой печеночной недостаточности, развившейся на фоне хронической печеночной недостаточности, по сравнению с инфекционной причиной (соответственно 83,3% и 16,7%, $p < 0,001$). В подгруппе умерших основной причиной SIRS служили инфекции (80,9%) и значительно реже – острая печеночная недостаточность на фоне хронической (19%). Полученные данные интересны в том отношении, что они косвенно указывают на большие возможности купирования синдрома ACLF в отличие от эрадикации инфекций на современном этапе.

Таблица 36 – Причины развития синдрома системного воспалительного ответа у выживших и умерших пациентов с циррозом печени за 12 месяцев

Показатели	Подгруппы		Достоверность различий, Р
	Выжившие n=50	Умершие n=34	
Синдром системного воспалительного ответа включая:	6/50 (12%)	21/34 (61,7%)	$<0,001$
1. Инфекция	1/6 (16,7%)	17/21 (80,9%)	$<0,001$
2. Острая печеночная недостаточность на фоне хронической (ACLF)	5/6 (83,3%)	4/21 (19%)	$<0,001$

В терапевтической клинике инфекционные осложнения рассматриваются как независимый от системного воспаления фактор, ухудшающий жизненный прогноз пациентов с циррозом печени. Мы проанализировали в сравнительном аспекте вклад различных механизмов формирования повышенной предрасположенности к инфекционным осложнениям у пациентов с циррозом печени и самих

инфекционных осложнений на исходы заболевания у таких пациентов на протяжении 12 месяцев (Таблица 37).

Концентрация липополисахарид-связывающего белка, отражающего массивность проникновения бактериального эндотоксина в системный кровоток, оказались значительно выше у умерших ($21,1 \pm 13,1$ нг/мл) по сравнению с выжившими ($6,7 \pm 5,3$ нг/мл) пациентами с циррозом печени. ДНК бактерий методом ПЦР определялась в асцитической жидкости у 15 пациентов в каждой подгруппе. Бактериальная транслокация по факту обнаружения ДНК бактерий в асцитической жидкости была диагностирована у 73,3% умерших и у 20% выживших пациентов ($p < 0,01$). Наконец, инфекции в период наблюдения осложняли течение основного заболевания у 1 пациента в подгруппе выживших (2%) и у 17 пациентов (50%) в подгруппе умерших ($p < 0,001$).

Таблица 37 – Фактор инфекции и факторы, предрасполагающие к развитию инфекции (СИБР и БТ) у выживших и умерших пациентов с циррозом печени за период наблюдения (12 месяцев)

Показатели	Подгруппы		Достоверность различий, Р
	Выжившие n=50	Умершие n=34	
Синдром избыточного бактериального роста	28 (56%)	29 (85,3%)	0,042
Липополисахарид-связывающий белок крови (нг/мл) ($\mu \pm \delta$)	$6,7 \pm 5,3$	$21,1 \pm 13,1$	0,003
ДНК бактерий в асцитической жидкости, метод ПЦР (n=30)	3/15 (20%)	11/15 (73,3%)	<0,01
Инфекции за период госпитализации	1 (2%)	17 (50%)	<0,001

В дальнейшем нами была предпринята попытка определить взаимосвязь между жизненным прогнозом пациентов с циррозом и различными факторами (Таблица 38). Из исследования были исключены клинические признаки синдрома

системного воспалительного ответа (тахикардия, тахипноэ, лихорадка, лейкоцитоз). Также из оценок критериев были исключены показатели шкалы Child-Pugh (билирубин, протромбиновый индекс, альбумин). По результатам проведенного анализа становится понятно, что к независимым факторами, значительно ухудшающим жизненный прогноз у пациентов с циррозом печени, относятся: 1) *Инфекционные осложнения, развившиеся в стационаре (сепсис); 2) Тяжелое (осложненное) течение заболевания; 3) Возникновение у таких пациентов почечной недостаточности (гипонатриемия в сочетании с высокими значениями креатинина); 4) Нарушение проницаемости кишечной стенки и присоединения патологической бактериальной транслокации (увеличение ЛПС в плазме крови)*. Прогностическая значимость СРБ, как показателя активности системного воспаления, оказалась ниже, чем ожидалось изначально.

Далее мы исследовали жизненный прогноз пациентов с циррозом печени методом Каплана-Майера с учетом влияния ряда переменных: синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, синдрома бактериальной транслокации и инфекционных осложнений, диагностированных в период госпитализации. В исследованиях нашего отделения было неоднократно показано, что наличие синдрома избыточного бактериального роста повышает риск летального исхода в течение 12 месяцев до 50% (Рисунок 34). При этом важно отметить, что наиболее опасными в плане прогноза являются месяцы со 2 по 4-й от момента госпитализации. Для сравнения, у пациентов с циррозом, но без синдрома избыточного бактериального роста показатели выживаемости в течение 12 месяцев составляют 85%, т. е. на 35% выше ($p < 0,042$).

Ряд авторов ранее показали [182], что проникновение бактериальной ДНК в кровь и асцитическую жидкость, будучи маркером патологической бактериальной транслокации, повышает риск смерти на протяжении 6 и 12 месяцев. Мы определяли транслокацию бактерий в асцитическую жидкость у 30 пациентов: у 15 выживших и у 15 умерших (Рисунок 35).

У пациентов с определяемой бактериальной ДНК в асцитической жидкости выживаемость в течение двенадцати месяцев составила 12,8%, а у пациентов без

бактериальной транслокации – 82,6% ($p < 0,01$). Таким образом, мы присоединяемся к мнению исследователей, которые убеждены в неблагоприятном жизненном прогнозе у пациентов с циррозом печени и патологической бактериальной транслокацией.

Таблица 38 – Взаимосвязь жизненного прогноза для пациентов с циррозом печени от различных клиничко-патогенетических показателей на протяжении 12 месяцев (метод регрессии Кокса)

Фактор	Коэффициент В	Значимость Р	OR	95%CI
Возраст	0,034	0,133	1,035	0,990 – 1,082
Пол	0,566	0,334	1,761	0,559 – 5,547
Сумма баллов по шкале Child-Pugh	0,387	<0,001	1,473	1,214 – 1,786
Эпизоды инфекции в стационаре	-2,547	<0,001	0,078	0,022 – 0,280
Синдром системного воспалительного ответа	-2,631	<0,001	0,097	0,013 – 0,295
Липополисахарид-связывающий белок	0,065	0,009	1,067	0,872 – 1,295
Креатинин	1,617	0,006	5,038	1,577 – 16,093
Тромбоциты	-0,003	0,818	0,997	0,984 – 1,010
С-реактивный белок	0,061	0,548	1,063	0,872 – 1,295
Натрий	-0,167	0,004	0,846	0,754 – 0,949

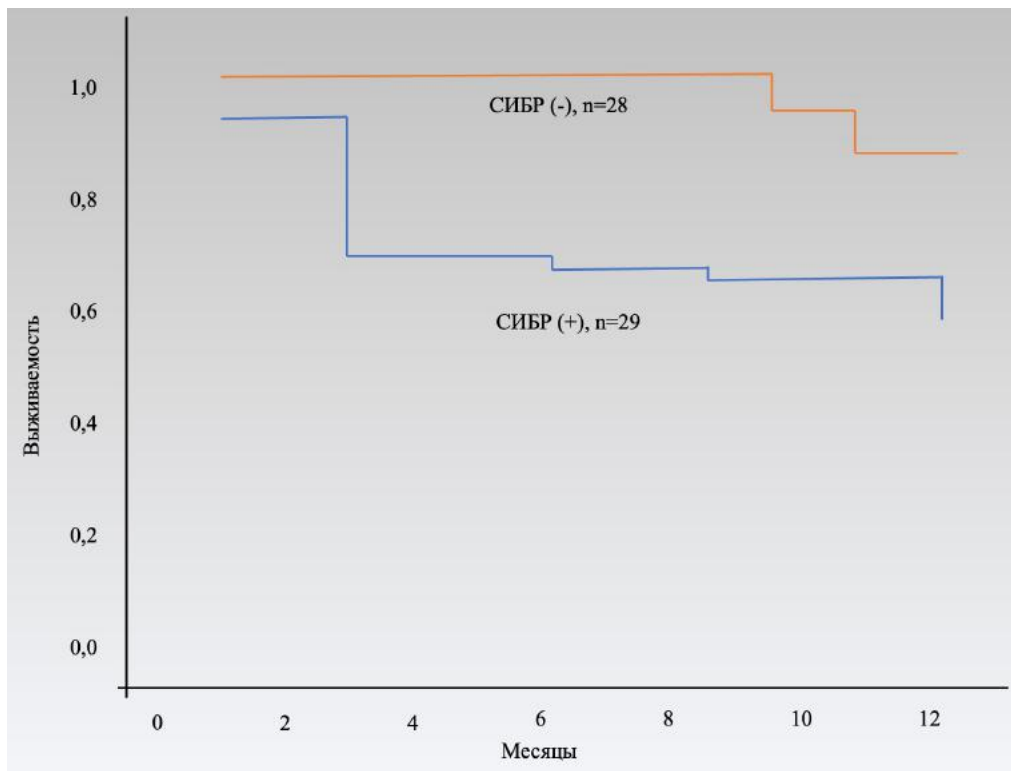


Рисунок 34 – Влияние синдрома избыточного бактериального роста на выживаемость пациентов с циррозом печени в течение года

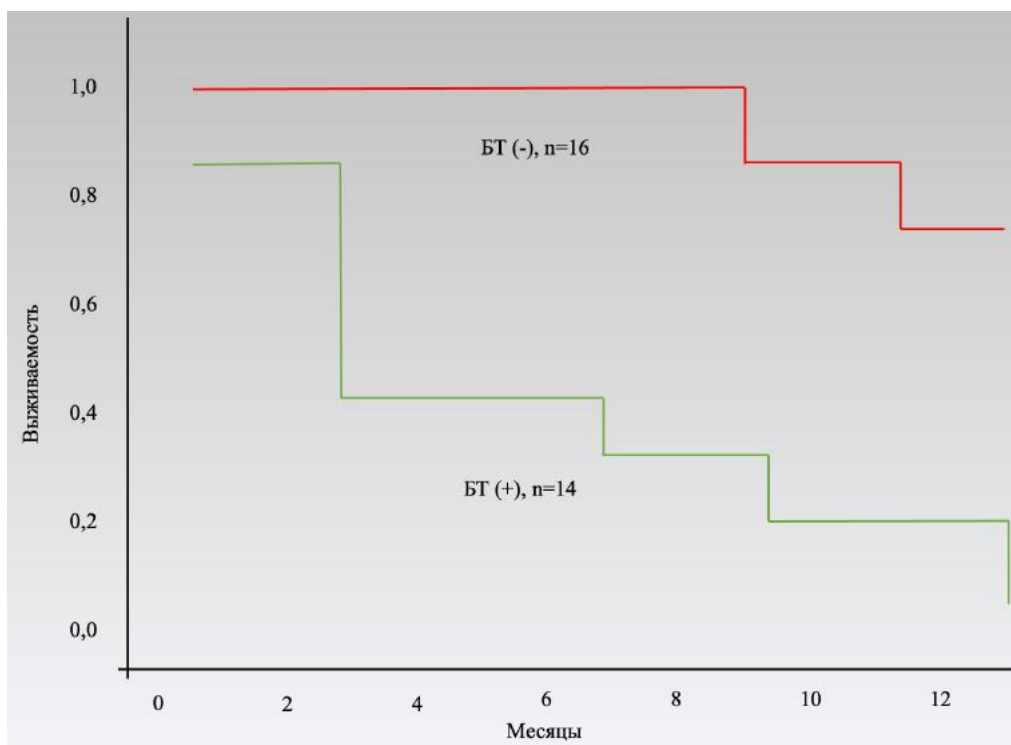


Рисунок 35 – Влияние патологической бактериальной транслокации на выживаемость пациентов с циррозом печени в течение года

Негативное влияние инфекции на жизненный прогноз многократно обсуждалось в данном исследовании. Ранее было показано, что все пациенты с диагностированными на начальном этапе инфекционными осложнениями умерли в течение 12 месяцев (Рисунок 36). На графике видно, что инфекции с высокой достоверностью ($p < 0,001$) повышают смертность у пациентов с циррозом печени на протяжении одного года.

В качестве заключения для данного раздела хочется еще раз проанализировать полученные в исследованиях результаты. Для начала следует отметить, что пол и возраст не являются статистически значимыми показателями, влияющими на жизненный прогноз пациентов с циррозом печени. Что же касается значимых показателей, то в первую очередь следует отметить тяжесть течения заболевания ($p < 0,001$) (Таблица 33 и Таблица 34). Тяжесть течения заболевания будет определяться в том числе изменением целого списка клинически значимых показателей, которые оказывают значительное влияние на жизненный прогноз пациентов с циррозом как по отдельности, так и в совокупности: 1) *энцефалопатия в анамнезе* ($p = 0,001$); 2) *снижение альбумина* ($p = 0,002$); 3) *повышение билирубина* ($p < 0,049$); 4) *резистентный* ($p < 0,001$) *или не резистентный* ($p = 0,004$) *асцит*; 5) *гепаторенальный синдром* ($p = 0,011$); 6) *гемодинамические нарушения* ($p < 0,001$).

Кроме этого, обязательно нужно еще раз выделить независимые факторы, увеличивающие риск возникновения летального исхода (Таблица 38). К таким факторам относятся следующие клинические показатели: 1) *развитие сепсиса* ($p < 0,001$); 2) *нарушение проницаемости кишечной стенки с развитием патологической бактериальной транслокации* ($p = 0,009$); 3) *повышение креатинина* ($p = 0,006$); 4) *снижение натрия* ($p = 0,004$); 5) *тяжесть течения и стадия заболевания* ($p < 0,001$).

Мы еще раз хотим обратить внимание, что синдром избыточного бактериального роста в сочетании с патологической бактериальной транслокации на 35% увеличивают риск летального исхода в течение 12 месяцев ($p < 0,042$) (Рисунок 34 и Рисунок 35).

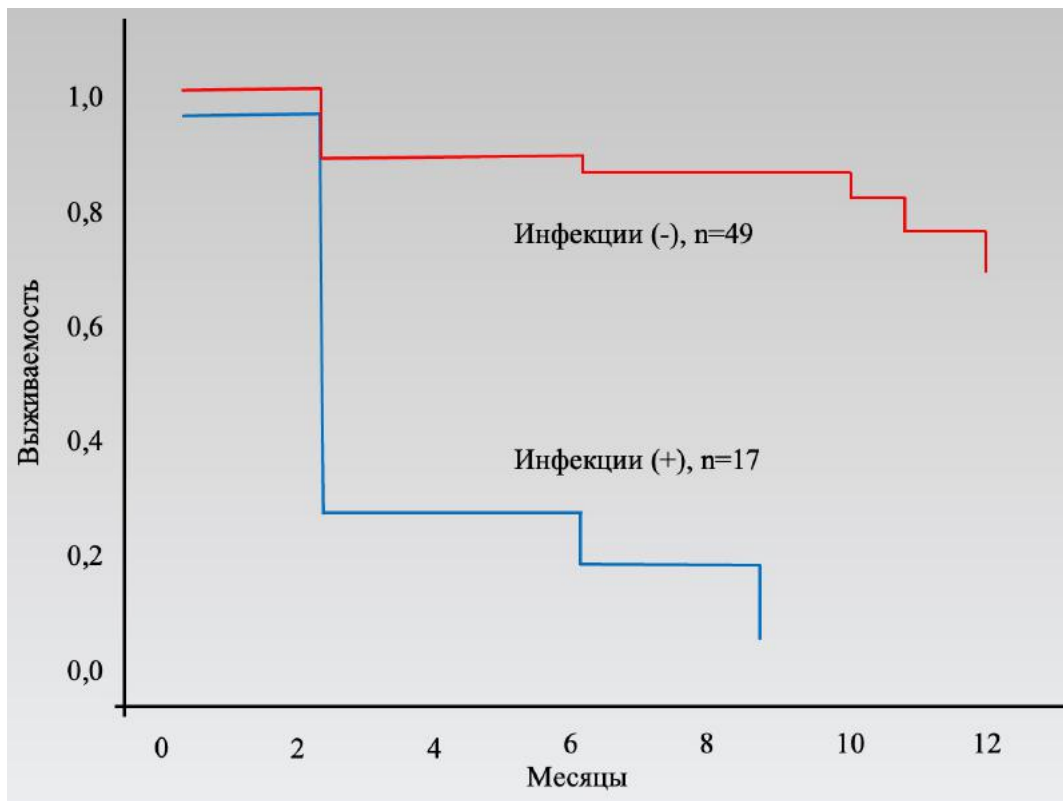


Рисунок 36 – Влияние инфекционных осложнений на выживаемость пациентов с циррозом печени в течение года

Жизненный прогноз пациентов с циррозом печени значительно утяжеляется при присоединении симптомов системного воспалительного ответа (Таблица 35): увеличении концентрации СРБ ($p=0,002$); нарастании числа лейкоцитов ($p=0,01$) и развертывании SIRS ($p < 0,001$).

Инфекционные осложнения и факторы, предрасполагающие к развитию инфекций, усугубляли жизненный прогноз пациентов с циррозом печени и сопровождалась стопроцентной летальностью ($p < 0,001$). Эпизоды лихорадки за время нахождения в стационаре ($p < 0,001$), синдром избыточного бактериального роста ($p=0,042$), синдром патологической бактериальной транслокации ($p=0,003$) и инфекции за период госпитализации ($p < 0,001$) были более характерны для подгруппы пациентов, умерших в 12-месячный период наблюдения.

ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В человеческом организме обитает более 100 триллионов кишечных бактерий и их число приблизительно в 10 раз превышает число эукариотических клеток. Желудочно-кишечный тракт, имеющий наибольшую поверхность в организме (порядка 400м^2), служит пространством обитания этих живых микроорганизмов. В физиологических условиях бактериальная транслокация (БТ), определяемая как транспозиция бактерий и/или бактериальных продуктов (липополисахариды, пептидогликаны, мурамил-дипептиды, бактериальная ДНК и пр.) из кишки в мезентериальные лимфатические узлы (МЛУ) выступает как естественный процесс, чрезвычайно важный для поддержания иммунного равновесия [38]. При циррозе печени физиологическая БТ приобретает характеристики патологической БТ ввиду значительного увеличения кишечно-гематогенного потока бактерий и токсинов. Исследователи рассматривают наличие в организме иерархии трех барьеров, препятствующих патологической БТ, каждый из которых включает соответствующий комплекс защитных механизмов (Рисунок 37).

Первоначально прямому контакту кишечных бактерий с поверхностью эпителиальных клеток препятствует ряд медиаторов. Далее на линии иммунной защиты происходит быстрое распознавание и уничтожение бактерий, нацеленных на трансэпителиальную пенетрацию. В финале набор иммунных реакций минимизирует контакт бактерий с иммунной системой. При прогрессирующем циррозе печени на каждом из этих этапов обнаруживаются заметные изменения, нарастающие по мере утяжеления заболевания.

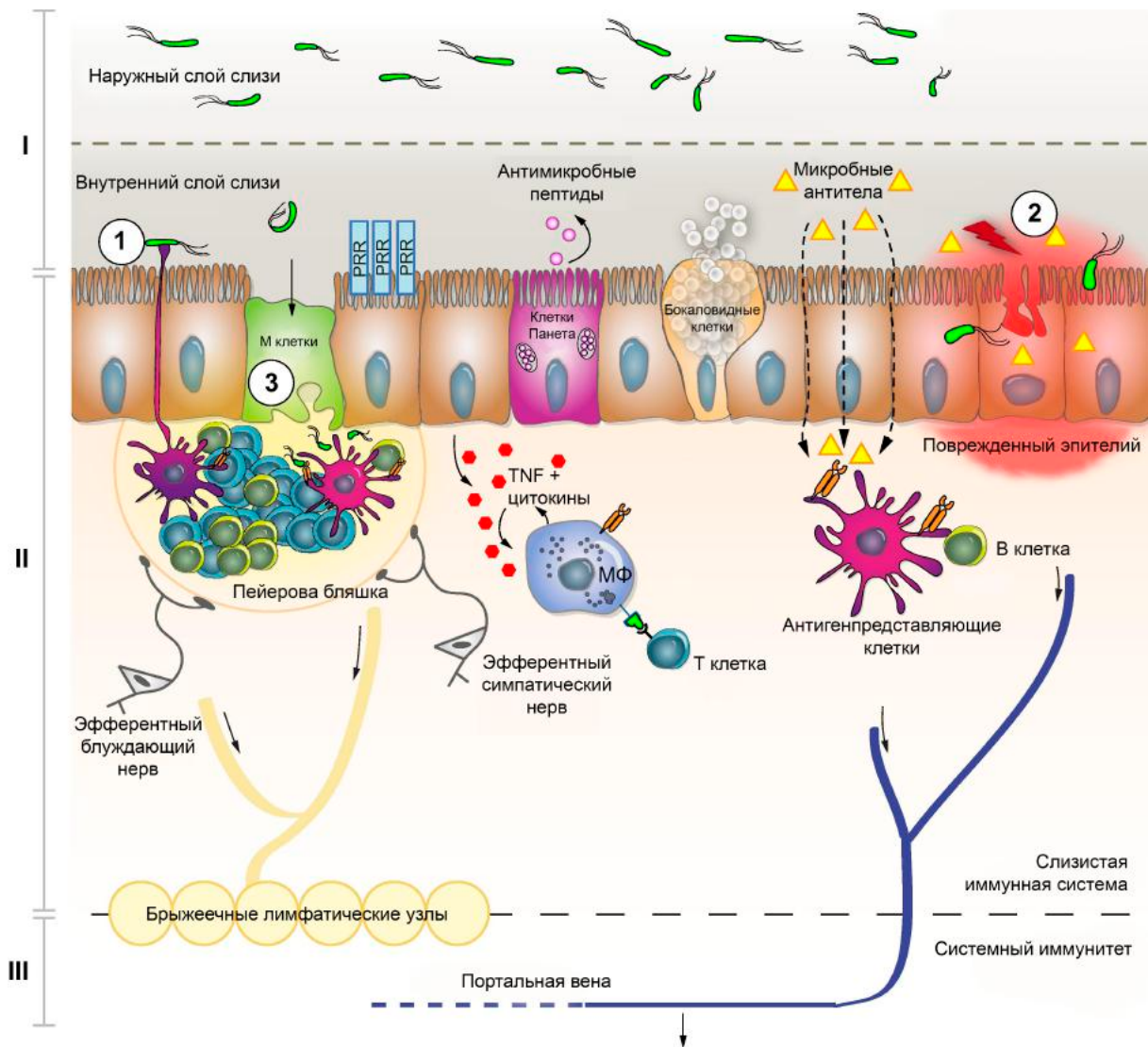


Рисунок 37 – Ключевые моменты развития патологической бактериальной транслокации и связанный с этим иммунный ответ хозяина
(Модифицировано по R. Wiest et.al. [176])

На сегодняшний день патологическая бактериальная транслокация представляется одной из основных проблем для пациентов с заболеваниями печени [37]. Именно это состояние вносит большой вклад в развитие и прогрессировании цирроза печени, а также приводит к формированию целого комплекса различных осложнений. Нужно выделить как минимум два патологических состояния, угрожающие пациенту с циррозом на фоне патологической бактериальной транслокации: во-первых, это развитие культура-положительного спонтанного бактериального перитонита в сочетании с бактериемией и инфекций других локализаций; во-вторых, нельзя забывать при увеличении концентрации

бактериальных продуктов, поступающих в порталный кровоток. «Вспышка» системного воспаления в ответ на поступающие бактериальные продукты и неспособность контролировать миграцию бактерий и их продукты в сочетании с нарастающей сенсibilизацией к ним иммунной системы предполагают значительное повышение риска повреждения различных органов и развитие полиорганной недостаточности. Такие повреждения клинически манифестируют развитием острой на фоне хронической печёночной недостаточности (ACLF), гепаторенальным синдромом, печеночной энцефалопатией и др. Понимание патофизиологии кишечно-бактериальных взаимодействий и патогенеза бактериальной транслокации лежит в основе выявления новых терапевтических мишеней в профилактике инфекций и других осложнений цирроза печени.

Указанные проблемы для своего решения требуют многофакторного анализа. Мы в своей работе первоначально рассмотрели в обзоре литературы актуальное состояние вопроса, касающегося в целом бактериальных инфекций у пациентов с циррозом печени. Далее мы изучили (Глава 3) на клинической основе значение симптома лихорадки не только как проявления инфекционных осложнений, но и как индикатора системного воспаления. Значительный раздел работы (Глава 4) был посвящен раскрытию синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации как факторов риска инфекционных осложнений у пациентов с циррозом печени. Далее, мы стремились обосновать независимые факторы риска, включая синдромы избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации, снижения выживаемости пациентов с циррозом печени на протяжении 12 месяцев.

В результате изучения состояния вопроса и анализа полученных нами данных мы сочли обоснованной следующую рабочую модель комплекса механизмов, повышающих риск присоединения инфекционных осложнений, системного воспаления и органной недостаточности у пациентов с циррозом печени и наличием избыточного бактериального роста в тонкой кишке и патологической бактериальной транслокации (Рисунок 38).

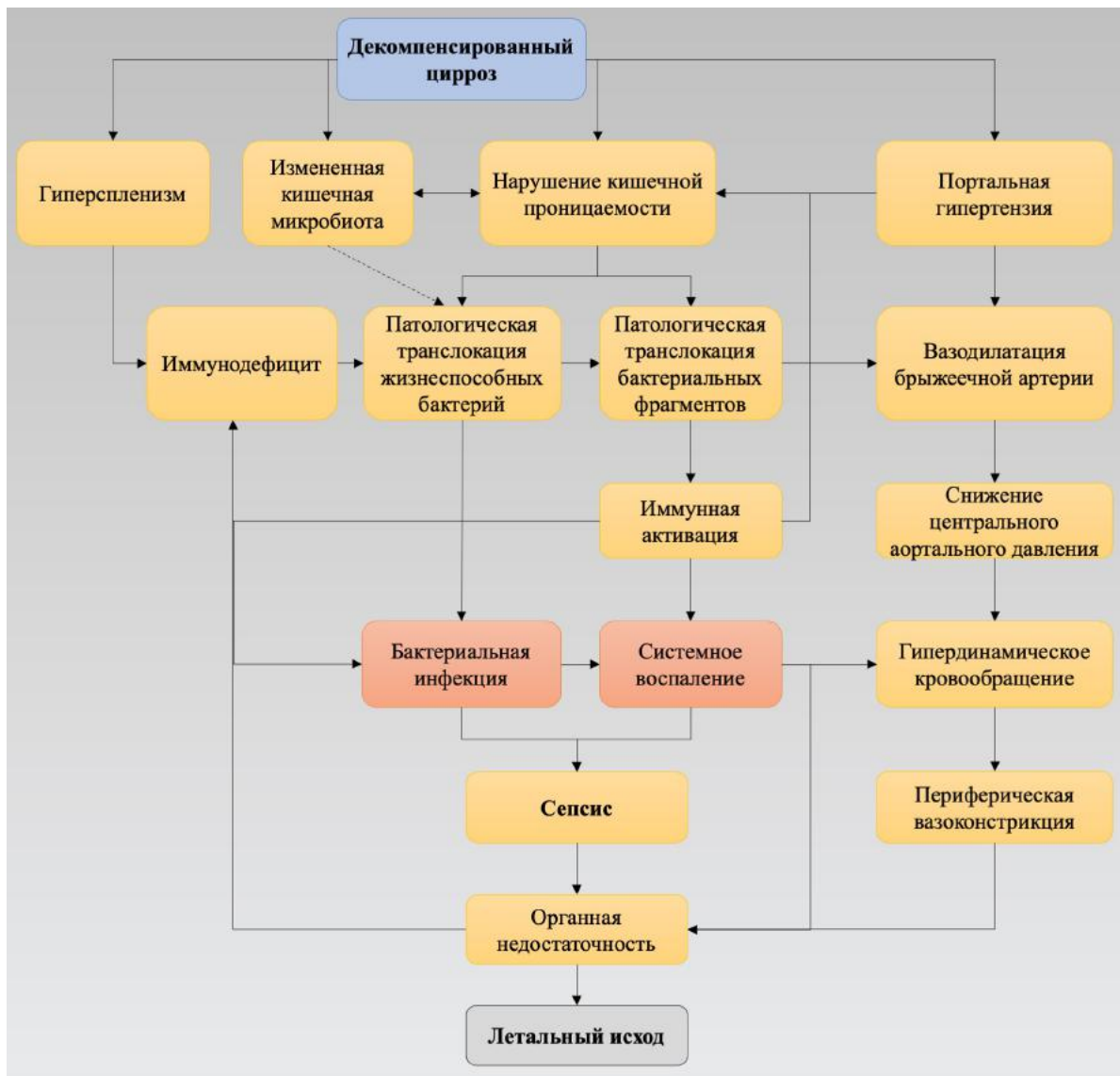


Рисунок 38 – Механизмы, способствующие развитию бактериальной транслокации, системного воспаления и органной недостаточности у пациентов с декомпенсированным циррозом печени
(Модифицировано по T. Bruns et.al. [46])

У пациентов с циррозом печени класса С по Child-Pugh риск возникновения эпизода лихорадки возрастает в 2 раза. При алкогольной этиологии цирроза печени этот риск увеличивается в 2,2 раза соответственно. Наличие печеночной энцефалопатии 2–3 степени повышает риск возникновения лихорадки в 2,7 раз. Самый высокий риск у пациентов с резистентным асцитом в 3,2 раза. Риск появления лихорадки значительно возрастает при наличии печеночной желтухи, низком уровне альбумина и холинэстеразы.

Среди пациентов с циррозом печени различной этиологии наиболее частой причиной лихорадки (порядка 69% случаев) выступали инфекционные осложнения бактериальной природы. Говоря о распределении инфекционных осложнений по частоте, на первое место стоит поставить бактериальные пневмонии, которые выступают инфекционным осложнением практически у 50% пациентов с циррозом печени. На втором месте находится инфицирование асцитической жидкости, которое встречается у почти 36% пациентов с циррозом печени. Далее располагаются синдром системной воспалительной реакции (сепсис), встречающийся почти в 7% случаев. Замыкают список наиболее частых и опасных осложнений инфекции мягких тканей или мочевыводящих путей, которые обнаруживаются у 4,5% пациентов с циррозом печени. У пациентов с лихорадкой неустановленной этиологии (30,8%) наличие резистентного асцита повышает риск появления лихорадки этого типа в 10,7 раз по сравнению с риском развития лихорадки у пациентов с контролируемым асцитом ($ОШ=10,74$; $p=0,011$, критерий Фишера). Помимо резистентного асцита другими независимыми факторами риска развития лихорадки неустановленной этиологии служат низкое содержание альбумина в крови ($p=0,035$) и высокий уровень общего билирубина ($p=0,022$).

Нормализация температуры тела у пациентов с инфекционной лихорадкой служит отправной точкой для последующего, хотя бы временного, улучшения функции печени и смягчения или купирования проявлений печеночной недостаточности, в частности энцефалопатии. Вместе с тем лихорадка неустановленной этиологии не реагирует на антибиотикотерапию, но закономерно исчезает после значительного смягчения клинической симптоматики и функциональных показателей печени под влиянием лечебных воздействий.

Высокие значения пирогенных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α) у пациентов с циррозом печени, которые снижаются на фоне лечения антибиотиками, но не достигают нормальных значений, указывают на участие экзогенных бактериальных пирогенов в формировании лихорадочной реакции. Вместе с тем повышенный уровень пирогенных цитокинов, сохраняющийся у пациентов с циррозом печени и наличием инфекционной лихорадки или лихорадки

неизвестной этиологии, или не имеющих лихорадки, подчеркивает существенный вклад некровоспалительной реакции печени при прогрессирующем циррозе в процессы индукции пирогенных цитокинов и, таким образом, системного воспалительного ответа.

Возникает вопрос, почему концентрации пирогенных цитокинов у пациентов с циррозом печени и лихорадкой неустановленной этиологии оказываются ниже, чем у пациентов с циррозом печени без лихорадки? С патофизиологических позиций можно высказать предположение, что терморегуляторный аппарат гипоталамуса, включая эндотелиоциты капилляров и глиальные клетки, продуцирующие соответственно PGE_2 и cAMP (Рисунок 9), более чувствительны у этой группы пациентов даже к небольшому повышению концентрации пирогенных цитокинов по сравнению с другими группами пациентов. С клинических позиций такое объяснение может базироваться на преобладании среди пациентов с циррозом печени и лихорадкой неустановленной этиологии лиц с резистентным асцитом. Резистентный асцит, как показали наши наблюдения, служит фактором риска патологической кишечной транслокации бактерий и эндотоксинов, и поступления их в портальный кровоток с последующей сенсibilизацией терморегуляторных структур гипоталамуса и развитием токсической пирогенной реакции (в рамках системного воспалительного ответа), не чувствительной к антибиотикам.

Определяющим фактором синдрома избыточного бактериального роста является рост $>10^5$ колониеобразующих единиц в 1 мл и/или обнаружение толстокишечных бактерий при исследовании аспирата из верхнего отдела тощей кишки [56]. Ранее на основании исследования аспирата синдром избыточного бактериального роста был диагностирован среди 48%–73% пациентов с циррозом печени [35]. Среди лиц с декомпенсированным циррозом печени в сочетании со спонтанным бактериальным перитонитом и/или печеночной энцефалопатией данный синдром диагностировался значительно чаще [97]. Синдром избыточного бактериального роста при циррозе печени служит основным фактором,

провоцирующим патологическую транслокацию бактерий в порталный кровоток и системную циркуляцию, а также в мезентериальные лимфатические узлы.

По данным многолетнего наблюдения нашей клиники патологический синдром избыточного бактериального роста чаще диагностировался при циррозе печени на фоне асцита (84,5%), чем без него (61,9%) ($p=0,035$, критерий Фишера). В случае развития резистентного асцита СИБР был диагностирован у всех пациентов. На боль в животе различного характера жаловались 75% пациентов с циррозом печени В и С классов по Child-Pugh и у 86,6% из них был диагностирован СИБР при проведении дыхательного теста ($p=0,000$; критерий χ^2). В этой же группе пациентов с циррозом печени в 33,3% случаев наблюдались нарушения стула преимущественно со склонностью к полуоформленному, и у всех пациентов с наличием полуоформленного стула был зарегистрирован положительный дыхательный тест (наличие СИБР). Парез кишечника был диагностирован у 76,9% пациентов с СИБР и только у 4,8% пациентов без СИБР ($p=0,000$; критерий χ^2).

По нашим наблюдениям острофазовые показатели (СРБ и СОЭ) у пациентов с циррозом значительно выше на фоне развития СИБР ($15,5 \pm 11,0$ мм/час и $2,2 \pm 2,7$ мг/дл соответственно) в сравнении с пациентами без СИБР ($9,8 \pm 4,6$ мм/час и $0,5 \pm 1,1$ мг/дл соответственно) ($p=0,015$; критерий Манна-Уитни). На основании этих данных мы сделали вывод о связи синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления на фоне среднего и тяжелого течения цирроза печени.

Наши исследования говорят о том, что у 60% лиц с синдромом избыточного бактериального роста на фоне цирроза печени при исследовании асцитической жидкости обнаруживалась патологическая бактериальная ДНК. При выполнении посева асцитической жидкости были выявлены следующие возбудители:

- *E. coli* – 38%
- *Enterobacter* – 31%
- *E. coli* + *Enterobacter* – 23,0%
- *E. coli* + *Enterobacter* + *Pseudomonas aeruginosa* + *Staphylococcus aureus* – 8%

Бактериальная транслокация, диагностированная по обнаружению ДНК в асцитической жидкости, сопровождается у пациентов с циррозом печени В и С классов по Child-Pugh эпизодами лихорадки (92,3%), болями в животе (92,3%), резистентным асцитом (84,6%) и эпизодами энцефалопатии (84,6%).

Синдром избыточного бактериального роста включает в себя такие же клинические составляющие, как и синдром патологической бактериальной транслокации, поскольку последний диагностировался у пациентов с СИБР. Однако эти клинические проявления регистрировались реже: лихорадка (44,4%), нарушения стула (44,4%), боль в животе (55,5%) и парез кишечника (77,7%).

Анализ полученных данных позволяет предположить, что в формировании нарушений стула и угнетении кишечной перистальтики у пациентов с циррозом печени ключевая роль принадлежит избыточному бактериальному росту, тогда как абдоминальная боль у пациентов с циррозом печени и асцитом выступает как производное патологической бактериальной транслокации.

Полученные нами данные указывают на ЛПС-связывающий белок как на достоверный маркер патологической бактериальной транслокации, и его концентрация в крови достоверно выше у пациентов с определяемой бактериальной ДНК в асцитической жидкости, по сравнению с пациентами, у которых ДНК в асцитической жидкости отсутствует.

Нами была обнаружена четкая взаимосвязь между увеличением уровня ЛПС-связывающего белка в крови и утяжелением клинического состояния пациентов с циррозом печени. Данная тенденция наблюдалась по целому комплексу диагностических показателей:

- *Количество баллов по Child-Pugh ($p=0,001$; дисперсионный анализ)*
- *Наличием асцита ($p < 0,001$; критерий Манна-Уитни)*
- *Наличие лихорадки ($p < 0,001$; критерий Манна-Уитни)*
- *Наличие СИБР ($p=0,001$; критерий Манна-Уитни)*

ЛПС-связывающий белок и С-реактивный белок рассматриваются как чувствительные маркеры инфекционного воспалительного ответа. Вместе с тем, на основании полученных в нашей работе данных маркером бактериальной

транслокации у пациентов с циррозом печени, асцитом и СИБР, может выступать ЛПС-связывающий белок, но не С-реактивный белок.

Сравнительная оценка (Таблица 28) структурно-функционального статуса печени (сумма баллов по шкале Child-Pugh; асцит; энцефалопатия; ВРВП 1–3 ст.; спленомегалия; МНО $>1,2$) и структурно-функционального статуса поджелудочной железы (стеаторея, кальцификаты поджелудочной железы, дилатация панкреатического протока, панкреатические псевдокисты) у пациентов с циррозом печени В и С классов по Child-Pugh с преимущественно алкогольной этиологией заболевания (77,7% – 84,6%) не дала оснований для заключения о наличии сочетанного поражения печени (цирроз) и поджелудочной железы (панкреатит).

Активность фекальной эластазы у пациентов с циррозом печени, который в большинстве случаев был обусловлен длительным злоупотреблением алкоголем, находилась в пределах нормальных значений. Активность фекальной эластазы, которая рассматривается как наиболее чувствительный критерий оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы, сохраняет нормальные значения и у пациентов с циррозом печени классов В и С по шкале Child-Pugh (Рисунок 27), у которых диагностируются СИБР и синдром патологической бактериальной транслокации.

В последние годы в работах преимущественно патофизиологической направленности делаются попытки обосновать возможное симультанное повреждение печени и поджелудочной железы при одновременном персистирующем воздействии алкоголя и эндотоксемии, обусловленной СИБР и бактериальной транслокацией [172]. Эта концепция базируется на том, что хроническое злоупотребление алкоголем сопровождается пролиферацией бактерий в тонкой кишке и повышенной транслокацией ЛПС в портальную циркуляцию. В печени, по мнению этой группы исследователей, алкоголь угнетает фагоцитарную активность резистентных макрофагов – клеток Купфера. В результате ЛПС перемещаются в системную циркуляцию и вызывают повреждение поджелудочной железы. Алкоголь и эндотоксины (ЛПС) вызывают некро-

воспалительные изменения в поджелудочной железе и ее фиброз посредством активации панкреатических звездчатых клеток.

Полученные нами результаты не поддерживают изложенную концепцию, тем более что в нашей работе исследовались пациенты с далеко зашедшими стадиями заболевания печени, наличием синдромов избыточного бактериального роста в тонкой кишке и патологической бактериальной транслокации. Наша позиция подкрепляется работой американских авторов [180], которые проанализировали эпидемиологию алкогольного панкреатита и алкогольного гепатита/цирроза печени. В работе показано, что число пациентов, выписываемых их госпиталей с диагнозом сочетания хронического алкогольного панкреатита и хронической алкогольной болезни печени ничтожно мало по сравнению с числом диагнозов каждого из заболеваний по отдельности: хронический панкреатит или хронический гепатит/цирроз печени.

В основе развития асцита как при циррозе печени, так и при сердечной недостаточности, лежит печеночная синусоидальная портальная гипертензия и при обоих состояниях сыворотно-асцитический альбуминовый градиент (СААГ) обычно $\geq 1,1$ г/дл [146]. При сердечной недостаточности содержание белка в асцитической жидкости больше, чем при циррозе печени, ввиду большей проницаемости синусоидов при первом состоянии, чем при втором, поскольку при циррозе печени происходит капилляризация синусоидов и снижение их проницаемости. Содержание белка в асцитической жидкости $> 2,5$ мг/дл обычно говорит в пользу сердечной недостаточности. В-тип натрийуретического пептида (BNP) секретируется миоцитами сердца в ответ на перегрузку объемом и/или давлением и представляет собой высокочувствительный маркер снижения сократительной функции сердца.

Наше исследование показало, что у пациентов с циррозом печени и асцитом при наличии избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации более низкое среднее артериальное давление и более высокая частота пульса по сравнению с контрольной группой не сочетаются, по данным эхокардиографии, ни со снижением фракции выброса, ни с увеличением диаметра

камер сердца. У большинства пациентов с циррозом печени и асцитом отсутствуют признаки диастолической дисфункции (76,9%) и только у трети из них обнаруживается диастолическая дисфункция 1 степени. Систolicеское давление в легочной артерии у пациентов с циррозом печени и асцитом находится на верхней границе нормальных значений ($28 \pm 0,68 - 30 \pm 0,57$ мм.рт.ст.) по сравнению с этим показателем у пациентов с сердечной недостаточностью ($49 \pm 1,6$ мм.рт.ст.). Разброс показателей не исключает у этой группы пациентов с циррозом печени развития порто-пульмональной гипертензии [9].

Концентрация общего белка в асцитической жидкости составляла 2,5 мг/дл у пациентов с циррозом печени и как с наличием, так и без наличия синдрома избыточного бактериального роста. Вместе с тем, в группе с наличием патологической бактериальной транслокации (бактериальная ДНК в асцитической жидкости) у 50% пациентов общий белок асцитической жидкости был $< 2,5$ мг/дл и у 50% – более 2,5 мг/дл. Более высокое содержание общего белка в асцитической жидкости у пациентов с синдромом бактериальной транслокации может служить указанием на наличие воспалительной реакции брюшины в ответ на проникновение в асцитическую жидкость бактериального токсина.

Определение В-типа натрийуретического пептида позволило провести дифференциацию основных механизмов развития синусоидальной гипертензии: в группе пациентов с сердечной недостаточностью у 100% обследованных BNP сыворотки превышал 364 пг/мл и BNP асцитической жидкости был выше 229 пг/мл. У пациентов с циррозом печени концентрация BNP в сыворотке крови не превышала 182 пг/мл и концентрация BNP в асцитической жидкости у всех пациентов с циррозом печени оказалась ниже 100 пг/мл (Рисунки 28–31).

Проведенные исследования дают основание заключить, что наличие синдрома избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации не оказывали заметного отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда у пациентов с циррозом печени и асцитом. Это подтверждается обнаружением низких концентраций BNP в сыворотке и асцитической жидкости ($62,5 \pm 4,1$ пг/мл и $53,3 \pm 4,9$ пг/мл соответственно), находящихся в диапазоне

нормальных значений у пациентов с циррозом печени, по сравнению с указанными показателями у пациентов с сердечной недостаточностью ($1820 \pm 95,5$ пг/мл и $497,1 \pm 39,6$ пг/мл). Уровень общего белка в асцитической жидкости также показывал существенно более низкие значения ($1,77 \pm 0,11$ мг/дл) по сравнению с этим показателем у пациентов с сердечной недостаточностью ($4,43 \pm 0,35$ мг/дл). СААГ в обеих группах пациентов превосходил значение 1,1 и составил $1,58 \pm 0,13$ у пациентов с сердечной недостаточностью против $1,88 \pm 0,19$ у пациентов с циррозом печени.

Следует отметить, что дифференциальный диагноз асцита, вызываемого тремя наиболее часто встречающимися причинами (сердечная недостаточность, цирроз печени, перитонеальный процесс), имеет принципиальное значение, поскольку определяет во многом всю последующую лечебную тактику. В соответствии с современными международными рекомендациями у пациентов с асцитом при подозрении на наличие хронической сердечной недостаточности и не переносивших в прошлом инфаркт миокарда, необходимо определить уровень сывороточного BNP как первый диагностический шаг с последующим эхокардиографическим исследованием и оценкой специалиста-кардиолога при обнаружении BNP и изменений при эхокардиографии [122, 9].

В соответствии с экспериментальной моделью (Рисунок 39) патологическая транслокация живых бактерий в мезентериальные лимфатические узлы наблюдается на стадиях декомпенсации цирроза печени. Это манифестирует значительным повышением концентрации ЛПС-связывающего протеина, являющегося маркером персистирующей патологической транслокации грамотрицательных бактерий, и проницаемости кишечной стенки исключительно у пациентов с цирротическим асцитом [98]. В этот период становится очевидным потенцирующее влияние на патологическую бактериальную транслокацию таких факторов, как повышенная активность симпатической нервной системы и малнутриция [90, 149]. Ключевыми факторами инициации и персистенции бактериальной транслокации выступают нарастающая портальная гипертензия и печеночная недостаточность. Однако, при

изолированной портальной гипертензии существенного повышения проницаемости кишечной стенки и бактериальной транслокации не происходит, тогда как изолированная печеночная недостаточность в большинстве случаев сопровождается присоединением обоих феноменов [101]. Наблюдается увеличение количества случаев СИБР до 80% по мере нарастания тяжести состояния и присоединения асцита [135, 97]. В нашем исследовании СИБР был диагностирован у 100% пациентов с циррозом печени и резистентным асцитом.

Желудочно-кишечные кровотечения индуцируют бактериальную транслокацию на фоне имеющейся портальной гипертензии, а высокая проницаемость кишечной стенки у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и активным желудочно-кишечным кровотечением выступает независимым фактором риска присоединения бактериальных инфекций [102].

Выделение и анализ независимых факторов риска высокой смертности у больных с декомпенсированным циррозом печени имеет большое практическое значение. Риск смерти значительно возрастает по мере утяжеления заболевания в соответствии с критериями шкалы Child-Pugh ($p < 0,001$) и при наличии асцита различной степени выраженности ($p = 0,004$), и в особенности резистентного асцита ($p < 0,001$), ухудшении средних показателей гемодинамики ($p < 0,001$), развитии эпизодов печеночной энцефалопатии ($p = 0,001$), печеночно-почечной дисфункции ($p = 0,011$), гипербилирубинемии ($p < 0,049$) и гипоальбуминемии ($p = 0,002$).

Жизненный прогноз пациентов с циррозом печени значительно утяжеляется при присоединении симптомов системного воспалительного ответа: увеличении концентрации СРБ ($p = 0,002$), нарастании числа лейкоцитов ($p = 0,01$) и при развертывании собственно синдрома системного воспалительного ответа ($p < 0,001$).

Инфекционные осложнения и факторы, предрасполагающие к развитию инфекций, значительно усугубляют жизненный прогноз пациентов с циррозом печени и сопровождаются 100% летальностью ($p < 0,001$). Эпизоды лихорадки в период нахождения в стационаре ($p < 0,001$), синдром избыточного бактериального

роста ($p=0,042$), синдром патологической бактериальной транслокации ($p=0,003$) и инфекции в период госпитализации ($p < 0,001$) более характерны для пациентов, умерших в течение 1 года наблюдения.

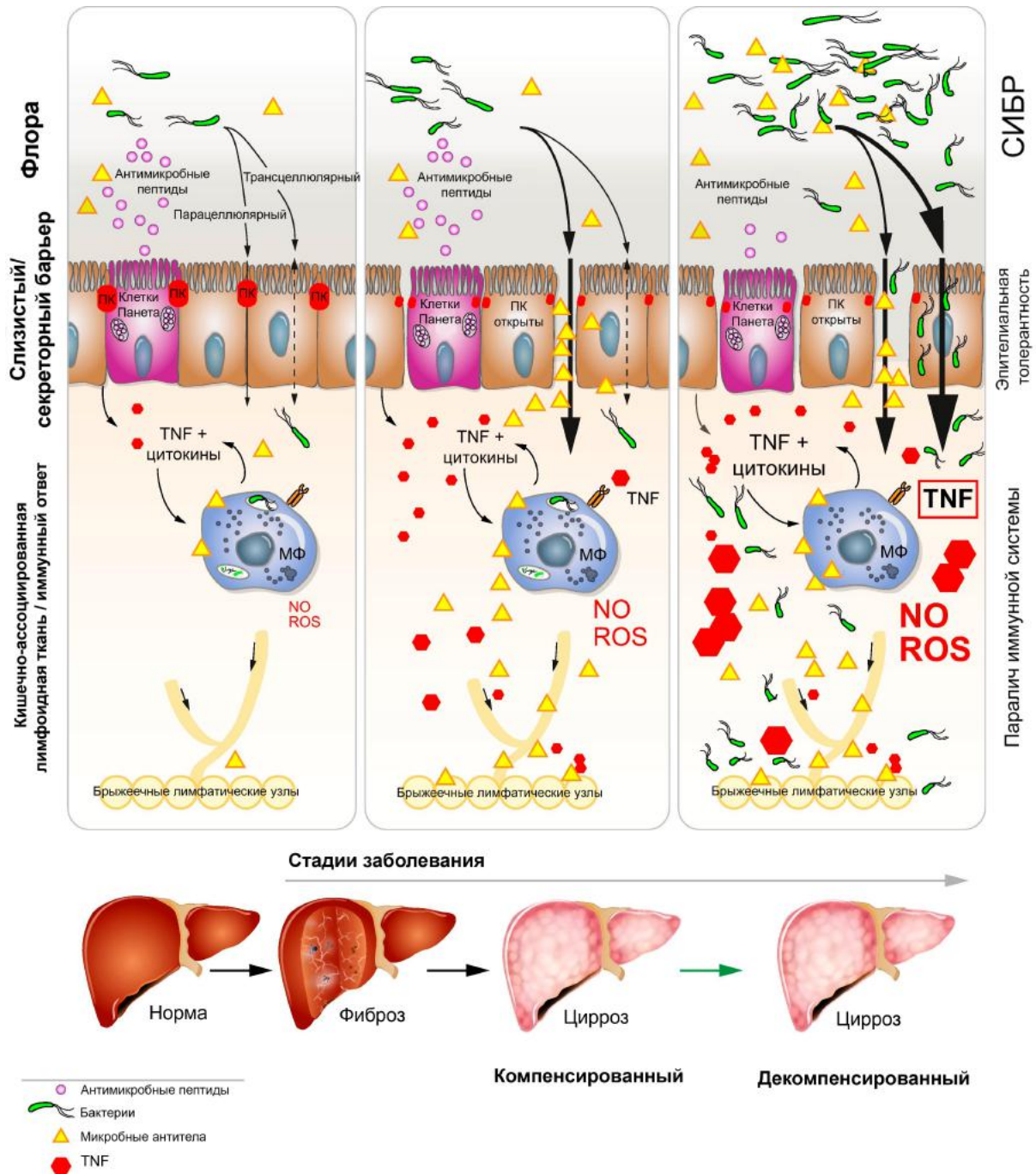


Рисунок 39 – Этапы заболевания печени и гипотеза о развитии патологической бактериальной транслокации
(Модифицировано по R.Wiest et.al., [176])

В группу независимых факторов риска более быстрого наступления смерти пациентов с циррозом печени входят (метод регрессии Кокса): более тяжелая стадия заболевания (большая сумма баллов по шкале Child-Pugh; $p < 0,001$); эпизоды инфекции в стационаре ($p < 0,001$); наличие синдрома системного воспалительного ответа ($p < 0,001$); высокие показатели липополисахарид-связывающего белка в крови ($p = 0,009$); повышенная концентрация креатинина в крови ($p = 0,006$); гипонатриемия ($p = 0,004$).

Синдромы избыточного бактериального роста и патологической бактериальной транслокации увеличивают риск летального исхода среди пациентов с циррозом печени более чем на 30% в течение 1 года наблюдения ($p < 0,042$; метод Каплан-Мейера).

Данная клиническая работа является очередным этапом сложного пути, ведущего к пониманию очень комплексных и очень разнообразных механизмов, лежащих в основе понимания клинического течения и развития множественных осложнений у пациентов с циррозом печени различной этиологии. Это исследование стало возможным благодаря нескольким десятилетиям активной научной и клинической работы отделения гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко под руководством академика РАН В.Т. Ивашкина [1-16]. В нашем исследовании был учтен и обобщен многолетний опыт большого количества клинических работ, начавших этот трудный научный путь в нашем отделении [3,13,16]. Пациенты с циррозом печени различной этиологии являются совершенно особой группой пациентов, имеющих целый спектр различных факторов, определяющих более высокую тропность к развитию бактериальной инфекции, полиорганной недостаточности и синдрому системной воспалительной реакции (сепсису). Все это значительно повышает риск летального исхода на протяжении 12 месяцев от момента декомпенсации по сравнению с другими людьми. Перечисляя особенности пациентов с циррозом печени различной этиологии стоит отметить клинические, структурно-функциональные, морфологические, гемодинамические и иммунологические факторы, которые оказывают критическое влияние на течение

заболевания и представляют особый научный интерес для клиницистов. К сожалению, несмотря на огромную работу, проделанную для изучения данной группы пациентов, а также разработку новых схем профилактики и лечения, их жизненный прогноз по-прежнему остается неблагоприятным в большинстве случаев. Отдельного обсуждения заслуживает антибактериальная профилактика. По мере накопления данных о повсеместном развитии резистентности к антибиотикотерапии, имеющей колоссальное значение для наших пациентов, необходимо постоянное совершенствование схем терапии для профилактики резистентности. Чрезвычайно важна разработка безантибиотических методов снижения риска бактериальных инфекций посредством угнетения СИБР и патологической бактериальной транслокации (пробиотики, прокинетики, желчные кислоты, неселективные блокаторы β -адренорецепторов) или восстановления адекватных иммунных ответов (противовоспалительная тактика, иммунная терапия). До разработки этих перспективных методов по отношению к пациентам с декомпенсированным циррозом печени должны применяться базисные методы предупреждения инфекции (вакцинации, гигиена, питание) и контроль ранних проявлений органной дисфункции.

ГЛАВА 7. ПАТОЛОГИЯ КИШЕЧНОГО МИКРОБИОМА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ: КЛИНИКА, ДИАГНОЗ, ЛЕЧЕНИЕ (ПРЕМИЯ ПРАВИТЕЛЬСТВА РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ)

В 2018 году коллективу Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии имени В.Х. Василенко была присуждена премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники для молодых ученых за работу «Патология кишечного микробиома при циррозе печени: клиника, диагноз, лечение» (Распоряжение Правительства Российской Федерации от 5 октября 2017 г. No 2163-р).

Огромный опыт отделения гепатологии нашей клиники говорит о высокой летальности пациентов с циррозом печени, связанной с инфекцией, сердечно-сосудистой и печеночной недостаточностью, кровотечениями из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Это стало для нас основанием для проведения исследования с целью понять механизмы вышеперечисленных состояний и предложить разработки новых подходов к лечению пациентов с циррозом печени, что позволило бы сохранить им жизнь и повысить ее качество.

В результате нашей научной работы впервые в мире мы установили:

- ❑ В основе тяжелых осложнений цирроза печени лежат, помимо прочих, качественные и количественные изменения кишечной флоры (патология кишечной микробиоты) и транслокация патогенных возбудителей и/или их токсинов из кишечника в портальный кровоток
- ❑ Неблагоприятные изменения кишечной микробиоты снижает выживаемость пациентов с циррозом печени в течение двенадцати месяцев с 85% до 50% ($p < 0,042$).
- ❑ Кишечный дисбиоз повышает частоту развития инфекций в 5 раз ($p = 0,012$), системного воспалительного ответа в 6,5 раз ($p = 0,001$), гемодинамических нарушений в 2,5 раза ($p = 0,003$) у больных циррозом печени.

Мы предложили более эффективный способ лечения больных циррозом печени, включающий в себя: а) курсовое (1 раз в 2–3 месяца) применение

невсасываемых в кишечнике антибиотиков; б) назначение пробиотиков; в) трансфузии двадцати процентного раствора альбумина 1 раз в 2 недели.

За три года (2014–2016) практической реализации мы получили следующие результаты:

- ☐ *Снижение внутрибольничной летальности пациентов с циррозом печени в два раза;*
- ☐ *Сокращение сроков госпитализации этих больных на 50%;*
- ☐ *Уменьшение количества повторных госпитализаций, что позволило службе здравоохранения сократить расходы на лечение.*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У 69,2% пациентов с ЦП и лихорадкой наиболее частой причиной гипертермии служит инфекция. Риск появления лихорадки возрастает в 2 раза, в 2,2 раза, в 2,4 раза и в 3,2 раза при ЦП класса С, при алкогольной этиологии ЦП, при наличии ПЭ, при резистентном асците. В качестве независимых факторов риска развития лихорадочного состояния выступают гипербилирубинемия (желтуха), снижение уровня альбумина в крови (и асцитической жидкости) и активности холинэстеразы.

Расчет риска развития лихорадки неустановленной природы при ЦП (30,2%) доказывает, что наличие резистентного асцита повышает риск появления лихорадки неустановленной природы в 10,7 раз по сравнению с контролируемым диуретической терапией асцитом на фоне лихорадки у пациентов с ЦП (OR=10,714; $p=0,011$). Также среди независимых факторов развития лихорадки неустановленной природы у пациентов с ЦП выделяют низкое содержание альбумина в крови ($p=0,035$) и высокий уровень общего билирубина ($p=0,022$).

Более высокие значения пирогенных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α) у больных с ЦП и инфекционной лихорадкой предполагают вклад экзогенных бактериальных пирогенов в формировании лихорадочной реакции. Сохранение высоких значений пирогенных цитокинов на начальном и заключительном этапах лечебного процесса подчеркивает существующий вклад некро-воспалительной реакции при прогрессирующем ЦП в процессы индукции пирогенных цитокинов. Аналогичное предположение можно высказать и в отношении пациентов с ЦП и лихорадкой неустановленной причины. Мы не можем на данном этапе исследований полностью исключить инфекционную природу лихорадки у последней категории пациентов, поскольку асцит (особенно резистентный асцит) создает условия для транслокации бактерий/токсинов через кишечный барьер в портальный кровоток и развития лихорадки, которая может исчезать при снижении портальной гипертензии и санации асцита. Например, на фоне приема неселективных блокаторов β -адренорецепторов [46, 11, 13, 2].

БТ остается пока наименее изученной возможной причиной лихорадки у пациентов с ЦП. У 15,4% пациентов с лихорадкой неустановленной причины в процессе исследования были последовательно исключены наиболее частые неинфекционные причины лихорадки, (острый инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, лекарственная гиперчувствительность, трансфузионные реакции, глубокие тканевые гематомы у лиц с тромбофилическим статусом, субарахноидальные кровоизлияния, тиреотоксикоз, феохромоцитома).

В последние годы в работах патофизиологической направленности делаются попытки обосновать возможное одновременное повреждение печени и ПЖ у лиц с эндотоксимией, обусловленной СИБР в тонкой кишке и БТ [55, 172]. Эта концепция базируется на том, что у лиц, не злоупотребляющих алкоголем, небольшие концентрации липополисахаридов (LPS) мембран комменсальных грамотрицательных бактерий пересекают кишечный эпителиальный барьер через интерэндотелиальные соединения. Липополисахариды поступают в синусоиды печени по портальной циркуляции, где они полностью поглощаются резидентными макрофагами – клетками Купфера, что блокирует поступление LPS в системную циркуляцию и перемещение в другие органы, например, в ПЖ. Хроническое злоупотребление алкоголем сопровождается пролиферацией бактерий в проксимальных отделах тонкой кишки (СИБР), диссоциацией интерэндотелиальных соединений вследствие прямого токсического действия этанола и его метаболитов, и повышенной транслокацией LPS в портальную циркуляцию (синдром БТ). В печени алкоголь угнетает фагоцитарную активность Купферовских клеток. В результате LPS перемещаются в системную циркуляцию и вызывают повреждение ПЖ. Алкоголь и липополисахариды вызывают некро-воспалительные изменения в ПЖ и фиброз посредством активации панкреатических stellate клеток.

Полученные нами результаты не поддерживают изложенную концепцию, тем более что в нашей работе исследовались пациенты с далеко зашедшими стадиями заболевания печени, наличием СИБР и БТ.

Следует отметить, что в работе испанских исследователей, в которой сравнивались клинические и морфофункциональные особенности больших групп пациентов с алкогольным ХП (n=53), алкогольным ЦП (n=57) и бессимптомных алкоголиков (n=30) не было обнаружено ассоциации между ХП и ЦП. Не было обнаружено конкурирующего или сочетанного течения ЦП и ХП. В работе A.L.Yang и коллег [180] была проанализирована эпидемиология алкогольного панкреатита и алкогольного гепатита/цирроза печени в США. Авторы показали, что число пациентов, выписываемых из госпиталей с диагнозом сочетания острого алкогольного панкреатита и острого алкогольного гепатита или с диагнозом сочетания хронического алкогольного панкреатита и хронической алкогольной болезни печени ничтожно мало по сравнению с числом диагнозов каждого из отдельных заболеваний – острый или хронический панкреатит, или острый гепатит или хронический гепатит/цирроз печени.

При анализе 600 историй болезни пациентов с ЦП разных классов, находившихся на обследовании и лечении в клинике пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко УКБ№2 в период с 2011 по 2015 год включительно, тяжелый панкреатит был диагностирован лишь у 2 пациентов с ЦП. В обоих случаях заболевание закончилось летально на фоне нарастающей панкреатической интоксикации.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее частой (в 69,2% случаев) причиной лихорадки у больных циррозом печени служат инфекционные осложнения: пневмония (48,8%), инфицированный асцит (35,6%), сепсис (6,8%), инфекция мочевыводящих путей (4,4%), инфекция мягких тканей (4,4%). У 30,8% пациентов с циррозом печени причину лихорадки установить не удастся.
2. Независимые факторы риска появления лихорадки инфекционной природы, по данным метода бинарной логистической регрессии: алкогольная этиология заболевания ($p=0,015$), наличие желтухи ($p=0,035$), низкий уровень альбумина ($p=0,009$) и холинэстеразы ($p=0,031$). Для лихорадки с неустановленными причинами независимыми факторами риска развития выступают резистентный асцит ($p=0,025$), низкое содержание альбумина в крови ($p=0,035$), высокий уровень общего билирубина ($p=0,022$).
3. Нормализация температуры тела у больных циррозом печени с лихорадкой инфекционной природы приводит к улучшению функционального состояния печени. Лихорадка неустановленной этиологии у пациентов с циррозом печени оказывается резистентной к антибиотикотерапии, но исчезает после купирования клинических симптомов и улучшения функциональных показателей печени. Более высокие значения пирогенных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF α) у больных циррозом печени и инфекционной лихорадкой предполагают участие экзогенных бактериальных пирогенов в формировании лихорадочной реакции.
4. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке обнаруживается у 65% пациентов с циррозом печени, протекающим без лихорадки, и у 100% больных с циррозом печени и лихорадкой. При наличии асцита синдром избыточного бактериального роста диагностируется достоверного чаще, чем при его отсутствии (соответственно, в 85,5% и 61,9% случаев; $p = 0,035$). Клиническими составляющими синдрома избыточного бактериального роста служат парез кишечника (77,7%), вздутие живота, боль в животе (55,5%), лихорадка (44,4%), нарушения стула (44,4%). Бактериальная транслокация выявляется у 59% больных

циррозом печени и сопровождается лихорадкой (92,3%), абдоминальной болью (92,3%), резистентным асцитом (84,6%) и эпизодами энцефалопатии (84,6%).

5. Уровень липополисахарид-связывающего белка (ЛПС-СБ) у больных с циррозом печени, у которых обнаруживается ДНК бактерий в асцитической жидкости, оказывается достоверно выше, чем у пациентов с отсутствием ДНК в асцитической жидкости (соответственно, $30,1 \pm 10,2$ нг/мл и $13,6 \pm 9,3$ нг/мл; $p=0,005$), что дает основание рассматривать ЛПС-СБ в качестве маркера патологической бактериальной транслокации. Уровень СРБ достоверно не различался в указанных группах больных, что делает невозможным использование его как маркера бактериальной транслокации.

6. Выявлена достоверная положительная корреляция между увеличением уровня ЛПС-СБ и нарастанием тяжести течения цирроза печени в соответствии с показателями шкалы Child-Pugh ($p=0,001$), наличием асцита ($p < 0,01$) и синдрома избыточного бактериального роста ($p=0,001$), что косвенно свидетельствует о повышении риска бактериальной транслокации и инфекционных осложнений по мере прогрессирования цирроза печени.

7. Тяжелый панкреатит у больных алкогольным циррозом печени встречается скорее как исключение, чем как закономерное сочетание. Бактериальная транслокация у пациентов с циррозом печени и наличием синдрома избыточного бактериального роста не оказывает влияния на структурно-функциональное состояние поджелудочной железы этих больных, что еще раз подтверждает редкость сочетания цирроза печени и хронического панкреатита.

8. Синдром избыточного бактериального роста и патологическая бактериальная транслокация не оказывают существенного отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда, что подтверждается значениями фракции выброса $>50\%$, низкими концентрациями BNP в сыворотке крови и асцитической жидкости, а также более низким уровнем общего белка в асцитической жидкости по сравнению с пациентами с сердечной недостаточностью.

9. Риск смерти больных циррозом печени значительно возрастает по мере утяжеления заболевания ($p < 0,001$), при наличии асцита ($p=0,004$), в особенности

резистентного ($p < 0,001$), ухудшении средних показателей гемодинамики ($p < 0,001$), развитии печеночной энцефалопатии ($p = 0,001$), печеночно-почечной дисфункции ($p = 0,011$), гипербилирубинемии ($p < 0,049$) и гипоальбуминемии ($p = 0,002$), а также присоединении синдрома системного воспалительного ответа ($p < 0,001$).

10. К независимым факторам более быстрого неблагоприятного исхода у пациентов с циррозом печени относятся: более тяжелая стадия заболевания (сумма баллов по Child-Pugh) ($p < 0,001$), эпизоды инфекции в стационаре ($p < 0,001$), более высокие показатели ЛПС-СБ в крови ($p = 0,009$), повышенные показатели креатинина ($p = 0,006$), гипонатриемия ($p = 0,004$). Синдром избыточного бактериального роста и патологическая бактериальная транслокация снижают выживаемость больных циррозом печени в течение 12 месяцев с 85,1% (при отсутствии этих осложнений) до 49,9% (при их наличии) ($p < 0,042$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Боль в животе у пациентов с ЦП и асцитом очень часто является следствием патологической БТ, а нарушенный стул и угнетенная кишечная перистальтика являются следствием наличия избыточного бактериального роста. Патологическая БТ выявляется у 59% пациентов с декомпенсированным ЦП и СИБР. Пациентам с декомпенсированным ЦП необходимо проводить бактериальное исследование асцитической жидкости для выявления в ней бактериальных патогенов, представленных преимущественно грамотрицательной флорой, в основном *E.coli* и *Enterobacter*.
2. Во время лечения пациентов с декомпенсированным ЦП необходимо помнить, что БТ почти всегда сопровождается эпизодами лихорадки (92,3%), болью в животе (92,3%), формированием резистентного асцита (84,6%) и эпизодами энцефалопатии (84,6%). Можно с уверенностью говорить, что СИБР включает в себя такие клинические составляющие как лихорадка (44,4%), нарушения стула (44,4%), боль в животе (55,5%) и парез кишечника (77,7%).
3. Важно помнить, что ЛСБ и СРБ являются маркерами системного воспалительного ответа, обладающими высокой чувствительностью. Однако, специфичным маркером патологической БТ у пациентов с декомпенсированным ЦП может выступать только ЛСБ. Концентрация ЛСБ в асцитической жидкости достоверно выше среди пациентов с БТ. Нами доказано, что концентрация ЛСБ связана с тяжестью течения и прогрессированием заболевания в соответствии со шкалой Child-Pugh; декомпенсацией заболевания и появлением асцита; появлением СИБР в тонкой кишке; появлением патологической БТ.
4. Лихорадка разной продолжительности и разной степени выраженности развивается у 52% пациентов с ЦП. Независимыми факторами риска возникновения лихорадки служат злоупотребление алкоголем, снижение концентрации альбумина, повышение уровня общего билирубина, снижение уровня холинэстеразы. При лечении пациентов с ЦП класса С по Child-Pugh, алкогольной этиологией ЦП, с наличием печеночной энцефалопатии 2–3 степени и

с резистентным асцитом важно помнить, что риск возникновения лихорадки возрастает в 2 раза, 2,2 раза, 2,4 раза и в 3,2 раза соответственно.

5. У большинства пациентов с ЦП наиболее частой причиной лихорадки выступала инфекция. Наличие резистентного асцита повышает риск появления лихорадки в 10,7 раз по сравнению с контролируемым асцитом. К другим независимым факторам риска развития лихорадки относятся низкое содержание альбумина в крови и высокий уровень общего билирубина.

6. Опыт клиники, базирующийся на российских и международных клинических рекомендациях, позволяет рекомендовать лечение внебольничной пневмонии у больных с ЦП цефтриаксоном в сочетании с макролидами и лечение госпитальной пневмонии меропенемом в сочетании с ципрофлоксацином. Лечение спонтанного бактериального перитонита наиболее эффективно при применении цефтриаксона или меропенема. При сепсисе показали свою эффективность цефотаксим, цефтриаксон или амоксициллин/клавулоновая кислота. У пациентов с инфекцией мочевыделительной системы целесообразно использовать ципрофлоксацин.

7. При лечении пациентов с декомпенсированным ЦП и лихорадкой нормализация температуры (показатель успешного лечения инфекции) указывает на последующее (возможно временное) улучшение функции печени и уменьшение проявлений печеночной недостаточности, в частности энцефалопатии.

8. Следует учитывать, что лихорадка неустановленной этиологии у пациентов с циррозом печени не всегда реагирует на антибиотикотерапию, но исчезает после значимого улучшения клинической картины и функциональных показателей печени.

9. При лечении пациентов с декомпенсированным ЦП важно помнить, что патологическая БТ не имеет доминирующего значения в развитии органных поражений. В основе таких поражений лежит преимущественно иммунопатологическое воспаление и/или сепсис-обусловленное нарушение гемодинамики.

10. По данным нашего и ряда других международных исследований не удалось установить взаимосвязь между повреждением ПЖ с развитием панкреатита и

наличием у пациента заболевания печени (в том числе на стадии цирроза), а также наличием СИБР и БТ. При сравнении клинических и морфофункциональных особенностей пациентов с алкогольным ХП, алкогольным ЦП и бессимптомных алкоголиков не было обнаружено ассоциации между ХП и ЦП. Также не было обнаружено конкурирующего или сочетанного течения ЦП и ХП. Число пациентов, выписываемых с диагнозом сочетания острого алкогольного ХП и острого алкогольного гепатита или с диагнозом сочетания алкогольного ХП и хронической алкогольной болезни печени не значимо по сравнению с числом отдельных диагнозов каждого из заболеваний.

11. Независимыми факторами, значительно ухудшающим жизненный прогноз у пациентов с ЦП, являются: 1) Инфекционные осложнения, развившиеся в стационаре (сепсис); 2) Тяжелое (осложненное) течение заболевания; 3) Возникновение у таких пациентов почечной недостаточности (гипонатриемия в сочетании с высокими значениями креатинина); 4) Нарушение проницаемости кишечной стенки и присоединения патологической БТ (увеличение ЛПС в плазме крови).

12. Среди показателей, оказывающих значимое влияние на жизненный прогноз и риск летального исхода в течение 12 месяцев после выписки у пациентов с ЦП, следует выделить: 1) Тяжесть течения и стадия заболевания (энцефалопатия в анамнезе; снижение альбумина; повышение билирубина; резистентный или не резистентный асцит; гепаторенальный синдром; гемодинамические нарушения); 2) Развитие сепсиса (развитие системного воспалительного ответа; увеличение концентрации СРБ; нарастание числа лейкоцитов); 3) Инфекционные осложнения и факторы, предрасполагающие к развитию инфекций (эпизоды лихорадки за время нахождения в стационаре; СИБР; синдром патологической БТ; инфекции в период госпитализации); 4) Нарушение проницаемости кишечной стенки с развитием патологической БТ (на 35% увеличивают риск летального исхода в течение 12 месяцев); 5) Повышение уровня креатинина; 6) Снижение содержания натрия.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

А – Максимальная линейная скорость трансмитрального потока крови в систолу предсердий

АЛТ – Аланиновая аминотрансфераза

АСТ – Аспарагиновая аминотрансфераза

БТ – Бактериальная транслокация

ВРВП – Варикозное расширение вен пищевода

ГГТ – Гамма глутамилтранспептидаза

Е – Максимальная линейная скорость трансмитрального потока крови в фазу быстрого наполнения

ЖКТ – Желудочно-кишечный тракт

ЛПС (LPS) – Липополисахарид

ЛПС-СБ – Липополисахарид-связывающего белка

МНО – Международное нормализованное отношение

МЖП – Толщина межжелудочковой перегородки

МЛУ – Мезентериальные лимфатические узлы

ОБ – Общий белок

ПВ – Протромбиновое время

ПГ – Портальная гипертензия

ПИ – Протромбиновый индекс

ПЦР – Полимеразная цепная реакция

ПЭ – Печеночная энцефалопатия

СААГ – Сыворотно-асцитический альбуминовый градиент

СБП – Спонтанный бактериальный перитонит

СДЛА – Систолическое давление в легочной артерии

СИБР – Синдром избыточного бактериального роста

СОЭ – Скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ХСН – Хроническая сердечная недостаточность

ХП – Хронический панкреатит

ЦП – Цирроз печени

ЧСС – Частота сердечных сокращений

ЧДД – Частота дыхательных движений

ЭГДС – Эзофагогастродуоденоскопия

ЭХОКГ – Эхокардиография

ACLF (acute-on-chronic liver failure) – Острая печеночная недостаточность на фоне хронической печеночной недостаточности

BNP – Мозгового натрийуретического пептида В-типа

CNTF – Цилиарный нейротропный фактор

cAMP – Циклический аденозин-монофосфат

DAMPs (damage-associated molecular patterns) – Ассоциированные с повреждением молекулярные комплексы

EASL – Европейской ассоциации по изучению печени

FXR – Фарнезоидный X рецептор

IL-1 – Интерлейкин-1

IL-6 – Интерлейкин-6

INF α – Интерферон альфа

IAC (International Ascites Club) – Международное общество по изучению асцита

IgG – Иммуноглобулины класса G

IgM – Иммуноглобулины класса M

MAMPs (microbe-associated molecular patterns) – Микроб-ассоциированные молекулярные комплексы

MALDI-TOF-MS метод – Матрично-активированная лазерная десорбция ионов (MALDI) на основе время-пролетной (TOF) масс-спектрометрии (MS)

NF- κ B – Ядерный фактор каппа B

NLR – Nod-подобные рецепторы

PCT – Прокальцитонин

PGE2 – Простагландин E2

TNF α – Фактор некроза опухоли альфа

TLR (Toll-like receptors) – Толл-подобные рецепторы

SIRS (Systemic inflammatory response syndrome) – Синдром системной воспалительной реакции

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жаркова М.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Современный взгляд на бактериальные осложнения при циррозе печени. РЖГГК. 2010;20(6):61-69
2. Жаркова М.С., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. РЖГГК. 2012;22(5):56-63
3. Жаркова М.С. Бактериальная транслокация в патогенезе инфекционных осложнений у больных циррозом печени: дис. канд. мед. наук. Москва. 2012
4. Ивашкин В.Т., Полуэктова Е.А. Синдром раздраженного кишечника: патофизиологические и клинические аспекты проблемы. РЖГГК. 2015;25(1):4-16
5. Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Микробиом человека в приложении к клинической практике. РЖГГК. 2017;27(6):4-13
6. Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Кишечный микробиом как фактор регуляции деятельности энтеральной и центральной нервной системы. РЖГГК. 2017;27(5):11-19
7. Ивашкин В.Т., Минасян Г.А., Уголев А.М. Теория функциональных блоков и проблемы клинической медицины. Ленинград. «Наука». 1990
8. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю., Шептулин А.А., Шифрин О.С. (Ivashkin V., Drapkina O., Poluektova Ye., Kuchumova S., Sheptulin A., Shifrin O. The effect of a multi-strain probiotic on the symptoms and small intestinal bacterial overgrowth in constipation-predominant irritable bowel syndrome: a randomized, simple-blind, placebo-controlled trial. American Journal of Clinical Medicine Research. 2015. Т. 3. № 2. С. 18.)
9. Ивашкин К.В., Широкова Е.Н., Ивашкин В.Т., Плюснин С.В., Жаркова М.С., Масленников Р.В., Схиртладзе М.Р., Маевская М.В. Сократительная функция миокарда у пациентов с циррозом печени и синдромом избыточного бактериального роста. Кардиология. 2019;59(4):67-73
10. Курбатова А.А., Полуэктова Е.Н., Демура Т.А., Кучумова С.Ю., Коньков М.Ю., Горев М.В., Шептулин А.А., Коган Е.А., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. (Kurbatova A., Poluektova E., Demura T., Kuchumova S., Konkov M., Gorev M., Sheptulin A., Kogan E., Shifrin O., Ivashkin V. Cytokines and tight junction proteins

expression changes in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2013. Т. 142. № S1. С. 807.)

11. Масленников Р.В., Татаркина М.А., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Жаркова М.С., Ивашкин В.Т. Влияние синдрома избыточного бактериального роста и системного воспаления на абдоминальную гемодинамику у больных циррозом печени. *РЖГГК*. 2017;27(4):52-61

12. Масленников Р.В., Дрига А.А., Ивашкин К.В., Жаркова М.С., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Арсланян М.Г., Мусина Н.Б., Березина Е.Н., Ивашкин В.Т. *РЖГГК*. 2017;27(3):45-56

13. Морозова М.А. Дифференциальный диагноз лихорадки у больных с диффузными заболеваниями печени: дис. канд. мед. наук. Москва. 2012

14. Полуэктова Е.А., Кучумова С.Ю., Курбатова А.А., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Непрерывно рецидивирующее (на протяжении двух лет) течение диарейного варианта СРК (клиническое наблюдение). *РЖГГК*. 2013;23(5):81-89

15. Федосьина Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени. *РЖГГК*. 2009;19(6):73-81

16. Федосьина Е.А. Особенности течения заболевания и прогноз жизни больных циррозом печени с резистентным асцитом: дис. канд. мед. наук. Москва. 2006

17. AASLD clinical practice guidelines: a critical review of scientific evidence and evolving recommendations. *Hepatology*. 2013 Dec;58(6):2142-52. doi: 10.1002/hep.26578

18. Acevedo J, Fernández J, Prado V, Silva A, Castro M, Pavesi M, Roca D, Jimenez W, Ginès P, Arroyo V. Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: Relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology*. 2013 Nov;58(5):1757-65. doi: 10.1002/hep.26535

19. Acevedo J. Multiresistant bacterial infections in liver cirrhosis: Clinical impact and new empirical antibiotic treatment policies. *World J Hepatol*. 2015 May 8;7(7):916-21. doi: 10.4254/wjh.v7.i7.916

20. 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 May 15;363(9421):1608-10. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16206-5
21. Albillos A, de la Hera A, González M, Moya JL, Calleja JL, Monserrat J, Ruiz-del-Arbol L, Alvarez-Mon M. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology*. 2003 Jan;37(1):208-17. DOI: 10.1053/jhep.2003.50038
22. Alvarado-Tapias E, Guarner-Argente C, Oblitas E, Sánchez E, Vidal S, Román E, Concepción M, Poca M, Gely C, Pavel O, Nieto JC, Juárez C, Guarner C, Soriano G. Toll-like receptor 4 polymorphisms and bacterial infections in patients with cirrhosis and ascites. *World J Hepatol*. 2018 Jan 27;10(1):124-133. doi: 10.4254/wjh.v10.i1.124
23. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis, *Crit Care Med*. 1992 Jun;20(6):864-74. PMID: 1597042
24. Appenrodt B, Lehmann LE, Thyssen L, Gentemann M, Rabe C, Molitor E, Trebicka J, Stüber F, Sauerbruch T. Is detection of bacterial DNA in ascitic fluid of clinical relevance? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Dec;22(12):1487-94. doi: 10.1097/MEG.0b013e328340c43a
25. Arabi YM, Aljumah A, Dabbagh O, Tamim HM, Rishu AH, Al-Abdulkareem A, Knawy BA, Hajeer AH, Tamimi W, Cherfan A. Low-dose hydrocortisone in patients with cirrhosis and septic shock: a randomized controlled trial. *CMAJ*. 2010 Dec 14;182(18):1971-7. doi: 10.1503/cmaj.090707
26. Arabi YM, Dara SI, Memish Z, Al Abdulkareem A, Tamim HM, Al-Shirawi N, Parrillo JE, Dodek P, Lapinsky S, Feinstein D, Wood G, Dial S, Zanotti S, Kumar A; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group. Antimicrobial therapeutic determinants of outcomes from septic shock among patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2012 Dec;56(6):2305-15. doi: 10.1002/hep.25931
27. Ariza X, Castellote J, Lora-Tamayo J, Girbau A, Salord S, Rota R, Ariza J, Xiol X. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community,

- healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol.* 2012 Apr;56(4):825-32. doi:10.1016/j.jhep.2011.11.010
28. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, Reynolds TB, Ring-Larsen H, Schölmerich J. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology.* 1996 Jan;23(1):164-76. DOI: 10.1002/hep.510230122
29. Arroyo V, Torre A, Guevara M. Recent advances in hepatorenal syndrome. *Trop Gastroenterol.* 2005 Jan-Mar;26(1):13-20
30. Arvaniti V, D'Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M, Burroughs AK. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology.* 2010 Oct;139(4):1246-56, 1256.e1-5. doi: 10.1053/j.gastro.2010.06.019
31. Assimakopoulos SF, Tsamandas AC, Tsiaoussis GI, Karatza E, Zisimopoulos D, Maroulis I, Kontogeorgou E, Georgiou CD, Scopa CD, Thomopoulos KC. Intestinal mucosal proliferation, apoptosis and oxidative stress in patients with liver cirrhosis. *Ann Hepatol.* 2013 Mar-Apr;12(2):301-7. PMID: 23396742
32. Bajaj JS, O'Leary JG, Wong F, Reddy KR, Kamath PS. Bacterial infections in end-stage liver disease: current challenges and future directions. *Gut.* 2012 Aug;61(8):1219-25. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302339
33. Barreto R, Elia C, Solà E, Moreira R, Ariza X, Rodríguez E, Graupera I, Alfaro I, Morales-Ruiz M, Poch E, Guevara M, Fernández J, Jiménez W, Arroyo V, Ginès P. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts kidney outcome and death in patients with cirrhosis and bacterial infections. *J Hepatol.* 2014 Jul;61(1):35-42. doi: 10.1016/j.jhep.2014.02.023
34. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, Sigal S, Sheikh MY, Beavers K, Frederick T, Teperman L, Hillebrand D, Huang S, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med.* 2010 Mar 25;362(12):1071-81. doi: 10.1056/NEJMoa0907893
35. Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Aponte JJ, Pelz K, Berger D, Kist M, Blum HE. Small intestinal bacterial overgrowth in human

- cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. *Am J Gastroenterol*. 2002 Sep;97(9):2364-70. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05791.x
36. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Bhogal H, Lim JK, Ansari N, Coca SG, Parikh CR; TRIBE-AKI Consortium. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2013 Feb;57(2):753-62. doi: 10.1002/hep.25735
 37. Benten D, Wiest R. Gut microbiome and intestinal barrier failure - the "Achilles heel" in hepatology? *J Hepatol*. 2012 Jun;56(6):1221-3. doi: 10.1016/j.jhep.2012.03.003
 38. Berg RD, Garlington AW. 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 Feb;23(2):403-11. PMID: 154474. PMCID: PMC414179
 39. Berres ML, Schnyder B, Yagmur E, Inglis B, Stanzel S, Tischendorf JJ, Koch A, Winograd R, Trautwein C, Wasmuth HE. Longitudinal monocyte human leukocyte antigen-DR expression is a prognostic marker in critically ill patients with decompensated liver cirrhosis. *Liver Int*. 2009 Apr;29(4):536-43. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01870.x
 40. Bhattacharya S. Early diagnosis of resistant pathogens: how can it improve antimicrobial treatment? *Virulence*. 2013 Feb 15;4(2):172-84. doi: 10.4161/viru.23326
 41. Blaise M, Pateron D, Trinchet JC, Levacher S, Beaugrand M, Pourriat JL. Systemic antibiotic therapy prevents bacterial infection in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology*. 1994 Jul;20(1 Pt 1):34-8. PMID: 8020902
 42. Blei AT, Córdoba J; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001 Jul;96(7):1968-76. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03964.x
 43. Bouchama A, Knochel JP. Heat stroke. *N Engl J Med*. 2002 Jun 20;346(25):1978-88. DOI: 10.1056/NEJMr011089
 44. Brenmoehl J, Herfarth H, Glück T, Audebert F, Barlage S, Schmitz G, Froehlich D, Schreiber S, Hampe J, Schölmerich J, Holler E, Rogler G. Genetic variants in the

- NOD2/CARD15 gene are associated with early mortality in sepsis patients. *Intensive Care Med.* 2007 Sep;33(9):1541-8. Epub 2007 Jun 9. DOI: 10.1007/s00134-007-0722-z
45. Bruns T, Peter J, Reuken PA, Grabe DH, Schuldes SR, Brenmoehl J, Schölmerich J, Wiest R, Stallmach A. NOD2 gene variants are a risk factor for culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and monomicrobial bacterascites in cirrhosis. *Liver Int.* 2012 Feb;32(2):223-30. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02561.x
 46. Bruns T, Zimmermann HW, Stallmach A. Risk factors and outcome of bacterial infections in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014 Mar 14;20(10):2542-54. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2542
 47. Carson R, Vignali D. Simultaneous quantitation of 15 cytokines using a multiplexed flow cytometric assay. *J Immunol Methods.* 1999 Jul 30;227(1-2):41-52. doi:10.1016/s0022-1759(99)00069-1
 48. Cazzaniga M, Dionigi E, Gobbo G, Fioretti A, Monti V, Salerno F. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol.* 2009 Sep;51(3):475-82. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.017
 49. Cervoni JP, Thévenot T, Weil D, Muel E, Barbot O, Sheppard F, Monnet E, Di Martino V. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2012 Jun;56(6):1299-304. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.030
 50. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS, Simmons DL. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002 Oct 15;99(21):13926-31. DOI: 10.1073/pnas.162468699
 51. Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 1998 Nov;28(5):1187-90. DOI: 10.1002/hep.510280504
 52. Chavarria L, Alonso J, García-Martínez R, Simón-Talero M, Ventura-Cots M, Ramírez C, Torrens M, Vargas V, Rovira A, Córdoba J. Brain magnetic resonance spectroscopy in episodic hepatic encephalopathy. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013 Feb;33(2):272-7. doi: 10.1038/jcbfm.2012.173

53. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI, Soares-Weiser K, Uribe M. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Sep 8;(9):CD002907. doi: 10.1002/14651858.CD002907.pub2
54. Cirera I, Bauer TM, Navasa M, Vila J, Grande L, Taurá P, Fuster J, García-Valdecasas JC, Lacy A, Suárez MJ, Rimola A, Rodés J. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2001 Jan;34(1):32-7. PMID: 11211904
55. Clemens DL, Mahan KJ. Alcoholic pancreatitis: lessons from the liver. *World J Gastroenterol*. 2010 Mar 21;16(11):1314-20. DOI: 10.3748/wjg.v16.i11.1314
56. Corazza GR, Menozzi MG, Strocchi A, Rasciti L, Vaira D, Lecchini R, Avanzini P, Chezzi C, Gasbarrini G. The diagnosis of small bowel bacterial overgrowth. Reliability of jejunal culture and inadequacy of breath hydrogen testing. *Gastroenterology*. 1990 Feb;98(2):302-9. DOI: 10.1016/0016-5085(90)90818-1
57. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013 Feb;41(2):580-637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af
58. Deshpande A, Pasupuleti V, Thota P, Pant C, Mapara S, Hassan S, Rolston DD, Sferra TJ, Hernandez AV. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Feb;28(2):235-42. doi: 10.1111/jgh.12065
59. Doi H, Iyer TK, Carpenter E, Li H, Chang KM, Vonderheide RH, Kaplan DE. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population. *Hepatology*. 2012 Mar;55(3):709-19. doi: 10.1002/hep.24689
60. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal

- syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010 Sep;53(3):397-417. doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.004
61. Espinal P, Seifert H, Dijkshoorn L, Vila J, Roca I. Rapid and accurate identification of genomic species from the *Acinetobacter baumannii* (Ab) group by MALDI-TOF MS. *Clin Microbiol Infect.* 2012 Nov;18(11):1097-103. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03696.x
 62. Fagiuoli S., Colli A., Bruno R., Burra P., Craxì A., Gaeta G.B., Grossi P., Mondelli M.U., Puoti M., Sagnelli E., Stefani S., Toniutto P. Management of infections in cirrhotic patients: report of a consensus conference. *Dig Liver Dis.* 2014 Mar;46(3):204-212. doi: 10.1016/j.dld.2013.07.015
 63. Farias AQ, Silvestre OM, Garcia-Tsao G, da Costa Seguro LF, de Campos Mazo DF, Bacal F, Andrade JL, Gonçalves LL, Strunz C, Ramos DS, Polli D, Pugliese V, Rodrigues AC, Furtado MS, Carrilho FJ, D'Albuquerque LA. Serum B-type natriuretic peptide in the initial workup of patients with new onset ascites: a diagnostic accuracy study. *Hepatology.* 2014 Mar;59(3):1043-51. doi: 10.1002/hep.26643
 64. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, Salinas F, Donà S, Fagiuoli S, Sticca A, Zanusi G, Cillo U, Frasson I, Destro C, Gatta A. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology.* 2007 Jan;45(1):223-9. DOI: 10.1002/hep.21443
 65. Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, Morabito A, Burroughs AK. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol.* 2012 Apr;56(4):810-8. doi: 10.1016/j.jhep.2011.10.016
 66. Fernández J, Escorsell A, Zabalza M, Felipe V, Navasa M, Mas A, Lacy AM, Ginès P, Arroyo V. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology.* 2006 Nov;44(5):1288-95. DOI: 10.1002/hep.21352
 67. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, Vila C, Pardo A, Quintero E, Vargas V, Such J, Ginès P, Arroyo V. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in

- cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007 Sep;133(3):818-24. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.065
68. Fernández J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;56 Suppl 1:S1-12. doi: 10.1016/S0168-8278(12)60002-6
 69. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D, Pavesi M, Sola E, Moreira L, Silva A, Seva-Pereira T, Corradi F, Mensa J, Ginès P, Arroyo V. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*. 2012 May;55(5):1551-61. doi: 10.1002/hep.25532
 70. Fernandez J, Arroyo V. Bacterial infections in cirrhosis: A growing problem with significant implications. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2013 Jun 21;2(3):102-105. doi: 10.1002/cld.169
 71. Fernández-Esparrach G., Sánchez-Fueyo A., Ginès P., Uriz J., Quintó L., Ventura P.J., Cárdenas A., Guevara M., Sort P., Jiménez W., Bataller R., Arroyo V., Rodés J. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol*. 2001 Jan;34(1):46-52. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)00011-8](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)00011-8)
 72. Fernández Guerrero ML, González López J, Górgolas M. Infectious endocarditis in patients with cirrhosis of the liver: a model of infection in the frail patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010 Oct;29(10):1271-5. doi: 10.1007/s10096-010-0998-8
 73. Fortunato F, Deng X, Gates LK, McClain CJ, Bimmler D, Graf R, Whitcomb DC. Pancreatic response to endotoxin after chronic alcohol exposure: switch from apoptosis to necrosis? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006 Feb;290(2):G232-41. DOI: 10.1152/ajpgi.00040.2005
 74. de Franchis R; Baveno V Faculty. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010 Oct;53(4):762-8. doi: 10.1016/j.jhep.2010.06.004
 75. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*. 1999 Feb 11;340(6):448-54. DOI: 10.1056/NEJM199902113400607
 76. Gao B, Jeong WI, Tian Z. Liver: An organ with predominant innate immunity. *Hepatology*. 2008 Feb;47(2):729-36. doi: 10.1002/hep.22034

77. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology*. 2013 Nov;58(5):1836-46. doi: 10.1002/hep.26338
78. Garcia-Tsao G and Bari K. Treatment of portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2012 Mar 21;18(11):1166–1175. DOI: 10.3748/wjg.v18.i11.1166
79. Ginés P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, Forné M, Miranda ML, Llach J, Salmerón JM, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 1990 Oct;12(4 Pt 1):716-24. PMID: 2210673
80. Ginés P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jiménez W, Liard JF, Martin PY, Schrier RW. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology*. 1998 Sep;28(3):851-64. DOI: 10.1002/hep.510280337
81. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009 Sep 24;361(13):1279-90. doi: 10.1056/NEJMra0809139
82. Ginès P, Guevara M, Arroyo V, Rodés J. Hepatorenal syndrome. *Lancet*. 2003 Nov 29;362(9398):1819-27. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14903-3
83. Goulis J, Patch D, Burroughs AK. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet*. 1999 Jan 9;353(9147):139-42. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)06020-6
84. Guarner C, Solà R, Soriano G, Andreu M, Novella MT, Vila MC, Sàbat M, Coll S, Ortiz J, Gómez C, Balanzó J. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology*. 1999 Aug;117(2):414-9. PMID: 10419924
85. Guevara M, Terra C, Nazar A, Solà E, Fernández J, Pavesi M, Arroyo V, Ginès P. Albumin for bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. A randomized, controlled study. *J Hepatol*. 2012 Oct;57(4):759-65. doi: 10.1016/j.jhep.2012.06.013
86. Gustot T, Jalan R. Acute-on-chronic liver failure in patients with alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2019;70(2):319–327. doi:10.1016/j.jhep.2018.12.008

87. Hardick J, Won H, Jeng K, Hsieh YH, Gaydos CA, Rothman RE, Yang S. Identification of bacterial pathogens in ascitic fluids from patients with suspected spontaneous bacterial peritonitis by use of broad-range PCR (16S PCR) coupled with high-resolution melt analysis. *J Clin Microbiol.* 2012 Jul;50(7):2428-32. doi: 10.1128/JCM.00345-12
88. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20 издание, 2018
89. Henriksen J.H., Gøtze J.P., Fuglsang S., Christensen E., Bendtsen F., Møller S. Increased circulating pro-brain natriuretic peptide (proBNP) and brain natriuretic peptide (BNP) in patients with cirrhosis: relation to cardiovascular dysfunction and severity of disease. *Gut.* 2003 Oct;52(10):1511-7. doi: 10.1136/gut.52.10.1511
90. Henriksen JH, Møller S, Ring-Larsen H, Christensen NJ. The sympathetic nervous system in liver disease. *J Hepatol.* 1998 Aug;29(2):328-41. PMID: 9722218
91. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 2012 Jun 8;336(6086):1268-73. doi: 10.1126/science.1223490
92. Hung TH, Tseng CW, Hsieh YH, Tseng KC, Tsai CC, Tsai CC. High mortality of pneumonia in cirrhotic patients with ascites. *BMC Gastroenterol.* 2013 Feb 7;13:25. doi: 10.1186/1471-230X-13-25
93. Inagaki T, Moschetta A, Lee YK, Peng L, Zhao G, Downes M, Yu RT, Shelton JM, Richardson JA, Repa JJ, Mangelsdorf DJ, Kliewer SA. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Mar 7;103(10):3920-5. DOI:10.1073/pnas.0509592103
94. International Ascites Club. Angeli P, Ginès P, Wong F et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J. Hepatol.* 2015; 62: 968–749. DOI:10.1016/j.jhep.2014.12.029
95. Jalan R, Stadlbauer V, Sen S, Cheshire L, Chang YM, Mookerjee RP. Role of predisposition, injury, response and organ failure in the prognosis of patients with acute-on-chronic liver failure: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2012 Nov 27;16(6):R227. doi: 10.1186/cc11882

96. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lammert F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, Garcia-Martinez R, Wendon J, Such J, Cordoba J, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Ginès P. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol.* 2014 Jun;60(6):1310-24. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.024
97. Jun DW, Kim KT, Lee OY, Chae JD, Son BK, Kim SH, Jo YJ, Park YS. Association between small intestinal bacterial overgrowth and peripheral bacterial DNA in cirrhotic patients. *Dig Dis Sci.* 2010 May;55(5):1465-71. doi: 10.1007/s10620-009-0870-9
98. Kalaitzakis E, Johansson JE, Bjarnason I, Björnsson E. Intestinal permeability in cirrhotic patients with and without ascites. *Scand J Gastroenterol.* 2006 Mar;41(3):326-30. DOI: 10.1080/00365520510024278
99. Kalambokis GN, Tsianos EV. Rifaximin reduces endotoxemia and improves liver function and disease severity in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatology.* 2012 Feb;55(2):655-6. doi: 10.1002/hep.24751
100. Karvellas CJ, Pink F, McPhail M, Cross T, Auzinger G, Bernal W, Sizer E, Kutsogiannis DJ, Eltringham I, Wendon JA. Predictors of bacteraemia and mortality in patients with acute liver failure. *Intensive Care Med.* 2009 Aug;35(8):1390-6. doi: 10.1007/s00134-009-1472-x
101. Kasravi FB, Wang L, Wang XD, Molin G, Bengmark S, Jeppsson B. Bacterial translocation in acute liver injury induced by D-galactosamine. *Hepatology.* 1996 Jan;23(1):97-103. DOI: 10.1002/hep.510230114
102. Kim BI, Kim HJ, Park JH, Park DI, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim HS, Kim DJ. Increased intestinal permeability as a predictor of bacterial infections in patients with decompensated liver cirrhosis and hemorrhage. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011 Mar;26(3):550-7. doi: 10.1111/j.1440-1746.2010.06490.x
103. Koo HL, DuPont HL. Rifaximin: a unique gastrointestinal-selective antibiotic for enteric diseases. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010 Jan;26(1):17-25. doi: 10.1097/MOG.0b013e328333dc8d

104. Kushimoto S, Yamanouchi S, Endo T, Sato T, Nomura R, Fujita M, Kudo D, Omura T, Miyagawa N, Sato T. Body temperature abnormalities in non-neurological critically ill patients: a review of the literature. *J Intensive Care*. 2014 Feb 18;2(1):14. doi: 10.1186/2052-0492-2-14
105. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63. DOI: 10.1016/j.echo.2005.10.005
106. Lario M, Muñoz L, Ubeda M, Borrero MJ, Martínez J, Monserrat J, Díaz D, Alvarez-Mon M, Albillos A. Defective thymopoiesis and poor peripheral homeostatic replenishment of T-helper cells cause T-cell lymphopenia in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013 Oct;59(4):723-30. doi: 10.1016/j.jhep.2013.05.042
107. Lazzarotto C, Ronsoni MF, Fayad L, Nogueira CL, Bazzo ML, Narciso-Schiavon JL, de Lucca Schiavon L, Dantas-Corrêa EB. Acute phase proteins for the diagnosis of bacterial infection and prediction of mortality in acute complications of cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2013 Jul-Aug;12(4):599-607. PMID: 23813138
108. Leber B, Spindelboeck W, Stadlbauer V. Infectious complications of acute and chronic liver disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012 Feb;33(1):80-95. doi: 10.1055/s-0032-1301737
109. Lee FY, Lu RH, Tsai YT, Lin HC, Hou MC, Li CP, Liao TM, Lin LF, Wang SS, Lee SD. Plasma interleukin-6 levels in patients with cirrhosis. Relationship to endotoxemia, tumor necrosis factor-alpha, and hyperdynamic circulation. *Scand J Gastroenterol*. 1996 May;31(5):500-5. PMID: 8734349

110. Leise MD, Talwalkar JA. Immunizations in chronic liver disease: what should be done and what is the evidence. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013 Jan;15(1):300. doi: 10.1007/s11894-012-0300-6
111. de Lemos J.A., McGuire D.K., Drazner M.H. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*. 2003 Jul 26;362(9380):316-22. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)13976-1
112. Lichtman SN, Sartor RB, Keku J, Schwab JH. Hepatic inflammation in rats with experimental small intestinal bacterial overgrowth. *Gastroenterology*. 1990 Feb;98(2):414-23. PMID: 2295397
113. Lin CY, Tsai IF, Ho YP, Huang CT, Lin YC, Lin CJ, Tseng SC, Lin WP, Chen WT, Sheen IS. Endotoxemia contributes to the immune paralysis in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2007 May;46(5):816-26. Epub 2007 Feb 5. DOI: 10.1016/j.jhep.2006.12.018
114. Littman DR, Pamer EG. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses. *Cell Host Microbe*. 2011 Oct 20;10(4):311-23. doi: 10.1016/j.chom.2011.10.004
115. Llovet JM, Bartolí R, March F, Planas R, Viñado B, Cabré E, Arnal J, Coll P, Ausina V, Gassull MA. Translocated intestinal bacteria cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiologic evidence. *J Hepatol*. 1998 Feb;28(2):307-13. PMID: 9580278
116. Lorenzo-Zúñiga V, Bartolí R, Planas R, Hofmann AF, Viñado B, Hagey LR, Hernández JM, Mañé J, Alvarez MA, Ausina V, Gassull MA. Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation, and endotoxemia in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2003 Mar;37(3):551-7. DOI: 10.1053/jhep.2003.50116
117. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut*. 1996 Oct;39(4):580-6. DOI: 10.1136/gut.39.4.580
118. Lutz P, Nischalke HD, Strassburg CP, Spengler U. Spontaneous bacterial peritonitis: The clinical challenge of a leaky gut and a cirrhotic liver. *World J Hepatol*. 2015 Mar 27;7(3):304-14. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.304

119. Lutz P, Berger C, Langhans B, Grünhage F, Appenrodt B, Nattermann J, Lammert F, Hoerauf A, Sauerbruch T, Strassburg CP, Spengler U, Nischalke HD. A farnesoid X receptor polymorphism predisposes to spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Liver Dis*. 2014 Nov;46(11):1047-50. doi: 10.1016/j.dld.2014.07.008
120. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Mar;18(3):268-81. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
121. Maisel A., Mueller C., Adams K. Jr., Anker S.D., Aspromonte N., Cleland J.G., Cohen-Solal A., Dahlstrom U., DeMaria A., Di Somma S., Filippatos G.S., Fonarow G.C., Jourdain P., Komajda M., Liu P.P., McDonagh T., McDonald K., Mebazaa A., Nieminen M.S., Peacock W.F., Tubaro M., Valle R., Vanderhyden M., Yancy C.W., Zannad F., Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail*. 2008 Sep;10(9):824-39. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.07.014
122. Mant J., Al-Mohammad A., Swain S., Laramée P.; Guideline Development Group. Management of chronic heart failure in adults: synopsis of the National Institute For Health and clinical excellence guideline. *Ann Intern Med*. 2011 Aug 16;155(4):252-9. DOI: 10.7326/0003-4819-155-4-201108160-00009
123. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, Keh D, Briegel J, Beishuizen A, Dimopoulou I, Tsagarakis S, Singer M, Chrousos GP, Zaloga G, Bokhari F, Vogeser M; American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 2008 Jun;36(6):1937-49. doi: 10.1097/CCM.0b013e31817603ba
124. Martín-Llahí M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, Gilabert R, Solá E, Pereira G, Marinelli M, Pavesi M, Fernández J, Rodés J, Arroyo V, Ginès P. Prognostic

- importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2011 Feb;140(2):488-496.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2010.07.043
125. Medzhitov R, Schneider DS, Soares MP. Disease tolerance as a defense strategy. *Science*. 2012 Feb 24;335(6071):936-41. doi: 10.1126/science.1214935
126. Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, Wright GA, Hodges SJ, Davies NA, Jalan R. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology*. 2007 Sep;46(3):831-40. DOI: 10.1002/hep.21737
127. Moore K.P., Wong F., Gines P., Bernardi M., Ochs A., Salerno F., Angeli P., Porayko M., Moreau R., Garcia-Tsao G., Jimenez W., Planas R., Arroyo V. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology*. 2003 Jul;38(1):258-66. DOI: 10.1053/jhep.2003.50315
128. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, Durand F, Gustot T, Saliba F, Domenicali M, Gerbes A, Wendon J, Alessandria C, Laleman W, Zeuzem S, Trebicka J, Bernardi M, Arroyo V; CANONIC Study Investigators of the EASL–CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(7):1426-37, 1437.e1-9. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.042
129. Muñoz L, Albillos A, Nieto M, Reyes E, Lledó L, Monserrat J, Sanz E, de la Hera A, Alvarez-Mon M. Mesenteric Th1 polarization and monocyte TNF-alpha production: first steps to systemic inflammation in rats with cirrhosis. *Hepatology*. 2005 Aug;42(2):411-9. DOI: 10.1002/hep.20799
130. Muñoz L, José Borrero M, Ubeda M, Lario M, Díaz D, Francés R, Monserrat J, Pastor O, Aguado-Fraile E, Such J, Alvarez-Mon M, Albillos A. Interaction between intestinal dendritic cells and bacteria translocated from the gut in rats with cirrhosis. *Hepatology*. 2012 Nov;56(5):1861-9. doi: 10.1002/hep.25854
131. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Mar;10(2):165-93. doi: 10.1093/ejechocard/jep007

132. Netea MG, Kullberg BJ, Van der Meer JW. Circulating cytokines as mediators of fever. *Clin Infect Dis*. 2000 Oct;31 Suppl 5:S178-84. DOI: 10.1086/317513
133. Nieto JC, Sánchez E, Román E, Vidal S, Oliva L, Guarner-Argente C, Poca M, Torras X, Juárez C, Guarner C, Soriano G. Cytokine production in patients with cirrhosis and TLR4 polymorphisms. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 14;20(46):17516-24. doi: 10.3748/wjg.v20.i46.17516
134. Nischalke HD, Berger C, Aldenhoff K, Thyssen L, Gentemann M, Grünhage F, Lammert F, Nattermann J, Sauerbruch T, Spengler U, Appenrodt B. Toll-like receptor (TLR) 2 promoter and intron 2 polymorphisms are associated with increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2011 Nov;55(5):1010-6. doi: 10.1016/j.jhep.2011.02.022
135. Pande C, Kumar A, Sarin SK. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Jun 15;29(12):1273-81. doi: 10.1111/j.1365-2036.2009.03994.x
136. Papp M, Vitalis Z, Altorjay I, Tornai I, Udvardy M, Harsfalvi J, Vida A, Kappelmayer J, Lakatos PL, Antal-Szalmas P. Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. *Liver Int*. 2012 Apr;32(4):603-11. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02689.x
137. Peres Bota D, Mélot C, Lopes Ferreira F, Vincent JL. Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2003 Nov;31(11):2579-84. DOI: 10.1097/01.CCM.0000094223.92746.56
138. Qin N, Yang F, Li A, Prifti E, Chen Y, Shao L, Guo J, Le Chatelier E, Yao J, Wu L, Zhou J, Ni S, Liu L, Pons N, Batto JM, Kennedy SP, Leonard P, Yuan C, Ding W, Chen Y, Hu X, Zheng B, Qian G, Xu W, Ehrlich SD, Zheng S, Li L. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature*. 2014 Sep 4;513(7516):59-64. doi: 10.1038/nature13568
139. Reiberger T, Ferlitsch A, Payer BA, Mandorfer M, Heinisch BB, Hayden H, Lammert F, Trauner M, Peck-Radosavljevic M, Vogelsang H; Vienna Hepatic Hemodynamic Lab. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability

- and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2013 May;58(5):911-21. doi: 10.1016/j.jhep.2012.12.011
140. Reuken PA, Kiehntopf M, Stallmach A, Bruns T. Mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM): an even better prognostic biomarker than C-reactive protein to predict short-term survival in patients with decompensated cirrhosis at risk of infection? *J Hepatol.* 2012 Nov;57(5):1156-8; author reply 1158-9. doi: 10.1016/j.jhep.2012.06.036
141. Reuken PA, Stallmach A, Bruns T. Mortality after urinary tract infections in patients with advanced cirrhosis - Relevance of acute kidney injury and comorbidities. *Liver Int.* 2013 Feb;33(2):220-30. doi: 10.1111/liv.12029
142. Rimola A., García-Tsao G., Navasa M., Piddock L.J., Planas R., Bernard B., Inadomi J.M. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol.* 2000 Jan;32(1):142-53. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(00\)80201-9](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(00)80201-9)
143. Rogers GB, van der Gast CJ, Bruce KD, Marsh P, Collins JE, Sutton J, Wright M. Ascitic microbiota composition is correlated with clinical severity in cirrhosis with portal hypertension. *PLoS One.* 2013 Sep 25;8(9):e74884. doi: 10.1371/journal.pone.0074884
144. Rosenbloom AJ, Pinsky MR, Bryant JL, Shin A, Tran T, Whiteside T. Leukocyte activation in the peripheral blood of patients with cirrhosis of the liver and SIRS. Correlation with serum interleukin-6 levels and organ dysfunction. *JAMA.* 1995 Jul 5;274(1):58-65. PMID: 7540697
145. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR, Akriviadis EA, Montano AA. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology.* 1991 Jun;100(6):1737-42. PMID: 2019378
146. Runyon B.A., Montano A.A., Akriviadis E.A., Antillon M.R., Irving M.A., McHutchison J.G. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med.* 1992 Aug 1;117(3):215-20. DOI: 10.7326/0003-4819-117-3-215

147. Runyon BA; AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology*. 2013 Apr;57(4):1651-3. doi: 10.1002/hep.26359
148. Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology*. 2009 Jun;49(6):2087-107. doi: 10.1002/hep.22853
149. Sam J, Nguyen GC. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. *Liver Int*. 2009 Oct;29(9):1396-402. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02077.x
150. Suttner SW, Boldt J. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr Opin Crit Care*. 2004 Oct;10(5):336-41. DOI: 10.1097/01.ccx.0000135513.26376.4f
151. Schiller L.R. Evaluation of small bowel bacterial overgrowth. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007 Oct;9(5):373-7. PMID: 17991337
152. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, Tubach F, Kristoffersen KB, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Wei L, Bhatnagar N, Bucher HC, Briel M. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;(9):CD007498. doi: 10.1002/14651858.CD007498.pub2
153. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, Burroughs AK. beta-Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int*. 2009 Sep;29(8):1189-93. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02038.x
154. Shah N, Montes de Oca M, Jover-Cobos M, Tanamoto K, Muroi M, Sugiyama K, Davies NA, Mookerjee RP, Dhar DK, Jalan R. Role of toll-like receptor 4 in mediating multiorgan dysfunction in mice with acetaminophen induced acute liver failure. *Liver Transpl*. 2013 Jul;19(7):751-61. doi: 10.1002/lt.23655
155. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Ginès P, Rodés J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial

- peritonitis. *N Engl J Med.* 1999 Aug 5;341(6):403-9. DOI: 10.1056/NEJM199908053410603
156. Soriano G, Guarner C, Tomás A, Villanueva C, Torras X, González D, Sainz S, Anguera A, Cussó X, Balanzó J, et al. orfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1992 Oct;103(4):1267-72. PMID: 1397884
157. Strober W, Watanabe T. NOD2, an intracellular innate immune sensor involved in host defense and Crohn's disease. *Mucosal Immunol.* 2011 Sep;4(5):484-95. doi: 10.1038/mi.2011.29
158. Such J, Francés R, Muñoz C, Zapater P, Casellas JA, Cifuentes A, Rodríguez-Valera F, Pascual S, Sola-Vera J, Carnicer F, Uceda F, Palazón JM, Pérez-Mateo M. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology.* 2002 Jul;36(1):135-41. DOI: 10.1053/jhep.2002.33715
159. Suttner S.W., Boldt J. Natriuretic peptide system: physiology and clinical utility. *Curr Opin Crit Care.* 2004 Oct;10(5):336-41. DOI: 10.1097/01.ccx.0000135513.26376.4f
160. Tandon P, Delisle A, Topal JE, Garcia-Tsao G. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Nov;10(11):1291-8. doi: 10.1016/j.cgh.2012.08.017
161. Tandon P, Kumar D, Seo YS, Chang HJ, Chaulk J, Carbonneau M, Qamar H, Keough A, Mansoor N, Ma M. The 22/11 risk prediction model: a validated model for predicting 30-day mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol.* 2013 Sep;108(9):1473-9. doi: 10.1038/ajg.2013.204
162. Tas A, Akbal E, Beyazit Y, Kocak E. Serum lactate level predict mortality in elderly patients with cirrhosis. *Wien Klin Wochenschr.* 2012 Aug;124(15-16):520-5. Epub 2012 Jul 19. DOI: 10.1007/s00508-012-0208-z
163. Tazi KA, Bièche I, Paradis V, Guichard C, Laurendeau I, Dargère D, Legrand A, Fay M, Pedruzzi E, Robin MA, Cazals-Hatem D, Tellier Z, Bernuau D, Feldmann G, Vidaud M, Lebrech D, Ogier-Denis E, Moreau R. *n vivo* altered unfolded protein response

- and apoptosis in livers from lipopolysaccharide-challenged cirrhotic rats. *J Hepatol.* 2007 Jun;46(6):1075-88. DOI: 10.1016/j.jhep.2007.01.034
164. Teltschik Z, Wiest R, Beisner J, Nuding S, Hofmann C, Schoelmerich J, Bevins CL, Stange EF, Wehkamp J. Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defense. *Hepatology.* 2012 Apr;55(4):1154-63. doi: 10.1002/hep.24789
165. Thabut D, Tazi KA, Bonnefont-Rousselot D, Aller M, Farges O, Guimont MC, Tellier Z, Guichard C, Ogier-Denis E, Poynard T, Moreau R, Lebrec D. High-density lipoprotein administration attenuates liver proinflammatory response, restores liver endothelial nitric oxide synthase activity, and lowers portal pressure in cirrhotic rats. *Hepatology.* 2007 Dec;46(6):1893-906. DOI: 10.1002/hep.21875
166. Thevenot T, Dorin R, Monnet E, Qualls CR, Sapin R, Grandclement E, Borot S, Sheppard F, Weil D, Degand T, Di Martino V, Kazlauskaitė R. High serum levels of free cortisol indicate severity of cirrhosis in hemodynamically stable patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012 Oct;27(10):1596-601. doi: 10.1111/j.1440-1746.2012.07188.x
167. Tian Z, Chen Y, Gao B. Natural killer cells in liver disease. *Hepatology.* 2013 Apr;57(4):1654-62. doi: 10.1002/hep.26115
168. Tritto G, Bechlis Z, Stadlbauer V, Davies N, Francés R, Shah N, Mookerjee RP, Such J, Jalan R. Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis. *J Hepatol.* 2011 Sep;55(3):574-581. doi: 10.1016/j.jhep.2010.11.034
169. Ushikubi F, Segi E, Sugimoto Y, Murata T, Matsuoka T, Kobayashi T, Hizaki H, Tuboi K, Katsuyama M, Ichikawa A, Tanaka T, Yoshida N, Narumiya S. Impaired febrile response in mice lacking the prostaglandin E receptor subtype EP3. *Nature.* 1998 Sep 17;395(6699):281-4. DOI: 10.1038/26233
170. Vanderbilt University Medical Center MDSCC Management Guideline, 2012 (https://www.vumc.org/trauma-and-scc/files/trauma-and-scc/public_files/Manual/Fever%20Infection%20Sepsis%20Guidelines.pdf)
171. Verbeke L, Farre R, Trebicka J, Komuta M, Roskams T, Klein S, Elst IV, Windmolders P, Vanuytsel T, Nevens F, Laleman W. Obeticholic acid, a farnesoid X

- receptor agonist, improves portal hypertension by two distinct pathways in cirrhotic rats. *Hepatology*. 2014 Jun;59(6):2286-98. doi: 10.1002/hep.26939
172. Vonlaufen A, Spahr L, Apte MV, Frossard JL. Alcoholic pancreatitis: A tale of spirits and bacteria. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014 May 15;5(2):82-90. doi: 10.4291/wjgp.v5.i2.82
173. Vonlaufen A, Phillips PA, Xu Z, Zhang X, Yang L, Pirola RC, Wilson JS, Apte MV. Withdrawal of alcohol promotes regression while continued alcohol intake promotes persistence of LPS-induced pancreatic injury in alcohol-fed rats. *Gut*. 2011 Feb;60(2):238-46. doi: 10.1136/gut.2010.211250
174. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2013 May;13(5):426-35. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70323-7
175. Wang MC, Lin WH, Tseng CC, Wu AB, Teng CH, Yan JJ, Wu JJ. Role of K1 capsule antigen in cirrhotic patients with *Escherichia coli* spontaneous bacterial peritonitis in southern Taiwan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2013 Mar;32(3):407-12. doi: 10.1007/s10096-012-1757-9
176. Wiest R., Lawson M., Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2014 Jan;60(1):197-209. doi: 10.1016/j.jhep.2013.07.044
177. Wong F. Acute renal dysfunction in liver cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2013 Dec;9(12):830-2. PMID: 24772051
178. Woodford N, Turton JF, Livermore DM. Multiresistant Gram-negative bacteria: the role of high-risk clones in the dissemination of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2011 Sep;35(5):736-55. doi: 10.1111/j.1574-6976.2011.00268.x
179. Yang RB, Mark MR, Gray A, Huang A, Xie MH, Zhang M, Goddard A, Wood WI, Gurney AL, Godowski PJ. Toll-like receptor-2 mediates lipopolysaccharide-induced cellular signalling. *Nature*. 1998 Sep 17;395(6699):284-8. DOI: 10.1038/26239
180. Yang AL, Vadhavkar S, Singh G, Omary MB. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States. *Arch Intern Med*. 2008 Mar 24;168(6):649-56. doi: 10.1001/archinte.168.6.649

181. Yildiz R., Yildirim B., Karıncaoglu M., Harputluoglu M., Hilmioglu F. Brain natriuretic peptide and severity of disease in non-alcoholic cirrhotic patients. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005 Jul;20(7):1115-20. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2005.03906.x
182. Zapater P, Francés R, González-Navajas JM, de la Hoz MA, Moreu R, Pascual S, Monfort D, Montoliu S, Vila C, Escudero A, Torras X, Cirera I, Llanos L, Guarner-Argente C, Palazón JM, Carnicer F, Bellot P, Guarner C, Planas R, Solá R, Serra MA, Muñoz C, Pérez-Mateo M, Such J. Serum and ascitic fluid bacterial DNA: a new independent prognostic factor in noninfected patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2008 Dec;48(6):1924-31. doi: 10.1002/hep.22564
183. Zardi E.M., Abbate A., Zardi D.M., Dobrina A., Margiotta D., Van Tassell B.W., Afeltra A., Sanyal A.J. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Aug 10;56(7):539-49. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.075