BAKTERIJSKE INFEKCIJE KAO UZROČNIK HEPATičKE DEKOMPENZACIJE KOD BOLESNIKA SA CIROZOM JETRE

Jovana Milić¹, Milica Đorić¹, Ksenija Bojović²

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

² Mentor; Institut za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Sažetak

Zaključak: Istraživanje je pokazalo da je kod pacijenata obolelih od ciroze sa bakterijskom infekcijom, sintetska funkcija jetre značajno kompromitovana, što ubrzava nastanak dekompenzovane faze bolesti.

Uvod: Najčešći uzročnici ciroze jetre su hronični virusni hepatitisi B i C i hronični alkoholizam. Bakterijske infekcije kod ovih pacijenata su jedan od važnih uzroka bolničkog lečenja.

Cilj: Cilj ovog rada je bio da se ispituju uzročnici i vrste bakterijskih infekcija kod pacijenata sa cirozom jetre hospitalizovanih na Klinici za infektivne i tropske bolesti u periodu od 2010. do 2012. godine i utvrdi da li postoji korelacija između biohemijskih parametara i bakterijskih infekcija kod ovih pacijenata.

Materijal i metode: U studiji je analizirano 147 pacijenata lečenih od ciroze jetre virusne etiologije i alkoholne ciroze jetre. Od ukupnog broja pacijenata, 92 je lečeno od dekompenzovane ciroze, dok je 55 bilo u kompenzovanoj fazi ciroze.

Rezultati: Od 147 pacijenata, 45 je imalo bakterijsku infekciju i svi su imali dekompenzovanu cirozu jetre. Bakterijske infekcije su najčešće dokazivane urinokulturom, a najčešći uzročnici su bili iz porodice *Enterobacteriaceae*. Prosečna vrednost ukupnih proteina u serumu kod pacijenata sa infekcijom iznosila je $67,9 \text{ g/L} \pm 9,45 \text{ g/L}$, dok je prosečna vrednost kod ostalih pacijenata bila $71,35 \text{ g/L} \pm 10,4 \text{ g/L}$. Prosečna vrednost albumina kod pacijenata sa infekcijom iznosila je $26,8 \text{ g/L} \pm 5,2 \text{ g/L}$, dok je kod ostalih pacijenata u dekompenzovanoj fazi iznosila $29,83 \text{ g/L} \pm 6,33 \text{ g/L}$. U svim navedenim parametrima je nađena statistički značajna razlika ($p < 0,05$).

Ključne reči: ciroza jetre, bakterijske infekcije, dekompenzacija, ukupni proteini, albumin.

Abstract

Conclusion: This investigation showed that patients with liver cirrhosis and bacterial infections have notably compromised liver function, which speeds up progression of the decompensated phase of the disease.

Introduction: Liver cirrhosis is most commonly caused by chronic viral hepatitis B and C and chronic alcoholism. Bacterial infections are one of the most important causes of the hospital admission in patients with this disease.

The Aim: The aim of this research was to investigate agents and types of bacterial infections in patients with liver cirrhosis, who were hospitalized at Clinic for infectious and tropical diseases in the three-year period (2010-2012) and determine if there is a correlation between biochemical parameters and occurrence of bacterial infections in these patients.

Material and methods: In this study, we analyzed 147 patients with liver cirrhosis of viral or alcoholic etiology. From the overall number of patients, 92 were treated for decompensated phase, while 55 were treated for compensated phase of liver cirrhosis.

Results: 45 patients out of 147 had bacterial infection and all of them were in decompensated phase of liver cirrhosis. Bacterial infections were mostly confirmed by urine culture and most common causes were bacteria from the *Enterobacteriaceae* family. The average level of serum proteins in patients with infection was $67.9 \text{ g/L} \pm 9.45 \text{ g/L}$, while average level in all remaining patients in the study was $71.35 \text{ g/L} \pm 10.4 \text{ g/L}$. The average level of albumin in patients with infection was $26.8 \text{ g/L} \pm 5.2 \text{ g/L}$, while in patients in decompensated phase of cirrhosis was $29.83 \text{ g/L} \pm 6.33 \text{ g/L}$. Statistically significant differences were found in both parameters ($p < 0.05$).

Key words: liver cirrhosis, bacterial infections, decompensation, serum proteins, albumin.

Uvod

Ciroza predstavlja difuzni proces u jetri, koji se karakteriše fibrozom i promenom normalne građe jetre u strukturno abnormalne nodulose. Najčešći uzročnici ciroze jetre su hronični alkoholizam, hronični hepatitisi B i C, bilijarne bolesti i hemohromatoza, dok se oko 10% ciroza označavaju kao kriptogena ciroza, ukoliko su isključeni svi poznati uzročnici [1].

Glavni mehanizmi koji dovode do ciroze su smrt hepatocita, regeneracija, progresivna fibroza, kao i vaskularne promene. Uzrok mortaliteta kod pacijenata obolelih od ciroze su: progresivna insuficijencija jetre, infekcije, komplikacije uzrokovane portnom hipertenzijom i nastanak hepatocelularnog karcinoma [1].

Bakterijske infekcije su relativno česte kod pacijenata sa cirozom jetre i predstavljaju jedan od najznačajnijih uzroka prijema u bolnicu, kao i smrti kod pacijenata obolelih od ciroze. Incidenca bakterijskih infekcija kod obolelih od ciroze je veća nego u opštoj populaciji. Infekcije multirezistentnim organizmima su češće kod obolelih od ciroze, a primećen je i veći mortalitet nego kod pacijenata koji nemaju cirozu [2]. Asimptomatski ili inaparentni tok infekcije kod ovih bolesnika utiču na kasno postavljanje dijagnoze, a time i neblagovremeno započinjanje terapije što rezultira većom stopom smrtnosti. Kod 25-35% pacijenata infekcije su prisutne ili u trenutku prijema u bolnicu ili se razvijaju tokom hospitalizacije, što je 4-5 puta veća incidenca nego u opštoj populaciji [3, 4].

Urinarne infekcije i spontani bakterijski peritonitis (SBP) su najčešće infekcije kod pacijenata sa cirozom, a za njima slede pneumonija, infekcije kože i bakterijemija [5, 6]. Faktori koji povećavaju rizik za pojavu infekcije kod pacijenata sa cirozom su oslabljena funkcija jetre iskazana biohemijskim parametrima i krvarenje iz varikosa ezofagusa. Bakterijske infekcije povećavaju skoro 4 puta rizik od smrti kod pacijenata sa dekompenzovanom cirozom [7]. Bakterije iz porodice Enterobacteriaceae su najčešći uzročnici infekcija u cirozi [5].

Rana dijagnoza i terapija bakterijskih infekcija je ključna i zasnovana je na kliničkim, mikrobiološkim i biohemijskim parametrima. Potrebno je uraditi paracentezu, urinarni sediment i urinokulturu, rendgenski snimak grudnog koša, hemokulturu, koprokulturu, piokulturu iz ascitesa, kako bi infekcija bila detektovana. Ovakav postupak treba uraditi i kod pacijenata čije se stanje pogoršava od trenutka prijema u bolnicu [5]. Što se tiče „tipičnih“ markera infekcije, kao što su leukociti ili pokazatelji zapaljenja – C-reaktivni protein (CRP), prokalcitonin, fibrinogen – oni imaju ograničenu upotrebu u dijagnostici infekcija kod pacijenata sa cirozom, te se ne mogu koristiti kao pouzdani pokazatelji infekcije [8].

Jetra je zadužena za sintezu većine proteina akutne faze, a kako je u cirozi smanjena sintetska funkcija jetre, onda se ne mogu utvrditi koje bi vrednosti ovih markera infekcije bile pouzdan znak infekcije.

Ciljevi ovog rada bili su da se ispituju lokalizacije i uzročnici bakterijskih infekcija koje su se javljale kod pacijenata sa cirozom jetre koji su bili hospitalizovani na XIV odeljenju Klinike za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije u periodu od 1. januara 2010. godine do 31. decembra 2012. godine, kao i da se utvrdi da li postoji korelacija između nekih biohemijskih parametara (ukupni proteini, albumini i protrombinsko vreme) i krvne slike (broj trombocita) sa pojavljivanjem bakterijskih infekcija kod pacijenata sa cirozom jetre.

Materijal i metode

U studiju je bilo uključeno 147 pacijenata obolelih od ciroze jetre virusne i alkoholne etiologije (kompenzovane i dekompenzovane), koji su lečeni na XIV odeljenju Klinike za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije u periodu od 1. januara 2010. do 31. decembra 2012. godine. Ukupno 117 pacijenata je bolovalo od ciroze jetre virusne etiologije (35 pacijenata od hepatitisa B, a 82 od hepatitisa C), dok je 18 bolovalo od alkoholne ciroze jetre. Kod 12 pacijenata je potvrđena udružena virusna i alkoholna etiologija ciroze jetre ili istovremeno infekcije hepatitisom i B i C (**grafikon 1**).

Grafikon 1. Etiologija ciroze kod pacijenata uključenih u studiju.

Od 147 pacijenata, 92 su lečeni od dekompenzovane ciroze, dok je 55 bilo u kompenzovanoj fazi ciroze. Kao relevantni, uzeti su biohemijski i hematološki parametri pri prijemu u bolnicu. Važno je napomenuti da nekim pacijentima ovo nije bila prva dekompenzacija, te su ti pacijenti lečeni i pre perioda obuhvaćenog istraživanjem. Među našim pacijentima, bilo je 58 žena (39,5%) i 89 muškaraca (60,5%). Oni su u proseku imali $58,3 \pm 11,1$ godina, pri čemu je najmlađi pacijent imao 32 godine, a najstariji 82. Kod 29 (19,8%) pacijenata je

nastupio letalni ishod.

Naše istraživanje se sastojalo u analizi podataka o ovim pacijentima koji su dobijeni uvidom u njihove istorije bolesti u navedenom periodu. Kao relevantni podaci su uzimani: starost pacijenta i pol, uzrok hospitalizacije i klinički status pri prijemu. Takođe su ubeleženi i biohemijski parametri izmereni na prijemu: ukupan broj leukocita, broj trombocita, količina proteina i albumina, protrombinsko vreme, transaminaze (aspartat aminotransferaza – AST i alanin aminotransferaza - ALT). Kako se radi o hroničnim pacijentima, od kojih su neki više puta bili hospitalizovani, korišćeni su podaci koji su dobijeni u prvoj hospitalizaciji.

Statistička obrada rezultata je izvedena parametarskim t-testom za nezavisni uzorak i neparametarskim Mann-Whitney testom.

Rezultati

U našem istraživanju, 45 od 147 pacijenata imalo je dokazanu infekciju, a svi pacijenti sa infekcijom su bili u dekompenzovanoj fazi ciroze. Infekcije su najčešće dokazane urinokulturom - 32 pacijenta, hemokulturom - 6, koprokulturom - 8, kulturom ascitesa - 3. Bris rane je bio pozitivan kod 5 pacijenata, guše kod jednog, i celulitis se javio kod jednog bolesnika. Kod šest pacijenata je izolovana gljivica *Candida spp*, dok je kod jednog pacijenta potvrđena infekcija virusom *Influenza-e A*. Kod 9 pacijenata je nađena infekcija na dva ili više mesta tokom jedne hospitalizacije (**tabela 1**).

Tabela 1. Vrste infekcija i njihova učestalost kod naših pacijenata.

Vrsta infekcije	Broj
Urinarne infekcije	32
Infekcije gastrointestinalnog trakta	8
Sepsa	6
Kožne infekcije	6
Spontani bakterijski peritonitis (SBP)	3
Respiratorne infekcije	2
Dve ili više vrsta infekcija	9

Najčešći uzročnici bakterijskih infekcija su prikazani na **tabeli 2**. Većina ovih infekcija su lečene cefalosporinima III generacije (ceftriakson), a nekad i aminoglikozidima i fluorohinolonskim antibioticima (ciprofloksacin).

Analizirajući biohemijske i hematološke parametre kod pacijenata lečenih od ciroze sa infekcijom i bez nje, dobijeni su sledeći rezultati. Prosečna vrednost ukupnih proteina u serumu kod pacijenata sa dekompenzovanom cirozom (n=45) kod kojih je dokazana infek-

Tabela 2. Uzročnici infekcija kod naših pacijenata po opadajućoj vrednosti.

Uzročnik	Broj dokazanih infekcija ovim uzročnikom
koagulaza negativni <i>Staphylococcus</i>	13
<i>Escherichia coli</i>	11
<i>Klebsiella sp.</i>	8
<i>Proteus sp</i>	6
<i>Clostridium difficile</i>	6
<i>Staphylococcus aureus</i>	4
<i>Pseudomonas auriginosa</i>	4
<i>Enterococcus sp.</i>	3
<i>Acinetobacter sp.</i>	3
α -hemolitički <i>Streptococcus</i>	3
<i>Campylobacter sp.</i>	1
<i>Pasteurella pneumotropica</i>	1
<i>Candida sp.</i> (*gljivična infekcija)	6
<i>Influenza A</i> (** virusna infekcija)	1

cija, iznosila je $67,9 \text{ g/L} \pm 9,45 \text{ g/L}$, dok je kod ostalih dekompenzovanih ciroza (n = 47) iznosila $69,68 \text{ g/L} \pm 11,69 \text{ g/L}$. Poređenjem ove dve grupe pacijenata, nije pronađena statistička značajnost ($p > 0,05$). Međutim, poređenjem prve grupe sa svim preostalim pacijentima, čija je prosečna vrednost ukupnih proteina bila $71,35 \text{ g/L} \pm 10,4 \text{ g/L}$, utvrđena je statistički značajna razlika ($p < 0,05$) (**tabela 3**).

Tabela 3. Prosečne vrednosti ukupnih proteina tri grupe pacijenata.

Vrste bolesnika	Prosečna vrednost ukupnih proteina u serumu (g/L)
Dekompenzovana ciroza sa infekcijom (n=45)	$67,9 \pm 9,45$
Dekompenzovana ciroza bez infekcije (n=47)	$69,68 \pm 11,69$
Svi pacijenti bez infekcije (n=102)	$71,35 \pm 10,4$

Prosečna vrednost albumina u serumu kod pacijenata sa dekompenzovanom cirozom (n = 45) kod kojih je dokazana infekcija, iznosila je $26,8 \text{ g/L} \pm 5,2 \text{ g/L}$, dok je kod ostalih dekompenzovanih ciroza (n = 47) iznosila $29,83 \text{ g/L} \pm 6,33 \text{ g/L}$. Poređenjem ove dve grupe pacijenata, nađena je statistička značajnost ($p < 0,05$). Poređenjem prve grupe sa svim preostalim pacijentima, čija je prosečna vrednost albumina bila $31,22 \text{ g/L} \pm 6,43 \text{ g/L}$

utvrđena je statistički visoka značajna razlika ($p < 0,01$) (tabela 4).

Što se tiče srednje vrednosti protrombinskog vremena kod pacijenata ($n = 45$) sa dekompenzovanom cirozom jetre i dokazanom infekcijom, ona je iznosila $17,32 \text{ s} \pm 3,42 \text{ s}$, dok je kod pacijenata ($n = 47$) sa dekompenzovanom cirozom bez infekcije bila $17,41 \text{ s} \pm 4,73 \text{ s}$, te ovde nije utvrđena nikakva statistička značajnost ($p > 0,05$). Poređenje pacijenata sa infekcijom i svih ostalih pacijenata uključenih u istraživanje takođe nije pokazalo statistički značajnu razliku ($17,32 \text{ s} \pm 3,42 \text{ s}$ naspram $16,13 \text{ s} \pm 4,73 \text{ s}$).

Analizirajući ostale biohemijske i hematološke parametre (broj trombocita, broj leukocita, CRP, fibrinogen), nismo našli značajnu razliku između pacijenata sa dekompenzovanom cirozom jetre sa ili bez bakterijske infekcije.

Tabela 4. Prosečne vrednosti albumina tri grupe pacijenata.

Vrste bolesnika	Prosečna vrednost albumina (g/L)
Dekompenzovana ciroza sa infekcijom ($n=45$)	$26,8 \pm 5,2$
Dekompenzovana ciroza bez infekcije ($n=47$)	$29,83 \pm 6,33$
Svi pacijenti bez infekcije ($n=102$)	$31,22 \pm 6,43$

Diskusija

Ciljevi ovog rada su bili da se utvrdi učestalost bakterijskih infekcija kod pacijenata sa cirozom jetre i njihova lokalizacija, kao i to da li postoji korelacija između određenih biohemijskih parametara (ukupni proteini, albumini i protrombinsko vreme) i hematoloških parametara (broj trombocita i leukocita) sa pojavljivanjem bakterijskih infekcija.

Našim istraživanjem je utvrđeno da se infekcije javljaju kod gotovo polovine hospitalizovanih pacijenata sa dekompenzovanom cirozom jetre i kod jedne trećine ukupno hospitalizovanih pacijenata sa cirozom. Najveći broj infekcija je bio bakterijske etiologije, dok su, kao uzgredni nalazi, nađene i gljivične infekcije *Candida*-om i jedna infekcija virusom *Influenza-e A*.

Infekcije su najčešće dokazivane urinokulturom (ukupno 32), koprokulturom (ukupno 8) i hemokulturom (ukupno 6), što se po učestalosti javljanja poklapa sa podacima iz literature [9]. Među najčešćim uzročnicima,

našle su se bakterije iz porodice Enterobacteriaceae [6], kao i rodova *Staphylococcus* i *Streptococcus*, što je takođe u skladu sa podacima iz dostupne literature [2, 6].

Poređenjem prosečnih nivoa ukupnih proteina kod pacijenata sa dokazanom infekcijom i pacijenata sa dekompenzovanom cirozom, nije utvrđena statistička značajnost, ali poređenjem pacijenata sa infekcijom i svih ostalih pacijenata, utvrđena je statistički značajna razlika. Kada su po istom principu poređeni prosečni nivoi albumina, oba puta je pokazana statistički značajna razlika, odnosno statistički visoko značajna razlika. Na isti način su poređene vrednosti protrombinskog vremena, ali bez statistički značajne razlike.

Dobijeni rezultati govore u prilog tezi da pacijenti kod kojih je dokazana bakterijska infekcija, imaju slabiju funkciju jetre u pogledu sinteze albumina, koji su bitan faktor imunskog odgovora (čine proteine akutne faze zapaljenja) na infekciju sa jedne strane, ali i uspeha primenjene antibiotske terapije sa druge strane (neophodni u transportu antibiotika do mesta infekcije). Takođe podatak da nije nađena značajna korelacija između sniženog protrombinskog vremena i sklonosti ka infekciji se može objasniti činjenicom da faktori koagulacije nemaju primarnu ulogu u inflamatornom odgovoru domaćina na infekciju.

Činjenica da nije nađena korelacija između povišenih vrednosti proteina akutne faze i sklonosti ka infekciji, objašnjava se time što se sinteza većine tih proteina odvija u jetri, čija je sintetska funkcija smanjena u cirozi. Međutim, postoje radovi u kojima je pokazan značaj vrednosti proteina akutne faze i bakterijske infekcije kod pacijenata sa cirozom jetre [10, 11].

Spontani bakterijski peritonitis (SBP) je potvrđen kod tri pacijenta, mada ovaj podatak treba uzeti sa rezervom, jer postoje ograničenja u dijagnostici ovog stanja. Za sada ne postoje pouzdane i pristupačne dijagnostičke metode za definitivnu potvrdu oboljenja, a i klinička slika može biti varijabilna, često i nespecifična [12, 13]. Kultura je pozitivna u samo 16% slučajeva, te se dijagnoza najčešće oslanja na broj neutrofila, nivo glukoze i proteina u ascitnoj tečnosti [14].

Dobijeni rezultati pokazuju da su bakterijske infekcije jedan od faktora koji uvode pacijenta u dekompenzovanu fazu ciroze. Međutim, na prelazak iz kompenzovane u dekompenzovanu fazu ciroze utiču i drugi faktori, kao što su pojava ascitesa, krvarenje, portna hipertenzija, hepatorenalni sindrom, progredirajuća fibroza tkiva jetre, razvoj hepatocelularnog karcinoma, koji nisu bili predmet ovog istraživanja, što znači da ove nalaze o bakterijskim infekcijama treba tumačiti kao samo jedan mali deo vrlo kompleksnih mehanizama usled kojih se razvija dekompenzacija jetre.

Ono što takođe treba uzeti u obzir prilikom tu-

mačenja ovih rezultata je i činjenica da nisu svi pacijenti koji su obuhvaćeni ovim istraživanjem praćeni od početka bolesti, tj. od svoje prve hospitalizacije na infektivnoj klinici. Kod ovih pacijenata uočena su bolnička lečenja koja su ostvarena u ispitivanom trogodišnjem periodu, što ne daje kompletan uvid u tok bolesti takvih pacijenata.

Istraživanje je pokazalo da je kod pacijenata obolelih od ciroze sa bakterijskom infekcijom, sintetska funkcija jetre značajno kompromitovana u odnosu na pacijente bez bakterijske infekcije sa istim osnovnim oboljenjem, što ubrzava nastanak dekompenzovane faze bolesti.

Za konačno izvođenje zaključaka potrebno je izvršiti dodatna ispitivanja, sa većim brojem pacijenata. Potrebno je voditi i vrlo preciznu i uniformnu medicinsku dokumentaciju, na osnovu koje se mogu lako izvući svi neophodni podaci za ovakvu vrstu istraživanja. Takođe treba raditi istraživanja u pravcu izbora antibiotika za lečenje nastalih bakterijskih infekcija i odgovora pacijenta na primenjene lekove.

Literatura

1. Kumar V, Abbas AK i saradnici. Robinsove osnove patologije, Data Status 2010, str. 635
2. Jalan R, Fernandez J et al. Bacterial Infections in Cirrhosis. A Position Statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol.* 2014 Jun;60;6: 1310-24.
3. Fernandez J, Navasa M et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35: 140-148.
4. Fernández J, Acevedo J et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective study. *Hepatology* 2012; 55: 1551-61.
5. Fernández J, Arroyo V. Bacterial Infections in Cirrhosis: A Growing Problem with Significant Implications. *Clinical Liver Disease* 2013; Special Issue: Cirrhosis and Kidney Function; 3;2: 102-105
6. Pleguezuelo M, Benitez JM et al. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis. *World J Hepatol* 2013; 5;1: 16-25
7. Arvaniti V, D'Amico G et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology.* 2010 Oct;139;4: 1246-56
8. Fernandez J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol* 2012: S1-S12
9. Yang YY, Lin HC. Bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Chin Med Assoc* 2005; 68: 447-451
10. Papp M, Vitalis Z et al. Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. *Liver Int.* 2012 Apr; 32;4: 603-11.
11. Lazzarotto C, Ronsoni MF et al. Acute phase proteins for the diagnosis of bacterial infection and prediction of mortality in acute complications of cirrhosis. *Ann Hepatol.* 2013 Jul-Aug; 12;4: 599-607.
12. Kuiper, JJ, De Man, et al. Review article: management of ascites and associated complications in patients with cirrhosis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2007; 26: 183-19
13. Lata J, Stiburek O et al. Spontaneous bacterial peritonitis: A severe complication of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2009; 15;44: 5505-5510
14. Krastev N, Djurkov V et al. Diagnosis of spontaneous and secondary bacterial peritonitis in patients with hepatic cirrhosis and ascites. *Khirurgiia (Sofia).* 2013; 3: 20-5.