

**Г.И. Сторожаков<sup>1</sup>, А.Г. Цветкова<sup>\*1,2</sup>, Л.Ю. Ильченко<sup>1</sup>,  
Н.Н. Мерзликина<sup>1,2</sup>, И.Г. Федоров<sup>1,2</sup>, Н.В. Петренко<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup>Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 12 Департамента здравоохранения города Москвы», Россия

## BIFIDOBACTERIUM, КАК ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ СЕПСИСА У ПАЦИЕНТА С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

### Резюме

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — редкое осложнение (0,34–1,33%) цирроза печени (ЦП). Диагностика ИЭ остаётся трудной задачей для практикующих врачей. ИЭ у пациента был установлен на основании 1 большого (положительный посев гемокультуры) и 3 малых (ревматической порок сердца, лихорадка, васкулит) критерии по Duke. Особенностью случая явилось выявление нетипичного возбудителя ИЭ — *Bifidobacterium*.

**Ключевые слова:** цирроз печени, инфекционный эндокардит, *Bifidobacterium*.

### Abstract

Infective endocarditis (IE) is a rare complication (0,34–1,33%) of liver cirrhosis (LC). Diagnosis of IE remains a challenge for clinicians. The patient with IE was diagnosed on the basis of 1 large (positive seeding cultures) and 3 small (rheumatic heart disease, fever, vasculitis) criteria by Duke. The peculiarity of the case was the identification of atypical pathogen IE — *Bifidobacterium*.

**Key words:** liver cirrhosis, infective endocarditis, *Bifidobacterium*.

АБТ — антибактериальная терапия, АД — артериальное давление, АЖ — асцитическая жидкость, БТ — бактериальная транслокация, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВРВП — варикозно расширенные вены пищевода, ГРС — гепаторенальный синдром, ДВС-синдром — диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИМТ — индекс массы тела, ИО инфекционные осложнения, ИФА — иммуноферментный анализ, ИЭ — инфекционный эндокардит, КТ — компьютерная томография, ПВТ — противовирусная терапия, ПГ — портальная гипертензия, ПОН — полиорганская недостаточность, ПЦР — полимеразная цепная реакция, ПЭ — печеночная энцефалопатия, ПЯЛ — полиморфно-ядерные лейкоциты, СБП — спонтанный бактериальный перитонит, СВР — системная воспалительная реакция, ТСЧ — тест связи чисел, ФК — функциональный класс, ХГВ — хронический гепатит В, ХЗП — хронические заболевания печени, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЦП — цирроз печени, ЧДД — частота дыхательных движений, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭГДС — эзофагогастроуденоскопия, ЭОС — электрическая ось сердца, ЭхоКГ — эхокардиография

Цирроз печени (ЦП), по определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), — диффузный процесс, характеризующийся фиброзом и трансформацией нормальной структуры печени с образованием узлов. ЦП — финальная стадия хронических заболеваний печени (ХЗП).

ЦП важная медицинская и социальная проблема. В России ежегодно от ЦП умирает около 50 000 человек. ЦП — шестая по частоте причина смерти в России, опередившая раки желудка и толстой кишки [20].

Инфекционные осложнения (ИО) развиваются, по данным литературы, у 38–47% больных ЦП, представляют серьезную проблему в лечении и приводят к летальному исходу в 25% случаев [12]. Наиболее

часто при ЦП диагностируются: спонтанный бактериальный перитонит — СБП (8–32%), пневмония (4–21%), инфекция мочевыводящих путей (5–20%), спонтанная бактериальная эмпиема плевры (13%), бактериемия (7–20%), инфекционный эндокардит — ИЭ (0,34–1,33%) [18]. Наиболее часто инфекции при ЦП обусловлены грамотрицательными бактериями: в 80% случаев при СБП, в 68% — при инфекции мочевыводительной системы. Грамположительная флора у 50% пациентов с ЦП встречается при бактериемии, резвившейся вследствие выполнения инвазивных манипуляций, и в 50% случаев является причиной развития внутрибольничных инфекций [4].

ИО при ЦП возникают на фоне вторичного иммунодефицита, обусловленного как нарушениями отдель-

\*Контакты. E-mail: nastik.07@bk.ru. Телефон: (916) 607-03-34

ных звеньев клеточного и гуморального иммунитета, вызванных длительным приемом алкоголя, вирусной персистенцией, аутоиммунными механизмами, так и комплексным повреждением, развивающимся под влиянием внешней среды и образа жизни. Основными причинами развития бактериальной инфекции у больных ЦП являются: выраженное снижение синтетической функции печени, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода (ВРВП), низкий уровень белка в асцитической жидкости (АЖ), феномен бактериальной транслокации, явления вторичного иммунодефицита [1,14].

ИЭ — редкое осложнение ЦП. Описано его развитие на фоне алкогольного, аутоиммунного, первичного билиарного цирроза. В качестве возбудителей преобладают грамположительные микроорганизмы, *Staphylococcus aureus* (*St. aureus*) и бактерии рода *Streptococcus*. В ряде случаев ИЭ возникает на фоне генерализованной пневмококковой инфекции, которая наиболее часто, кроме эндокардита, вызывает менингит и пневмонию. Часто данной инфекции предшествуют желудочно-кишечные кровотечения, другие бактериальные инфекции (СБП, мочевая инфекция и др.). Летальность достигает 80% [13].

Предрасполагающими факторами развития ИЭ могут быть различные диагностические, инвазивные манипуляции, протезирование клапанов сердца, наличие клапанных пороков у пациентов с ЦП [13]. Клиническая картина характеризуется наличием длительной лихорадки, нарастающей слабостью, прогрессированием печеночной энцефалопатии (ПЭ). Наблюдаются изменения аускультативной картины — появление шумов в сердце. Поражается преимущественно митральный клапан, в большинстве случаев на фоне его врожденных или приобретенных аномалий. Основными диагностическими опциями являются: анализы крови, эхокардиография (ЭхоКГ) с допплеровским исследованием (трансторакальное и чреспищеводное), микробиологический (посевы крови) и серологический методы исследования, ЭКГ в динамике, рентгенограмма грудной клетки. Диагностика ИЭ остается трудной задачей для практикующих врачей, особенно на начальных этапах развития болезни. Это во многом обусловлено атипичным рецидивирующем течением эндокардита под различными "масками", отрицательными результатами бактериологического исследования крови, частым выявлением ложногативных ЭхоКГ-признаков болезни.

В качестве иллюстрации приводим описание случая ИЭ у пациента с ЦП. К., 57 лет, фрезеровщик по профессии, с 2008 г. наблюдался в нашей клинике — гастроэнтерологическом отделении ГБУЗ «ГКБ № 12 ДЗМ». В 1998 г., со слов пациента, по месту жительства был установлен диагноз хронического гепатита В (ХГВ), противовирусная терапия (ПВТ)

ему не проводилась. В течение 10 лет ежедневное употребление 0,5–0,7 л крепких алкогольных напитков. С 2008 г. отметил увеличение живота в объеме, повышение температуры тела до 38 °C. При обследовании выявлены признаки портальной гипертензии (ПГ) — гепатосplenомегалия, гиперспленизм, отечно-асцитический синдром; печеночно-клеточной недостаточности, (ПЭ, гипоальбуминемия, гипокоагуляция). Установлен диагноз ЦП, класс В по Child-Turcotte-Pugh (CPT), 9 баллов. При оценке терминальной стадии болезни печени (Model for End-Stage Liver Disease) — MELD [15] получено 14 баллов, дискриминантной функции (ДФ) по Maddrey [16] — 12,6.

В связи с выслушиванием впервые появившегося грубого систолического шума во II точке при аусcultации сердца был заподозрен ИЭ. Однако, при эхокардиографии (ЭхоКГ) данных за ИЭ получено не было, выявлен стеноз аортального клапана (рис. 1) на фоне кальциноза. Вероятнее всего, изменения клапанного аппарата развились на фоне ранее перенесенного ревматизма.

С февраля 2009 г. пациент отметил нарастание отеков, появление болей и увеличение в объеме живота. При цитологическом исследовании асцитической жидкости (АЖ), выявлено значительное число полиморфно-ядерных лейкоцитов — ПЯЛ (более 250/мл), пролиферация клеток мезотелия; диагностирован СБП. Проводилась антибактериальная терапия (АБТ) цефалоспоринами III поколения с положительной динамикой.

В июле 2009 г. течение ЦП осложнилось развитием гепаторенального синдрома (ГРС); уровень сывороточного креатинина превысил 150 мкмоль/л.

В январе 2010 г. (третья госпитализация в нашу клинику) у пациента сохранялись жалобы на увеличение живота в объеме, отеки нижних конечностей,

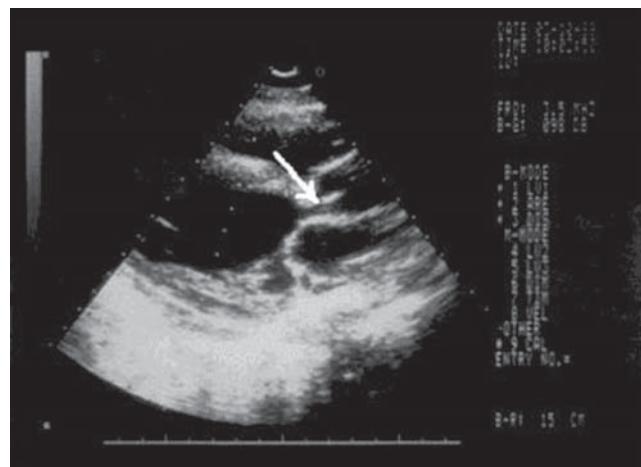


Рисунок 1. Стеноз клапана аорты

общую слабость, одышку при минимальной физической нагрузке. При поступлении состояние пациента средней степени тяжести, в сознании, ориентирован в месте, времени и собственной личности. Тест связи чисел (ТСЧ) — 140 с (норма — до 40 с), что соответствовало III ст. ПЭ. Температура тела в норме. Рост — 173 см, вес — 102 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 34,1 кг/см<sup>2</sup>. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, склеры субклеричные. На коже щек, крыльев носа, верхней половине грудной клетки, на спине — телеангиэктазии. Пальмарная эритема. Периферические отеки голеней и стоп. В легких аускультативно дыхание везикулярное, ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, хрипы не выслушивались. Частота дыхательных движений (ЧДД) — 20/мин. Видимая пульсация сосудов шеи не определялась. Левая граница сердца — на 1 см кнаружи от левой срединно-ключичной линии, правая граница сердца — по параптернальной линии, верхняя граница относительной сердечной тупости на уровне III ребра по окологрудинной линии, абсолютной сердечной тупости — на уровне V ребра. Верхушечный толчок — в V межреберье. Тоны сердца приглушенны, ритмичные, выслушивался грубый систолический шум в I, II, V точках, ромбовидный, проводящийся на сосуды шеи. Частота сердечных сокращений (ЧСС) — 70 уд/мин. Артериальное давление (АД) — 130 и 80 мм рт. ст. Живот значительно увеличен в объеме за счет свободной АЖ, при пальпации напряжен, безболезненный; объем живота на уровне пупка 110 см. Печень и селезенка пальпации недоступны из-за асцита. Диурез отрицательный, стул обычного цвета.

Учитывая жалобы пациента, данные анамнеза и физикального осмотра был выставлен предварительный диагноз: ЦП смешанной этиологии (хроническая HBV-инфекция + алкоголь), класс С по СРТ (12 баллов). Ревматическая болезнь сердца: комбинированный порок аортального клапана с преобладанием стеноза. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIa. II функциональный класс (ФК) по NYHA (New York Heart Association). Ожирение II ст.

Результаты лабораторного обследования представлены в таблице 1. В динамике показатели MELD составили 15–31 баллов, ДФ по Maddrey — 13,1–22,9. Результаты иммуноферментного анализа (ИФА): HBsAg (+), HBeAg (-), anti-HBc (+), anti-HBc IgM (-), anti-HCV (-). С помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) выявлена HBV DNA, HCV RNA не обнаружена.

При рентгенографии органов грудной клетки выявлен двусторонний малый гидроторакс. Эмфизема легких. Диффузный пневмосклероз. По данным УЗИ органов брюшной полости: свободная жидкость в брюшной полости, гепатосplenомегалия, расширение воротной (16 мм) и селезеночной (13 мм) вен,

диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС — 74/мин. Отклонение электрической оси сердца (ЭОС) влево. Блокада левой передней ветви пучка Гиса. По данным ЭГДС: хронический гастрит, умеренно выраженный дуоденит. При бактериологическом исследовании крови, мочи, АЖ бактериального роста не выявлено.

Установлен центральный катетер. С целью уменьшения признаков ПЭ назначена диета, включающая ограничение белка в пище (до 20 г/сут.); для подавления аммониепродуцирующей кишечной микрофлоры и санации кишечника — высокие очистительные клизмы 2 раза в сутки, ципрофлоксацин 1000 мг/сут., лактулоза 20 мл/сут.; в качестве гипоазотемического средства назначался Гепа-мерц 20 мл/сут. внутривенно капельно. В течение 5–7 сут. несистематически принимал пробиотики, содержащие *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*.

С целью коррекции отечно-асцитического синдрома рекомендована диета с ограничением поступления пищевого натрия (до 0,5 г/сут.) и количества жидкости до 1 л/сут., диуретическая терапия (калийсберегающий диуретик — верошпирон в дозе 200 мг/сут., петлевой диуретик — фуросемид 40 мг/сут.). Для коррекции печеночно-клеточной недостаточности

**Таблица 1.** Динамика лабораторных показателей пациента К. (2010 г.)

Показатели	Январь	Февраль	Норма
Гемоглобин	96	96	120–170 г/л
Эритроциты	3,06	3,2	3,7–5,7x 10 <sup>6</sup> /м
Лейкоциты	3,2	57,7	4–9 x 10 <sup>3</sup> /м
Гранулоциты	70	82	47–72%
Протромбино-вый индекс	34,5	19,3	70–130%
Альбумин	25	23	32,3–35 г/л
АЛТ	18	189	0–32 МЕ/л
АСТ	36	470	5–34 МЕ/л
ЛДГ общ.	719	2800	225–450 МЕ/л
Билирубин общий	28	78	0–20,5 мкмоль/л
Билирубин прямой	14	31	0–5 мкмоль/л
Мочевина	11,6	34	2,5–8,5 ммоль/л
Креатинин	121	557	71–115 мкмоль/л
Калий	4,8	5,7	3,4–5,3 ммоль/л
Натрий	140	139	130,5–156,6 ммоль/л
Глюкоза	4,7	3,4	3,3–5,5 ммоль/л
Холестерин	3,8	3,5	4,4–7,7 ммоль/л
Триглицериды	1,7	1,7	0,5–3,7 ммоль/л

АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, ЛДГ — лактатдегидрогеназа

введение 10% раствора альбумина 100 мл/сут. в течение 3 дней, викасол 6 мл/сут. внутривенно. На фоне проводимой терапии отмечалось лишь достижение положительного диуреза, в остальном — отрицательная динамика.

29.01.2010 г. на 10-е сутки пребывания в стационаре отмечено развитие судорожных припадков, пациент переведен в отделение нейрореанимации. Проведена компьютерная томография (КТ) головного мозга, по данным которой свежих очаговых изменений, кровоизлияния на момент осмотра и в динамике через 6 ч не выявлено. Неврологом состояние пациента расценено, как дисметаболическая энцефалопатия с эпизиндромом; установлен центральный венозный катетер и проведена коррекция метаболических нарушений. Через трое суток в отсутствие повторных эпиприпадков переведен в гастроэнтерологическое отделение, где продолжена многокомпонентная терапия, направленная на коррекцию основных проявлений ЦП.

С 03.02.2010 г. отмечено резкое ухудшение состояния пациента: лихорадка до 38,5 °С, озноб, появление на всей поверхностью тела геморрагической сыпи, тахикардия (110 уд/мин.), гипотония (АД — 90 и 60 мм рт. ст.), нарастание явлений ПЭ с развитием печеночной комы (III ст. по шкале Глазго). При аусcultации легких — ослабленное везикулярное дыхание в нижних отделах, там же высушивались единичные влажные мелкопузырчатые хрипы. ЧДД — 20–21/мин. Изменилась аускультативная картина сердца — в точке Боткина-Эрба отмечалось появление неинтенсивного протодиастолического шума. Пациент был переведен в отделение реанимации.

При бактериологическом исследовании крови выявлена грамположительная палочка *Bifidobacterium* в титре 10<sup>5</sup> КОЕ/мл (в норме рост отсутствует), чувствительная к цефотаксиму, ванкомицину, имипенему; в моче — *Klebsiella pneumoniae* в титре 10<sup>5</sup> КОЕ/мл, чувствительная к ципрофлоксацину. Уровень прокальцитонина — 10 нг/мл (0,01 нг/мл — 2 нг/мл).

На ЭКГ — ритм синусовый. ЧСС — 88/мин. Отклонение ЭОС влево. Блокада левой передней ветви пучка Гиса.

По данным КТ органов грудной клетки — признаки двустороннего малого гидроторакса. Пневмосклероз. Эмфизема.

Таким образом, с учетом наличия гипертермии, лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, аортального стеноза, изменения аускультативной картины сердца было предположено, что течение ЦП осложнено ИО, а именно ИЭ на фоне ревматического порока сердца, с последующим развитием сепсиса.

Планировалось проведение ЭхоКГ для уточнения состояния клапанного аппарата сердца (на утро 04.02.2010 г.), которую выполнить не удалось в связи с развитием у пациента печеночной комы и переводом на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, наступила остановка сердечной деятельности, констатирована смерть больного.

**Заключительный диагноз:** ЦП алкогольно-вирусной этиологии (HBV DNA+), класс С по СРТ (14 баллов). MELD — 31 балл, ДФ по Maddrey — 22,9. Вторичный подострый ИЭ на фоне ревматического порока аортального клапана с преобладанием стеноза. Осложнения: ПГ: гепатосplenомегалия, асцит, двусторонний гидроторакс. Печеночно-клеточная недостаточность: кома III ст. по Глазго, ГРС II типа. Синдром гипокоагуляции, геморрагический синдром. Двусторонняя нижнедолевая пневмония. Дыхательная недостаточность II ст. Сепсис. Серия судорожных припадков. ИВЛ. Реанимационные мероприятия.

При патологоанатомическом исследовании: легкие размерами: правое — 23x15x10 см, левое — 27x13x9 см, правое легкое массой 470 г, левое легкое — 420 г. На ощупь паренхима тестоватой консистенции, на разрезе легочная ткань серовато-бледно-красная, с бурым оттенком, с тонкими прикорневыми серыми прослойками. Участков уплотнения в ткани легких нет. Сердце массой 550 г, размерами 13x8x6 см, верхушка его закруглена. В коронарных артериях небольшое количество плотноэластичных бляшек со стенозом просвета на 30%, в просвете артерий — темная жидккая кровь. Полости желудочков умеренно расширены, в них содержится жидкая темная кровь и немного темно-красных блестящих свертков. Пристеночный эндокард гладкий, блестящий. Периметр фиброзного кольца аортального клапана 5 см (норма — 7 см), створки трехстворчатого клапана плотно сращены в области утолщенных оснований по комиссарам, в толще оснований за слонок прощупываются мелкие очажки каменистой плотности. **Свободные края заслонок дряблые, желтовато-серые, фестончатого вида, с наложением красно-серых и желтовато-серых тусклых рыхлых масс диаметром от 0,5 см до 1,5 см.** Створки остальных клапанов с гладкими поверхностями, эластичные, сформированы правильно. Хорды тонкие, состоятельные. Периметр митрального клапана — 10 см (норма — 9–10 см), трехстворчатого — 12 см (норма — 11–12 см), легочной артерии — 8 см (норма — 8 см). Толщина стенки левого желудочка 2,1 см (норма — 1–1,2 см), межжелудочковой перегородки — 1,9 см (норма — 0,75–1,1 см), правого желудочка — 0,3 см (норма — 0,2–0,3 см). Миокард в области всей передней стенки, а также апикальной части задней стенки, передней сочковой мышцы левого желудочка дрябловатый, пе-

стрый за счет чередования размытых красноватых, сероватых и желтоватых очагов. На остальном протяжении миокард бледно-коричневый, плотноватый с наличием диффузно распределенных мелких светло-серых уплотнений (рис. 2а).

Печень массой 2300 г размерами 38x25x16x12 см. Капсула блестящая, поверхность мелкобугристая, на разрезе паренхима плотная мелкоузлового вида, желтовато-серая, с плотными диффузными серыми прослойками, с многочисленными мелкими звездчатого вида темно-красными очажками (рис. 2б, 2в). Селезенка массой 890 г, размерами 16x10x8 см. Капсула серая, гладкая, на разрезе пульпа серовато-красная, с умеренным тканевым соскобом. Слизистая пищевода серая, гладкая, с продольной складчатостью, в нижней трети пищевода контурируют многочисленные, синюшные, расширенные до 3 мм сосуды.

Почки массой по 200 г, размерами по 10x5x3 см. Поверхность гладкая, бледно-красная с легким желтоватым оттенком. На разрезе корковый слой бледно-желтый, толщиной 1,7 см, пирамиды подчеркнуты, темно-красного цвета. Слева и справа в паренхиме определяется несколько неправильной формы участков желтовато-серого цвета, местами ограниченные красным венчиком, размерами 1x1x0,5 см. Слизистая чашечек, лоханок сероватая, блестящая. Головной мозг массой 1200 г, извилины уплощены, борозды сглажены. На разрезе вещество мозга влажное, выступают мелкие капли темной крови, граница белого и серого вещества размыта. Строение подкорковых ядер не изменено.

Таким образом, смерть больного наступила от конкурирующих заболеваний декомпенсированного ЦП смешанной этиологии с развитием ПГ и вторичного ИЭ аортального клапана на фоне ревматического порока, с развитием септических очагов во внутренних органах — сердце, почках, головном мозге, при явлениях полиорганной недостаточности (ПОН).

## Обсуждение

Больной К., 57 лет страдал ЦП, течение которого осложнилось развитием ИО, в виде мочевой инфекции, ИЭ с развитием сепсиса, явившихся непосредственной причиной смерти больного.

В настоящее время для диагностики ИЭ широко используются диагностические критерии Duke [11]. Диагноз ИЭ является достоверным при выявлении двух больших критериев (положительная гемокультура из 2-х посевов; рост типичных для ИЭ микроорганизмов; признаки патологии эндокарда на ЭхоКГ — вегетации на клапанах и подклапанных структурах, наличие клапанной регургитации, абсцессов клапанов), либо одного большого и трёх малых (предшествующие заболевания сердца, внутривенное введение наркотических препаратов; лихорадка выше 40 °C, васкулиты, признаки иммунодефицита, артериальные эмболии, впервые установленное поражение трикуспидального клапана), либо пяти малых критериев.

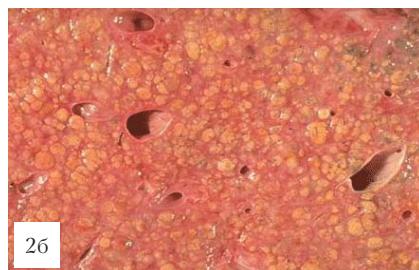
При обследовании у пациента К. выявлены 1 большой (положительный посев гемокультуры) и 3 малых критерия (ревматической порок сердца, лихорадка, васкулит в виде геморрагической сыпи). Сложность диагностики заключалась в том, что правильно интерпретировать результаты аусcultативной картины сердца было крайне затруднительно в связи с наличием уже имеющихся изменений в клапанном аппарате сердца. В общем анализе крови наблюдалось нарастание лейкоцитоза, в биохимическом анализе крови — гиперазотемия, выраженная синтетическая недостаточность функции печени.

Кроме того, течение ИЭ осложнилось развитием сепсиса с явлениями ПОН (геморрагический синдром, нарастание явлений ПЭ, кома). Летальный исход пациента обусловлен развитием ИО при ЦП.

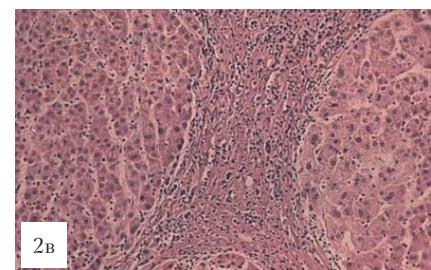
Повышенная склонность больных ЦП к развитию бактериальной инфекции обусловлена снижением



2а



2б



2в

**Рисунок 2.** а) макропрепарат сердца; б) макропрепарат печени (см. текст); в) микропрепарат печени. ЦП: дольковое и балочное строение печени резко нарушено. Паренхима печени представлена ложными дольками равномерной величины, разделенными узкими прослойками соединительной ткани — септами. Септы инфильтрированы лимфоцитами, макрофагами, с примесью полиморфно-ядерных лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 200$

неспецифической резистентности организма. Патогенез бактериальных осложнений при ЦП является многокомпонентным. Одно из важнейших звеньев патогенеза ИО — бактериальная транслокация (БТ), при которой жизнеспособные бактерии и/или их эндотоксины проходят через неповрежденную кишечную стенку в мезентеральные лимфатические узлы, а затем в системный кровоток [10]. БТ, а также замедление кровотока в сосудах толстой и тонкой кишки у пациентов с ЦП вследствие портальной энтеропатии и нарушения дезинтоксикационной функции печени приводят к развитию эндотоксемии. Эндотоксин (липополисахарид) является постоянным структурным компонентом наружной клеточной стенки грамотрицательных бактерий и вызывает ряд эффектов: активацию лейкоцитов и макрофагов; стимуляцию продукции эндогенного пирогена (антагониста глюкокортикоидов), интерферона, интерлейкинов-1, 6, туморнекротизирующего фактора роста-альфа и других медиаторов; активацию синтеза белков острой фазы и миелопеаза, митогенный эффект; поликлональное усиление В-клеток; индукцию развития провирусов; подавление тканевого дыхания; развитие гиперлипидемии; активацию системы комплемента, тромбоцитов и факторов свертывания крови; некроз клеток; диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС-синдром), эндотоксиновый шок и ПОН [6].

Системная воспалительная реакция (СВР) рассматривается как ключевое патогенетическое звено не только сепсиса, но и большого числа критических состояний неинфекционной природы. СВР изначально формируется при чрезмерной активации полипептидов и других медиаторов, а также клеток, формирующих цитокиновую сеть. Далее генерализованное воспаление нарастает, происходит утрата защитной функции локального воспалительного очага и одновременно реализуются механизмы системной альтерации. СВР — клиническое проявление генерализованной формы воспалительной реакции. Отличие СВР от сепсиса состоит в том, что сепсис является генерализованной внутрисосудистой инфекцией, для которой характерна бактериемия, в то время как на начальных стадиях патологического процесса при СВР инфекционный компонент может отсутствовать [2]. Таким образом, СВР является универсальным клиническим синдромом и характеризуется неспецифичностью. СВР не является синонимом сепсиса, но может рассматриваться в качестве одного из компонентов развития сепсиса в дальнейшем [4]. СВР основывается на критериях, разработанных согласительной комиссией ACCP/SCCM (American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine) [6]. К признакам СВР относится: тахикардия  $> 90$  уд/мин., тахипноэ  $> 20$ /мин. или  $\text{PaCO}_2 < 32$  мм рт. ст. на фоне ИВЛ, температура  $> 38^{\circ}\text{C}$  или  $< 36^{\circ}\text{C}$ ; количество лейкоцитов в периферической крови  $> 12 \times 10^9/\text{л}$  или  $< 4 \times 10^9/\text{л}$ , либо незрелых форм

клеток  $> 10\%$  [6]. В то время как сепсис включает в себя наличие очага инфекции и манифистацию СВР с двумя или более критериями [6].

*Bifidobacterium* (класс *Actinobacteria*, семейство *Bifidobacteriaceae*) — род грамположительных анаэробных бактерий, представляющих собой слегка изогнутые палочки (длиной 2–5 мкм), иногда ветвящиеся на концах; спор не образуют. Это — важнейший представитель микрофлоры человека, как в качественном, так и в количественном отношении — их удельный вес в составе микробиоты составляет от 85% до 98%, учитывая их роль в поддержании гомеостаза организма человека. *Bifidobacterium* принадлежит ведущая роль в формировании микробиоценоза кишечника, поддержании неспецифической резистентности организма, улучшении процесса всасывания и гидролиза жиров, белкового и минерального обмена, синтеза биологически активных веществ. Большая часть *Bifidobacterium* располагается в толстой кишки, являясь ее основной пристеночной и просветной микрофлорой; входят в состав большинства пробиотиков, использующихся для профилактики и лечения разнообразных расстройств пищеварения [17].

В последние годы опубликованы сообщения о развитии ИО при использовании пробиотиков [7]. Несколько сообщений касаются развития бактериального сепсиса, обусловленного *Lactobacillus* [19] у иммунокомпрометированных пациентов, при выраженной трофологической недостаточности [9]. В таблице 2 представлены риски развития септических осложнений.

Проведенный анализ установил, что пациент К. имел 3 фактора риска развития пробиотического сепсиса — иммунный дефицит, центральный венозный катетер и заболевания клапанного аппарата сердца.

В связи с тем, что основными факторами риска развития бактериальных осложнений у данной категории

**Таблица 2. Факторы риска развития пробиотического сепсиса [7]**

Основные факторы риска	
1.	Иммунный дефицит, ослабленные больные, в том числе с онкологическими заболеваниями.
2.	Недоношенные дети.
Дополнительные факторы риска	
1.	Наличие центрального венозного катетера.
2.	Нарушение кишечного эпителиального барьера (например, при диарее, воспалительных заболеваниях кишечника).
3.	Наложение юноностомы.
4.	Одновременное назначение антибиотиков широкого спектра действия и устойчивых к ним пробиотиков.
5.	Пробиотики с высокой адгезией слизистой оболочки.
6.	Заболевание клапанов сердца ( <i>Lactobacillus</i> )

больных является выраженное снижение синтетической функции печени, кровотечение из ВРВП, низкий уровень белка в АЖ, необходимо своевременно проводить бактериологическое исследование биологических сред (моча, кровь, мокрота, АЖ) и назначать этиотропную АБТ препаратами широкого спектра действия. Следует подчеркнуть, что сепсис в основном развивается у лиц, находящихся на длительном стационарном лечении, и при этом возбудителями чаще всего являются микроорганизмы, резистентные к большинству рутинных антибиотиков. Экспертами Европейской ассоциации по изучению печени — European Association for the Study of the Liver (EASL) на специальной конференции, посвященной ИО, были разработаны рекомендации, в которых предложено при развитии бактериальных осложнений у пациентов с ЦП назначение АБ препаратов широкого спектра действия последнего поколения (карбапенемы, цефалоспорины IV поколения, фторхинолоны, защищенные пенициллины) [6].

При прогрессировании ХЗП, нарастании явлений печеночно-клеточной недостаточности, появлении лихорадки, тахикардии, лейкоцитоза (или лейкопении) в общем анализе крови с целью выявления возможных очагов инфекций у пациентов с ЦП рекомендуется проводить бактериологические исследования биологических субстратов (крови, мочи, мокроты, асцитической и плевральной жидкостей), а также инструментальное обследование (рентгенографию органов грудной клетки, УЗИ почек и мочевого пузыря, ЭхоКГ).

Кроме того, является обязательным ежедневный тщательный осмотр кожных покровов и видимых слизистых пациентов для исключения ИО мягких тканей, а при необходимости консультации специалистов смежных медицинских специальностей — хирургов, инфекционистов и др.

В представленном клиническом случае у пациента с декомпенсированным ЦП алкогольно-вирусной этиологии и сопутствующей кардиальной патологией в виде ревматического порока сердца, частыми госпитализациями в стационар, наличием резистентной микрофлоры к рутинным АБ имелся высокий риск развития ИО.

## Значение наблюдения и полученный опыт

1. Пациенты с декомпенсированным ЦП и наличием сопутствующего кардиального порока относятся к группе риска по развитию ИО, вследствие чего необходим тщательный клинико-биохимический мониторинг для предотвращения и/или своевременного выявления бактериальной инфекции и назначения этиотропной терапии.

2. Нарастание лейкоцитоза и сдвиг лейкоцитарной формулы влево, а также усугубление явлений ПЭ требует более углубленного обследования для исключения ИО.

3. Больным с подозрением на инфекционный процесс необходимо своевременно проводить бактериологическое исследование различных биологических сред (АЖ, мочи, крови, бронхиального секрета и др.), назначать этиотропную терапию АБ широкого спектра действия, направленную на эрадикацию инфекционных агентов.

4. У пациентов с высоким риском развития ИО рекомендуется проводить профилактическую АБТ.

5. Необходимо помнить, что инфекция может быть вызвана нетипичным возбудителем, и при отсутствии возможности проведения бактериологических исследований следует назначать эмпирическую терапию АБ широкого спектра действия (карбапенемы, цефалоспорины IV поколения, фторхинолоны, защищенные пенициллины).

6. У пациентов с ЦП при присоединении ИО прогрессирует печеночно-клеточная недостаточность, могут углубляться явления ПЭ, вплоть до развития печеночной комы, и возрастает риск летального исхода.

(A)

## Список литературы:

1. Виноградова Т.Л. Инфекционный эндокардит: современное течение. Клиницист. 2011; 3: 4–9.
2. Козлов В.К. Сепсис. Этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. СПб.: Диалект, 2008; 304.
3. Сторожаков Г.И., Луговкина Е.А., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Косюра С.Д., Мерзликина Н.Н., Пожарицкая Е.И., Петренко Н.В., Степанова Е.А. Инфекционный эндокардит как редкое осложнение цирроза печени. Архивъ внутренней медицины. 2012; 6(8): 45–49.
4. Сторожаков Г.И., Мерзликина Н.Н., Федоров И.Г., Ильченко Л.Ю., Осканова Р.С. Некоторые механизмы развития бактериальных осложнений у больных циррозом печени. Док. гастроэнтерол. 2012; 1: 46–50.
5. Шифф Ю., Соррел М., Мэддрай У. Болезни печени по Шиффу Цирроз печени и его осложнения. Трансплантация печени — М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2012; 583.
6. Bone R.; Balk R.; Cerra F.; Dellinger R.; Fein A.; Knaus W.; Schein R.; Sibbald W. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992; 101(6): 1644–1655.
7. Boyle R., Robins-Bowne R., Tang M. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? J. Clin. Nutr. 2006; 83: 1256–64.
8. Cadranel J., Ollivier-Hourmand I., Bureau C. et al. Liver cirrhosis is independently associated with mortality in patients with bacterial endocarditis: results of a case control multicenter study of 202 cases. J. Hepatol. 2015; 62(2): 358.

9. Cassone M., Serra P., Mondello F., Giolamo A., Scafetti S., Pistella E., Venditti M. Outbreak of *Saccharomyces cerevisiae* subtype boulardii fungemia in patients neighboring those treated with a probiotic preparation of the organism. *J. Clin. Microbiol.* 2003; 41: 5340–5343.
10. Chiva M., Guarner C., Peralta C., Llovet T., Gómez G., Soriano G., Balanzó. Intestinal mu-cosal oxidative damage and bacterial translocation in cirrhotic rats. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 15: 145–150.
11. Durack D., Lukes A., Bright D. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Duke Endocarditis Service. J. Med.* 1994; 96(3): 200–209.
12. Fernandez J., Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2012; 56(1): 1–12.
13. Habib G., Hoen B., Tornos P., Thuny F., Prendergast B., Vilacosta I., Moreillon P., de Jesus Antunes M., Thilen U., Lekakis J., Lengyel M., Müller L., Naber C.K., Nihoyannopoulos P., Moritz A., Zamorano J.L.; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009). *Eur. Heart. J.* 2009; 30: 2369–2413.
14. Jalan R., Fernandez J., Wiest R., et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J. Hepatol.* 2014; 60(6): 1310–1324.
15. Kamath P., Kim W. The model for end-stage liver disease (MELD). *J. Hepatol.* 2007; 45(3): 797–805.
16. Maddrey W., Boitnott J., Bedine M., Weber F., Mezey E., White R. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *J. Gastroenterol.* 1978; 75(2): 193–199.
17. Marteau P. Probiotics in clinical conditions. *J. Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2002; 22: 255–273.
18. Pleguezuelo M., Benitez J.M., Jurado J., Montero J.L., De la Mata M. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis. *World. J. Hepatol.* 2013; 5(1): 16–25.
19. Rautio M., Jousimies-Somer H., Kauma H., Pietarinen I., Saxelin M., Tynkkynen S., Koskela M. Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain GG. *J. Clin. Infect. Dis.* 1999; 28: 1159–1160.
20. European Detailed Mortality Database URL: <http://www.data.euro.who.int/dmdb/> (Дата обращения: 18.06.2015).

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

## СЫВОРОТОЧНЫЙ ПРОКАЛЬЦИТОНИН У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И СЕПСИСОМ.

### SERUM PROCALCITONIN IN CIRRHOTIC PATIENTS WITH SEPSIS.

Zhan Z, Zhang DZ, Hu P, Zhou Z, Deng Y, Ou J, Wen HP, Zeng WQ

*Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2015 Jun 20; 23(6):428-32.

**Цель исследования:** оценить диагностическую значимость прокальцитонинового теста у пациентов с циррозом печени и сепсисом.

#### Материалы и методы:

В исследование были включены 225 пациентов с сепсисом. 80 из них страдали циррозом печени, 54 — хроническими заболеваниями печени и у 91 пациента отсутствовала патология гепатобилиарной системы. У всех пациентов был проведен прокальцитониновый тест и оценена его корреляция с основными биохимическими показателями дисфункции печени. Для статистического анализа использованы: t-тест, ANOVA тест, Манн-Уитни U тест, хи-квадрат тест, и корреляционный анализ Спирмена.

#### Результаты

Пациенты с циррозом печени и сепсисом демонстрировали статистически значимо более низкие уровни прокальцитонина (0.84 (0.32-3.44) нг/мл), чем пациенты без патологии гепатобилиарной системы (2.17 (0.70-9.18) нг/мл) и пациенты с хроническими заболеваниями печени (2.12 (0.33-13.61) нг/мл) (р в обоих случаях менее 0,05). Пациенты без патологии печени и с хроническими заболеваниями печени демонстрировали статистически неразличимые показатели (р=0,616). У пациентов с циррозом печени классом С по Чальд-Пью были выявлены более высокие показатели прокальцитонинового теста (1.25 (0.54-4.61) нг/мл), чем пациенты с циррозом печени классом В по Чальд-Пью (0.33 (0.14-1.31) нг/мл; р=0.026). Вероятнее всего это связано с тем, что пациенты с циррозом печени классом С по Чальд-Пью более подвержены грамм-отрицательной инфекции. В группе пациентов с циррозом печени уровень прокальцитонина положительно коррелировал с уровнем лейкоцитов ( $r=0.312$ ), процентным соотношением нейтрофилов ( $r=0.228$ ) (р в обоих случаях менее 0,05). В группах пациентов без патологии печени и с хроническими заболеваниями печени не было выявлено корреляции между прокальцитонином и количеством лейкоцитов, процентным содержанием нейтрофилов.