



Сепсис-индуцированная дисфункция печени: современная диагностика и стратегии лечения

В.В. Скворцов, д.м.н., А.Н. Горбач

Адрес для переписки: Всеволод Владимирович Скворцов, vskvortsov1@ya.ru

Для цитирования: Скворцов В.В., Горбач А.Н. Сепсис-индуцированная дисфункция печени: современная диагностика и стратегии лечения // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 15. С. 80–84.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-15-80-84

В статье представлен современный взгляд на патогенез и основные причины дисфункции печени при сепсисе. Освещены вопросы диагностики и современные подходы к лечению.

Ключевые слова: сепсис, дисфункция печени, гипоксический гепатит, печеночная недостаточность, полиорганная недостаточность, экстракорпоральный альбуминовый диализ

Сепсис – патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекционный агент различной природы (бактериальный, вирусный, грибковый). Сепсис, тяжелый сепсис и септический шок являются одними из ведущих причин госпитализации и смерти. Ежегодно во всем мире регистрируют около 20 млн случаев сепсиса, показатели смертности при которых варьируются от 30 до 50% [1, 2]. Изучение патогенеза сепсиса и разработка новых направлений терапии не привели к значительному снижению летальности. В настоящее время она остается высокой. Основная причина смерти при сепсисе связана с развитием синдрома

полиорганной дисфункции, в частности с прогрессирующей печеночной недостаточностью [1, 3, 4]. Тяжелый сепсис и септический шок, будучи наиболее тяжелыми формами воспалительной реакции организма, сопровождаются нарушением функций органов и систем, удаленных от основного очага инфекции. При полиорганной недостаточности с примерно одинаковой частотой нарушаются функции сердечно-сосудистой (60,2%) и центральной нервной системы (60,2%), почек (60,2%), печени (56,1%) [4]. Среди органов, поражаемых при септических состояниях, печень занимает особое место. Участвуя в ответе на системную воспалительную реакцию, она регулирует широкий спектр метаболиче-

ских и защитных реакций. Установлено, что прогрессирование печеночной недостаточности коррелирует с повышенным риском летального исхода. Поэтому актуальными задачами медицины являются своевременная диагностика осложнений септического процесса и их коррекция [3–5].

Эпидемиология

По данным многочисленных исследований, частота сепсиса в индустриально развитых странах достигает 50–100 случаев на 100 тыс. населения [1–3, 5–7]. Доказано, что исходными фоновыми факторами, влияющими на течение инфекционного процесса и развитие осложнений, связанных с нарушением функции печени, служат:

- ✓ возраст (в группе риска новорожденные и пожилые пациенты; с каждым годом жизни вероятность смерти при заболелании сепсисом повышается на 0,67%);
- ✓ сопутствующая патология (злокачественные новообразования, цирроз печени и др.);



- ✓ иммуносупрессия (длительный прием глюкокортикостероидов (ГКС), лучевая или химиотерапия).

Кроме того, на риск развития сепсиса и его тяжесть влияют генетические факторы (дефицит комплемента, неполноценная функция нейтрофилов, дефекты паттерн-распознающих молекул, таких как CD14, TLR, измененная способность к экспрессии цитокинов) [2].

Результаты американского исследования продемонстрировали значимость расовых различий при определении прогноза летальности при сепсисе. Относительный риск смерти по сравнению с белым населением у негроидной расы, американских индейцев и коренных алеутов выше (2,24 и 1,24 соответственно), а у азиатов ниже (0,78). Относительный риск смерти среди мужского населения по сравнению с женским идентичен для всех рас – 1,27 [1, 2].

Этиопатогенез

Сегодня в большинстве многопрофильных медицинских учреждений наблюдается незначительное превалирование граммотрицательного сепсиса. В одномоментном эпидемиологическом исследовании EPIC II (2007 г.) по оценке распространенности инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии с участием свыше 14 000 пациентов из 76 стран была определена этиологическая структура септических состояний. Грамположительные микроорганизмы стали причиной инфекции в отделении интенсивной терапии в 47% случаев, граммотрицательные – в 62% случаев. Установлена взаимосвязь между локализацией очага инфекции и характером микрофлоры, запускаящей инфекционно-воспалительный процесс [2].

Клинически определяют две причины печеночной дисфункции при сепсисе [3, 7, 8]:

- ✓ гипоксический гепатит;
- ✓ сепсис-ассоциированный холестаз.

Патогенез сепсис-ассоциированного холестаза можно объяснить аналитическими методами, известными как ОМИКС-технологии. Ученым удалось оценить геном (ДНК), сигнальные РНК, аминокислоты (протеом) в клетках ткани печени и организме в целом при развитии сепсиса. Показано, что транскрипционный ядерный фактор NF-κB играет ключевую роль в регуляции активности генов, участвующих в воспалительных, иммунных и метаболических реакциях в печени. Воспалительные сигналы снижают экспрессию гепатоцеллюлярных транспортеров в гепатоцитах. В результате возникает глубокое повреждение механизмов клеточной детоксикации, транспорта желчных кислот и билирубина, что и служит причиной холестаза [4].

Септический процесс вызывает значительные изменения макро- и микроциркуляции в печени. При сепсисе может не нарушаться оксигенация печени, но подавляется утилизация кислорода в митохондриях гепатоцитов, нарушается энергетический метаболизм в результате ингибирования NO митохондриальной функции клеток. Это состояние определяется как цитопатическая гипоксия [3, 4, 7].

Известно несколько защитных механизмов, обеспечивающих постоянство печеночного кровотока.

Первый – «печеночный артериальный буферный ответ» – центральный механизм, увеличивающий артериальный печеночный кровоток. Это свойство, называемое артериализацией печеночного кровотока, реализуется с участием аденозина. При любых условиях, приводящих к уменьшению сердечного выброса (а следовательно, кровотока портальной системы), метаболиты и тканевые гормоны (двуокись углерода, аденозин, гистамин, брадикинин, простагландины) вызывают сужение портальных венул, уменьшая портальный кровоток, но расширяют печеночные артериолы,

усиливая приток артериальной крови к печени [3, 4, 7, 9].

Второй защитный механизм обеспечивается благодаря фенестрации эндотелиальных клеток, выстилающих синусоиды, через которые происходит интенсивная диффузия кислорода к клеткам печени [3, 7].

Активация и дисфункция эндотелиально-клеточного барьера обуславливают значительное поступление лейкоцитов и тромбоцитов в микрососудистое русло печени, последующее формирование микротромбов и ишемическое повреждение печени. Инфильтрированные в печень активированные нейтрофилы, продуцируя большое количество активных форм кислорода и протеиназ, приводят к ее повреждению. Дефенестрация эндотелиальных клеток синусоидов бактериальными токсинами нарушает не только второй защитный механизм – диффузию кислорода к клеткам печени, но и обмен липопротеинов и макромолекул между кровью и гепатоцитами, что также является дополнительным механизмом гиперлипидемии при сепсисе [3, 4]. При критических ситуациях, таких как септический шок, сосудистые механизмы защиты от снижения портального кровотока изменяются, печеночный артериальный буферный ответ повреждается. Как следствие, развивается гипоксический гепатит [4, 8].

При сепсисе резкий рост числа бактерий в кишечнике, транслокация бактерий и токсинов через кишечную стенку в портальный кровоток вызывают активацию купферовских клеток с выбросом пула цитокинов, воздействующих на РНК, группы провоспалительных цитокинов. Купферовские клетки, увеличиваясь в размерах, вызывают частичную обструкцию синусоидов. Увеличение циркулирующих уровней эндотелина, эндотелий-зависимого фактора вазоконстрикции приводит к сокращению постсинусоидальных сфинктеров. В результате



повышается синусоидальное сопротивление и возрастает давление в портальной системе. Происходит перераспределение регионального объема кровотока с доминированием венозной его части. Основным проявлением этого становятся увеличение объема крови во внутренних органах, отек и возрастающие потери в третьем пространстве, что в немалой степени способствует возникновению септической гиповолемии. Несмотря на максимальное компенсаторное расширение печеночной артерии вследствие эндотоксемии, потеря механизмов активного контроля ведет к неполной компенсации уменьшенного портального и системного кровотока [3–5, 7, 10]. Следовательно, при сепсисе, несмотря на компенсаторные механизмы сосудистой печеночной системы, возникает относительная ишемия печени в условиях повышенного печеночного метаболизма. При этом насыщение крови кислородом снижено. Парциальное давление кислорода в центральной зоне ниже, чем на периферии печеночной доли. Это способствует

чувствительности центральных гепатоцитов к гипоксии, часто приводящей к некрозу [3, 5, 7]. Результаты исследований подтверждают, что в процессе развития сепсиса среди различных функций печени прежде всего нарушается выделительная – устранение эндо- и ксенобиотиков в результате холестаза [10].

Клинические симптомы и диагностика

Нарушения функции печени при сепсисе могут варьироваться от субклинической формы до явной недостаточности [3, 4, 7]. При поступлении в стационар больной может находиться в критическом состоянии, но это необязательное условие, которое отмечается в 50%. Как правило, клинические симптомы повреждения печени становятся очевидными в первый день госпитализации и проявляются тянущей болью в правом подреберье. При осмотре определяется увеличенная болезненная печень. Однако эти симптомы отходят на задний план на фоне клинических признаков тяжелого основного заболевания [5, 6, 11].

В условиях септического шока печеночную дисфункцию принято считать двухфазным процессом с начальным развитием гипоксического гепатита и последующим развитием (спустя несколько дней) желтухи. Обычно признаки желтухи определяются через 2–7 дней от начала развития бактериемии. Тем не менее бактериемия не является предиктором возникновения печеночной недостаточности или холестаза. Примерно 1/3 пациентов с сепсисом имеет признаки холестагической желтухи за 1–9 дней до первых положительных результатов бактериального посева крови [2, 5, 7, 11].

Общепринятыми критериями гипоксического гепатита считаются [3, 7, 9, 12, 13]:

- наличие основного заболевания с типичной клинической картиной шока;
- резкое возрастание уровня трансаминаз (обычно уровень аланинаминотрансферазы превышает уровень аспартатаминотрансферазы более чем в 20 раз относительно нормы; впоследствии (в течение 10–14 дней) отмечается быстрая нормализация значений трансаминаз);

Классификация инфекционного процесса и критерии диагностики сепсиса

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
Синдром системной воспалительной реакции – системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция и др.)	Характеризуется сочетанием двух или более из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none"> ■ температура тела > 38 °С или < 36 °С; ■ частота сердечных сокращений > 90/мин; ■ частота дыхательных движений > 20/мин или признаки гипервентиляции (PaCO₂ < 32 мм рт. ст.); ■ уровень лейкоцитов крови > 12 × 10⁹/л либо < 4 × 10⁹/л или незрелых форм > 10%
Локальная инфекция	Пациенты с инфекционным очагом с синдромом или без синдрома системной воспалительной реакции и без проявлений органно-системной дисфункции или микробной диссеминации из первичного очага
Сепсис – синдром системной воспалительной реакции инфекционной природы в сочетании с остро возникшими признаками повреждения собственных тканей и органов	Наличие очага инфекции, синдрома системной воспалительной реакции в сочетании с признаками органно-системной дисфункции ≥ 2 балла по шкале SOFA или без таковых при наличии отдаленных пиемических очагов
Септический шок	Сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии, гиперлактатемией (лактат плазмы крови > 2 ммоль/л) и артериальной гипотонией, не устраняемой с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов для поддержания среднего артериального давления > 65 мм рт. ст.
<i>Дополнительные дефиниции</i>	
Синдром полиорганной недостаточности/дисфункции	Дисфункция по двум и более системам органов
Рефрактерный септический шок	Сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки



- раннее и острое снижение уровня протромбина;
- исключение других этиологических факторов, способствующих развитию острого гепатита.

К факторам риска, связанным с высокой смертностью больных гипоксическим гепатитом и развившейся печеночной недостаточностью, относятся [8, 12, 13]:

- уровень трансаминаз в сыворотке крови, лактатдегидрогеназы (ЛДГ4 и ЛДГ5), лактата, более чем в два раза превышающий верхнюю границу нормы;
- острое развитие гипербилирубинемии > 34,2 мкмоль/л;
- протромбиновое время или международное нормализованное отношение, более чем в 1,5 раза превышающее контрольные значения;
- состояние септического шока, более 10 баллов по шкале SOFA.

В настоящее время предполагается, что возможно раннее прогнозирование тяжести течения септического процесса при установлении содержания в плазме желчных кислот в ранние часы развития сепсиса. Проанализированные учеными результаты лабораторных исследований были связаны с тяжестью изменений в печени и коррелировали с прогнозом. Полученная информация может иметь значение при выборе лечебной тактики пациентов, находящихся в критическом состоянии [3, 6]. Данные анализы необходимо проводить после установления диагноза сепсиса (таблица). Для диагностики сепсиса целесообразно выполнять количественный прокальцитонинный тест. При концентрации прокальцитонина 2 нг/мл и более тест считается положительным. Прокальцитонинный тест – один из наиболее специфичных и чувствительных маркеров бактериальной инфекции. При неочевидной бактериальной природе синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) прокальцитонинный тест позволяет в ранние сроки определить бактериальную при-

роду септического процесса. Для верификации грибковой или вирусной природы инфекционного процесса прокальцитонинный тест может использоваться для дифференцирования природы ССВР и природы инфекции. В качестве диагностического лабораторного теста при грибковой инфекции рекомендовано определение маннанового антигена и антиманнановых антител в качестве дополнительных диагностических тестов [1–3, 5–7].

Лечение

В настоящее время терапевтические возможности коррекции сепсис-индуцированной дисфункции печени базируются только на общих принципиальных положениях интенсивной терапии. Рекомендации по диагностике и терапии больных сепсисом основаны на достижениях и мировом опыте и сформулированы с позиций доказательной медицины. Основная цель терапии – раннее восстановление гемодинамики. Это позволяет восстановить перфузию печени, что крайне важно в предотвращении ее дисфункции [1, 2, 5, 6]. Исходя из современных представлений, лечение тяжелого сепсиса и септического шока должно начинаться в минимально короткий срок от развития клинической картины и установления диагноза.

Основные направления лечения тяжелого сепсиса и септического шока [1, 2] предполагают:

- санацию (контроль) очага инфекции;
- назначение антибактериальной (противовирусной, антифунгальной) терапии;
- стабилизацию гемодинамики (инфузионная терапия, вазопрессоры, инотропы);
- респираторную поддержку (при необходимости);
- использование дополнительных методов терапии, направленных на нормализацию функционирования органов и систем.

Дискутабельным остается вопрос эффективности исполь-

зования ГКС при сепсис-индуцированной печеночной дисфункции. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ГКС могут влиять на иммуномодуляцию вызванного сепсисом холестаза через индукцию гепатобилиарных транспортеров и восстановление транспорта желчи [2].

Искусственные системы поддержки функции печени

В качестве дополнительных методов терапии рассматриваются искусственные системы поддержки печени [1, 14, 15]. В зависимости от используемых технологий их можно разделить:

- на биологические;
- небιологические (искусственные, или свободные от клеточных технологий);
- биоискусственные (гибридные устройства).

Механизм действия биологических систем искусственной поддержки функции печени основан на перфузии крови или плазмы через экстракорпоральный био-реактор, содержащий живые культуры клеток печени. Применение этих устройств направлено на поддержку дезинтоксикационной и метаболической функции печени при развитии печеночной недостаточности. Небиологические устройства, наоборот, только удаляют водорастворимые и связанные с белками крови токсины. Биоискусственные или гибридные системы сочетают обе технологии [2, 15].

Доказано, что применение искусственных систем поддержки функции печени позволяет снизить летальность при тяжелой печеночной недостаточности. Одной из таких систем является экстракорпоральный альбуминовый диализ (ECAD), который позволяет удалять низко- и среднемолекулярные альбумин-связанные вещества, такие как эндотоксин, цитокины и NO. В одном из проведенных исследований данный метод применяли в качестве дополнительной терапии пациентов с декомпенсированным циррозом печени и прогрессирующей терминальной ста-



дией печеночной недостаточности. Применение ЕСAD ассоциировалось с улучшением системной гемодинамики. Метаанализ четырех рандомизированных исследований выявил увеличение выживаемости пациентов с циррозом печени и тяжелой печеночной недостаточностью, прошедших ЕСAD, по сравнению с группой больных,

находившихся на стандартной терапии [15].

Дальнейшее применение данного метода важно для развития эффективного направления в терапии сепсис-индуцированных состояний.

Необходимо развитие такой отрасли, как трансляционная медицина. Она дает представление о молеку-

лярных механизмах повреждения печени при сепсисе. Лучшее понимание патофизиологической реакции печени на септический процесс, раннее выявление дисфункции печени и своевременное адекватное лечение тяжелого сепсиса и септического шока играют решающую роль в увеличении выживаемости [3, 7]. ●

Литература

1. Бубнова Н.А., Зуева Л.П., Колбин А.С. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга. СПб., 2016. С. 13–75.
2. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. 4-е изд., доп. и перераб. М.: МИА, 2017.
3. Свиридова С.П., Патютко Ю.И., Сотников А.В. Сепсис и дисфункция печени – современное состояние проблемы // Вестник интенсивной терапии. 2016. № 1. С. 3–12.
4. Трухин Г.Д. Морфофункциональные нарушения печени при сепсисе // Известия Российской военно-медицинской академии. 2019. Т. 2. № S1. С. 224–228.
5. Мишинёв О.Д., Туманова У.Н., Щеголев А.И. Патология печени при сепсисе // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 8–2. С. 267–271.
6. Мишинёв О.Д., Гринберг Л.М., Зайратьянц О.В. и др. Современная клинико-диагностическая концепция и патологоанатомическая диагностика сепсиса // Материалы V съезда Российского общества патологоанатомов. М.: Группа МДВ, 2017. С. 209–211.
7. Свиридова С.П., Патютко Ю.И., Сотников А.В. Дисфункция печени в патогенезе и прогнозе сепсиса: современное состояние проблемы // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2017. Т. 28. № 3–4. С. 10–19.
8. Сторожаков Г.И., Осканова Р.С., Ильченко Л.Ю. и др. Гипоксический гепатит // Архив внутренней медицины. 2014. № 6 (20). С. 42–47.
9. Eipel C., Abshagen K., Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited // World J. Gastroenterol. 2010. Vol. 16. № 48. P. 6046–6057.
10. Соколова О.В., Тюрин В.П., Гудымович В.Г. Причины нарушения функции печени в раннем послеоперационном периоде // Ученые записки Орловского государственного университета. 2013. № 6 (56). С. 251–256.
11. Nessler N., Launey Y., Aninat C. et al. Clinical review: the liver in sepsis // Crit. Care. 2012. Vol. 16. № 5. P. 235.
12. Fuhrmann V., Kneidinger N., Herkner H. et al. Hypoxic hepatitis: underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients // Intensive Care Med. 2009. Vol. 35. № 8. P. 1397–1405.
13. Horvatits T., Trauner M., Fuhrmann V. Hypoxic liver injury and cholestasis in critically ill patients // Curr. Opin. Crit. Care. 2013. Vol. 19. № 2. P. 128–132.
14. Александрова И.В. Экстракорпоральная гемокоррекция в лечении печеночной недостаточности // Трансплантология. 2009. № 2. С. 35–40.
15. Кутепов Д.Е., Пасечник И.Н., Миронов Н.П. и др. Клиническая эффективность альбуминового диализа в терапии больных с гепаторенальным синдромом // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2009. Т. 11. № 4. С. 51–56.

Sepsis-Induced Liver Dysfunction: Current Diagnosis and Treatment Strategies

V.V. Skvortsov, MD, PhD, A.N. Gorbach

Volgograd State Medical University

Contact person: Vsevolod V. Skvortsov, vskvortsov1@ya.ru

The article presents a modern view of the pathogenesis and main causes of liver dysfunction in sepsis. The questions of diagnostics and modern approaches to treatment.

Key words: sepsis, liver dysfunction, hypoxic hepatitis, liver failure, multiple organ failure, extracorporeal albumin dialysis