

Бактеріальні інфекції при декомпенсованому цирозі печінки

Інфекційні ускладнення розвиваються у 25–40% пацієнтів із декомпенсованим цирозом печінки (ЦП) і значно збільшують смертність цієї категорії хворих. Тому у пацієнтів з ЦП необхідно вчасно запідозрити й діагностувати інфекцію та призначити необхідне лікування. Зростання антибіотикорезистентності, а також частоти ураження не лише печінки, а й нирок вимагає особливого підходу до вибору комплексної терапії. Про всі ці нюанси під час четвертої частини Школи цирозу, яка вже традиційно відбулася в онлайн-режимі, розповіла керівник гастроцентру клініки «Оберіг», завідувачка кафедри внутрішньої медицини стоматологічного факультету Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, доктор медичних наук, професор Галина Анатоліївна Соловійова.

— Найчастішими бактеріальними інфекціями при декомпенсованому ЦП є інфекції сечових шляхів, спонтанний бактеріальний перитоніт (СБП), бактеріємія, пневмонія, інфекції м'яких тканин. Факторами ризику їх розвитку є дисбіоз кишечника, підвищена бактеріальна транслокація, наявність порто-системних шунтів, імунна дисфункція, генетична схильність. Спонтанні інфекції при цирозі, як правило, монобактеріальні і найчастіше спровоковані грамнегативними збудниками. У сучасних умовах також зростає кількість бактеріальних уражень, спричинених полі- та мультирезистентними бактеріями. Інфекції, викликані цими штамами, частіше виникають у пацієнтів із цирозом печінки класу С за шкалою Чайлда — П'ю, при системному застосуванні антибіотиків щонайменше протягом 5 днів впродовж останніх 3 місяців, після виконання інвазивних маніпуляцій протягом попереднього місяця, а також після візиту до медичної установи.

СБП розвивається через інфікування асцитичної рідини без інтраабдомінальних хірургічних втручань. Пацієнти з СБП можуть мати локальні симптоми (абдомінальний біль, блювання, діарею, паралітичну кишкову непрохідність), системні ознаки запального процесу (гіпо- чи гіпертермію, тахікардію, тахіпное). Але перебіг цієї патології може бути безсимптомним. Встановити правильний діагноз допоможе лапароцентез із визначенням кількості лейкоцитів, нейтрофілів, рівня альбуміну, загального білка та посів асцитичної рідини на мікрофлору. З метою диференційної діагностики можна визначити рівень амілази, глюкози, лактатдегідрогенази, білірубину та провести цитологічне дослідження. Головний діагностичний критерій СБП — кількість поліморфно-ядерних лейкоцитів в асцитичній рідині $>250/\text{мм}^3$. При підозрі на СБП необхідно призначити емпіричну антибіотикотерапію.

Вибір антибіотиків має відбуватися за такими критеріями: середовище зараження, рівень антибіотикорезистентності в даній місцевості, тяжкість та тип інфекції. Варто зауважити, що при негоспітальному СБП частіше призначають цефалоспорины III покоління або піперацилін/тазобактам, а при нозокоміальному СБП — карбапенеми з/без глікопептидів або даптоміцин чи лінезолід. У регіонах із низькою поширеністю мультирезистентних штамів призначають піперацилін/тазобактам, а при високій поширеності мультирезистентних штамів — також карбапенеми з/без глікопептиду або даптоміцин чи лінезолід. Інфекції з тяжким перебігом, викликані бактеріями, резистентними до багатьох протимікробних засобів, можуть потребувати призначення антибіотиків з високою нефротоксичністю, таких як ванкоміцин чи аміноглікозиди. У такому випадку слід здійснювати контроль біохімічних показників крові відповідно до локальних протоколів, адже дисфункція нирок — один із головних предикторів смерті у пацієнтів з СБП. Водночас доведено, що застосування альбуміну дає змогу уникнути прогресування гострого ушкодження нирок при СБП.

Профілактика СБП полягає у призначенні норфлуксацину пацієнтам із ЦП за шкалою Чайлда — П'ю >9 балів, рівнем білірубину $>3 \text{ мг/дл}$, порушеною функцією нирок чи гіпонатріємією, рівнем білка в асцитичній рідині $<15 \text{ г/л}$ та епізодом СБП в анамнезі.

Клінічний випадок

Пацієнт 3., 57 років. Звернувся 07.05.2018 р. зі скаргами на тиснучий біль у лівій половині живота, що посилюється перед дефекацією, тверду консистенцію калу, відрижку повітрям, слабкість, підвищену втомлюваність, збільшення об'єму живота.

Анамнез захворювання: вважає себе хворим протягом 3 місяців, з моменту появи набряків гомілок. Тоді з приводу цього звернувся до кардіолога і був обстежений з використанням лабораторних та інструментальних методів. За даними ехокардіографії у хворого була незначна гіпертрофія лівого шлуночка, результати електрокардіографії в межах норми. При ультразвуковому дослідженні (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) виявлено дифузні зміни печінки, спленомегалію, асцит і пієлонефрит. За даними загального аналізу крові (ЗАК) — підвищення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), загального аналізу сечі (ЗАС) — протеїн-, лейкоцит- та еритроцитурія. Результат тесту на HBsAg — негативний, антитіла до вірусу гепатиту С — позитивний. Методом полімеразної ланцюгової реакції визначено вірус гепатиту С генотипу 3a. Пацієнту була призначена терапія: препарат, що містить фосфоліпіди та гліциризинову кислоту, спіронолактон, калію та магнію аспаргінат, нітроксолін, омепразол. Але це лікування не призвело до покращення, тому він звернувся повторно.

При огляді загальний стан середнього ступеня тяжкості, шкірні покриви бліді з іктеричним відтінком. Зріст 182 см, маса

тіла — 102 кг. Наявні набряки гомілок із трофічними змінами шкіри, а також ознаки асцити. Дихання жорстке, ослаблене в нижніх відділах правої легені, перкуторно визначається приглушення в нижніх відділах справа. Живіт збільшений за рахунок асцити. Дефекація з тенденцією до запору. Сечовипускання вільне, безболісне.

Результати лабораторних досліджень. ЗАК (07.05.2018): лейкопенія — $3,42 \text{ г/л}$, еритроцитопенія — $3,77 \text{ г/л}$, гемоглобін — 106 г/л , тромбоцитопенія — 54 г/л та підвищення ШОЕ — 95 мм/год . Біохімічний аналіз крові (07.05.2018): підвищення рівня аспартатамінотрансферази — $140,12 \text{ ОД/л}$, аланінамінотрансферази (АЛТ) — $68,3 \text{ ОД/л}$, лужної фосфатази — $168,63 \text{ ОД/л}$, лактатдегідрогенази — $296,47 \text{ ОД/л}$, загального білірубину — $46,25 \text{ мкмоль/л}$ (прямої фракції — $27,93 \text{ мкмоль/л}$), у коагулограмі — зниження протромбінового індексу — $66,1\%$, збільшення протромбінового часу — $18,0 \text{ с}$, міжнародне нормалізоване співвідношення — $1,54$, у протеїнограмі — зниження рівня альбуміну — $27,77 \text{ г/л}$, підвищення глобуліну — $47,77 \text{ г/л}$. Спостерігалось також зростання рівня С-реактивного білка — $84,03 \text{ мг/л}$, незначне підвищення альфа-фетопротейну — $4,13 \text{ ОД/мл}$, феритину — 865 нг/мл , прокальцитоніну — $0,24$ та аміаку — $104,4 \text{ мкмоль/л}$. ЗАС (07.05.2018): білка не виявлено, лейкоцити вкривають усе поле зору (лейкоцитурія), еритроцити незмінені — 3–5 у полі зору, еритроцити змінені — 1–3 у полі зору. Мікробіологічне дослідження сечі (14.06.2018) — ріст мікроорганізмів не виявлений.

Результати інструментальних методів дослідження: езофагогастродуоденоскопія — значне варикозне розширення вен стравоходу, які займають практично половину його просвіту, та портальна гастропатія з виразкою; на гістології матеріалу зі шлунка (20.05.2018) діагностовано хронічний гастрит без атрофії та кишкової метаплазії; результат тесту на *Helicobacter pylori* негативний.

Мультиспіральну комп'ютерну томографію виконували з метою виключення наявності гепатоцелюлярної карциноми та вогнища інфекції в черевній порожнині. Результати обстеження: асцит, спленомегалія, портальна гіпертензія, зміни паренхіми нирок, мікроліт лівої нирки, випіт у правій плевральній порожнині, що підтверджує діагноз декомпенсованого цирозу печінки.

Таким чином, дані анамнезу, огляду пацієнта, інструментальних і лабораторних досліджень допомогли встановити діагноз: ЦП вірусний С, стадія В-С за шкалою Чайлда — П'ю. MELD-SCORE — 15, CLIF-C ACLF Grade — 0, CLIF-C AD Score — 47. Портальна гіпертензія. Асцит. Правобічний транссудат. Варикозне розширення вен стравоходу 2 ступеня. Портальна гастропатія. Виразкова хвороба шлунка. Спленомегалія. Тромбоцитопенія. Печінкова енцефалопатія рецидивуюча, клас II, спричинена інфекцією сечових шляхів, запором. Сечокам'яна хвороба (мікроліт лівої нирки).

Призначення лікування:

- дієта з обмеженням солі до 2 г на добу;
- фуросемід 4 мл внутрішньовенно (в/в);
- спіронолактон 100 мг 2 р/добу;
- пропранолол 10 мг 4 р/добу із подальшим титруванням

доз до максимально переносимої (у зв'язку з наявністю портальної гіпертензії та вираженим варикозним розширенням вен стравоходу з метою профілактики кровотечі);

- Дуфалак® 30 мл 3 р/добу до пом'якшення випорожнень, потім 15 мл 2 р/добу;
- рифаксимін 400 мг 3 р/добу 10 днів кожного місяця протягом 3 місяців (для зменшення проявів печінкової енцефалопатії).

Також у зв'язку з наявністю напруженого асцити, температури тіла до $37,3^\circ\text{C}$, підвищених ШОЕ, рівня С-реактивного білка та прокальцитоніну до лікування додано цефотаксим 2 г в/в через кожні 12 год протягом 5 днів та 20% розчин альбуміну 100 мл в/в крапельно.

Наявність напруженого асцити зумовила необхідність проведення лапароцентезу, дренажування черевної порожнини з аспірацією асцитичної рідини під контролем УЗД. Евакуація асцити проводилася фракційно протягом 8–10 год.

При цитологічному аналізі асцитичної рідини 10.05.2018 р. на фоні елементів крові виявлено пласти і групи клітин за типом мезотеліальних з ознаками проліферації та реактивних змін. Бактеріальний аналіз асцитичної рідини не виявив росту аеробних і факультативно-анаеробних мікроорганізмів. Такі дані свідчать про відсутність її інфікування.

На контрольному УЗД ОЧП від 11.05.2018 р. наявні ознаки структурних змін морфології печінки, портокавальні анастомози, демодуляція кровообігу по печінковій і портальній венах.

Після проведеного лікування загальний стан хворого покращився, показники крові та температура тіла нормалізувалися



Г.А. Соловійова

і пацієнт був виписаний зі стаціонару. Однак через місяць він знову звернувся зі скаргами на виражену загальну слабкість, підвищення температури тіла до $38,5^\circ\text{C}$, часте сечовипускання (вночі до 10 разів).

Повторні лабораторні та інструментальні обстеження продемонстрували такі зміни. ЗАК: лейкопенія — $2,16 \text{ г/л}$, еритроцитопенія — $3,01 \text{ г/л}$, гемоглобін — 106 г/л , тромбоцитопенія — 28 г/л та підвищення ШОЕ — 41 мм/год . Біохімічний аналіз крові: підвищення рівня АЛТ — $55,88 \text{ ОД/л}$, загального білірубину — $39,97 \text{ мкмоль/л}$ (прямої фракції — $22,89 \text{ мкмоль/л}$). Протеїнограма: зниження рівня альбуміну — $31,41 \text{ г/л}$, підвищення глобуліну — $47,49 \text{ г/л}$. Відмічалось також зростання рівня С-реактивного білка — $43,91 \text{ мг/л}$. На УЗД ОЧП наявні ознаки ЦП та зміни в паренхімі нирок.

Пацієнта обстежив уролог, який додатково встановив загострення хронічного пієлонефриту.

На основі даних анамнезу й обстеження призначено:

- левофлоксацин 500 мг в/в 1 р/добу;
- 20% розчин альбуміну 100 мл в/в 1 р/добу;
- спіронолактон 100 мг 2 р/добу;
- пропранолол 10 мг 4 р/добу;
- Дуфалак® 15 мл 2 р/добу.

Після лікування стан пацієнта покращився, він був виписаний у задовільному стані, а нормалізація загального стану та функціональних показників печінки дозволила почати протівірусну терапію.

Через рік, у вересні 2019 р., пацієнт почав скаржитися на загальну слабкість. При дообстеженні було виявлено, що його маса тіла збільшилась до 98 кг, а також відзначалось зростання рівня АЛТ та гамма-глутамілтранспептидази в біохімічному аналізі крові. Тоді до стандартного лікування було додано препарат Гептрал® (Abbott) за схемою степ-терапії (внутрішньовенні ін'єкції 500 мг 1 р/добу 14 днів із подальшим переходом на пероральний прийом 1 таблетка 500 мг 2 р/добу протягом 2 місяців). Біохімічні показники крові нормалізувалися, і самопочуття хворого значно покращилося. При плановому повторному огляді в 2020 р. загальний стан пацієнта був задовільним. Дані лабораторних досліджень крові також були в межах норми.

Гептрал® — синтезований аналог ендогенної амінокислоти адеметіоніну, що міститься практично у всіх тканинах і рідинках організму, але найбільше в печінці та головному мозку. Адеметіонін діє як коензим і донор метильної групи у реакціях трансметилування. Цей процес є невід'ємним при побудові подвійного фосфоліпідного шару мембрани клітин і сприяє її плинності. Важливо, що адеметіонін може проникати через гематоенцефалічний бар'єр і є важливою складовою синтезу нейромедіаторів та фосфатидилхоліну. Ця амінокислота є попередником в утворенні тіолових сполук (цистеїну, таурину, глутатіону, коензиму А та ін.). Глутатіон — найпотужніший антиоксидант у печінці, відіграє важливу роль у печінковій детоксикації.

Зниження біосинтезу ендогенного адеметіоніну характерне для всіх хронічних захворювань печінки. Зокрема, зменшення синтезу адеметіоніну впливає на появу неспецифічного симптому при захворюваннях печінки — патологічної втрати. Адеметіонін, який міститься в препараті Гептрал®, здатний поповнити цей дефіцит і сприяє нормалізації біохімічних процесів у печінці та головному мозку. Гептрал® чинить позитивний вплив та уповільнює патологічні процеси в печінці: запалення, процес фіброзування, злоскісну трансформацію. Крім того, впливаючи на шляхи проведення від печінки до головного мозку, препарат зменшує або усуває «печінкову» патологічну втому.

Отже, Гептрал® — препарат із подвійним фокусом дії на печінку та головний мозок: швидко й надовго знижує рівень печінкових проб та усуває патологічну втому і слабкість у пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки із внутрішньопечінковим холестазом, включаючи цироз.

Бактеріальні інфекції є частим ускладненням у хворих на ЦП й асоційовані з високим рівнем смертності. Тому необхідно вчасно та правильно підібрати емпіричну антибіотикотерапію з урахуванням джерела інфекції, місця інфікування та можливих збудників.

Підготувала **Роксоляна Денисюк**



Гептрал®

500 мг Адеметионин/Адеметіонін

Швидкий результат при
лікуванні захворювань печінки^{2,3}

Швидкий результат, який можна побачити і відчути!

Гептрал® доведено швидко
та надовго** знижує рівень
печінкових проб та усуває втому
при захворюваннях печінки
з внутрішньопечінковим холестазом¹⁻⁴



КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ГЕПТРАЛ®
Реєстраційні посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02 дійсне безстроково; № UA/6993/02/02 дійсне безстроково. **Склад:** 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізованим містить 949 мг адеметионіну 1,4-бутандисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A16A A02. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метіоніновий цикл та/або спричиняють гомоцистинурію та/або гіпергомоцистеїнемію (наприклад недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну В₁₂). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Повідомлялося про розвиток серотонінового синдрому у пацієнта, який застосовував адеметионін на тлі прийому кломіпраміну. Слід з обережністю застосовувати адеметионін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СЗЗС), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з прециритичною або циротичною стадією гіперамоніємії, які застосовують таблетки адеметионіну. Оскільки недостатність вітаміну В12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметионіну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як веганство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном В12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметионіну. Препарат не призначений для лікування депресивних розладів, але може застосовуватися для лікування внутрішньопечінкового холестазу у пацієнтів з депресивними розладами. Тому необхідно враховувати наведені нижче застереження, щодо пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами. Адеметионін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметионіном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час

лікування антидепресантами з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Пацієнти, в анамнезі у яких є суїцидальна поведінка або думки, або які проявляють значний ступінь суїцидальних намірів, мають підвищений ризик намірів або спроб суїциду, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування. Адеметионін впливає на імунологічний аналіз гомоцистеїну, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гомоцистеїну у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметионін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гомоцистеїну у плазмі крові. **Ниркова недостатність.** Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметионіну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметионін слід застосовувати з обережністю. **Печінкова недостатність.** Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. **Пацієнти літнього віку.** Не виявлено відмінностей у реакціях на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** В ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметионіном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметионін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності, а у період годування груддю можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатись з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. **Початкова терапія. Перорально (всередину):** рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. **Внутрішньовенно або внутрішньом'язово:** рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. **Підтримуюча терапія.** Застосовувати перорально (всередину) 800-1600 мг/добу. Індивідуальна початкова і підтримуюча доза повинна визначатися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням наявних в обігу дозувань препарату. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Таблетки покриті спеціальною оболонкою, яка розчиняється тільки в кишечнику, завдяки чому адеметионін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого всмоктування і повного терапевтичного ефекту, таблетки слід застосовувати між прийомом їжі. Таблетку Гептрал®

слід виймати з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім як від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої обгортки), рекомендовано утриматися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметионіну потрібно далі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно впродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметионін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. **Діти.** Безпека та ефективність застосування адеметионіну дітям не встановлені. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігались біль у животі, астения, тривожність, безсоння, свербіж. Інші побічні реакції див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021.

Для публікації в спеціалізованих видавництвах, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, медичних установ.

** швидко — протягом 7 днів, надовго — ефект зберігається протягом 3 місяців.

Література: 1. Інструкція із застосування лікарського засобу Гептрал®. 2. Fiorelli et al. S-adenosylmethionine in the treatment of Intrahepatic Cholestasis of Chronic Liver Disease: A Field Trial. Curr. Therap. Res. 1999; 60(6): 335-348. 3. Frezza M et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. J. Gastroenterol. 1990; 99: 211-215. 4. Подымова С. Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата // Человек и Лекарство. — 2010. — С. 70.