

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Ольга Петровна Дуданова¹, Алиса Сергеевна Родина¹, Марина Эдуардовна Шубина¹, Ирина Валерьевна Курбатова²

Петрозаводский государственный университет. 185910, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33

Институт биологии Карельского научного центра Российской академии наук. 185910, г. Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11

E-mail: odudanova@gmail.com

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольный цирроз печени; бактериальные инфекции; острая хроническая печеночная недостаточность; цитокины; фрагменты цитокератина-18; гепатоцитарный апоптоз.

Введение. Бактериальные инфекции являются частым триггером острой декомпенсации алкогольного цирроза печени (АЦП), основной причиной развития острой хронической печеночной недостаточности (ОХПН), высокого уровня ближайшего и отдаленных летальных исходов. Риск смерти при наличии очага бактериальной инфекции у больного циррозом печени увеличивается в 4 раза. Диагностика бактериальных инфекций представляет определенные трудности из-за частого скрытого течения на фоне вторичного иммунодефицита, отсутствия доступных специфических биомаркеров инфекции, а лечение является высокочувствительным и нередко малоэффективным. Все это определяет актуальность данной проблемы для здравоохранения России.

Целью исследования явилось определение частоты, характера бактериальных инфекций, особенностей диагностики, их роли в развитии ОХПН и ближайшего летального исхода у пациентов АЦП.

Материалы и методы. Обследовано 82 пациента с АЦП: 47 мужчин (57,3%), 35 женщин (42,7%), в возрасте $56,8 \pm 12,3$ года, поступившим в стационар с признаками острой декомпенсации: желтухой, асцитом, энцефалопатией или кровотечением из варикозно расширенных вен пищевода. Диагноз верифицировался на основании клинических, лабораторных, инструментальных данных (абдоминальной сонографии, компьютерной томографии, эзофагогастродуоденоскопии), у части пациентов — на основании результатов патологоанатомического вскрытия. Исключались из исследования пациенты с вирусным, аутоиммунным, метаболическим циррозом, раком печени и метастатическим поражением печени.

Наличие бактериальных инфекций определялось на основании клинической картины, данных лабораторных методов: анализа крови, острофазовых тестов, прокальцитонинового теста, анализов мочи, бактериологического исследования, рентгенологического исследования легких, у части пациентов — результатов диагностической лапароскопии и патологоанатомического исследования. Рассчитывались индексы Чайлда–Пью, MELD, степень и индекс ОХПН, вероятность ближайшего в течение 1 месяца летального исхода и отдаленных в течение 3, 6 и 12 месяцев летальных исходов на сайте <https://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf>. Определялись уровни провоспалительных цитокинов: интерлейкинов (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, туморнекротизирующего фактора (ТНФ- α) методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства «Вектор-Бест», Россия. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы «Stat graphics plus 5». Сравнение средних величин показателей выполнялось непараметрическим методом Вилкоксона–Манна–Уитни. Статистически значимым принималось значение $p < 0,05$.

Результаты. Страдали декомпенсированным АЦП лица зрелого и пожилого возраста. Причиной острой декомпенсации АЦП у всех 82 пациентов (100%) была алкоголизация, а у 37 (45,1%) — в сочетании с бактериальной инфекцией. Проявлением острой декомпенсации АЦП у 82 (100%) пациентов была желтуха, у 76 (92,7%) — асцит и энцефалопатия, у 11 (13,4%) — кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода. Чаще всего выявлялась инфекция дыхательных путей — у 9 (24,3%) и мочевыводящих — у 9 (24,3%), спонтанный бактериальный перитонит — у 5 (13,5%), инфекции кожи и мягких тканей — у 5 (13,5%), острый холецистит — у 1 (2,7%), деструктивный панкреатит — у 1 (2,7%), мезотимпанит — у 1 (2,7%), сочетание разных очагов инфекции — у 6 (16,2%). Большинство иностранных исследователей указывают

на более частое развитие асцита-перитонита при циррозе печени, особенно в специализированных гастроэнтерологических учреждениях, где строго соблюдается алгоритм диагностики с обязательным выполнением лапароцентеза с определением числа нейтрофилов в 1 мм^3 асцитической жидкости. Внебольничная инфекция диагностирована у 21 (56,8%), госпитальная — у 9 (24,3%) и связанная с оказанием медицинской помощи — у 7 (18,9%). Последний вид инфекции верифицируется у пациентов, контактировавших с системой здравоохранения, которые нельзя классифицировать как внутрибольничные или внебольничные.

У пациентов I группы с бактериальной инфекцией выявлялись более выраженные симптомы системной воспалительной реакции, чем у пациентов II группы без явных очагов инфекции: лихорадка отмечалась у 29 (78,4%) пациентов I группы, достигая фебрильного уровня, и только у 17 (37,8%) II группы субфебрильного уровня, лейкоцитоз составил $16,5 \pm 3,8 \times 10^9/\text{л}$ против $8,9 \pm 3,7 \times 10^9/\text{л}$, С-реактивный протеин — $48,4 \pm 21,7 \text{ мг/л}$ против $20,5 \pm 18,6 \text{ мг/л}$ ($p < 0,05$). Выше у пациентов I группы был уровень провоспалительных цитокинов: ИЛ- 1β — $9,8 \pm 4,1 \text{ пг/мл}$ против $4,6 \pm 2,2 \text{ пг/мл}$ ($p < 0,05$), ТНФ- α — $12,8 \pm 4,9 \text{ пг/мл}$ против $8,7 \pm 4,5 \text{ пг/мл}$ ($p < 0,05$), ИЛ-6 — $55,3 \pm 34,1 \text{ пг/мл}$ против $28,7 \pm 21,3 \text{ пг/мл}$ ($p < 0,05$), ИЛ-8 — $32,1 \pm 16,3 \text{ пг/мл}$ против $24,8 \pm 17,3 \text{ пг/мл}$ ($p < 0,05$) соответственно. Степень воспалительной реакции при бактериальной инфекции закономерно была выше, так как клетки иммунной системы подвергались двойному воздействию антигенов — бактериальных и тканевых, освобождаемых из поврежденных паренхиматозных клеток печени. При стерильном воспалении, обусловленном только некрозом и апоптозом печеночных клеток, уровень биомаркеров воспаления был ниже.

Показатели печеночной дисфункции также были достоверно выше у пациентов I группы, чем таковые во II: аспартатаминотрансфераза (АСТ) — $185,6 \pm 113,8 \text{ Ед/л}$ против $110,4 \pm 79,8 \text{ Ед/л}$ ($p < 0,05$), аланинаминотрансфераза (АЛТ) — $75,4 \pm 71,9$ против $48,7 \pm 54,2 \text{ Ед/л}$, билирубин — $201,3 \pm 164,8 \text{ мкмоль/л}$ против $175,6 \pm 158,9 \text{ мкмоль/л}$ ($p < 0,05$), альбумин — $23,8 \pm 4,9 \text{ г/л}$ против $28,7 \pm 3,9 \text{ г/л}$ ($p < 0,05$), МНО — $1,68 \pm 0,3$ против $1,65 \pm 0,5$ ($p > 0,05$).

Маркеры внутрипеченочного холестаза также были выше у пациентов I группы: щелочная фосфатаза — $231,5 \pm 108,5 \text{ Ед/л}$ против $165,7 \pm 78,1 \text{ Ед/л}$ ($p < 0,05$), гамма-глутамилтранспептидаза — $346,4 \pm 152,6 \text{ Ед/л}$ против $189,3 \pm 110,8 \text{ Ед/л}$ ($p < 0,05$). Известно, что бактериальные токсины и цитокины подавляют функцию билиарных транспортеров, участвующих в секреции желчи. Кроме того, воспалительная перидуктальная реакция усиливает холестаз.

Степень печеночной энцефалопатии была выше у пациентов I группы, чем у пациентов II группы: $2,4 \pm 0,9$ против $1,5 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). Клетки микроглии больше активизировались и нарушали функцию нейронов у пациентов I группы из-за более выраженной печеночно-клеточной недостаточности, гипераммониемии и воспалительной гиперцитокинемии.

Бактериальная инфекция негативно влияла на системную циркуляцию: среднее артериальное давление у пациентов I группы было $74,9 \pm 12,3 \text{ мм рт.ст.}$ против $86,6 \pm 2,1 \text{ мм рт.ст.}$ ($p < 0,05$) у пациентов II группы. В связи с гипердинамическим типом циркуляции у пациентов I группы страдала почечная перфузия и был выше уровень креатинина — $172,6 \pm 120,4 \text{ мкмоль/л}$ против $91,2 \pm 59,4 \text{ мкмоль}$ у пациентов II группы. Признаки острого повреждения почек отмечались в 1,7 раза чаще у пациентов I группы.

Развитие ОХПН выявлялось в 2 раза чаще у пациентов I группы, чем у пациентов II: у 17 (50%) против 12 (25%) соответственно. Число отказов органов было выше у пациентов I группы, чем во II — $2,6 \pm 1,5$ против $1,7 \pm 0,6$ ($p < 0,05$) и индекс ОХПН был также выше — $56,6 \pm 6,9$ против $51,7 \pm 5,6$ ($p < 0,05$) соответственно. Чаще всего возникала печеночная, церебральная и почечная недостаточность в обеих группах. В первый месяц умерли 10 (27%) пациентов I группы и 3 (6,7%) пациента II группы.

Заключение. Бактериальные инфекции в сочетании с алкоголизацией были триггерами развития острой декомпенсации алкогольного цирроза печени у 45,1% пациентов зрелого и пожилого возраста. Чаще выявлялись внебольничные инфекции — у 56,8% пациентов. В структуре инфекций с одинаковой частотой преобладали болезни дыхательных путей (24,3%) и мочевыводящих путей (24,3%). Острая хроническая печеночная недостаточность в 2 раза чаще развивалась у пациентов с бактериальными инфекциями — у 50% по сравнению с 25% среди пациентов без инфекций и характеризовалась более тяжелой печеночной и внепеченочной органной недостаточностью и высоким ближайшим летальным исходом — у 27% пациентов против 6,7% у пациентов без бактериальных инфекций.