

М.С. Жаркова, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин
ГОУ ВПО «Первый Московский государственный
медицинский университет имени И.М. Сеченова
Росздрава», Россия

Современный взгляд на бактериальные осложнения при циррозе печени*

Ключевые слова

Бактериальные инфекции, цирроз печени, бактериальная транслокация, избыточный бактериальный рост, проницаемость кишечной стенки, гипердинамический тип кровообращения.

Эпидемиология

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

Инфекционные осложнения ЦП служат непосредственной причиной смерти приблизительно у 1/4 больных. Основными причинами этого являются нечеткость, а иногда и полное отсутствие клинической картины присоединения микробной инфекции (лихорадка, озноб, лейкоцитоз), что часто сопровождается недостаточной настроженностью врача в плане своевременной диагностики. В ряде случаев единственным проявлением спонтанной бактериемии, перитонита или пневмонии служит появление или усиление печеночной энцефалопатии.

Патогенез

В настоящее время наиболее достоверным представляется наличие следующих патогенетических механизмов в развитии инфекционных осложнений при ЦП: синдром избыточного бактериального роста, иммунодепрессия, изменение проницаемости кишечной стенки. Все эти состояния лежат в основе бактериальной транслокации, определяемой как пассаж микроорганизмов и их продуктов из кишечника в мезентериальные лимфатические узлы (МЛУ) и в другие внекишечные среды [7].

Большая часть данных в пользу феномена бактериальной транслокации при циррозе печени получена в экспериментах на животных, где она подтверждалась наличием культуры кишечной микрофлоры в хирургически удаленных МЛУ. Частота бактериальной транслокации в мезентериальные лимфатические узлы составляет около 40 % у крыс с асцитом и около 80 % у этих же животных с СБП [12]. Дополнительным аргумен-

* Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, № 6, 2010, с. 61–69.

том в поддержку данной концепции выступало обнаружение в МЛУ штаммов бактерий, генетически идентичных штаммам, вызывающим СБП у этих же животных [18].

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

Исследование бактериальной транслокации при циррозе печени у человека ограничивается недостатком неинвазивных методов определения этого феномена. Тем не менее имеются пока немногочисленные данные, подтверждающие усиление бактериальной транслокации у больных ЦП. Так, например, высокая частота получения культуры энтеробактерий в биоптате МЛУ (30,8 %) была отмечена у пациентов с циррозом класса С, подвергшихся трансплантации или резекции печени, причем частота высеивания кишечной флоры при циррозе класса С примерно в 5 раз превышала таковую при циррозе классов А и В [8]. В другом исследовании почти у 20 % больных ЦП после частичной гепатэктомии определялась положительная культура в лимфатических узлах. В большинстве случаев выделялись штаммы бактерий, вызывающие постоперационные инфекционные осложнения в данной группе пациентов [27].

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

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

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

Важным фактором, предрасполагающим к развитию избыточного бактериального роста у этих больных, является снижение моторики тонкой кишки, которое особенно выражено у пациентов с более тяжелой степенью печеночной недостаточности и является обратимым после успешной трансплантации печени. Патогенез гипомоторной дискинезии тонкой кишки складывается из многих факторов: повышение адренергической активности, усиление продукции оксида азота, а также структурные изменения кишечной стенки в связи с оксидативным стрессом и портальной гипертензией, преимущественно из-за развития коллатералей [13].

По результатам анализа экспериментальных исследований на животных с ЦП можно предположить, что развитие избыточного бактериального роста может в свою очередь усугублять снижение моторной активности кишечника, создавая тем самым порочный круг. В проведенных экспериментах показано, что мероприятия, направленные на улучшение моторики кишечника, такие как назначение пропранолола или циза-

прида, уменьшають избыточний ріст бактерій і бактеріальну транслокацію [29]. Однак в клінічних випробуваннях роль препаратів, регулюючих моторну функцію кишечника, оказалась неоднозначною. В одних дослідженнях з застосуванням цизаприда були отримані дані про вплив на бактеріальний ріст з тенденцією до зменшення частоти бактеріальних інфекцій в групі хворих ЦП, в інших — таких доказательств не отримано.

Цирроз і інші захворювання печінки асоційовані з функціональними і структурними пошкодженнями кишечної стінки, що відображається в збільшенні її проникності для макромолекул і бактерій. Місце транслокації бактерій визначається двома основними характеристиками — рівнем бактеріальної навантаження і проникністю кишечної стінки. В фізіологічних умовах бактеріальна обсемененість збільшується в області ілеоцекального кута. В випадках коли процеси розмноження мікроорганізмів і проникності епітелію для них переважають в тонкій кишці, що має місце у пацієнтів з циррозом, це носить назву проксимального избыточного бактеріального росту. Дане стан представляє потенціальну загрозу для розвитку бактеріальної транслокації.

У здорового людини «кишковий бар'єр» об'єднує три шари: слизовий шар, забезпечуючий за рахунок виробки муцину і ІgА механічну і імунологічну функцію; епітелій, що складається з епітеліоцитів і непрониканих перегородок між ними; клітини імунної системи, що продуцують макрофаги і лімфоцити. Отек слизової оболонки кишечника, що виникає в межах портальної ентеропатії, веде до її гіпоксії, в подальшому до запалення, окислювального стресу, посилення перекисного окислення ліпідів в клітинах реснитчатого епітелію і дезінтеграції слизової. У пацієнтів з ЦП і портальною гіпертензією були описані товстостінні розширені капіляри, отек власної пластинки, фібромускулярна проліферація, зменшення ворсинок к криптам і утолщення м'язового шару стінки тонкої кишки [14]. Однак дані про вплив портальної гіпертензії на стан слизової оболонки кишечника у хворих циррозом і наступне розвиток бактеріальної транслокації суперечливі і потребують подальшого дослідження [24].

Відкритим залишається питання про ролі деяких внутрішніх факторів, які посилюють кишковий бар'єр проти транслокації мікроорганізмів у здорового людини. Як ука-

заним факторам відносяться секреторний імуноглобулін А, муцини, лізоцим і фосфолипаза А₂. Що стосується жовчних кислот, то вони викликають як трофічне діє на слизову кишечника, так і інгібує ефект на избыточне розмноження бактерій, особливо грампозитивних. Існують дані про більш високу частоту бактеріальної транслокації у пацієнтів з обструктивною жовтухом. Слід підкреслити, що при ЦП рівень жовчних кислот в просвіті кишечника зменшується внаслідок зменшення їх секреції печінкою і підвищеної декон'югації транслокуючими бактеріями [26].

Неоспорим той факт, що бактеріальна транслокація може придати клінічну значимість, тобто привести до розвитку СБП або бактеріємії, тільки в випадку порушення механізмів місцевої і загальної імунної захисту організму (рис. 1). Відомо, що печінка грає центральну роль в іннатній імунній відповіді, оскільки є першим захисним органом на шляху бактерій і їх продуктів, що абсорбуються з кишечника. Іннатний імунний відповідь здійснюється через фагоцитоз, в якому беруть участь нейтрофіли, моноцити, що циркулюють і резидентні (клітини Купфера) макрофаги [17].

У хворих циррозом спостерігається зниження активності ретикулоендотеліальної системи (РЭС), що зосереджена переважно в печінці. Причинами цього служать розвиток вне- і внутрішньопечінкових шунтів через синусоїди без клітин Купфера, зменшення кількості постлідних і порушення їх функціональної активності. Клітини Купфера представляють собою резидентні печінкові макрофаги, що діють в кооперації з ендотеліоцитами печінкових синусоїдів і гепатоцитами. Їх роль в іннатній імунній відповіді при захворюваннях печінки заключається в розпізнаванні, захопленні і фагоцитозі бактеріальних продуктів, в тому числі ендотоксинів, з системи воротної вени.

При далеко зашедшем цирротическом процесі зменшуються кількість і функціональна активність клітин Купфера, порушуються механізми фагоцитозу мікроорганізмів: хемотаксис, адгезія, дегрануляція, інактивація, зменшується внутріклітинне вміщення бактеріцидних ферментів і глікогена. Це веде до збільшенню надходження ендотоксину в системну циркуляцію. Крім того, значимі його кількості потрапляють в загальний кровоток в обхід синусоїдів по внутрішній і внепечінковій портосистемним шунтам. Висока ендотоксемія в свою чергу служить ведучим фактором, що угнетає функціональну активність нейтрофі-



Рис. 1. Патогенез иммунных нарушений при циррозе печени

лов, и дополнительным условием повышения проницаемости кишечной стенки.

Имеются сведения о ключевой роли клеток Купфера в патогенезе алкогольной болезни печени [16]. Данные факты базируются на том, что эти макрофаги активируются под действием повышенного количества эндотоксина после употребления этанола. Активированные клетки Купфера вырабатывают провоспалительные цитокины и свободные радикалы, которые усугубляют поражение печени и способствуют прогрессированию фиброза.

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

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

Диагностика

Диагностика бактериальной транслокации базируется на выявлении ее основных патогене-

тических звеньев. Золотым стандартом диагностики синдрома избыточного бактериального роста является аспирация с последующим культуральным исследованием содержимого тонкой кишки. Однако ввиду того, что данный метод инвазивный, требующий интубации тонкой кишки и хорошего оборудования для высева-ния анаэробов, он не нашел широкого клинического применения.

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

Помимо глюкозы и лактулозы в качестве субстрата для проведения дыхательного теста могут использоваться ксилоза и гликохолевая кислота, меченные ^{13}C - или ^{14}C -изотопами. Тогда берутся

образцы выдыхаемого воздуха на CO_2 -изотопы. Однако данные тесты неприменимы в отношении детей и беременных.

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

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

Последствия

Пассаж микроорганизмов через кишечную стенку отрицательно влияет на выживаемость больных циррозом печени. Это подтверждено в одном из мультицентровых исследований, в ходе которого была выявлена прямая зависимость между бактериальной транслокацией, определяемой по количеству бактериальной ДНК методом ПЦР, и более высоким уровнем летальных исходов у пациентов с ЦП по сравнению с аналогичной группой больных без маркеров бактериальной транслокации [28].

Бактериальные инфекции могут иметь тяжелые клинические последствия у пациентов с ЦП.

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

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

Как известно, спонтанный бактериальный перитонит — самое частое инфекционное осложнение при циррозе печени. Проводилось много работ по изучению особенностей циркуляции у больных с СБП. Было выявлено, что инфицирование асцитической жидкости через активацию системы цитокинов, оксида углерода и других вазоактивных веществ, которые не разрушаются цирротической печенью либо шунтируются через портосистемные коллатерали, усугубляет артериальную вазодилатацию, преимущественно в спланхническом сосудистом русле.

Среди циркулирующих вазодилататоров основное внимание уделяется NO, CGRP (пептиду, ассоциированному с геном кальцитонина) и адреномедуллину. NO — молекула, которая синтезируется в сосудистой эндотелии из L-аргинина NO-синтазой. Суммируя множество данных по изучению молекулы NO, можно сделать вывод, что выработка оксида азота в системной циркуляции при ЦП повышена, причем роль его в артериальной и спланхнической вазодилатации и в сосудистой гипореактивности очевидна. Однако пусковой фактор до сих пор четко не определен. Другой вазодилататор — CGRP — представляет собой нейропептид с нейротрансмиттерными функциями. Концентрация его повышается при циррозе, достигая максимума при развитии асцита и гепаторенального синдрома. Адреномедуллин выделяет-

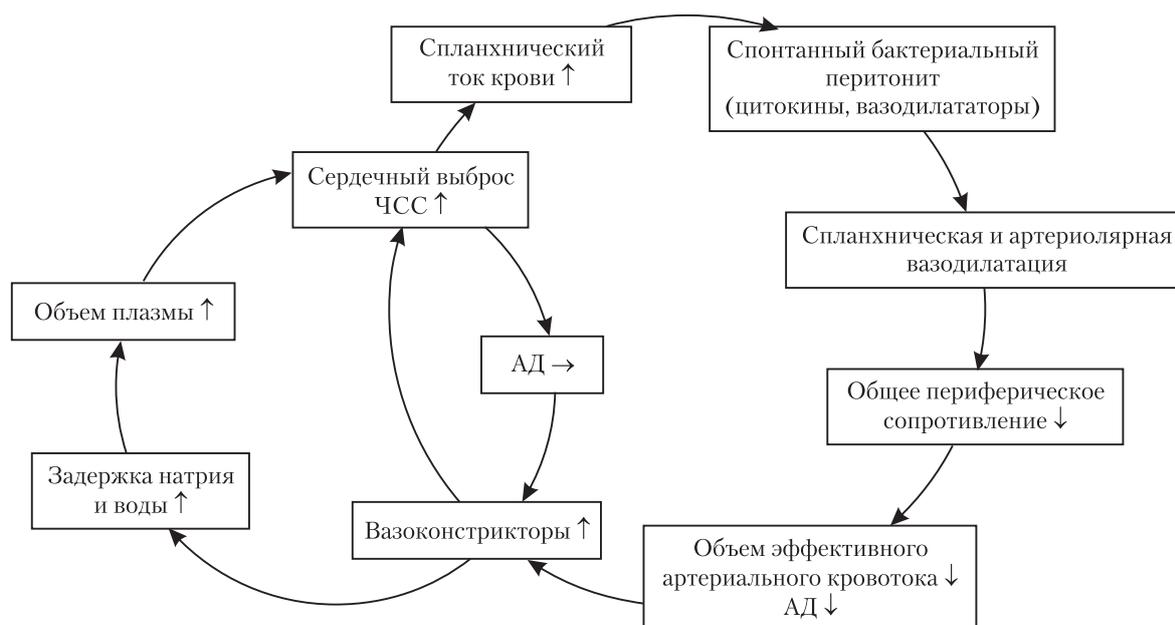


Рис. 2. Гемодинамические нарушения в результате бактериальных инфекций при циррозе печени

ся мозговым слоем надпочечников, действует подобно CGRP, вызывая расслабление гладкомышечных клеток, что приводит к уменьшению системной сосудистой резистентности и снижению АД. Уровень адреномедуллина наиболее высок при декомпенсированном ЦП.

Результатом действия всех названных вазодилатирующих веществ является уменьшение сосудистой системной резистентности. Это в свою очередь сопровождается снижением эффективного артериального кровотока, что через барорецепторы приводит к компенсаторной активации вазоконстрикторной системы и вторичной задержке натрия и воды. Гемодинамическим и клиническим следствием этих событий служит увеличение сердечного выброса, частоты сердечных сокращений (ЧСС) и объема плазмы, а также уменьшение кровоснабжения почек, скорости гломерулярной фильтрации, задержка жидкости. Развитие гипердинамического типа кровообращения может усиливать приток крови в портальную систему и повышать портальное давление. Вышеперечисленные изменения заканчиваются чаще всего почечной недостаточностью, что объясняет снижение уровня выживаемости пациентов с циррозом печени.

Потенциальные мишени воздействия

Понимая сущность механизмов развития бактериальных инфекций у больных ЦП, мы можем и должны воздействовать на все звенья этого сложного процесса еще до возникновения грозных последствий. Большинство проведенных исследований по профилактике инфекционных ос-

ложнений были направлены на снижение или полную эрадикацию аэробных грамотрицательных бактерий с использованием невосприимчивых в кишечнике антибиотиков, то есть на так называемую селективную деконтаминацию. Ее эффективность в качестве одной из превентивных мер неоспоримо была доказана по результатам проведенного метаанализа всех исследований по антибиотикопрофилактике у пациентов с ЦП за период 1966–2008 гг. [10].

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

тика в дозі 400 мг в сутки, переважно в періоди госпіталізації пацієнта. Однак застосування антибіотикопрофілактики небезпечно розвитком системних побічних ефектів і виникненням стійких до лікування штамів.

Профілактичні заходи не повинні обмежуватися призначенням тільки антимікробних препаратів. Як було доведено нещодавно, застосування з профілактичною метою синбіотиків (в формі 4 штамів молочнокислих бактерій і розщеплюваних волокон) не тільки значно зменшує кількість життєспроможної, потенційно патогенної грампозитивної і грамнегативної кишечної флори у пацієнтів з ЦП, але й модулює місцеву і системну імунну активність і покращує стан кишечного бар'єра.

В одному з досліджень було продемонстровано зменшення ризику розвитку постопераційних бактеріальних ускладнень у реципієнтів печеночного трансплантату, отримавших ранню ентеральну підтримку в формі про- і пребіотиків, порівняно з пацієнтами, отримавшими лише селективну кишечну деконтамінацію. При призначенні пробіотиків в крові у хворих ЦП спостерігається тенденція до зниження рівня ендотоксину. Це додатково підтверджує те, що дана група препаратів здатна модулювати проникність кишечної стінки і/або нормалізувати склад мікрофлори, тим самим знизивши рівень ендотоксемії і покращивши роботу інтестинальної імунної системи [23].

Роль пребіотиків у профілактиці порушень нормальної мікрофлори кишечника у пацієнтів з ЦП і асцитом обумовлена тим, що ці частково або повністю непереварювані компоненти їжі вибірково стимулюють ріст і/або метаболізм однієї або кількох груп корисних мікроорганізмів. В зв'язі з подразнюючим впливом на слизову оболочку шлунково-кишкового тракту «грубих», тобто нерозчинних в воді, харчових волокон хворим ЦП переважно призначати «м'які» волокна, наприклад, псиліум («Мукофальк»), отриманого з насіння підорожника. Крім здатності стимулювати ріст бифідо- і лактобактерій, псиліум за рахунок своєї унікальної гелю-утворюючої фракції зменшує проникність кишечної стінки, формує матрикс, зв'язуючий токсини і канцерогени. Всі ці властивості можуть успішно використовуватися для зменшення ступеня бактеріальної транслокації [2].

Як було згадано вище, не менш важливим внутрішнім фактором, регулюючим

бактеріальний ріст, є жовчні кислоти, що дозволяє розглядати їх як ще одну мішень для профілактики інфекційних ускладнень при ЦП. Дослідження, проведене на мишах з циррозом, індуктованим чотирьоххлористим вуглецем, виявило, що застосування кон'югованих жовчних кислот веде до зворотності надмірного росту бактерій в кишечнику, зменшенню частоти бактеріальної транслокації і покращенню виживаності [19]. Крім прямих антимікробних властивостей, кон'юговані жовчні кислоти здатні також активувати фарнезоїдний X-рецептор. Останній індуктує експресію генів, які кодують утворення речовин, що запобігають надмірному бактеріальному рісту в тонкій кишці і сприяють зміцненню епітеліального бар'єра. Таким чином, застосування препаратів, що містять урсодезоксихолеву кислоту («Урсофальк») є одним з превентивних заходів розвитку бактеріальних інфекцій при ЦП.

Висновок

Бактеріальні інфекції є важливою причиною морбідності і летальності серед пацієнтів з циррозом печінки, що обумовлено в першу чергу імунокомпроментованим станом таких хворих. Бактеріальна транслокація, можлива в результаті надмірного росту бактерій в тонкій кишці, підвищення проникності стінки кишечника і порушення роботи імунної системи, грає основну роль в патогенезі інфекційних ускладнень при циррозі печінки і розвитку гіпердинамічного типу кровообігу.

Діагностика бактеріальної транслокації здійснюється на визначенні бактеріального ДНК в біологічних рідинках, ліпополісахарид-зв'язуючого білка в сироватці крові і на виявленні надмірного росту бактерій в кишечнику з допомогою дихальних тестів. Селективна кишечна деконтамінація є одним з превентивних заходів необхідних хворим, госпіталізованим з шлунково-кишковим кровотеченням, а також перенеслим спонтанний бактеріальний перитоніт. Однак можливість розвитку системних побічних ефектів і резистентності при застосуванні норфлоксацину або ципрофлоксацину змушує шукати нові підходи до антибіотикопрофілактики.

В якості додаткового методу профілактики бактеріальних ускладнень при циррозі печінки можуть служити пре- і пробіотики, що довели свою ефективність як засоби,

модулюючі функціонування імунної системи і стан кишечного бар'єра. Применення кон'югованих желчних кислот це-

лесообразно ввиду їх трофічного діяння на слизисту кишечника і інгібіруючого ефекта на избыточное размножение бактерій.

Стаття предоставлена представительством «Др. Фальк Фарма ГмбХ» в Україні

Список литературы

1. Івашкін В.Т. Осложнения портальной гипертензии при циррозе печени // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.— 2009.— Т. 95, № 10.— 1088 с.
2. Федосына Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2009.— Т. 19, № 6.— С. 73—81.
3. Федосына Е.А., Маевская М.В. Спонтанный бактериальный перитонит. Клиника, диагностика, лечение, профилактика // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2007.— Т. 17, № 2.— С. 4—9.
4. Albillos A., de-la-Hera A., Alvarez-Mon M. Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infection in cirrhotic patients with ascites // Lancet.— 2004.— Vol. 363.— P. 1608—1610.
5. Amitrano L., Guardascione M.A., Brancaccio V., Balzano A. Coagulation disorders in liver disease // Semin. Liver Dis.— 2002.— Vol. 22.— P. 83—96.
6. Bellot P., Garcia-Pagan J.C., Frances R. et al. Bacterial translocation induces proinflammatory cytokines and worsens systemic hemodynamics in cirrhotic patients with ascites // J. Hepatol.— 2007.— Vol. 46.— P. 90.
7. Berg R.D., Garlington A.W. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model // Infect. Immun.— 1979.— Vol. 23.— P. 403—411.
8. Cirera I., Bauer T.M., Navasa M. et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis // J. Hepatol.— 2001.— Vol. 34.— P. 32—37.
9. Fernandez J., Navasa M., Gomez J. et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis // Hepatology.— 2002.— Vol. 35.— P. 140—148.
10. Garrett N. Oral antibiotic prophylaxis improves survival in cirrhosis // Am. J. Gastroenterology.— 2009.— Vol. 104.— P. 993—1001.
11. Guarner C., Gonzalez-Navajas J.M., Sanchez E. et al. The detection of bacterial DNA in blood of rats with CCl4-induced cirrhosis with ascites represents episodes of bacterial translocation // Hepatology.— 2006.— Vol. 44.— P. 633—639.
12. Guarner C., Runyon B.A., Young S. et al. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites // J. Hepatol.— 1997.— Vol. 26.— P. 1372—1378.
13. Gunnarsdottir S.A., Sadik R., Shev S. et al. Small intestinal motility disturbances and bacterial overgrowth in patients with liver cirrhosis and portal hypertension // Am. J. Gastroenterol.— 2003.— Vol. 98.— P. 1362—1370.
14. Hashimoto N., Ohyanagi H. Effect of acute portal hypertension on gut mucosa // Hepatogastroenterology.— 2002.— Vol. 49.— P. 1567—1570.
15. Henriksen J.H., Moller S. Cardiac and systemic haemodynamic complications of liver cirrhosis // Scand. Cardiovasc. J.— 2009.— Vol. 43, N 4.— P. 218—225.
16. Jeong W.I., Gao B. Innate immunity and alcoholic liver fibrosis // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2008.— Vol. 23 (suppl. 1)— P. 112—118.
17. Leber B., Mayrhauser U., Rybczynski M., Stadlbauer V. Innate immune dysfunction in acute and chronic liver disease.— Springer-Verlag, 2009.— P. 23—24.
18. Llovet J.M., Bartoli R., March F. et al. Translocated intestinal bacteria cause spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats: molecular epidemiological evidence // J. Hepatol.— 1998.— Vol. 28.— P. 307—313.
19. Lorenzo-Zuniga V., Bartoli R., Planas R. et al. Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation and endotoxaemia in cirrhotic rats // Hepatology.— 2003.— Vol. 37.— P. 551—557.
20. Pande C., Kumar A., Sarin S.K. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease // Aliment. Pharmacol. Ther.— 2009.— Vol. 29.— P. 1273—1281.
21. Schiller L.R. Evaluation of small bowel bacterial overgrowth // Curr. Gastroenterol. Rep.— 2007.— Vol. 9.— P. 373—377.
22. Tandon P., Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis // Semin. Liver Dis.— 2008.— Vol. 28, N 1.
23. Tandon P., Moncrief K., Madsen K. et al. Effects of probiotic therapy on portal pressure in patients with cirrhosis: a pilot study // Liver Int.— 2009.— Vol. 29.— P. 1110—1115.
24. Turnes J., Garcia-Pagan J.C., Abraldes J.G. et al. Pharmacological reduction of portal pressure and long-term risk of first variceal bleeding in patients with cirrhosis // Am. J. Gastroenterol.— 2006.— Vol. 101.— P. 506—512.
25. Wells C.L. Colonization and translocation of intestinal bacterial flora // Transplant. Proc.— 1996.— Vol. 28.— P. 2653—2656.
26. Wiest R., Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis // Hepatology.— 2005.— Vol. 41.— P. 422—433.
27. Yeh D.C., Wu C.C., Ho W.M. et al. Bacterial translocation after cirrhotic liver resection: a clinical investigation of 181 patients // J. Surg. Res.— 2003.— Vol. 111.— P. 209—214.
28. Zapater P., Frances R., Gonzalez-Navajas J.M. et al. Serum and ascitic fluid bacterial DNA: a new independent prognostic factor in noninfected patients with cirrhosis // Hepatology.— 2008.— Vol. 48, N 6.— P. 1924—1931.
29. Zhang S.C., Wang W., Ren W.Y. et al. Effects of cisapride on intestinal bacterial and endotoxin translocation in cirrhotic rats // Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih.— 2003.— Vol. 11.— P. 539—541.

М.С. Жаркова, М.В. Маевська, В.Т. Івашкін

Сучасний погляд на бактеріальні ускладнення при цирозі печінки

Мета огляду — розглянути основні механізми розвитку бактеріальних інфекцій при цирозі печінки (ЦП), їхні наслідки, методи діагностики і профілактики. Бактеріальні інфекції зумовлюють високу смертність серед хворих на цироз печінки. Ця категорія пацієнтів частіше за інших серед госпіталізованих хворих схильна до виникнення інфекцій у зв'язку з порушенням функціонування імунної системи разом з поси-

ленням пасажу бактерій з кишечника, що своєю чергою залежить від змін імунних властивостей останнього і надмірного бактеріального зростання. Бактеріальна транслокація навіть без клінічних ознак інфекції призводить до погіршення гемодинамічного статусу у хворих з декомпенсацією функції печінки, що лежить в основі прогресу портальної гіпертензії і гепаторенального синдрому. Пов'язана з бактеріальним ускладненням прозапальна відповідь спричинює посилення печінкової недостатності, енцефалопатії, порушення в системі зсідання крові, при цьому є тригером шлунково-кишкової кровотечі.

Висновки. Бактеріальні інфекції — важлива причина морбідності і смертності серед пацієнтів з ЦП, що зумовлено в першу чергу імунокомпроментованим станом таких хворих. Профілактика, рання діагностика і своєчасне лікування інфекційних ускладнень значно підвищують виживаність хворих. З метою дії на надмірне бактеріальне зростання і бактеріальну транслокацію можна використовувати різні методи профілактики, включаючи призначення антибіотиків, пре- і пробіотиків, жовчних кислот. Кожен з цих способів довів свою ефективність у наукових дослідженнях.

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

Modern concept of bacterial complications at liver cirrhosis

The aim of review — to carry over for consideration the basic mechanisms of bacterial infections at liver cirrhosis (LC), their consequences, methods of diagnostics and prophylaxis. Bacterial infections is a cause of high mortality in liver cirrhosis patients. These patients are more predisposed to infections than others hospital patients due to disorders of immune system along with bacterial translocation from intestine, that, in turn, depends on immune changes of the latter and bacterial overgrowth. Bacterial translocation even without clinical signs of infection results in deterioration of hemodynamic status at patients with liver function decompensation that causes progression of portal hypertension and hepatorenal syndrome. Proinflammatory response related to bacterial complication stimulates progression of liver failure, encephalopathy, disorders in blood coagulation system, thus triggering gastro-intestinal bleeding.

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