

ИНФЕКЦИОННЫЕ И НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ПРИЧИНЫ ЛИХОРАДКИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

И. В. Евстигнеев, канд. мед. наук

Кафедра внутренней медицины № 3

ГУ «Днепропетровская медицинская академия М З Украины»

Лихорадка у пациентов с печеночной недостаточностью (ПН) возникает вследствие как инфекционных, так и неинфекционных причин [3]. Как известно, ПН характеризуется снижением синтетической функции печени с гипоальбуминемией, коагулопатией, желтухой, энцефалопатией. Чаше всего лихорадка у пациентов с ПН обусловлена инфекционными осложнениями. У больных с циррозом печени (ЦП) существенную роль в возникновении лихорадки отводят синдрому избыточного кишечного роста, бактериальной транслокации и эндотоксемии. Лихорадка является одним из симптомов острой фазы воспалительного процесса как ответа на экзогенные и эндогенные пирогены.

Основными экзогенными пирогенами являются микроорганизмы и компоненты их клеточных стенок. У грамотрицательных бактерий пирогенным компонентом служит эндотоксин, представляющий собой липополисахарид (ЛПС). Попадая в системный кровоток, эндотоксин взаимодействует с ЛПС-связывающим белком, а затем – с CD14-компонентом рецепторного комплекса макрофагов (в печени клеток Купфера). Маркером активации макрофагов ЛПС определен sCD14. После взаимодействия CD14 с эндотоксином индуцируется каскад реакций при которых купферовские клетки синтезируют фактор некроза опухоли (TNF- α), интерлейкин-1 (Ил-1). Эндотелиальные клетки под действием TNF- α образуют Ил-6 и Ил-8,

экспрессируют адгезивные молекулы [9, 19, 20]. Лихорадка у пациентов с ПН может быть вызвана бактериальной, вирусной и грибковой инфекцией.

1. Инфекционные осложнения с лихорадкой у пациентов с печеночной недостаточностью

Цирроз печени (ЦП) – заболевание, при котором часто могут возникать бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, приводящие к декомпенсации. Факторами риска их развития считаются: назначение антибиотиков широкого спектра и глюкокортикоидов без показаний, инвазивные процедуры, тяжесть состояния и уровень сознания. Наиболее частыми инфекционными осложнениями у пациентов с ЦП определены: спонтанный бактериальный перитонит, инфекции мочевыделительной системы, пневмония, бактериемия.

Инфекции мочевыделительной системы у пациентов с ПН могут сопровождаться лихорадкой, однако часто наблюдается стертое бессимптомное течение, сопровождающееся бактериурией. У подавляющего большинства пациентов с ПН инфекции мочевыделительной системы вызваны грамотрицательной флорой (преимущественно *E.coli*). У пациентов с ЦП и инфекцией мочевыделительной системы раньше возникают кровотечения и печеночная энцефалопатия.

Спонтанный бактериальный перитонит – осложнение, при котором бактериальная транслокация считается основным механизмом в патогенезе, а *E.coli* – наиболее частым возбудителем при этом осложнении.

Инфекции дыхательной системы Возбудителем пневмоний чаще является *Streptococcus pneumoniae*. Более редкое осложнение – *спонтанная бактериальная эмпиема* у пациентов с ЦП класса С по Child-Pugh с гидротораксом и факторами риска – гипоальбуминемией, низким содержанием белка и СЗ в плевральной жидкости. Диагностические критерии

спонтанной бактериальной эмпиемы: отношение концентрации альбумина в сыворотке крови к его концентрации в плевральной жидкости более 1,1 г/дл, количество полиморфноядерных лейкоцитов более 500/мкл или положительный посев плевральной жидкости плюс количество полиморфноядерных лейкоцитов более 250/мкл, отсутствие симптомов пневмонии или другой инфекции при рентгенологическом исследовании.

Сепсис. Наличие у пациентов с ЦП симптомов ПН предрасполагает к развитию сепсиса. Его необходимо исключать при появлении лихорадки, олиго- или анурии, появлении или прогрессировании печеночной энцефалопатии. У пациентов с гнойным холангитом основной причиной летальности является синдром полиорганной дисфункции, включая ПН. У пациентов с гнойным холангитом на фоне желчнокаменной болезни и ПН в оценке тяжести течения заболевания и эффективности лечения значимыми показателями определены протромбиновый индекс, Ил-6, Ил-8, TNF- α , СРБ [6, 11, 17, 21].

Дифференциальную диагностику у пациентов с механической желтухой, гнойным холангитом, билиарным сепсисом проводят с использованием диагностической триады: синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), тяжести пациента по шкале SOFA, уровня прокальцитонина в крови [1, 8, 13, 15]. Факторами патогенеза гнойного холангита и билиарного сепсиса являются: желчная гипертензия, бактериохолия и феномен повреждения слизистой холедоха [2, 4, 5, 12, 22]. Источниками бактериемии при сепсисе являются чаще инфекции дыхательной и мочевыделительной системы на фоне инвазивных манипуляций.

Бактериальная транслокация и эндотоксемия. При определенных условиях источником эндотоксемии может быть эндотоксин (ЛПС) стенки грамотрицательных бактерий при синдроме избыточного бактериального роста и избыточном накоплении эндотоксина в проксимальных отделах тонкого и толстого кишечника [16]. В возникновении эндотоксемии имеют

значение следующие механизмы: 1) нарушение кишечного барьера, повышение проницаемости стенки кишки для эндотоксина и бактерий; 2) бактериальная транслокация как следствие развития избыточного бактериального роста; 3) снижение функции клеток Купфера в печени по обезвреживанию эндотоксина грамотрицательных бактерий) на фоне наличия ПН. Эндотоксемия определяется как состояние, при котором концентрация эндотоксина в крови превышает 2,5 EU /ml.

В норме эндотоксин попадает в кровь в крайне незначительном количестве. Синдром избыточного бактериального роста – первичное звено в развитии эндотоксемии, наблюдается более чем у половины пациентов с ЦП класса В и у $\frac{3}{4}$ класса С. Наличие асцита и подъем общего билирубина в крови выше 2 мг/дл считаются независимыми факторами риска развития синдрома избыточного бактериального роста. Возникновение портальной гипертензии у пациентов с ЦП сопровождается развитием синдрома избыточного бактериального роста вследствие застоя венозной крови в стенке кишечника, нарушения перистальтики, снижения скорости кишечного транзита. Иммунная недостаточность при нарушении целостности защитного барьера слизистой оболочки кишечника приводит к повышению его проницаемости для эндотоксина и бактерий [24].

Микроорганизмы через стенку кишки попадают в лимфатические узлы, а затем в кровоток. Основная роль в уничтожении микроорганизмов при бактериемии принадлежит клеткам Купфера. У пациентов с ЦП вследствие изменений в паренхиме снижается фагоцитарная активность клеток Купфера в печени, что приводит к повышению уровня эндотоксина и количества бактерий в крови.

Методы диагностики бактериальной транслокации:

- 1) определение бактериальной ДНК в асцитической жидкости;
- 2) эндотоксина в крови и асцитической жидкости;
- 3) уровня ЛПС-связывающего белка в крови;

Подтверждение бактериальной транслокации и эндотоксемии позволяет у пациентов с ПН уточнить причину лихорадки при проведении дифференциальной диагностики. Определенный набор исследований позволяет не назначать необоснованные курсы антибиотикотерапии препаратами широкого спектра действия при наличии эндотоксемии и лихорадки в тех случаях, когда необходима коррекция синдрома избыточного кишечного роста.

Под действием эндотоксина усиливаются процессы катаболизма и нарушения метаболизма, развивается обструктивный холестатический синдром. Повышение уровня эстрогенов в крови у пациентов с ЦП повышает экспрессию рецепторов к холестерину на гепатоцитах, увеличивается концентрация свободного холестерина в составе эстрагируемой желчи. Эстрогены могут повышать проницаемость кишечного барьера для эндотоксина, который индуцирует цитокинопосредованное повреждение печени [10, 23]. Деструкция гепатоцитов на фоне повышения синтеза TNF- α сопровождается развитием холестаза [14, 18].

2. Причины неинфекционной лихорадки у пациентов с печеночной недостаточностью

Причинами неинфекционной лихорадки у пациентов с ПН могут быть опухоли, реакции на лекарственные препараты, системные заболевания соединительной ткани, гранулематозные поражения печени, повышение активности некрозовоспалительного процесса в печени как проявления ответа острой фазы.

Лихорадка при *злокачественных опухолях* может быть связана с распадом опухоли, синтезом цитокинов, гормонов, медиаторов, присоединением вторичной микрофлоры. Паранеопластическая лихорадка может возникать как при метастазах в печень, так и при печеночноклеточном раке [7]. Наиболее частой первичной локализацией опухолей, метастазирующих в печень

являются: ободочная и прямая кишка, молочная железа, желудок, поджелудочная железа.

Острый алкогольный гепатит может сопровождаться лихорадкой как проявлением ответа острой фазы при некротовоспалительном процессе у пациентов с ПН. Важная роль в возникновении лихорадки принадлежит купферовским клеткам печени, синтезирующим TNF- α после взаимодействия комплекса ЛПС- белок с рецепторами на этих клетках.

Таким образом, наиболее частыми причинами лихорадки у пациентов с ПН являются инфекционные осложнения при ЦП. Наряду с клиническими и биохимическими анализами проводятся УЗИ органов брюшной полости, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, бактериологическое – крови и мочи до назначения антибиотиков, при наличии асцита – асцитической жидкости. Определяется уровень прокальцитонина, проводятся ЭхоКГ, КТ органов брюшной полости, УЗИ органов малого таза. Если очаговые инфекции, опухоли, гранулематозные поражения печени, системные заболевания соединительной ткани исключены, проводятся исследования для диагностики синдромов избыточного бактериального роста, микробной транслокации и эндотоксемии. Для этого используются: 1) дыхательный тест (например, глюкозородный); 2) определение эндотоксина в крови и асцитической жидкости; 3) бактериальной ДНК в асцитической жидкости.

У пациентов с ПН в крови повышаются уровни как эндотоксина, так и sCD14, – маркера активации купферовских клеток эндотоксином. Наиболее высокие концентрации sCD14 наблюдаются при генерализованных формах инфекций, вызванных грамотрицательной флорой. Прогрессирование дисбиоза при синдроме избыточного бактериального роста, снижение колонизационной резистентности кишечной микрофлоры приводят к усилению микробной транслокации и эндотоксемии с повышением уровней ЛПС и sCD14. У пациентов с лихорадкой и ПН более высокий уровень

повышения провоспалительных цитокинов и СРБ в крови по сравнению с повышением уровня эндотоксина может быть обусловлен наличием в крови антител к эндотоксину.

В лечении пациентов с лихорадкой и ПН при исключении инфекционных и неинфекционных причин и наличии синдрома избыточного микробного роста целесообразна коррекция дисбиотических нарушений. В результате снижается активность грамотрицательной флоры, уменьшаются микробная транслокация и эндотоксемия, активация купферовских клеток, что приводит к снижению синтеза провоспалительных цитокинов, что в определенной степени способствует улучшению состояния пациентов

Литература

1. Борисенко В. Б. Біліарний сепсис: принципи диференційної діагностики з механічною жовтяницею та гострим холангітом / В. Б. Борисенко // Арх. клініч. медицини. – 2014. – №2 (ч.2). – С.17-19.
2. Борисенко В. Б. Комплексна діагностика та лікування хворих на обтураційну жовтяницю, ускладнену гострим холангітом та біліарним сепсисом / В. Б. Борисенко // Галиц. лікар. вісник. – 2012. – Т. 19, № 3 (ч. 2). – С. 14-15.
3. Бурміч К. С. Діагностика первинного склерозуючого холангіту / К. С. Бурміч, І. Л. Насташенко, Д. М. Черников // Укр. наук. мед. молод. журн. – 2013. – Спецвипуск 2. – С. 7-8.
4. Годлевський А. І. Зміни оптичних параметрів стану колагенових волокон загальної жовчної протоки при розвитку гострого холангіту як ускладнення холедохолітіазу / А. І. Годлевський, С. І. Саволук, В. О. Лосєв // Вісн. морфол. – 2015. – Т. 21, № 1. – С. 216-219.
5. Даценко Б. М. Механічна жовтяниця: патогенетична основа розвитку гострого холангіту і біліарного сепсису / Б. М. Даценко, В. Б. Борисенко // Шпит. хірургія. – 2013. – № 2. – С. 27-29.
6. Коломійцев В. І. Показники печінкового кровоплину в оцінці функціонального стану печінки при гнійному холангіті на тлі жовчнокам'яної хвороби / В. І. Коломійцев, Ю.П. Довгань // Наук. вісн. Ужгородського ун-ту. – сер. Мед. – 2014. – №1 (49). – С. 94-100.
7. Лопаткина Т. Факторы риска развития гепатоцеллюлярного рака при циррозе печени аутоиммунной природы / Т. Лопаткина, Н. Найкина, Е. Танащук // Врач. – 2013. – №11. – С. 2-4.
8. Малоінвазивне лікування хворих на гострий холецистит, ускладнений перитонітом і холангітом / М. П. Павловський, В. Г. Коломійцев, Я. І. Гавриш, Т. І. Шахова // Укр. журн. хір. – 2011. – № 4. – С. 33-37.

9. Машко О. П. Особливості змін показників цитокінової та нейрогуморальної регуляції у хворих на хронічний гепатит С зі змішаною кріоглобулінемією / О. П. Машко, О. В. Рябоконь // Буков. мед. вісн. – 2012. – Т. 16, №4. – С. 105-109.
10. Нурбоев Ф. Э. Эндогенная интоксикация как фактор развития внутрипеченочного холестаза при хроническом гепатите В / Ф. Э. Нурбоев, С. Ф. Сулейманов, С. Ш. Садыкова // Актуал. пробл. сучасн. мед. – 2012. – Т.12, № 1-2. – С.133-135.
11. Переста Ю. Ю. Мініінвазивні втручання з приводу жовчнокам'яної хвороби, ускладненої гострим холангітом та механічною жовтяницею / Ю. Ю. Переста, В. В. Вайда, С. М. Джупіна // Клін. хір. – 2014. – № 2. – С. 35-37.
12. Саволук С. І. Індивідуалізація вибору оптимальної хірургічної тактики при холедохолітіазі, що ускладнений гострим холангітом, на основі оцінки ризику неспроможності білідигестивних анастомозів / С. І. Саволук, В. О. Лосєв // Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту ім. М. І. Пирогова. – 2016. – Т. 20, №1, ч.1. – С. 37-40.
13. Саволук С. І. Оцінка структурно-функціональних змін колагену стінки загальної жовчної протоки в умовах гострого холонгіту у хворих з холедохолітіазом / С. І. Саволук, В. О. Лосєв // Вісн. морф. – 2016. – Т. 22, № 1. – С. 145-148.
14. Свінціцький А. С. Первинний склерозивний холангіт: сучасні погляди на діагностику та лікування / А. С. Свінціцький // Мистецтво лікування. – 2012 – № 9-10. – С. 31-35.

15. Сучасні напрямки лікування гострого калькульозного холангіту / В. В. Хацко, О.Д. Шаталов, Ф. А. Греджев [та ін.] // Шпит. хір. – 2013. – № 3. – С. 123-124.
16. Характеристика синдрома избыточного бактериального роста у больных с хроническим гепатитом С / К. В. Жданов, С. М. Захарченко, Д. А. Гусев [и др.] // Инф. контроль. – 2012. – №2. – С. 29.
17. Холангіт як хірургічна проблема, оновлений погляд згідно з Токійськими клінічними рекомендаціями 2014 року / М. Ю. Нечитайло [та ін.] // Шпит. хір. – 2015. – № 1. – С. 5-9.
18. Холестаз при острых и хронических вирусных гепатитах / В. Ф. Учайкин [и др.] // Детск. инф. – 2014. – Т. 13, № 3. – С. 51-53.
19. Цитокиновый профиль больных с хроническими гепатитами В и С / И. П. Балмасова [и др.] // Аллерг. и инфект. – 2013. – Т. 14, № 3. – С. 228.
20. Чернявский В. В. Воспаление при хронических заболеваниях печени и возможные подходы к лечению / В. В. Чернявский, А. К. Сизенко, Л. С. Гвоздецкая // Гастроэнтерол. – 2014. – № 1. – С. 111-116.
21. Чуклін С. М. Гострій холецистит і холангіт: сучасні принципи діагностики і антимікробної терапії / С. М. Чуклін // Гепатол. – 2012. – № 4. – С. 15-27.
22. Шкурупій О. О. Мікробний пейзаж жовчі у хворих при гострому гнійному холангіті / О. О. Шкурупій // Клін. хір. – 2015. – № 12. – С. 20-21.
23. Шербинина М. Б. Заболевание печени: акцент на внутриспеченочный холестаз / М. Б. Шербинина. – К.: Медкнига, 2014. – 168 с.
24. Эндогенная интоксикация при хроническом гепатите и пути ее коррекции / А. Л. Аляви, М. М. Каримов, Г. Н. Сабирова, Н. М. Дусанова // Вест. панкреат. – 2011. – № 1. – С. 60-62.

INFECTIOUS AND NONINFECTIOUS CAUSIS OF FEVER IN PATIENTS WITH LIVER FUNCTION DISORDERS

I V. Yevstigneev

Summary

The aim of article. The literature data on pathogenetic mechanisms of fever in infectious and non-infectious diseases are analyzed. The methods of diagnosis of bacterial translocation syndrome, as well as the causes of fever in differential diagnosis of patients with hepatic insufficiency.

Original positions. Infectious complications of patients with liver cirrhosis and hepatic insufficiency are the main causes of fever. Syndromes of excessive bacterial growth, bacterial translocation and endotoxemia induce increased hepatic macrophage activity and fever development. In the presence of endotoxemia as a cause of fever, the unreasonable prescription of broad-spectrum antibiotics is erroneous. In these cases, correction of the syndrome of excessive intestinal growth is necessary.

Conclusion. A differentiated approach to the treatment of patients with fever on the background of liver failure implies the exclusion of the causes of infectious and non-infectious etiology.

Key words. fever, hepatic insufficiency, liver cirrhosis, infectious complications, excess bacterial growth syndrome, bacterial translocation, endotoxemia.

ИНФЕКЦИОННЫЕ И НЕИНФЕКЦИОННЫЕ ПРИЧИНЫ ЛИХОРАДКИ У ПАЦИЕНТОВ С ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

И. В. Евстигнеев

Резюме

Цель статьи. Проанализированы данные литературы о патогенетических механизмах возникновения лихорадки при инфекционных и неинфекционных заболеваниях. Приведены методы диагностики синдрома бактериальной транслокации, а также необходимые для дифференциальной диагностики причин лихорадки у пациентов с печеночной недостаточностью.

Основные положения. Инфекционные осложнения у пациентов с циррозом печени с печеночной недостаточностью являются основными причинами лихорадки. Синдромы избыточного бактериального роста, бактериальной транслокации и эндотоксемии индуцируют повышение активности макрофагов печени и развитие лихорадки. При наличии эндотоксемии как причины лихорадки необоснованное назначение антибиотиков широкого спектра действия является ошибочным. В этих случаях необходима коррекция синдрома избыточного кишечного роста.

Заключение. Дифференцированный подход к лечению пациентов с лихорадкой на фоне печеночной недостаточности предполагает исключение причин инфекционной и неинфекционной этиологии.

Ключевые слова: лихорадка, печеночная недостаточность, цирроз печени, инфекционные осложнения, синдром избыточного бактериального роста, бактериальная транслокация, эндотоксемия.

