

Dr. Petrovicz Edina

Krónikus májbetegek gyakori bakteriális infekciói

Összefoglaló

Krónikus májbetegségben szenvedők a csökkent védekező képességűek csoportjába tartoznak. Ezekben a betegekben gyakran jelentkeznek infekciók – pneumonia, spontán bakteriális peritonitis, bacteriaemia, sepsis, stb. – és ezek jelentős letalitással járnak. A különböző etiológiájú májbetegségek talaján fellépő infekciók számában nincs számottevő eltérés. Az infekció kimenetelét jelentős mértékben határozza meg az, hogy milyen előrehaladott az idült májbetegség. Az ismétlődő bakteriális fertőzések tovább rontják a máj működését és súlyosabb lefolyású betegséget idéznek elő.

A szervezet közismerten csökkent védekezőképességével magyarázható a bakteriális infekciók gyakori előfordulása krónikus májbetegeknél. A fellépő bakteriális infekciók egyrészt rontják ezen betegek életben maradási esélyeit, másrészt jelentős letalitással járnak. Az előrehaladott stádiumú idült májbetegségben jelentkező infekció egyben az alapbetegséget is rontja. *Kuo*¹ különböző stádiumú cirrhosis hepatitisben (Child-Pugh szerinti klasszifikáció) szenvedő betegeknél vizsgálta és értékelte a fellépő infekciók kimenetelét. Az "A" csoportban alacsony letalitást talált, „B” stádiumban már többször fordult elő halálos kimenetel. A „C” csoportba soroltaknál, a legsúlyosabb stádiumú májbetegségben szenvedőknél volt a legmagasabb arányú a halálozás sepsis miatt.

Bármilyen kiváltó ok miatt alakul is ki a krónikus májbetegség (1. táblázat), ezek a betegek – a károsodott celluláris és humorális immunitás miatt – a csökkent védekezőképességűek csoportjába tartoznak. Láz jelentkezése elsősorban infekcióra utal, és mielőbb el kell kezdeni az empirikus antimikrobás terápiát.

Öt évet átfogó retrospective feldolgozott adatok alapján, a különböző etiológiájú májcirrhosisban előfordu-

ló bacteriaemiák és sepsisek számában nem volt lényeges eltérés. A vizsgált cirrhotikus betegek 8,8%-ában alakult ki átlagosan bacteriaemia és sepsis¹.

Infekcióra hajlamosító tényezők krónikus májbetegeknél

Krónikus májbetegségekben a monocyták és macrophagok funkciócsökkenése, a chemotaxis elégtelensége, az alacsony serum complement-szint és a csökkent opsonisatio régóta ismert. A bélnyálkahártya permeabilitását gátló barrier károsodásakor, a normál bélflóra megváltozásakor, a vékonybélben a bakté-

riumok nagyszámában történő elszaporodásakor a csökkent védekezőképesség (pl. a máj Kupffer-sejtjeinek elégtelen működése) nem tudja megakadályozni a bélből érkező baktériumok és azok produktumainak translocációját, ezért a mesenterialis nyirokcsomókból a májon és lépén át a szisztémás keringésbe jutnak a gastrointestinalis tractus baktériumai és toxinjaik².

A morfológiai elváltozások, a portális hypertensio, az oedema, az ascites a barrier funkció sérüléséhez és így fokozott translocációhoz vezethetnek (2. táblázat).

A TNF-(alpha) és az IL-6 serum-szintje májcirrhosisban emelkedett.

1. táblázat

Különböző etiológiájú krónikus májbetegségek^{6, 7}

Alkoholos cirrhosis
Gyógyszer okozta májkárosodások
Vírushepatitisek (B, C, Delta)
HIV
Anyagcsere betegségek (Wilson-kór, alfa-1-antitripszin-hiány, haemochromatosis, diabetes mellitus, stb)
Autoimmun kórképek: Autoimmun hepatitis
Primer bilieris cirrhosis (PBC)
Primer sclerotizáló cholangitis (PSC)
Bakteriális, gombás fertőzések
Egyéb

2. táblázat

Az immunmechanizmusok károsodása alkoholos cirrhosisban

Specifikus immunitás
Polymorphonucleáris sejtek:
A csontvelőérés gátolt
Az infekcióra adott neutropeniás válasz csökkent
Neutrophil funkció zavar (chemotaxis)
IgA chemotacticus faktor gátlás
Humorális:
Immunglobulin koncentráció emelkedése
Sejt közvetítette immunitás:
Az új antigénre adott csökkent immunválasz
Lymphocyta blastogenesis gátolt a szérumban
Csökkent NK-sejt aktivitás
RES:
A májat, lépét megkerülő véráramlás
A máj macrophag sejtjeinek csökkenése
Csökkent vénás bakteriális clearance

Nem specifikus immunitás

A felső légutak Gram-negatív baktériumokkal való colonizációja
Malnutritio
Hepatic encephalopathia
Hypoproteinaemia/ oedema

Dr. Petrovicz Edina
Szent László Kórház
VI. Belgyógyászati Osztály
1097 Budapest, Gyáli út 5-7.

Infekció esetén mindkét cytokin serumszintjének emelkedését lehetett igazolni. Amennyiben cirrhosishoz sepsis társul, mindkét cytokin szintje jelentősebben emelkedik a sérumban, mint a nem cirrhosis hepatitis talaján kifejlődő sepsisben. Ugyanakkor cirrhosis + sepsis esetén sokkal lassabban normalizálódik a serumszintjük³.

A sepsissel összefüggő letalitás a következményes szöveti hypoxia fokától függ. Cirrhosis + sepsis esetén a cardiovascularis elégtelenséghez még hozzáadódik a májelégtelenséget kísérő csökkent oxygenisatio és valószínűleg ez a magyarázata a magasabb halálozási aránynak. Úgy tűnik, hogy a nitrogén-monoxid játszik szerepet a portális hypertensiót kísérő systemás vasodilatatio létrejöttében.

Alkoholizmus – cirrhosis

Magyarországon a krónikus májbetegségek kialakulásában nagyon nagy jelentősége van a mértéktelen alkoholfogyasztásnak. Az alkohol toxikus májkárosodást, majd alkoholos cirrhosist okoz. Az alkoholisták körében az infekciók kockázata jelentősen megnő, ez összefügg az életvitellel, a rossz táplálkozással, a szegényes higiénével, a gyakori sérülésekkel, a rendszeres alkohol abusussal. Alkohol hatására károsodik az első vonalbeli védelmi rendszer, mely megakadályozza a kórokozók bejutását a bőrbe, az alsó légutakba, a vérpályába stb. Csökken a köhögési reflex, a fájdalomérzés, a koordináció, rosszul zár a gégefedő, a beteg nyálat és gyomortartalmat aspirál, ennek következtében nagyobb a kockázata a bakteriális pneumónia kialakulásának (3. táblázat).

A specifikus védelmi rendszer alkohol okozta károsodását, hiányosságait a 2. táblázat mutatja. Gátolt a granulocytá migratio, a fagocitózis romlik. A sejt közvetítette immunitás károsodása miatt nő a TBC-s megbetegedések száma az alkoholisták között, melyhez az életkörülmény megváltozása is nagymértékben hozzájárul (sok az otthonatlan, vagy közösségi szállón élő, akiknek a tartós kezelésük is nehézkes). A malnutritio, a cirrhosis kialakulása hypoproteinaemiát és szöveti oedemát okoz, mely miatt sérül a bőr integritása, gyakoribbak a bőr infekciói, a

bakteriális cellulitisek. Alkoholos cirrhosisban az immunglobulinok szintje magasabb, mint az egészséges populációban, ezért nem megfelelő az immunválasz a pneumococcus és a hepatitis B vaccinatióra².

Alsó légúti fertőzések krónikus májbetegeknél

A pneumonia, a tüdőtályog, és az anaerob empyema tartozik ide. A tüdőgyulladás a leggyakoribb területen szerzett bakteriális fertőzés, és ennek aránya az alkohol okozta májbetegeknél a legmagasabb. Kanadában és Norvégiában végzett 20 évet átölelő retrospectív, nagy betegpopulációt érintő tanulmányban azt lehetett igazolni, hogy az alkoholisták körében 3-7-szer gyakrabban jelentkezett tüdőgyulladás, mint az alkoholt nem fogyasztóknál².

Alkoholistákban messze a leggyakrabban *Streptococcus pneumoniae* okoz tüdőgyulladást. Ha a kórokozó a véráramba is bekerül, a letalitás akár a 70%-ot is elérheti. Cirrhosisban szignifikánsan rosszabb az invazív *Streptococcus pneumoniae* infekció prognózisa. Az elmúlt 25 évben a jelentős letalitást annak ellenére sem sikerült csökkenteni, hogy a betegek adekvát antibiotikum kezelésben, agresszív intenzív terápiában részesültek, és a vaccinatio lehetősége is adott volt már az elmúlt évtizedben.

Az alkoholos májbetegek területen szerzett bakteriális pneumóniájának kórokozói között gyakran megtalálhatók még a *Staphylococcus aureus*, a *Haemophilus influenzae*, a *Klebsiella pneumoniae* és a bélflóra egyéb Gram-negatív kórokozói. Az alkoholisták

felső légútjai Gram-negatív baktériumokkal kolonizálódnak. Hepaticus encephalopathiában nő a mikroaspiráció veszélye. Aspiráció esetén legtöbbször kevert aerob – anaerob pneumónia és ritkán következményes tüdőabscessus vagy empyema alakul ki. A dohányzó alkoholisták pneumóniáját leggyakrabban a *Haemophilus influenzae* és a *Legionella* spp. okozzák⁴. Az alsó légúti infekciók kezelésében új terápiás lehetőség az új légúti fluorokinolon, a levofloxacin, mely egyaránt hatékony a felsorolt légúti kórokozók ellen. Farmakokinetikai tulajdonsága (nem metabolizálódik a májban) lehetővé teszi, hogy dózismódosítás nélkül adható súlyos májbetegeknél is.

Spontán bakteriális peritonitis (SBP)

A spontán bakteriális peritonitis előfordulását leggyakrabban ascitessel összefüggésben észlelték, és cirrhosisos, illetve csökkent májfunkciójú betegekben figyelték meg elsődleges jelentkezését. Ritkán nem cirrhoticus májbetegségekben, így vírusos, vagy alkoholos hepatitisben is tapasztalták kialakulását. Egyéb eredetű ascitesekben jelentkezése nagyon ritkán fordul elő (congestív szívelégtelenség, SLE, metasztázis). A spontán bakteriális peritonitis intraabdominális góc vagy perforáció nélkül keletkezik. A peritonitises betegek asciteséből kitenyészett kórokozók általában a normál bélflóra tagjai. Az infekció kialakulását a bélből a nyirokutakba átjutó baktériumok szisztémás cirkulációja, ascitesbe való bejutása idézi elő. A reticu-

3. táblázat

Alkoholos cirrhosisban előforduló gyakori bakteriális fertőzések

<p>Bakteriális pneumonia (<i>Streptococcus pneumoniae</i>, <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp. + egyéb Gram-negatív baktériumok)</p> <p>Tüdőtályog Anaerob empyema Legionellosis TBC (gyakran multidrog resistens) Cellulitis Pancreas abscessus Listeria monocytogenes meningitis Spontán bakteriális peritonitis Spontán bacteriaemia Sepsis</p>
--

loendotheliális rendszer aktivitásának károsodása, a szérum és ascites-folyadék csökkent complem (C3) értéke, az opsonisáló aktivitás romlása, az alacsony fehérjeszint az ascitesben és számos egyéb mechanizmus felelős az SBP-s betegeknek a bélflóra egyedeinek az ascitesbe való bejutásában⁵.

Az esetek több mint 92%-ban a fertőzést egyetlen baktérium okozza. Diagnózisához az ascites fehérvérszám meghatározása (Bürkerkamrában PMN 250-500/mm³ között) és mikrobiológiai tenyésztése szükséges.

Az alkoholos májbetegségben szenvedőknél a SBP-es esetek több mint kétharmadában a kórokozó eredetileg a gastrointestinalis tractusból származó Gram-negatív bacillus, vagy enterococcus, az esetek megmaradó harmadában a peritonitis okozói a *Streptococcus pneumoniae*, "A" csoportú *Streptococcus*, vagy *Staphylococcus spp.*, mely a bőrből vagy a légutakból származik és bacteriaemia során kerül az ascitesbe.

A spontán bakteriális peritonitis betegek háromnegyedében a peritonitis bacteriaemiával jár együtt, és a kórokozó a vérből is kitenyészthető. Előrehaladott cirrhosisban kialakult spontán bakteriális peritonitis esetén 50-75%-os letalitást is leírtak². Kezelésében az utóbbi években a harmadik generációs cephalosporinok alkalmazása (cefotaxim) került előtérbe. A gyors és hatásos antibakteriális kezelés ellenére az SBP magas halálozási aránnyal és gyakori visszaeséssel jár napjainkban is.

Krónikus májbetegnél spontán bakteriális peritonitisre kell gondolni más okkal nem magyarázható hirtelen ascites növekedésnél, tudatzavarvánál, vagy gyors állapotromlásnál, mivel a peritonitis klasszikus tünetei (láz, defanse stb.) gyakran hiányoznak. Secunder (sebészi) peritonitis kizárandó.

Bacteriaemia és sepsis

A krónikus májbetegség esetén a sepsisek eredete nagyon sok esetben tisztázatlan maradt. Egyes felmérések alapján a sepsis kiindulási helyét csak az esetek kb. 60%-ában tudták kimutatni. A sepsis forrása leggyakrabban spontán bakteriális peritonitis, de sokszor fordul elő húgyúti

infekció, pneumonia, epeúti gyulladás a kiváltásában³.

Krónikus májbetegségekhez társuló bacteriaemiák és sepsisek megközelítőleg kétharmadát Gram-negatív baktériumok okozzák. Ezeknél az infekcióknál leggyakrabban *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* a kórokozó. Ismert azonban olyan közlemény is, amely 70%-ban Gram-pozitív bacteriaemiáról és sepsisről számol be (elsősorban *Streptococcus pneumoniae* és *Staphylococcus spp.*)³.

A betegség kimenetelét nem befolyásolja az, hogy a májbetegség kialakulásában milyen tényező játszott szerepet (alkohol, HBV, vagy HCV fertőzés), azonban a sepsis prognózisát meghatározza az, milyen mértékben előrehaladott az idült májbetegség.

A krónikus májbetegséggel kapcsolatos bakteriális infekciók kialakulása maga után vonja a gyulladással járó folyamat jelentős visszahatását a májbetegség alakulására.

Egyéb fertőzések

Az alkohol indukálta **pancreatitis** gyakran követi szövődményként pancreas tályog kialakulása. Kezelésében a kombinált antibiotikum terápia mellett általában műtéti megoldás is szükséges.

Alkoholos májcirrhosisban magasabb a Gram-negatív kórokozók szerepe az **endocarditisek** kiváltásában, mint a normál populációban. **Neuroinfekció** esetén ebben a populációban az egészségeseknél nagyobb arányban találkozunk *Listeria monocytogenes* meningitis kialakulásával. A betegek purulens meningitisre is fogékonyabbak, ennek tüneteit elfedheti a szisztémás gyulladással járó reakciók csökkent volta és a májbetegségeknél gyakori encephalopathia, zavart sensorium vagy coma.

A **májtályog** általában az epeutak elzáródása, vagy a gastrointestinalis tractusban zajló infekció miatt keletkezik. A háttérben appendicitist, diverticulitist, perforált pepticus ulcuset, colon carcinomát találhatunk, vagy colon műtét szövődményeként jelentkeznek. A máj abscessus gyakran polymikrobás fertőzés, Enterobacteriaceae, enterococcusok és anaerob baktériumok együttesen okozzák. A kórokozók a gastrointestinalis tractusból, vagy az epeutakból származnak. A tályog lehet soliter vagy multiplex és a nagysága is változatos.

Megelőzés

A krónikus májbetegségeknél kialakuló infekciók megelőzését a májbetegség megelőzésével kellene kezdeni. Különösen igaz ez az alkoholizmus talaján kialakult cirrhosisok esetén, mivel a tartós abstinencia az esetek jelentős részében lelassítja, vagy meg is állítja a progressziót.

Ascitissal járó krónikus májbetegség esetén minden 5. betegben várható spontán bakteriális peritonitis kifejlődése. Multiresistens kórokozókkal ritkán kell számolnunk. Az egyik leggyakoribb infekció, a SBP ismétlődését orális antibiotikum kezeléssel sikeresen lehet befolyásolni, és így csökkenteni lehetne a belőle kiinduló sepsisek számát. Kis dózisú orális kinolon készítmény hónapokig ártalom nélkül szedhető. A gastrointestinalis vérzéseket gyakran követő bakteriális infekciók megelőzéséhez szintén hatásos a vérzés alatti és utáni fluorokinolon preventio.

Szükséges lenne minél nagyobb számú vaccinatio. Rendelkezünk már egyes vírusfertőzések megelőzésére szolgáló kiváló oltóanyagokkal (HBV), melyekkel az akut virális hepatitis követő krónikus infekció kialakulása elkerülhető lenne. A betegek életkilátásait az infekciók nagyfokban rontják, egyes gyakoribb bakteriális fertőzések ellen is van vaccinatio (pl. *Streptococcus pneumoniae*).

Irodalomjegyzék:

1. Kuo CH, Changchien CS, Yang CY, et al: Bacteriaemia in patients with cirrhosis of the liver *Liver* 1991;11: 334-9
2. Richard KR: *Clinical infectious diseases in: Rob R.M.: Alcohol abuse, host defenses, and infection* (pp 853-857) Oxford University Press, Oxford 1999.
3. Arányi Zs: *Májcirrhosishoz társuló bacteriaemia és sepsis* *Infektológia* 1996; 4: 171-5
4. Donald A, Jonathan C: *Infectious diseases in: Jos W.M. Bart-Jan K.: Special populations* (pp 48.1-48.10) Mosby Harcourt 1999.
5. Petrovicz E: *Spontán bacterialis peritonitis* *Infektológia* 1996; 4: 154-60
6. Mandell G.L, Bennett J.E, Dolin R: *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases in: Edward L.K.: Chronic hepatitis* (pp 1653-1159) Churchill Livingstone New York, 1995.
7. Michel PG, Philip AP: *Management of infections in immunocompromised patients* Saunders Harcourt London 2000.