

Р.В. Казакова

ПНЕВМОНИИ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ

ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Иркутск)

В работе представлен обзор научной литературы, посвященной патогенезу, диагностике и лечению пневмоний при циррозе печени. Пневмонии наблюдаются у 4–21 % больных циррозом печени, наиболее часто – алкогольной этиологии. Нередко развитие пневмонии осложняется кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода. Летальность достигает 40 %, факторами риска летальности являются нарушение сознания, многодолевая пневмония, асцит, острая почечная недостаточность, бактериемия, длительность госпитализации. Отдельно рассматриваются другие варианты поражения лёгких у больных с циррозами печени (гепатопульмональный синдром и синдром портопульмональной гипертензии), а также иные причины лихорадки при заболеваниях печени. Предложен алгоритм обследования больных с нарушением функции печени и лихорадкой, который включает в себя поиск очага инфекции, диагностику синдрома избыточного бактериального роста, бактериальной транслокации и эндотоксемии, а также рассмотрение возможных неинфекционных причин возникновения лихорадки.

Ключевые слова: лихорадка, печеночная недостаточность, цирроз печени, портальная гипертензия, гепатопульмональный синдром, синдром портопульмональной гипертензии, трансплантация печени, инфекционные осложнения, эндотоксемия, пневмонии

PNEUMONIA IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

R.V. Kazakova

Irkutsk State Medical University (Irkutsk)

This paper presents a review of the scientific literature on the pathogenesis, diagnosis and treatment of pneumonia in liver cirrhosis. Pneumonia occur in 4-21% of patients with cirrhosis of the liver, the most common etiology of alcohol. Often the development of pneumonia complicated by bleeding from varicose veins in the esophagus. Mortality rate is 40%, the risk factors of mortality are impaired consciousness, mnogodolevaya pneumonia, ascites, acute renal failure, bacteremia, length of hospital stay. Separately considering other options lung disease in patients with liver cirrhosis (hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension), as well as other causes of fever in liver disease. An algorithm for investigation of patients with abnormal liver function, and fever, which includes finding the source of infection, diagnosis of bacterial overgrowth syndrome, bacterial translocation and endotoxemia, and consideration of possible non-infectious causes of fever.

Key words: fever, liver failure, liver cirrhosis, portal hypertension, hepatopulmonary syndrome, the syndrome of portopulmonary hypertension, liver transplantation, infectious complications, andotoxymia, pneumonia

Бактериальные коморбидные инфекции, по мнению М.С. Жаркова и соавт., относятся к одним из самых частых осложнений у пациентов с циррозом печени (ЦП) [8, 9]. В конце XX века они наблюдались у 4,5 % больных ЦП [17], по современным данным они выявляются у 32–34 % больных на момент госпитализации, у 45 % больных с желудочно-кишечным кровотечением [16, 21]. Иначе говоря, несмотря на разнородность данных, можно предположить, что имеется тенденция к росту распространенности этих осложнений. Дальнейшие исследования ранней диагностики, профилактики и лечения необходимы для улучшения исходов у пациентов с декомпенсированным ЦП [32].

Если распределить коморбидные бактериальные инфекции по частоте, то на первом месте стоит спонтанный бактериальный перитонит (СБП) – у 25 % госпитализированных больных с асцитом, на втором месте стоят инфекции мочевых путей – у 20 %, на третьем располагаются инфекции дыхательной системы – у 15 % и далее размещается инфекционный эндокардит, инфекции кожи и мягких тканей, бактериемия, ассоциированная с терапевтическими инвазивными процедурами и постановкой катетера [2–4, 8, 9, 25, 26, 32, 39, 40, 46, 47].

Развившиеся инфекционные осложнения ЦП служат непосредственной причиной смерти при-

близительно у 1/4 больных. В основе такой высокой летальности лежит латентное течение этих инфекций, что затрудняет диагностику, одним из наиболее частых клинических проявлений является появление или усиление печеночной энцефалопатии [8, 9, 17, 27, 29, 36]. Прогноз этих пациентов тесно связан со скоростью и точностью диагностики, соответствующее лечение снижает смертность [32].

Несмотря на хорошо изученные механизмы развития и широкое использование достижений научно-технического прогресса в гастроэнтерологии, проблема инфекционных осложнений ЦП в настоящее время стоит особенно остро. В патогенезе 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. Большая часть данных в пользу феномена бактериальной транслокации при ЦП получена в экспериментах на животных, где она подтверждалась наличием культуры кишечной микрофлоры в хирургически удаленных

МЛУ. Частота бактериальной транслокации в МЛУ составляет около 40 % у крыс с асцитом и около 80 % у этих же животных с СБП [8, 19]. Существует четкая связь между избыточным бактериальным ростом и степенью тяжести поражения печени, определяемой по принадлежности к классу по шкале Чайлда-Пью [8].

Кроме того, выявлено, что наличие асцита и уровень общего билирубина более 2 мг/дл (34,2 мкмоль/л) повышают риск возникновения избыточной обсемененности кишечника до 82 %. Вместе с тем, не получено статистически значимой 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.

В структуре бактериальных коморбидных инфекций у пациентов с заболеваниями печени преобладают бактериальные инфекции, обусловленные кишечной микрофлорой. 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 – пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*) [24], хотя может встречаться в качестве этиологического фактора и грамотрицательная флора – *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, а также [10, 11, 20, 23, 33, 34, 43], а также грибы – аспергиллы, сахаромикеты и др. [22, 30, 38, 41, 42, 45].

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. 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 порталь-

ной гипертензией, преимущественно из-за развития коллатералей [8, 9].

Предрасполагающим к бактериальной транслокации фактором при ЦП является снижение фагоцитарной активности клеток ретикулоэндотелиальной системы, что определяется портосистемным шунтированием крови [17], кроме того, вирусные циррозы в ряде случаев сочетаются с ВИЧ-инфекцией [44].

У больных с ЦП одними из бактериальных коморбидных инфекций являются респираторные инфекции, наиболее прогностически неблагоприятной из которых является пневмония. В последние годы отмечено, что инфекции дыхательных путей у больных ЦП протекают немного легче [17].

Диагностика пневмоний относится к числу сложных медицинских задач, даже если соблюдать правило «золотого стандарта». В это понятие включены пять признаков: наличие лихорадки, кашля с мокротой гнойного характера, укорочение перкуторного звука и появление аускультативных феноменов пневмонии (локально выслушиваемое бронхиальное дыхание, фокус звучных мелкопузырчатых хрипов или крепитации), лейкоцитоз или лейкопения с нейтрофильным сдвигом, выявляющийся при рентгенографическом исследовании инфильтрат в легких [5–7, 15]. Особые сложности возникают при возникновении пневмонии на фоне какого-то иного тяжелого соматического страдания. Последние исследования ученых показали, что лихорадка развивается во многих случаях поражения печени. Она может вызываться такими факторами:

1. Непосредственное инфекционное поражение печени. Так, температура может повышаться в преджелтушной стадии острого вирусного гепатита.
2. Транслокация микроорганизмов в системный кровоток при холангите. В таких случаях повышение температуры может быть ремитирующим или гектическим с ознобом.
3. Транслокация микроорганизмов в системный кровоток из просвета кишки при тяжелом поражении печени. Причины бактериемии при печеночно-клеточной недостаточности могут быть следующие: нарушение функции клеток Купфера; проникновение микроорганизмов из воротной вены в системный кровоток через портосистемные коллатерали; часто сопутствующее недостаточности функции печени нарушение функции полиморфноядерных лейкоцитов; снижение содержания в сыворотке защитных факторов – фибронектина, опсонинов и хемоаттрактантов, в том числе компонентов каскада комплемента.
4. Формирование у больных с недостаточностью печени отдаленных очагов инфекции. При этом особенно часто присоединяются инфекции мочевыводящих путей и пневмонии.

Пневмония по данным зарубежной литературы [28] наблюдается у 4–21 % больных ЦП, наиболее часто алкогольной этиологии. Нередко развитие пневмонии осложняет кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, особенно при длительном применении зонда Блэкмора. Летальность достигает 40 %.

Клиническая картина в большинстве случаев стертая: субфебрильная температура, умеренный

лейкоцитоз (или повышение числа лейкоцитов на фоне лейкопении), малопродуктивный кашель. Возможна манифестация заболевания только усилением общих симптомов интоксикации или печеночной энцефалопатии. В диагностике ведущая роль принадлежит физикальным и рентгенологическим методам исследования. Особые затруднения вызывает диагностика пневмонии при наличии гидроторакса. Препаратами выбора являются антибиотики широкого спектра действия из группы цефалоспоринов (цефотаксим, цефтизоксим, цефтриаксон и др.) [37]. При получении результатов посева возможно применение других антибактериальных препаратов с учетом их потенциальной гепатотоксичности. Антибактериальную терапию продолжают дополнительно 1–2 дня после ликвидации всех клинических и лабораторных симптомов [32].

Учитывая частое развитие бактериальной инфекции при ЦП, высокий уровень летальности и трудности своевременной диагностики и проведения адекватной терапии, основное внимание должно уделяться профилактике данной группы осложнений [28]. Профилактические мероприятия можно подразделить на три уровня, каждый из которых осуществляется на определенном этапе заболевания:

- первый уровень – своевременное лечение хронических заболеваний печени на ранних стадиях;
- второй уровень – предупреждение развития осложнений цирроза (асцита, гидроторакса, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода);
- третий уровень – выделение из общего контингента больных групп риска по инфекционным осложнениям и назначение им антибактериальных препаратов с профилактической целью.

Выполнение этих профилактических мероприятий, а также своевременное распознавание и лечение бактериальной инфекции позволит существенно увеличить продолжительность и повысить качество жизни больных хроническими заболеваниями печени.

Внебольничные бактериальные пневмонии у больных с ЦП и ВИЧ-инфицированных пациентов, по данным D. Manно и соавт. [44], является важной причиной смертности больных с ЦП и ВИЧ-инфицированных пациентов. Мало известно о внебольничной бактериальной пневмонии у ВИЧ-положительных пациентов с ЦП. Авторами было проведено исследование для описания клинических особенностей, смертности и длительной госпитализации с ЦП у ВИЧ-инфицированных пациентов с диагнозом внебольничной бактериальной пневмонии. Были подобраны две группы: в 1-ю вошли 29 больных ВИЧ с ЦП, во 2-ю – 73 больных с ВИЧ без цирроза, всем пациентам была диагностирована внебольничная бактериальная пневмония. Установлено, что лица старших возрастных групп и злоупотребляющие алкоголем чаще встречались в группе с ЦП. В этой же группе чаще наблюдались нарушения психического статуса (7,26 [2,21–23,82], $p = 0,001$) и маломанифестное течение пневмонии (температура $> 37,5^\circ\text{C}$: 0,27 [0,10–0,75], $p = 0,01$; частота дыхания > 20 : 0,34 [0,13–0,92], $p = 0,033$; синдром системного воспалительного ответа (SIRS): 0,39

[0,16–0,95], $p = 0,038$). С поправкой на возраст, цирроз печени был связан с более высокой смертностью (5,96 [1,05–33,57], $p = 0,043$). С поправкой на возраст, пол и сопутствующее антиретровирусное лечение ЦП был также связан с длительной госпитализацией (более 7 дней: 9,30 [1,84–46,82], $p = 0,007$).

В другом исследовании D. Viasus и соавт. провели серию наблюдений и проанализировали истории болезни взрослых с внебольничной пневмонией на фоне ЦП. После оценки по шкале Чайлд-Пью 56 % больных были определены как класс В и 22 % – класс С. Стоит подчеркнуть, что пациенты с ЦП были моложе, чем у пациентов без него (61,8 против 66,8 лет, $p = 0,001$). При поступлении у многих отмечалось нарушение сознания (33 % против 14 %; $p < 0,001$) и даже инфекционно-токсический шок (13 % против 6 %; $p = 0,011$), *Streptococcus pneumoniae* (47 % против 33 %; $p = 0,009$) и *Pseudomonas aeruginosa* (4,4 % по сравнению с 0,9 %; $p = 0,001$) чаще документально у пациентов с ЦП, бактериемия (22 % против 13 %; $p = 0,023$). Смертность была выше у пациентов с ЦП, чем у пациентов без цирроза. Факторами, связанными со смертностью, были: нарушение сознания, многодолевая пневмония, асцит, острая почечная недостаточность, бактериемия, длительность госпитализации [31].

В своей статье Т.В. Ивашкин и соавт. [11] отмечает, что лихорадку вызывают вещества, называемые пирогенами. Данные вещества могут попадать в организм из окружающей среды – экзогенные пирогены, а могут вырабатываться в организме в рамках иммунного ответа – эндогенные пирогены. Основными экзогенными пирогенами признаны микроорганизмы и компоненты их стенки. Печеночная недостаточность представляет собой состояние, характеризующееся снижением синтетической функции печени, что приводит к коагулопатии, гипоальбуминемии, желтухе и печеночной энцефалопатии. Течение основного заболевания у данной категории пациентов довольно часто осложняется развитием лихорадки, что приводит к ухудшению состояния больных и усугубляет их жизненный прогноз. Как известно, лихорадка может быть вызвана как бактериальной, вирусной или грибковой инфекцией, так и неинфекционными причинами. Пневмония диагностируется приблизительно у 15 % пациентов с ЦП. Возбудителем чаще всего служит *Streptococcus pneumoniae*. К более редким инфекционным осложнениям относится спонтанная бактериальная эмпиема плевры, вызываемая *E. coli*, *Streptococcus species*, *Enterococcus*, *Klebsiella*. Данное осложнение встречается у 13 % больных с печеночным гидротораксом. Факторами риска развития спонтанной бактериальной эмпиемы являются: цирроз печени класса С по Child–Pugh, гипоальбуминемия, низкое содержание белка и СЗ в плевральной жидкости, слабая опсонизирующая способность последней, спонтанный бактериальный перитонит.

Разработаны диагностические критерии данного осложнения: отношение концентрации альбумина в сыворотке крови к его содержанию в плевральной жидкости $> 1,1$ г/дл, количество полиморфно-ядерных лейкоцитов $> 500/\text{мм}^3$ или положительный посев плевральной жидкости + количество полиморфно-

ядерных лейкоцитов $> 250/\text{мм}^3$, отсутствие признаков пневмонии или другой инфекции при рентгенологическом исследовании грудной клетки. Несмотря на то, что наиболее часто лихорадка у пациентов с печеночной недостаточностью связана с развитием инфекционного процесса, в клинической практике необходимо учитывать вероятность развития неинфекционной лихорадки. Как и в общей популяции, причинами неинфекционной лихорадки у пациентов с печеночной недостаточностью могут служить опухоли, гранулематозная патология, системные заболевания соединительной ткани, гемотрансфузии, тромбозы, реакции на применяемые препараты. В ряде случаев лихорадка может быть проявлением некровоспалительной активности заболевания печени в рамках ответа острой фазы. В данной работе предложен алгоритм обследования больных с нарушением функции печени и лихорадкой. Как указывалось выше, наиболее частой причиной лихорадки у пациентов с печеночной недостаточностью служат инфекционные осложнения. В первую очередь, при обследовании указанной категории больных необходимо проведение диагностики, направленной на поиск очага инфекции. Наряду с такими рутинными мероприятиями как клинический и биохимический анализы крови, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, УЗИ- или КТ-исследование брюшной полости, до назначения антибиотиков требуется правильно выполнить бактериологическое исследование крови. Для этого необходим забор крови только из периферических вен верхних конечностей (из обеих рук с временным промежутком в 30 мин) при условии соблюдения правил асептики и антисептики с последующим посевом полученного материала на питательные среды. Кроме того, осуществляется бактериологическое исследование мочи с обязательным забором материала катетером, а также асцитической и плевральной жидкости, мокроты. Для исключения инфекционного эндокардита желательна проведение эхокардиографии. С целью диагностики генерализованной инфекции предлагается исследовать уровень прокальцитонина. В план обследования пациента целесообразно включить консультацию стоматолога, обследование ЛОР-органов и органов малого таза.

В случае не обнаружения очага инфекции, опухоли или других наиболее частых причин лихорадки представляется целесообразным проведение ряда исследований, направленных на диагностику синдрома избыточного бактериального роста, бактериальной транслокации и эндотоксемии. Для этого предлагается использовать дыхательный тест (например, глюкозородородный), определение концентрации эндотоксина в крови или асцитической жидкости, бактериальной ДНК в асцитической жидкости. Кроме того, при проведении дифференциальной диагностики причин лихорадки у пациентов с нарушенной функцией печени необходимо учитывать патогенез основного заболевания и возможность развития лихорадки в рамках ответа острой фазы. Для подтверждения данной гипотезы желательна исследовать спектр про- и противовоспалительных цитокинов.

По данным Л.Ю. Ильченко и соавт., выделяют различные варианты поражений легких, связанных с заболеваниями печени [14]:

1. Поражение легких, сочетанное с поражением печени в рамках одного заболевания (недостаточность α_1 -антитрипсина, муковисцидоз, наследственная геморрагическая телеангиэктазия – болезнь Ослера-Вебера-Рандю, саркоидоз).
2. Поражение легких, патогенетически связанное с заболеванием печени – иммунные внепеченочные проявления (фиброзирующий альвеолит, легочный гранулематоз, легочный васкулит).
3. Осложнения ПГ при ЦП (базальные ателектазы или дистелектазы, гидроторакс, портопультмональная гипертензия – ППГ, гепатопультмональный синдром – ГПС).

Характеристика синдромов поражения легких при циррозе печени

При ЦП с ПГ формируется шунтовый (окольный) кровоток, минуя печень. Он осуществляется по коллатеральным путям как компенсаторная гемодинамическая реакция в ответ на гипертензию и на препятствие (окклюзию) внутрипеченочного кровотока, которое возникает вследствие фиброзирующей трансформации паренхимы печени. В результате этого происходит сброс недетоксицированной крови из портальной системы кровотока по венозным и артериовенозным шунтам в большой круг кровообращения [12, 13].

Выделяют два синдрома поражения легких при хронических заболеваниях печени (ХЗП).

Гепатопультмональный синдром (ГПС). Встречается у больных с патологией печени примерно в 4–47 % случаев. Проанализировав данные литературы по вопросам, связанным с определением ГПС, его диагностикой, патогенезом, особенностями клинической картины и возможными способами лечения, выяснено, что ГПС – это осложнение заболеваний печени, ведущее к нарушению перфузии легких и снижению оксигенации крови. Для распознавания этого синдрома необходимо наличие триады признаков: хроническое заболевание печени, расширение внутрилегочных сосудов, снижение оксигенации артериальной крови. На сегодняшний день представления исследователей о причинах и патогенезе расширения сосудов легких и нарушения газового состава крови при ГПС различаются. До настоящего времени не разработаны четкий алгоритм диагностики данного состояния и тактика лечения больных с ГПС [18].

ГПС – это осложнение заболеваний печени, ведущее к нарушению перфузии легких и снижению оксигенации крови. Для распознавания этого синдрома необходимо наличие триады признаков: хроническое заболевание печени, расширение внутрилегочных сосудов, снижение оксигенации артериальной крови. На сегодняшний день представления исследователей о причинах и патогенезе расширения сосудов легких и нарушения газового состава крови при ГПС различаются. По данным различных авторов, гепатопультмональный синдром может быть диагностирован у 4–19 % больных циррозом печени независимо от

его этиологии и у 15–20 % кандидатов на трансплантацию печени. Он встречается также у больных с признаками портальной гипертензии и в отсутствие цирроза печени, например, при тромбозе воротной вены, врожденном фиброзе печени и синдроме Бадда-Киари. Описаны случаи ГПС у больных острым и хроническим гепатитом без признаков портальной гипертензии. Кроме того, тяжесть ГПС не всегда напрямую коррелирует с тяжестью заболевания печени по данным В.Т. Ивашкина и соавт., клиническая картина гепатопульмонального синдрома определяется наличием хронического заболевания печени, как правило, с признаками портальной гипертензии, гипердинамическим типом кровообращения и гипоксемией [10].

Наиболее частое проявление ГПС – это одышка. Патогномоничным симптомом считается возникновение или усиление одышки при переходе из горизонтального положения тела в вертикальное – платипноэ. Довольно часто у пациентов с гипоксемией при осмотре можно наблюдать легочный цианоз, изменение дистальных фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и «часовых стекол». Кроме того, на коже туловища наблюдаются характерные при ЦП «сосудистые звездочки», которые рассматриваются как проявление системной вазодилатации. Для установления диагноза гепатопульмонального синдрома у пациента с хроническим заболеванием печени требуется подтвердить наличие артериальной гипоксемии и внутрилегочной вазодилатации. Для оценки уровня оксигенации крови необходимо измерение сатурации крови методом пульсоксиметрии, а также исследование газового состава артериальной крови. При ГПС наблюдается ортодоксия – уменьшение PaO_2 более чем на 3–10 мм рт.ст. при переходе из горизонтального положения тела в вертикальное. Ингаляция 100% кислорода помогает отличить функциональное шунтирование (PaO_2 резко увеличивается до ≥ 600 мм рт.ст.) от анатомического (прирост $PaO_2 \leq 150$ –300 мм рт.ст.).

«Золотым стандартом» выявления внутрилегочной вазодилатации признана двухмерная трансторакальная контрастная ЭхоКГ. В качестве контрастного препарата используется раствор, образующий микропузырьки размером более 15 мкм. После внутривенного введения препарата микропузырьки визуализируются с помощью ЭхоКГ в правых камерах сердца. Поскольку диаметр микропузырьков больше диаметра внутрилегочных капилляров, они в норме не достигают левых отделов сердца. В эти отделы контрастное вещество попадает в случае присутствия внутрисердечных шунтов, при расширении внутрилегочных капилляров или при наличии артериовенозного шунтирования. Визуализация контрастного вещества в левых камерах сердца в течение 3 сердечных сокращений от момента внутривенного введения препарата свидетельствует о внутрисердечном шунтировании (дефекты межжелудочковой или межпредсердной перегородки). Появление микропузырьков на 4–6-м сокращении сердца указывает на внутрилегочное шунтирование крови в рамках гепатопульмонального синдрома.

Более чувствительна трансэзофагеальная контрастная ЭхоКГ – микропузырьки становятся видны уже в верхних легочных венах, однако данный метод имеет значительные ограничения при наличии варикозно-расширенных вен пищевода у больных ЦП.

Менее чувствительный, но высокоспецифичный (~100 %) метод диагностики ГПС – радиоизотопное сканирование с макроагрегированным альбумином. Частицы альбумина, меченные ^{99m}Tc , достигают размера от 10 до 90 мкм, поэтому после внутривенного введения 95 % частиц в норме не проходят через легкие. При внутрилегочной вазодилатации до 60 % меченных изотопом частиц шунтируются через легкие и накапливаются в головном мозге, почках, селезенке, щитовидной железе. Данный метод позволяет также количественно оценить степень внутрилегочного шунтирования.

Пулмоноангиография – инвазивный и малочувствительный метод выявления внутрилегочной вазодилатации – применяется только у больных с тяжелой гипоксемией и слабым ответом на ингаляцию 100% кислорода (прирост $PaO_2 \leq 300$ мм рт.ст.) для визуализации многочисленных артериовенозных шунтов с целью их последующей селективной эмболизации. Расширение внутрилегочных сосудов может быть выявлено при компьютерной томографии органов грудной клетки с высоким разрешением. В процессе исследования необходимо измерение размеров легочного ствола, правой и левой легочных артерий, периферических легочных сосудов в правом заднем базальном сегменте. Двухмерная трансторакальная контрастная ЭхоКГ, трансэзофагеальная контрастная ЭхоКГ, радиоизотопное сканирование с макроагрегированным альбумином, пулмоноангиография – эти методы невозможно сделать рутинными для диагностики ГПС.

Вследствие того, что патогенез ГПС не ясен, патогенетических методов лечения не существует. Симптоматическая терапия же в большинстве случаев не приводит к желаемым результатам. Базирываясь на имеющихся в настоящий момент данных о патогенезе ГПС, главный акцент в терапии этого состояния делается на лечение основного заболевания, механическую окклюзию расширенных сосудов и назначение антагонистов вазодилататоров [1]. По сведениям литературы, внутривенное введение препарата метиленового синего (ингибирует продукцию NO и активность гуанилатциклазы) приводит к быстрому и значительному улучшению состояния больных. Однако данный эффект сохраняется недолго. Сегодня указанный препарат используется в послеоперационный период при транзиторной гипоксемии. Имеются единичные сообщения об эффективности аэрозольной формы L-NAME – ингибитора синтеза NO. В ряде работ предлагается применение пароксетина – широко используемого антидепрессанта из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. По данным литературы, попытки улучшить оксигенацию или уменьшить шунтирование крови при помощи назначения индометацина, норфлуксацина, октреотида, проведения плазмафереза малорезультативны.

Синдром портопульмональной гипертензии (ППГ). В соответствии с классификацией, принятой в 1998 г. на Всемирной конференции, посвященной проблемам первичной легочной гипертензии, в основе ППГ лежит легочная гипертензия. Для ППГ характерно повышение давления в легочной артерии (более 25 мм рт. ст. – в покое и выше 30 мм рт. ст. – при физической нагрузке), а также увеличение легочного сосудистого сопротивления (более 120 дин·с·см⁻⁵). ППГ встречается у 2–8 % больных ЦП. Их 5-летняя выживаемость при давлении в легочной артерии более 59 мм рт.ст. и отсутствии других факторов риска, как правило, не превышает 10 %. Развитие ППГ прежде всего определяется наличием гиперволемии малого круга кровообращения на фоне сформированного гипердинамического характера системного кровообращения. К усилению проявлений ППГ приводит вазоконстрикция мелких ветвей легочной артерии. Вследствие этого начинается изменяться клеточная структура сосудистого русла, отмечается пролиферация эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток.

Среди клинических симптомов и синдромов ППГ выделяют легочные васкулиты, развитие прямых портопульмональных шунтов, усиление внутрисосудистого свертывания как начальных проявлений ДВС (диссеминированного внутрисосудистого свертывания), углубление которого может привести к развитию тромбоза легочной артерии. У больных ЦП легочная гипертензия способствует усилению перегрузки правых отделов сердца, нарушению кровотока по портальной вене, вследствие чего отмечается утяжеление клинического течения ХЗП. ППГ характеризуется повышением легочного артериального давления, артериальной вазоконстрикцией и локальной гиперпродукцией вазоконстрикторных субстанций. Особое место при поражениях печени занимает синдром «расширения внутрилегочных сосудов» при развитии ишемического гепатита. В случаях нарастания ППГ может формироваться правожелудочковая недостаточность, проявления которой нарастают при наличии асцита, гидроторакса, анемии и др.

В экспериментальных исследованиях отмечена эффективность препаратов, подавляющих патологическую микрофлору кишечника и ее транслокацию. Получены предварительные данные, свидетельствующие об эффективности применения глицина, проявляющейся снижением содержания в крови легочных вазодилаторов. На основе данных Д.В. Гарбузенко, полученных в эксперименте, обсуждается возможность применения пентоксифиллина, ингибитора синтеза TNF-α [3, 4, 34].

В терапии пациентов с хроническими заболеваниями печени и ППГ предложено использовать препарат бозентан, способствующий уменьшению не только легочной гипертензии, но и ППГ. Для коррекции ППГ рассматривается возможность применения простаглицина, антагонистов рецепторов ET-1. Более убедительными являются результаты хирургического лечения ГПС. Так, при наличии ГПС 2-го типа нашла применение селективная эмболизация отдельных артериовенозных шунтов. Использование трансъюглярного внутрипеченочного шунта также позволяет

временно уменьшить проявления ГПС при ожидании трансплантации печени. Вместе с тем, предварительные результаты влияния его на проявления ГПС у лиц, перенесших трансплантацию печени, требуют дальнейшего подтверждения.

Единственным эффективным методом лечения при ГПС является ортотопическая трансплантация печени или пересадка комплекса органов (печень – легкие, печень – легкие – сердце). Высказывается мнение о неэффективности трансплантации в случаях ППГ [21]. Дренирование плевральной полости применяют при выраженной дыхательной недостаточности. К сожалению, прогноз при ГПС в отсутствие возможности проведения трансплантации печени остается неблагоприятным.

В клинической практике российских врачей возможности хирургической коррекции ГПС весьма ограничены. Уменьшить уровень гипоксемии позволяет проведение интраназальной ингаляции увлажненного кислорода.

У больных с нарушением функции печени наиболее частой причиной лихорадки служат инфекционные осложнения, чему, в первую очередь, способствует иммунодефицитное состояние таких больных. Пациенты с ЦП, портальной гипертензией и печеночной недостаточностью предрасположены к развитию синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации. При обсуждении возможных причин лихорадки у данной категории больных необходимо иметь в виду вероятность развития у них эндотоксемии.

Алгоритм обследования больных с нарушением функции печени и лихорадкой включает в себя поиск очага инфекции, диагностику синдрома избыточного бактериального роста, бактериальной транслокации и эндотоксемии, а также рассмотрение возможных неинфекционных причин лихорадки. Эта проблема требует дальнейшего изучения, так как понимание причин повышения температуры у обсуждаемой категории пациентов позволит разработать более дифференцированные терапевтические стратегии.

Таким образом, анализ современной литературы по проблеме позволяет сказать, что на сегодняшний день достоверных данных по частоте пневмоний у больных ЦП, факторам риска развития респираторной патологии, а также о прогнозе больных с данными коморбидными бактериальными инфекциями практически нет. Диагноз внебольничной бактериальной пневмонии может быть затруднен у больных ЦП с ВИЧ-инфекцией, потому что клиническая картина мягче. Однако, внебольничная бактериальная пневмония требует оперативных действий, поскольку смертность у этих пациентов выше.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурневич Э., Елизарова С. Печеночно-легочный синдром // Врач. – 2004. – № 12. – С. 17–19.
2. Воробьева О.Н., Камалева М.Ф. Изучение этиологии госпитальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии с применением факторного анализа // Бюллетень Восточно-Си-

бирского научного центра СО РАМН. – 2008. – Т. 63, № 5. – С. 10–14.

3. Гарбузенко Д.В. Мультиорганные гемодинамические нарушения при циррозе печени // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 2. – С. 73–77.

4. Гарбузенко Д.В. Портопультмональная гипертензия и гепатопультмональный синдром у больных циррозом печени // Пульмонология. – 2006. – № 1. – С. 103–107.

5. Григорьева Е.В., Ефремова О.К. Анализ качества ведения больных с внебольничной пневмонией в условиях терапевтического отделения городской больницы // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2010. – № 2. – С. 129–131.

6. Динамика клинических и лабораторных проявлений внебольничной пневмонии / Н.С. Белялова [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2003. – Т. 40, № 5. – С. 42–46.

7. Дополнительные возможности в диагностике внебольничной пневмонии / Ф.Ф. Тетеньев [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2007. – Т. 68, № 1. – С. 54–57.

8. Жаркова М.С., Маевская М.В., Ивашкин Т.В. Современный взгляд на бактериальные осложнения при циррозе печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2011. – Т. 21, № 6. – С. 62–68.

9. Жаркова М.С., Маевська М.В., Івашкін В.Т. Сучасний погляд на бактеріальні ускладнення при цирозі печінки // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 3. – С. 46–54.

10. Ивашкин Т.В., Маевская М.В., Морозова М.А. Гепатопультмональный синдром: диагностика, патогенез, клиническая симптоматика и способы лечения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, № 2. – С. 12–17.

11. Ивашкин Т.В., Маевская М.В., Морозова М.А. Основные причины лихорадки у пациентов с нарушением функции печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – Т. 20, № 1. – С. 21–29.

12. Коновалова О.Г., Ханина Ю.С., Анохина М.А., Солопова М.С. Комплексная диагностика циррозов печени // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – Т. 89, № 6. – С. 111–113.

13. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Чепур С.В., Ганчо В.Ю. Портальная гипертензия у больных хроническим гепатитом и циррозом печени. – СПб.: Береста, 2004. – 320 с.

14. Различные варианты поражения легких при циррозе печени / Т.П. Калачева [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – Т. 92, № 1. – С. 9–12.

15. Федосьина Е.А., Жаркова М.С., Маевская М.В. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – Т. 19, № 6. – С. 73–78.

16. Федосьина Е.А., Маевская М.В. Спонтанный бактериальный перитонит. Клиника, диагностика, лечение, профилактика // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопрокт. – 2007. – Т. 17, № 2. – С. 4–9.

17. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. – 1999. – 864 с.

18. Шульпекова Ю.О., Соколова И.О. Гепатопультмональный синдром: патологическая физиология, клиническое течение, диагностика и лечение // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2006. – № 4. – С. 16–21.

19. Allam N.A. Spontaneous bacterial empyema in liver cirrhosis: an underdiagnosed pleural complication // Saudi J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14(1). – P. 43–45.

20. An autopsy case of primary biliary cirrhosis with severe interstitial pneumonia / Hiraoka A. [et al.] // Intern. Med. – 2001. – Vol. 40 (11). – P. 1104–1108.

21. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis / J. Fernandez [et al.] // Hepatology. – 2002. – Vol. 35. – P. 140–148.

22. Bacteraemic pneumonia caused by *Neisseria lactamica* with reduced susceptibility to penicillin and ciprofloxacin in an adult with liver cirrhosis / C.Y. Wang [et al.] // J. Med. Microbiol. – 2006. – Vol. 55, Pt. 8. – P. 1151–1152.

23. Bacterial infection in cirrhotic patient / A.A. de Mattos [et al.] // Arq. Gastroenterol. – 2003. – Vol. 40(1). – P. 11–15.

24. Bacterial translocation induces proinflammatory cytokines and worsens systemic hemodynamics in cirrhotic patients with ascites / P. Bellot [et al.] // J. Hepatol. – 2007. – Vol. 46. – P. 90.

25. Bacteremia in patients with cirrhosis of the liver / C.H. Kuo [et al.] // Liver. – 1991. – Vol. 11(6). – P. 334–339.

26. Begemann M., Polcar M. Pneumococcal vaccine failure in an HIV-infected patient with fatal pneumococcal sepsis and HCV-related cirrhosis // Mt. Sinai J. Med. – 2001. – Vol. 68(6). – P. 396–399.

27. Bustíos C., Dávalos M., Román R., Zumaeta E. Clinical and epidemiological profile of cirrhosis in the liver unit at Edgardo Rebagliati Martins National Hospital // Rev. Gastroenterol. Peru. – 2007. – Vol. 27(3). – P. 238–245.

28. Cirrhosis-induced defects in innate pulmonary defenses against *Streptococcus pneumoniae* / K.L. Propst-Graham [et al.] // BMC Microbiol. – 2007. – Vol. 7. – P. 94.

29. Clinical characteristics and outcomes of pneumococcal bacteremia in adult patients with liver cirrhosis / S.H. Choi [et al.] // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2009. – Vol. 63(2). – P. 160–164.

30. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulide and other non-steroidal anti-inflammatory drugs / G. Traversa [et al.] // BMJ. – 2003. – Vol. 327. – P. 18–22.

31. Community-acquired pneumonia in patients with liver cirrhosis: clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores / D. Viasus [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2011. – Vol. 90(2). – P. 110–118.

32. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis / M. Pleguezuelo [et al.] // World J. Hepatol. – 2013. – Vol. 27, N 5(1). – P. 16–25.

33. Effect of cirrhosis on antibiotic efficacy in a rat model of pneumococcal pneumonia / L.C. Preheim [et al.] // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2005. – Vol. 51(2). – P. 103–111.

34. Garbuzenko D.V. The role of intestinal microflora in the development of complications of hepatic cirrhosis-

associated portal hypertension // *Klin. Med. (Mosk)*. – 2007. – Vol. 85(8). – P. 15–19.

35. Fica A. Diagnosis, management and prevention of infections in cirrhotic patients // *Rev. Chilena Infectol.* – 2005. – Vol. 22(1). – P. 63–74.

36. *Listeria monocytogenes* pneumonia in a cirrhotic child / F.R. De Sá [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2004. – Vol. 58(5). – P. 536–538.

37. Mellencamp M.A., Preheim L.C. Pneumococcal pneumonia in a rat model of cirrhosis: effects of cirrhosis on pulmonary defense mechanisms against *Streptococcus pneumoniae* // *J. Infect. Dis.* – 1991. – Vol. 163(1). – P. 102–108.

38. Mortality and prognostic factors in patients with community-acquired pneumonia: an analysis of 231 cases / M. Watari [et al.] // *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. – 2000. – Vol. 38(7). – P. 509–517.

39. Navasa M., Fernández J., Rodés J. Bacterial infections in liver cirrhosis // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1999. – Vol. 31(7). – P. 616–625.

40. Papp M., Farkas A., Udvardy M., Tornai I. Bacterial infections in liver cirrhosis // *Orv. Hetil.* – 2007. – Vol. 148(9). – P. 387–395.

41. Pneumoconiosis and liver cirrhosis are not risk factors for tuberculosis in patients with pulmonary infection / H.P. Wu [et al.] // *Respirology*. – 2007. – Vol. 12(3). – P. 416–419.

42. Pulmonary aspergillosis in a child with hepatic failure / J.X. Scott [et al.] // *Indian J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 23(4). – P. 147–148.

43. Pulmonary infections in hospitalized patients with cirrhosis / C.L. Mabee [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 26(1). – P. 44–49.

44. Risk factors and clinical characteristics associated with hospitalization for community-acquired bacterial pneumonia in HIV-positive patients according to the presence of liver cirrhosis / D. Manno [et al.] // *Infection*. – 2009. – Vol. 37(4). – P. 334–339.

45. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia associated with multifocal pneumonia in a patient with alcohol-related hepatic cirrhosis / A. Montineri [et al.] // *Infez. Med.* – 2008. – Vol. 16(4). – P. 227–229.

46. Vilstrup H. Cirrhosis and bacterial infections // *Rom. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 12(4). – P. 297–302.

47. Yang Y.Y., Lin H.C. Bacterial infections in patients with cirrhosis // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2005. – Vol. 68(10). – P. 447–451.

Сведения об авторах

Казакова Рита Владимировна – ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, аспирант (e-mail: kazakovarv@yandex.ru)