

И.В. Евстигнеев, канд. мед. наук
кафедра внутренней медицины № 3
ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»



Канд. мед. наук
И.В. Евстигнеев

Инфекционные и неинфекционные причины лихорадки у пациентов с печеночной недостаточностью

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. Чаще 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- α (TNF- α), интерлейкин-1 (IL-1). Эндотелиальные клетки под действием TNF- α образуют IL-6 и -8, экспрессируют адгезивные молекулы [9, 19, 20]. Лихорадка у пациентов с ПН может быть вызвана бактериальной, вирусной и грибковой инфекцией.

Инфекционные осложнения с лихорадкой у пациентов с ПН

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 глюкокортикостероидов (ГКС) 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 *Escherichia 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 Чайлду – Пью 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.

Сенсус. 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, IL-6, -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:

- нарушение кишечного барьера, повышение проницаемости стенки кишки для эндотоксина и бактерий;

- бактериальная транслокация как следствие развития избыточного бактериального роста;
- 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 ед./мл.

В нормальном 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 уровня 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 кровотоки. 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:

- определение бактериальной ДНК в асцитической жидкости;
- эндотоксина в крови и асцитической жидкости;
- 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 obstructивный 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].

Причины неинфекционной лихорадки у пациентов с ПН

Причинами неинфекционной лихорадки у пациентов с ПН могут быть опухоли, реакции на лекарственные препараты, системные заболевания соединительной

ткани, гранулематозные поражения печени, повышение активности некротизационного 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 некротизационном 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.

Выводы

Таким образом, наиболее частыми причинами лихорадки у пациентов с ПН являются инфекционные осложнения при ЦП. Наряду с клиническими и биохимическими анализами проводятся ультразвуковое исследование (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 эхокардиография (ЭхоКГ), компьютерная томография (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:

- дыхательный тест (например, глюкозородородный);
- определение эндотоксина в крови и асцитической жидкости;
- определение 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 анти-тел 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.

Список литературы

1. Борисенко В.Б. Біліарний сепсис: принципи диференційної діагностики з механічною жовтяницею та гострим холангітом. 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. Галиц. лікар. вісник. 2012. Т. 19, № 3 (ч. 2). С. 14–15.
3. Бурмін К.С., Насташенко І.Л., Черников Д.М. Діагностика первинного склерозуючого холангіту. Укр. наук. мед. молод. журн. 2013. Спецвипуск 2. С. 7–8.
4. Годлевський А.І., Саволюк С.І., Лосев В.О. Зміни оптичних параметрів стану колагенових волокон загальної жовчної протоки при розвитку гострого холангіту як ускладнення холодохолітазу. Вісн. морфол. 2015. Т. 21, № 1. С. 216–219.
5. Дашенко Б.М., Борисенко В.Б. Механічна жовтяниця: патогенетична основа розвитку гострого холангіту і біліарного сепсису. Шпит. хірургія. 2013. № 2. С. 27–29.
6. Коломійцев В.І., Довгань Ю.П. Показники печінкового кровоплину в оцінці функціонального стану печінки при гнійному холангіті на тлі жовчнокам'яної хвороби. Наук. вісн. Ужгородського ун-ту. Сер. Мед. 2014. № 1 (49). С. 94–100.
7. Лопаткина Т., Найкина Н., Танащук Е. Факторы риска развития гепатоцеллюлярного рака при циррозе печени аутоиммунной природы. Врач. 2013. № 11. С. 2–4.
8. Павловський М.П., Коломійцев В.Г., Гавриш Я.І., Шахова Т.І. Малоінвазивне лікування хворих на гострий холецистит, ускладнений перитонітом і холангітом. Укр. журн. хірургії. 2011. № 4. С. 33–37.
9. Машко О.П., Рябоконь О.В. Особливості змін показників цитокінової та нейрогуморальної регуляції у хворих на хронічний гепатит С зі змішаною криоглобулінемією. Буков. мед. вісн. 2012. Т. 16, № 4. С. 105–109.
10. Нурбоев Ф.Э., Сулейманов С.Ф., Садыкова С.Ш. Эндогенная интоксикация как фактор развития внутрипеченочного холестаза при хроническом гепатите В. Актуал. пробл. сучасн. мед. 2012. Т. 12, № 1–2. С. 133–135.
11. Перестя Ю.Ю., Вайда В.В., Джуліна С.М. Мінінвазивні втручання з приводу жовчнокам'яної хвороби, ускладненої гострим холангітом та механічною жовтяницею. Клініч. хірургія. 2014. № 2. С. 35–37.
12. Саволюк С.І., Лосев В.О. Індивідуалізація вибору оптимальної хірургічної тактики при холодохолітазі, що ускладнений гострим холангітом, на основі оцінки ризику неспроможності білодігестивних анастомозів. Вісн. Вінниц. нац. мед. ун-ту ім. М.І. Пирогова. 2016. Т. 20, № 1, ч. 1. С. 37–40.
13. Саволюк С.І., Лосев В.О. Оцінка структурно-функціональних змін колагену стінки загальної жовчної протоки в умовах гострого холангіту у хворих з холодохолітазом. Вісн. морф. 2016. Т. 22, № 1. С. 145–148.
14. Свінцицький А.С. Первинний склерозивний холангіт: сучасні погляди на діагностику та лікування. Містечтво лікування. 2012. № 9–10. С. 31–35.
15. Хацко В.В., Шаталов О.Д., Греджев Ф.А. та ін. Сучасні напрямки лікування гострого калькулезного холангіту. Шпит. хірургія. 2013. № 3. С. 123–124.
16. Жданов К.В., Захарченко С.М., Гусев Д.А. та др. Характеристика синдрому избыточного бактериального роста у больных с хроническим гепатитом С. Инф. контроль. 2012. № 2. С. 29.
17. Нечитайло М.Ю. та ін. Холангіт як хірургічна проблема, оновлений погляд згідно з Токійськими клінічними рекомендаціями 2014 року. Шпит. хірургія. 2015. № 1. С. 5–9.
18. Учайкин В.Ф. и др. Холестаз при острых и хронических вирусных гепатитах. Детск. инф. 2014. Т. 13, № 3. С. 51–53.
19. Балмасова И.П. и др. Цитокиновый профиль больных с хроническими гепатитами В и С. Аллерг. и инфек. 2013. Т. 14, № 3. С. 228.
20. Чернявський В.В., Сизенко А.К., Гвоздецька Л.С. Воспаление при хронических заболеваниях печени и возможные подходы к лечению. Гастроэнтерол. 2014. № 1. С. 111–116.
21. Чуклін С.М. Острый холецистит і холангіт: сучасні принципи діагностики і антимікробної терапії. Гепатол. 2012. № 4. С. 15–27.
22. Шкурлій О.О. Микробний пейзаж жовчі у хворих при гострому гнійному холангіті. Клініч. хірургія. 2015. № 12. С. 20–21.
23. Шербинина М.Б. Заболевания печени: акцент на внутрипеченочный холестаз. К.: Медкнига, 2014. 168 с.
24. Аляви А.Л., Каримов М.М., Сабирова Г.Н., Дусанова Н.М. Эндогенная интоксикация при хроническом гепатите и пути ее коррекции. Вест. панкреат. 2011. № 1. С. 60–62.

ІНФЕКЦІЙНІ ТА НЕІНФЕКЦІЙНІ ПРИЧИНИ ЛИХОМАНКИ У ПАЦІЄНТІВ З ПЕЧІНКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

І.В. Євстигнєєв

ДУ «Дніпропетровська медична академія МЗ України»

Резюме

Мета. Проаналізовано дані літератури щодо патогенетичних механізмів виникнення лихоманки при інфекційних і неінфекційних захворюваннях. Наведено методи діагностики синдрому бактеріальної транслокації, а також необхідні для диференційної діагностики причин лихоманки у пацієнтів з печінковою недостатністю.

Основні положення. Інфекційні ускладнення у пацієнтів з цирозом печінки з печінковою недостатністю є основними причинами лихоманки. Синдроми надлишкового бактеріального росту, бактеріальної транслокації і ендотоксемії індукують підвищення активності макрофагів печінки і розвиток лихоманки. За наявності ендотоксемії як причини лихоманки необґрунтоване призначення антибіотиків широкого спектру дії є невиправданим. У цих випадках необхідна корекція синдрому надлишкового кишкового росту.

Висновок. Диференційований підхід до лікування пацієнтів з лихоманкою на тлі печінкової недостатності передбачає виключення причин інфекційної та неінфекційної етіології.

Ключові слова: лихоманка, печінкова недостатність, цироз печінки, інфекційні ускладнення, синдром надлишкового бактеріального росту, бактеріальна транслокація, ендотоксемія.

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

I.V. Yevstigneev

SE «Dnipropetrovsk Medical Academy of NAMS of Ukraine»

Abstract

The objective. 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.

Main 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.