

УДК 616.36-06:[616-092:612.55]-02

Основные причины лихорадки у пациентов с нарушением функции печени

В.Т. Ивашкин, М.А. Морозова, М.В. Маевская

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Leading causes of fever in patients with liver function disorders

V.T. Ivashkin, M.A. Morozova, M.V. Mayevskaya

Цель обзора. Анализ данных литературы, касающихся возможных причин лихорадки у больных с нарушением функции печени. В статье освещены патофизиологические механизмы развития лихорадки. Представлен алгоритм обследования пациента с нарушением функции печени и лихорадкой.

Основные положения. Лихорадка у пациентов с печеночной недостаточностью может быть вызвана как инфекционными, так и неинфекционными причинами. Наиболее частыми причинами лихорадки при нарушении функции печени служат инфекционные осложнения, что объясняется иммунодефицитным состоянием данной категории больных. Немаловажную роль в развитии лихорадки у пациентов с циррозом печени играют развивающийся у них синдром избыточного бактериального роста, процессы бактериальной транслокации и, как следствие, эндотоксемия. В случае невыявления очага инфекции следует помнить о вероятности развития неинфекционной лихорадки в рамках ответа острой фазы, неопластического процесса или реакции на применяемые медикаментозные средства.

Заключение. При развитии лихорадки у пациентов с печеночной недостаточностью необходимо проведение дифференциальной диагностики причин повышения температуры, что позволит разработать более дифференцированные подходы к лечению.

Ключевые слова: лихорадка, цирроз печени, печеночная недостаточность, инфекционные осложнения, эндотоксемия.

The aim of review. Analysis of literature data on the possible causes of fever at patients with disorders of liver function. Article presents pathophysiological mechanisms of development of fever. The algorithm of assessment of patient with disorder of liver function and fever is submitted.

Original positions. Fever in patients with liver failure can be caused both by infectious and non-infectious causes. Infections are the most frequent causes of fever at disorder of the liver function, that accounts for immunodeficiency state at this category of patients. An important role in development of fever at patients with liver cirrhosis is bacterial overgrowth syndrome, bacterial translocation processes and, as a consequence, endotoxemia. If the site of infection is not detected, it is necessary to keep in mind the option of development of non-infectious fever within acute phase reaction, neoplastic process or reaction to applied pharmaceutical agents.

Conclusion. At development of fever at patients with liver failure carrying out differential diagnostics of the causes of body temperature elevation is necessary that allows more differentiated approaches to treatment.

Key words: fever, liver cirrhosis, liver disfunction, infection, endotoxemia

Морозова Мария Андреевна — аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова Росздрава; контактная информация для переписки — morozova-maria@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х.Василенко ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова Росздрава.

Маевская Марина Викторовна — доктор медицинских наук, профессор курса «Функциональная диагностика и фармакотерапия в гастроэнтерологии» при кафедре семейной медицины ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

В настоящее время лихорадка определяется как физиологическая реакция организма на определенные агенты, проявляющаяся повышением температуры тела [29]. Она может развиваться вследствие как инфекционных, так и неинфекционных причин. Патологические основы лихорадки во всех случаях и у всех организмов стереотипны и не зависят от вызвавшей ее причины. Лихорадочная реакция относится к числу базовых эволюционно сложившихся механизмов адаптации наравне с механизмами поддержания гомеостаза, обменом веществ и процессами размножения [15, 49, 50].

Лихорадка служит одним из наиболее ярких проявлений ответа острой фазы и является результатом комплексного взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем, а также ряда поведенческих реакций [14].

Патологические основы лихорадки

Лихорадку вызывают вещества, называемые пирогенами. Данные вещества могут попадать в организм из окружающей среды — экзогенные пирогены, а могут вырабатываться в организме в рамках иммунного ответа — эндогенные пирогены. Основными экзогенными пирогенами признаны микроорганизмы и компоненты их стенки. Обязательный компонент стенки большинства грамотрицательных микроорганизмов — эндотоксин представляет собой *липополисахарид* (ЛПС), состоящий из О-антигена, полисахарида и липида А [36]. Попадание ЛПС в системную циркуляцию запускает каскад иммунных реакций. ЛПС связывается циркулирующим в крови *липополисахаридсвязывающим белком* (ЛПБ), который способствует взаимодействию эндотоксина с CD14 и *толл-подобным рецептором 4-го типа* (TLR4), находящимися на поверхностной мембране макрофага. CD14 — это компонент рецепторного комплекса, включающего, кроме того, TLR4 и белок MD2. TLR4 — мембранный белок, который относится к группе толл-подобных рецепторов, участвующих во врожденном иммунитете. MD2 — небольшой белок, компонент мультимолекулярного комплекса ЛПС-рецептора, который способен связываться с рецепторами TLR2 и TLR4. Связывание лиганда с MD2 вызывает его последующее связывание с TLR4 и олигомеризацию комплекса, что приводит к активации фактора транскрипции NF- κ B.

TLR4 связывает липополисахарид клеточной стенки бактерии. Сигнал, передающийся в клетку через этот рецептор, функционально близок к рецептору *интерлейкина-1* (Ил-1) и является одним из древнейших в системе антибактериальной защиты организма. Взаимодействие CD14 с эндотоксином запускает каскад реакций, приво-

дящих к синтезу и секреции макрофагами различных медиаторов воспаления, в том числе *фактора некроза опухоли α* (TNF- α), который, в свою очередь, индуцирует синтез Ил-1 [54] — рис. 1. Кроме CD14 в распознавании компонентов бактериальной стенки принимают участие комплемент (активация его происходит по альтернативному пути), маннозсвязывающий белок и С-реактивный белок. TNF- α и Ил-1 действуют на эндотелиальные клетки, которые, в свою очередь, продуцируют Ил-6, Ил-8 и адгезивные молекулы. Названные вещества поступают в кровоток, воздействуют на терморегуляторный центр в гипоталамусе и вызывают лихорадку [40].

Данные литературы свидетельствуют о том, что существует множество механизмов цитокинопосредованного развития лихорадки. Помимо описанного выше важную роль в данном процессе играют: локальная продукция цитокинов с последующей передачей сигнала по волокнам блуждающего нерва; продукция медиаторов на тканевом уровне, обусловленная присутствием мембраносвязанных цитокинов; локальный выброс цитокинов в гипоталамусе циркулирующими активированными моноцитами. Бактериальные продукты могут стимулировать секрецию цитокинов на уровне гипоталамуса, вероятно, за счет активации напрямую толл-подобных рецепторов [40]. В эксперименте блокада активности Ил-1 и TNF- α не приводила к уменьшению или исчезновению лихорадки в ответ на присутствие ЛПС или других бактериальных агентов. Авторы настоящего исследования делают вывод: лихорадочная реакция не всегда зависит от активности пирогенных цитокинов и определенное место в развитии лихорадки занимает система толл-подобных рецепторов. Система передачи сигнала через толл-подобные рецепторы обладает цитокиноподобными свойствами. Вероятно, любой микробный продукт может вызвать лихорадку посредством связывания со специфическим толл-подобным рецептором, находящимся в сосудистой сети терморегуляторного центра в гипоталамусе [16]. Далее механизм развития лихорадки одинаков независимо от вызвавшего ее агента.

Гипоталамус служит основным терморегуляторным органом человека. В преоптической области передней части гипоталамуса находятся термочувствительные рецепторы. Они усиливают импульсацию при подъеме температуры омывающей их крови выше определенного значения, называемого установочной точкой температурного гомеостаза (37,1 °C), и ослабляют ее при снижении температуры ниже указанного значения. Аналогичные рецепторы находятся в коже, спинном мозге, брюшной полости, они также посылают сигналы в гипоталамус.

Преоптическое поле и передняя гипоталамическая область снабжаются кровью через густую высокопроницаемую сосудистую сеть — сосудистый

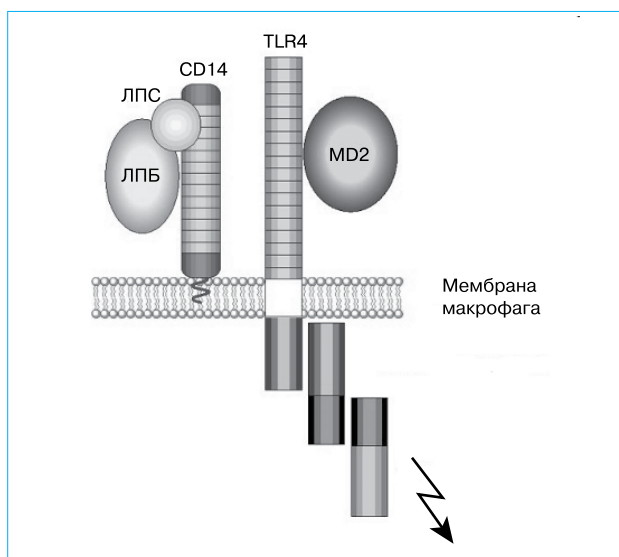


Рис. 1. Взаимодействие липополисахарида с комплексом CD14/TLR4/MD2 на мембране макрофага

Липополисахарид (ЛПС) связывается циркулирующим в крови липополисахаридсвязывающим белком (ЛПБ) и образует комплекс ЛПС – ЛПБ. На мембране макрофага находится комплекс CD14/TLR4/MD2, включающий в себя CD14, толл-подобный рецептор 4-го типа (TLR4) и белок MD2. Комплекс ЛПС – ЛПБ связывается с CD14 и TLR4. Взаимодействие CD14 с эндотоксином запускает каскад реакций, приводящих к синтезу и секреции макрофагами различных медиаторов воспаления. TLR4 связывает также липополисахарид клеточной стенки бактерии. Сигнал, передающийся в клетку через этот рецептор, функционально близок к рецептору Ил-1 и является одним из древнейших в системе антибактериальной защиты организма

орган терминальной пластинки. Циркулирующие в крови цитокины воздействуют на нейроны сосудистого органа терминальной пластинки, содержащие циклооксигеназу. В результате наблюдается локальная продукция простагландина E₂, который посредством диффузии проникает в преоптическую и переднюю гипоталамическую область, где воздействует на цитокинсодержащие нейроны. Происходит выброс цитокинов из нервных окончаний, обуславливающий эндокринные и поведенческие особенности лихорадочной реакции [49].

Далее сигналы из гипоталамуса по системе симпатических волокон поступают к артериолам, вызывая их сужение и, как следствие, уменьшение теплоотдачи. Как только кровь, омывающая переднюю гипоталамическую область, нагреется до необходимой температуры, соответствующей «установочной точке температурного гомеостаза» гипоталамуса, прекращаются дальнейшее уменьшение теплоотдачи и увеличение теплопродукции и температура поддерживается на постоянном уровне. Когда пирогенные вещества элиминируются из крови и «точка температурного гомеостаза» возвращается к прежнему уровню, температура тела снижается. Повышение температуры тела

приводит к снижению активности симпатической нервной системы, что способствует расширению сосудов кожи и стимуляции активности потовых желез. Данные процессы продолжают до того момента, пока температура не достигнет необходимого значения и теплопродукция не будет равна теплоотдаче.

В ситуации, когда температура оказывается ниже необходимого значения, включаются механизмы, направленные на увеличение продукции тепла и его сохранение. В числе этих механизмов называют активацию симпатической нервной системы, вазоконстрикцию, снижение потоотделения, появление дрожи, усиление продукции нейротрансмиттеров, повышающих клеточный метаболизм. Кроме того, включаются определенные поведенческие реакции, направленные на сохранение тепла [15, 34] – рис. 2.

Стереотипное развитие лихорадочной реакции независимо от вызвавшей ее причины позволяет рассматривать лихорадку как следствие тесного взаимодействия иммунной, эндокринной и нервной систем организма [5, 29].

Причины лихорадки у пациентов с нарушенной функцией печени

Печеночная недостаточность представляет собой состояние, характеризующееся снижением синтетической функции печени, что приводит к коагулопатии, гипоальбуминемии, желтухе и печеночной энцефалопатии [1]. Течение основного заболевания у данной категории пациентов довольно часто осложняется развитием лихорадки, что приводит к ухудшению состояния больных и усугубляет их жизненный прогноз. Как известно, лихорадка может быть вызвана как бактериальной, вирусной или грибковой инфекцией, так и неинфекционными причинами.

I. Инфекционные осложнения как причина лихорадки у пациентов с нарушением функции печени

Обычно появление лихорадки у пациента с нарушением функции печени рассматривается врачом как манифестация какого-либо инфекционного осложнения. *Цирроз печени* (ЦП) часто является причиной вторичного иммунодефицита, вследствие чего бактериальные, вирусные и грибковые инфекции служат одними из наиболее частых осложнений, а также поводов для декомпенсации заболевания и причин смерти больных с печеночной недостаточностью [25]. Предрасполагающими факторами к частым инфекционным осложнениям у этих пациентов служат сниженная опсонизирующая способность сыворотки крови, сниженная активность полиморфноядерных лейкоцитов и ослабленный клеточный и гуморальный иммунитет [56]. По данным литера-

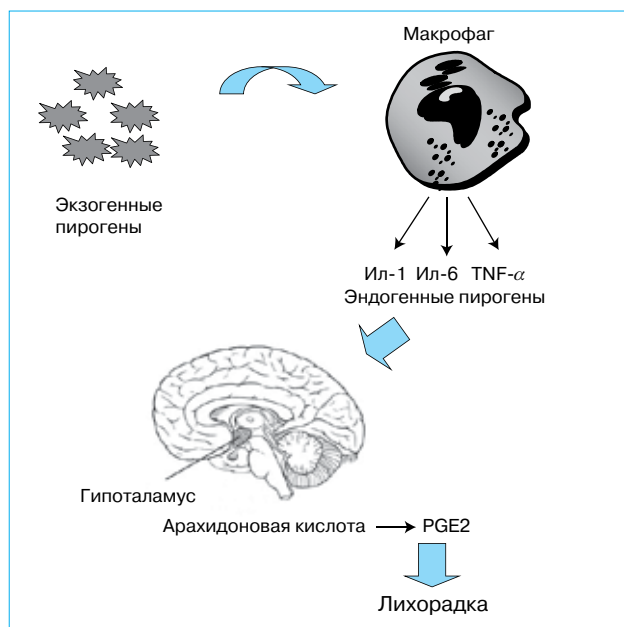


Рис. 2. Патофизиологические механизмы развития лихорадки

Экзогенные пирогены опсонизируются комплементом или подвергаются фагоцитозу макрофагами. Активизированные макрофаги вырабатывают эндогенные пирогены, такие как Ил-1, Ил-6, Ил-8, Ил-11, интерфероны и TNF- α . Вышеуказанные вещества поступают в кровоток. При контакте с пирогенными цитокинами эндотелий сосудистого органа терминальной пластинки в передней области гипоталамуса начинает вырабатывать производные арахидоновой кислоты, в том числе простагландин E2, которые проникают через гематоэнцефалический барьер. Данные вещества через систему вторых посредников повышают для гипоталамуса значение «установочной точки температурного гомеостаза», что приводит к развитию лихорадки

туры, инфекционные осложнения наблюдаются приблизительно у одной трети госпитализированных больных ЦП [24]. Обращает внимание, что нозокомиальная инфекция у таких пациентов развивается в 15–35% случаев, тогда как в общей популяции стационарных больных инфекционные осложнения регистрируются в 5–7% [38].

Высокая частота госпитальных инфекций у пациентов с печеночной недостаточностью связана со значительным количеством факторов, повышающих риск развития инфекции: тяжелое состояние больных и уровень их сознания (часто кома), большое количество инвазивных процедур, в том числе катетеризация вен, применение глюкокортикостероидов и антибиотиков широкого спектра действия, нередко в течение длительного времени [39]. Наиболее частыми инфекциями у пациентов с ЦП являются: спонтанный бактериальный перитонит (25%), инфекции мочевыделительной системы (20%), пневмония (15%), бактериемия (12%) [18]. По сведениям авторов, исследовавших инфекционные осложнения при острой печеночной недостаточности, возбудителя

инфекции удается обнаружить приблизительно в 50% случаев [39].

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП). Это одно из самых грозных инфекционных осложнений у больных ЦП [18, 29]. Лихорадка при этом осложнении встречается, по наблюдениям разных авторов, в 60–80% случаев [6]. Как правило, возбудителем служит *Escherichia coli*. В настоящее время общепринята теория патогенеза СБП, основанная на феномене бактериальной транслокации [53]. Механизмы данного процесса продолжают активно обсуждаться в современной литературе.

Инфекции мочевыделительной системы.

Указанные инфекции составляют в среднем от 12 до 29% всех инфекционных осложнений у больных с декомпенсированной функцией печени и также могут служить причиной лихорадки [13, 39]. В 70–80% данные осложнения вызываются грамотрицательными микроорганизмами [10, 48]. Следует иметь в виду, что у пациентов с ЦП инфекции мочевыделительной системы могут протекать бессимптомно или со смазанной клинической картиной [10]. В одном из исследований у 4,9% амбулаторных больных ЦП без каких-либо проявлений инфекции мочевыделительного тракта была обнаружена асимптомная бактериурия. В абсолютном большинстве случаев при бактериологическом исследовании мочи определялась *E. coli*. Исследователи обратили внимание на то, что у всех пациентов с мочевой инфекцией впоследствии развились осложнения портальной гипертензии и цирроза — желудочно-кишечное кровотечение, печеночная энцефалопатия [10].

Инфекции дыхательной системы. Пневмония диагностируется приблизительно у 15% пациентов с ЦП. Возбудителем чаще всего служит *Streptococcus pneumoniae* [29]. К более редким инфекционным осложнениям относится спонтанная бактериальная эмпиема плевры, вызываемая *E. coli*, *Streptococcus species*, *Enterococcus*, *Klebsiella* [8]. Данное осложнение встречается у 13% больных с печеночным гидротораксом. Факторами риска развития спонтанной бактериальной эмпиемы являются: цирроз печени класса С по Child–Pugh, гипоальбуминемия, низкое содержание белка и С3 в плевральной жидкости, слабая опсонизирующая способность последней, спонтанный бактериальный перитонит [4, 8]. Разработаны диагностические критерии данного осложнения: отношение концентрации альбумина в сыворотке крови к его содержанию в плевральной жидкости $>1,1$ г/дл, количество полиморфно-ядерных лейкоцитов $>500/\text{мм}^3$ или положительный посев плевральной жидкости + количество полиморфно-ядерных лейкоцитов $>250/\text{мм}^3$, отсутствие признаков пневмонии или другой инфекции при рентгенологическом исследовании грудной клетки [8].

Инфекционный эндокардит. В литературе описаны единичные наблюдения инфекционного эндокардита у пациентов с печеночной недостаточностью. В каждом из этих случаев имелись predisposing заболевания сердечно-сосудистой системы. В другом исследовании проводилось сравнение пациентов с инфекционным эндокардитом и циррозом и пациентов с инфекционным эндокардитом без заболеваний печени. В 61% случаев у больных циррозом возбудителя инфекции обнаружить не удалось. В остальных случаях возбудителями были энтерококки и стрептококки. Частота смертельных исходов, ассоциированная с инфекционным эндокардитом, в группе пациентов с ЦП составила 38,8% по сравнению с 22% в группе контроля [42].

Сепсис. Наличие цирроза и печеночной недостаточности считается одним из факторов риска развития сепсиса. При появлении у пациента с печеночной недостаточностью лихорадки, олиго- или анурии, возникновении или усугублении признаков печеночной энцефалопатии необходимо проведение обследования, направленного на диагностику сепсиса. Как известно, критериями сепсиса является наличие очага инфекции и одного или двух признаков системной воспалительной реакции: температура $\geq 38^\circ\text{C}$ или $\leq 36^\circ\text{C}$, число сердечных сокращений ≥ 90 в минуту, частота дыхания > 20 в минуту, уровень лейкоцитов крови $> 12 \cdot 10^9/\text{л}$ или $< 4 \cdot 10^9/\text{л}$, или незрелых форм $> 10\%$.

Бактериemia, по данным литературы, наблюдается приблизительно у 8–10% пациентов с ЦП. Частота данного состояния коррелирует с тяжестью заболевания печени. Согласно результатам одного из исследований, бактериemia была выявлена у 1% больных циррозом с классом А по Child–Pugh, у 4,8% — с классом В и у 17,1% — с классом С [32]. Следует отметить, что в группе пациентов с бактериемией наблюдалась более высокая смертность (54,8 и 23,2% соответственно, $p < 0,05$). Случаи бактериемии в основном были ассоциированы с инвазивными процедурами. Наиболее часто при бактериемии обнаруживаются *St. aureus*, *E. coli*, *cmptokokki*, *Klebsiella pneumoniae* [47]. Наиболее вероятными источниками бактериемии в подобных случаях являются: инфекция дыхательных путей, мочевого тракта, СБП.

Грибковые инфекции. Учитывая снижение иммунитета, длительный прием антибиотиков широкого спектра действия, необходимо помнить о высокой вероятности развития грибковых инфекций у пациентов с нарушением функций печени. В одном из исследований грибковая инфекция была диагностирована у 32% больных с острой печеночной недостаточностью. В абсолютном большинстве случаев возбудителем послужила культура *Candida albicans* [46].

Бактериальная транслокация и эндотоксемия. В клинической практике довольно

часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда у пациента с нарушенной функцией печени наблюдается лихорадка в случае необнаруженного очага инфекции. В подобных ситуациях необходимо иметь в виду, что одной из вероятных причин развития лихорадки может быть эндотоксемия. Как известно, механизм развития лихорадки запускается присутствием в системной циркуляции компонента стенки грамотрицательных микроорганизмов. Эндотоксемия — процесс, который определяется как циркуляция в крови бактериального эндотоксина в концентрации выше $2,5 \text{ EU/ml}$ [22, 28, 41, 44]. По имеющимся наблюдениям, она может быть выявлена у 79% пациентов с ЦП и в 82% случаев ассоциируется с пирогенными реакциями [23].

Изучение возможных механизмов развития эндотоксемии продолжается в течение десятилетий. Источником поступления эндотоксина в системный кровоток может быть не только очаг инфекции, но и при определенных условиях проксимальные отделы тонкой кишки и толстая кишка [6]. В литературе рассматриваются три основных механизма развития данного состояния у пациентов с ЦП. *Во-первых*, дисфункция клеток Купфера и снижение их способности обезвреживать эндотоксин [55]. *Во-вторых*, развитие синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, следствием чего является бактериальная транслокация. *В-третьих*, нарушение кишечного барьера и повышение проницаемости стенки кишки для эндотоксинов и бактерий [17].

В норме эндотоксин проникает через кишечный барьер лишь в следовых количествах [45]. Первичным в развитии эндотоксемии является синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, который может быть диагностирован у 60% пациентов с ЦП [30, 52]. Данные литературы свидетельствуют о том, что при декомпенсированном циррозе синдром избыточного бактериального роста диагностируется достоверно чаще, чем при компенсированной функции печени. У больных ЦП класса А он встречается приблизительно в 20% случаев, класса В — в 52% и класса С — в 73% [43].

В другом опубликованном исследовании определены независимые факторы риска развития данного состояния — наличие асцита и подъем уровня сывороточного билирубина выше 2 мг/дл . Доказано, что у пациентов, имеющих оба фактора риска, синдром избыточного бактериального роста развивался в 82% случаев [9].

С учетом данных различных авторов последовательность событий, приводящую к эндотоксемии у больных с печеночной недостаточностью, можно представить следующим образом. У пациентов с ЦП и портальной гипертензией вследствие нарушения перистальтики, замедления скорости орального транзита, венозного застоя в стенке

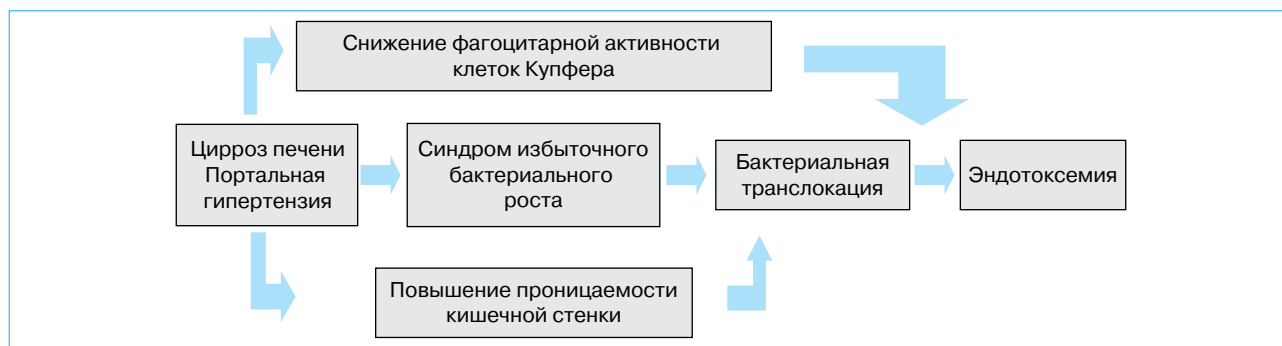


Рис. 3. Механизм развития эндотоксемии при циррозе печени

Пациенты с ЦП и портальной гипертензией предрасположены к развитию структурных и функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, что способствует развитию синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации. В цирротически измененной печени значительно снижается фагоцитарная активность клеток Купфера, что приводит к циркуляции большой концентрации бактерий и эндотоксина в крови

кишки существует предрасположенность к развитию синдрома избыточного бактериального роста. Снижение способности к иммунной защите приводит к разрушению звеньев защитного слизистого барьера и повышению проницаемости кишечной стенки для микроорганизмов и компонентов их стенки. Бактерии, проникая через собственную пластинку кишки, попадают в лимфатические узлы, а затем в системный кровоток.

В норме микроорганизмы, поступающие в системную циркуляцию, уничтожаются ретикулоэндотелиальной системой [19]. Основную роль в этом играют клетки Купфера и эндотелиоциты печеночных синусоидов. В цирротически измененной печени значительно снижается фагоцитарная активность клеток Купфера, что приводит к циркуляции большой концентрации бактерий и эндотоксина в крови [21] — рис. 3.

Доказательством данной теории послужили результаты экспериментальных исследований на лабораторных животных — обнаружение бактериальной ДНК в мезентериальных лимфатических узлах у мышей [11, 19, 53]. В силу понятных причин определение бактериальной ДНК в мезентериальных узлах у пациентов с ЦП возможно лишь в случае проведения им трансплантации печени или других хирургических вмешательств. Предложены альтернативные методы диагностики бактериальной транслокации и эндотоксемии: определение у больных бактериальной ДНК в асцитической жидкости, концентрации эндотоксина в крови и асцитической жидкости, уровня ЛПБ в крови [19, 53].

В клинической практике получение доказательств того, что именно описанная выше последовательность событий служит причиной развития лихорадки у части пациентов с нарушением функции печени, является крайне ценным для дифференцированного подхода к определению тактики ведения больного. Проведение определенного спектра исследований позволит избежать

необоснованного назначения больших доз антибиотиков широкого спектра действия в случае, когда требуется коррекция синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке.

II. Неинфекционные причины лихорадки у пациентов с нарушением функции печени

Несмотря на то, что наиболее часто лихорадка у пациентов с печеночной недостаточностью связана с развитием инфекционного процесса, в клинической практике необходимо учитывать вероятность развития неинфекционной лихорадки. Как и в общей популяции, причинами неинфекционной лихорадки у пациентов с печеночной недостаточностью могут служить опухоли, гранулематозная патология, системные заболевания соединительной ткани, гемотрансфузии, тромбозы, реакции на применяемые препараты [12]. В ряде случаев лихорадка может быть проявлением некровоспалительной активности заболевания печени в рамках ответа острой фазы.

Среди пациентов с нарушением функции печени значительную долю составляют лица, страдающие острым алкогольным гепатитом. Характерными клиническими признаками данного заболевания являются быстро нарастающая желтуха, лихорадка, асцит, потеря мышечной массы, реже печеночная энцефалопатия. Лихорадка у этой категории больных отчасти служит примером неинфекционной лихорадки в рамках некровоспалительной активности заболевания печени.

В патогенезе алкогольного гепатита немало важное значение имеет транслокация ЛПС через кишечную стенку [3]. Липополисахарид в комплексе с ЛПБ взаимодействует с CD14 на мембране клетки Купфера в печени. Экспериментально доказано, что макрофаги печени играют ключевую роль в развитии алкогольного гепатита. Для их активации комплексом ЛПС—ЛПБ необходимо участие трех компонентов — CD14, толл-подобного рецептора 4-го типа и белка MD2, участвующе-

го в связывании TLR4 с комплексом ЛПС–ЛПП [27, 35, 51]. Далее запускается сложный каскад реакций, приводящий к продукции большого количества $\text{TNF-}\alpha$. Продукция данного цитокина клетками Купфера служит основным патогенетическим звеном в развитии развернутой клинической картины алкогольного гепатита и лихорадки [2, 31] – рис. 4.

Патогенетически обоснованным представляется назначение таким пациентам препаратов, подавляющих секрецию $\text{TNF-}\alpha$, в том числе для лечения лихорадки. В клинических исследованиях была показана, в частности, эффективность пентоксифиллина, который является ингибитором фосфодиэстеразы и модулирует транскрипцию гена $\text{TNF-}\alpha$. Назначение препарата в дозе 1200 мг/сут в течение длительного времени приводило к повышению выживаемости больных острым алкогольным гепатитом (индекс Мадреев при поступлении в стационар выше 32) [7]. Учитывая весомую роль $\text{TNF-}\alpha$ в патогенезе острого алкогольного гепатита, предполагалось, что применение препаратов из группы ингибиторов активности данного цитокина, в том числе инфлексимаба, должно приводить к уменьшению клинических проявлений заболевания и улучшению жизненного прогноза пациентов. Однако результаты исследований свидетельствуют о высокой смертности больных острым алкогольным гепатитом на фоне лечения инфлексимабом, что, вероятно, обусловлено широким спектром побочных эффектов этой группы препаратов.

Развитие лихорадки при злокачественных новообразованиях связано с распадом опухоли, синтезом гормонов, цитокинов и медиаторов, а также с присоединением вторичной инфекции.

Алгоритм обследования больных с нарушением функции печени и лихорадкой представлен на рис. 5. Как указывалось выше, наиболее частой причиной лихорадки у пациентов с печеночной недостаточностью служат инфекционные осложнения. В первую очередь, при обследовании указанной категории больных необходимо проведение диагностики, направленной на поиск очага инфекции. Наряду с такими рутинными мероприятиями, как клинический и биохимический анализы крови, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, УЗ- или КТ-исследование брюшной полости, до назначения антибиотиков требуется правильно выполнить бактериологическое исследование крови. Для этого необходим забор крови только из периферических вен верхних конечностей (из обеих рук с временным промежутком в 30 мин) при условии соблюдения правил асептики и антисептики с последующим посевом полученного материала на питательные среды. Кроме того, осуществляется бактериологическое исследование мочи с обязательным заборм материала катетером, а также асцитической и

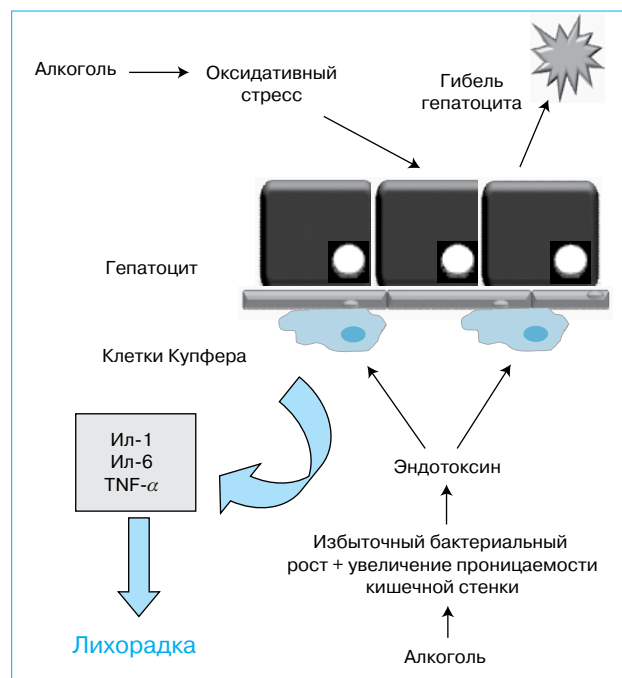


Рис. 4. Механизм развития лихорадки при остром алкогольном гепатите

Злоупотребление алкоголем способствует нарушению как качественного и количественного состава кишечной микрофлоры, так и структурным и функциональным нарушениям кишечного барьера, что приводит к транслокации бактерий и компонентов их стенки в системный кровоток. Липополисахарид в комплексе с липополисахаридсвязывающим белком взаимодействует с CD14 на мембране клетки Купфера в печени, что запускает сложный каскад реакций, приводящий к продукции большого количества $\text{TNF-}\alpha$ клетками Купфера. Продукция данного цитокина клетками Купфера служит основным патогенетическим звеном в развитии развернутой клинической картины алкогольного гепатита и лихорадки

плевральной жидкости, мокроты. Для исключения инфекционного эндокардита желательно проведение эхокардиографии. С целью диагностики генерализованной инфекции предлагается исследовать уровень прокальцитонина. В план обследования пациента целесообразно включить консультацию стоматолога, обследование ЛОР-органов и органов малого таза.

В случае необнаружения очага инфекции, опухоли или других наиболее частых причин лихорадки представляется целесообразным проведение ряда исследований, направленных на диагностику синдрома избыточного бактериального роста, бактериальной транслокации и эндотоксемии. Для этого предлагается использовать дыхательный тест (например, глюкозородородный), определение концентрации эндотоксина в крови или асцитической жидкости, бактериальной ДНК в асцитической жидкости, а также уровня ЛПП в крови. Кроме того, при проведении дифференциальной диагностики причин лихорадки у пациен-



Рис. 5. Алгоритм обследования больного с нарушением функции печени и лихорадкой

В первую очередь требуется поиск очага инфекции. В случае необнаружения очага инфекции, опухоли или других наиболее частых причин лихорадки целесообразно проведение исследований, направленных на выявление синдрома избыточного бактериального роста, бактериальной транслокации и эндотоксемии. Кроме того, при проведении дифференциальной диагностики причин лихорадки необходимо учитывать патогенез основного заболевания и возможность развития лихорадки в рамках ответа острой фазы. Для подтверждения данной гипотезы представляется целесообразным исследование спектра про- и противовоспалительных цитокинов

тов с нарушенной функцией печени необходимо учитывать патогенез основного заболевания и возможность развития лихорадки в рамках ответа острой фазы. Для подтверждения данной гипотезы желательно исследовать спектр про- и противовоспалительных цитокинов.

Заключение

У больных с нарушением функции печени наиболее частой причиной лихорадки служат инфекционные осложнения, чему, в первую очередь, способствует иммунодефицитное состояние таких больных. Пациенты с циррозом печени, портальной гипертензией и печеночной недостаточностью предрасположены к развитию синдрома избыточного бактериального роста и бактериальной транслокации. При обсуждении возможных причин лихорадки у данной категории больных необходимо иметь в виду вероятность развития у них эндотоксемии.

Алгоритм обследования больных с нарушением функции печени и лихорадкой включает в себя поиск очага инфекции, диагностику синдрома избыточного бактериального роста, бактериальной транслокации и эндотоксемии, а также рассмотрение возможных неинфекционных причин лихорадки. Эта проблема требует дальнейшего изучения, так как понимание причин повышения температуры у обсуждаемой категории пациентов позволит разработать более дифференцированные терапевтические стратегии.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Изд. дом «М-Вести», 2002. — С. 84–85.
2. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 4. — С. 21–25.
3. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Алкогольная болезнь печени // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 61–64.
4. Ивашкин В.Т. Осложнения портальной гипертензии при циррозе печени // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2009. — Т. 95, № 10. — С. 1088.
5. Патологическая физиология: Учебник / Под ред. А.Д. Адо. — М.: Трида-Х, 2000. — С. 202.
6. Федосына Е.А., Маевская М.В. Спонтанный бактериальный перитонит. Клиника, диагностика, лечение, профилактика // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 2. — С. 4–9.
7. Akriviadis E., Botla R., Briggs W. et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 119. — P. 1637–1648.
8. Allam N.A. Spontaneous bacterial empyema in liver cirrhosis: An underdiagnosed pleural complication // Saudi J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 14. — P. 43–45.
9. Bellot P., Frances R., Such J. Bacterial translocation in cirrhosis // Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 31, N 8. — P. 508–514.
10. Campillo B., Dupeyron C., Richardet J.P. et al.

- Epidemiology of severe hospital-acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin // Clin. Infect. Dis. — 1998. — Vol. 26. — P. 1066–1070.
11. Cirera I., Bauer T.M., Navasa M. et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis // J. Hepatol. — 2001. — Vol. 34. — P. 32–37.
12. Cleary J.F. Fever and sweats: including the immunocompromised hosts. In: Berger A., Portenoy R.K., Weissman D.E., eds // Principles Pract. Support. Oncol. — Philadelphia, Pa: Lippicott-Raven Publishers, 1998. — P. 119–131.
13. Cruz R., Reis C., Tanajura D. et al. Urinary tract infection in non-hospitalized patients with cirrhosis and no symptoms of urinary tract infection: a case series study // Braz. J. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 10, N 6. — P. 126–135.
14. Dalal S., Zhukovsky S. Pathophysiology and management of fever // J. Support. Oncol. — 2006. — Vol. 4. — P. 9–16.
15. Dinarello C.A. Endogenous pyrogens: the role of cytokines in the pathogenesis of fever // Fever: basic mechanisms and management / Ed. P.A. Mackowiak. — N. J.: Raven Press, 1991. — P. 23–47.
16. Dinarello Ch. Review: Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed // J. Endotoxin Res. — 2004. — Vol. 10, N 4. — P. 201–222.
17. El-Naggar M.M., Khalil el-S.A., El-Daker M.A., Salama M.F. Bacterial DNA and its consequences in patients with cirrhosis and culture-negative, non-neutro-

- cytic ascites // *J. Med. Microbiol.* — 2008. — Vol. 57. — P. 1533–1538.
18. *Fernandez J., Navasa M., Gomez J.* et al. Bacterial infection in cirrhosis // *Hepatology.* — 2002. — Vol. 35. — P. 140–148.
19. *Francüs R., Benlloch S., Zapater P.* et al. A sequential study of serum bacterial DNA in patients with advanced cirrhosis and ascites // *Hepatology.* — 2004. — Vol. 39. — P. 484–491.
20. *Francüs R., Mucoz C., Zapater P.* et al. Bacterial DNA activates cell mediated immune response and nitric oxide overproduction in peritoneal macrophages from patients with cirrhosis and ascites // *Gut.* — 2004. — Vol. 53. — P. 860–864.
21. *Francüs R., Rodruquez E., Mucoz C.* et al. Intracellular cytokine expression in peritoneal monocyte/macrophages obtained from patients with cirrhosis and presence of bacterial DNA // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 17. — P. 45–51.
22. *Fujimoto M., Uemura M., Nakatani Y.* et al. Plasma endotoxin and serum cytokine levels in patients with alcoholic hepatitis: relation to severity of liver disturbance // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2000. — Vol. 24. — P. 48–54.
23. *Fukai H., Brauner B., Bode J.C., Bode C.* Plasma endotoxin concentrations in patients with alcoholic and nonalcoholic liver disease: reevaluation with an improved chromogenic assay // *J. Hepatol.* — 1991. — Vol. 12. — P. 162–169.
24. *Garcia-Tsao G.* Bacterial infection in cirrhosis: treatment and prophylaxis // *J. Hepatol.* — 2005. — Vol. 42. — P. 585–592.
25. *Garcia-Tsao G.* Spontaneous bacterial peritonitis: a historical perspective // *J. Hepatol.* — 2004. — Vol. 41. — P. 522–527.
26. *Garcia-Tsao G., Wiest R.* Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 18, N 2. — P. 353–372.
27. *Giovanni T.L., Teghanemt A., Zhang D.* et al. Isolation of an endotoxin-MD-2 complex that produces Toll-like receptor 4-dependent cell activation of picomolar concentrations // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101. — P. 4186–4191.
28. *Hanck CL., Rossol S., Bucker* et al. Presence of plasma endotoxin is correlated with tumour necrosis factor receptor levels and disease activity in alcoholic cirrhosis // *Alcohol Alcohol.* — 1998. — Vol. 33, N 6. — P. 606–608.
29. *Johnson P.* Pathophysiology of fever Part 1: The role of cytokines // *Dimensions Crit. Care Nurs.* — 1997. — Vol. 16, N 4. — P. 135–143.
30. *Jun D.W., Kim K.T., Lee O.Y.* et al. Association between small intestinal bacterial overgrowth and peripheral bacterial DNA in cirrhotic patients // *Dig. Dis. Sci.* — 2009. — Vol. 11. — P. 41–48.
31. *Khoruts A., Stahnke L., McClain C.J.* et al. Circulating tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 concentrations in chronic alcoholic patients // *Hepatology.* — 1991. — Vol. 13. — P. 267–276.
32. *Kuo Ch.-H., Changchien Chi-Sin, Chaur-Young Yang* et al. Bacteremia in patients with cirrhosis of the liver // *Liver.* — 1999. — Vol. 11, N 6. — P. 334–339.
33. *Lucy M.R., Mathurin Ph., Morgan T.R.* Alcoholic hepatitis // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360, N 26. — P. 2758–2769.
34. *Mackowiak P.A.* Drug fever // *Fever: basic mechanisms and management* / Ed. *P.A. Mackowiak.* — N. J.: Raven Press, 1991. — P. 255–265.
35. *Mitsuzawa H., Nishitani C., Hyakushima N.* et al. Recombinant soluble forms of extracellular TLR4 domain and MD-2 inhibit lipopolysaccharide binding on cell surface and dampen lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in mice // *J. Immunol.* — 2006. — Vol. 177. — P. 8133–8139.
36. *Modlin R.L., Brightbill H.D., Godowski P.J.* The toll of innate immunity on microbial pathogens // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 340, N 23. — P. 1834–1835.
37. *Morencos F.C., Castaco G.H., Ramos L.M.* et al. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis // *Dig. Dis. Sci.* — 1996. — Vol. 41, N 3. — P. 552–556.
38. *Navasa M., Fernandez J., Rodes J.* Bacterial infections in liver cirrhosis // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1999. — Vol. 31. — P. 616–625.
39. *Navasa M., Rimola A., Rodes J.* Bacterial infections in liver disease // *Semin. Liver Dis.* — 1997. — Vol. 17, N 4. — P. 323–333.
40. *Netea M.G., Kullberg B.J., Van der Meer J.W.* Circulating cytokines as mediators of fever // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 31 (suppl. 5). — P. 178–184.
41. *O'Malley C.M., Frumento R.J., Mets B.* et al. Endotoxemia during left ventricular assist device insertion relationship between risk factors and outcome // *Br. J. Anaesth.* — 2004. — Vol. 92. — P. 131–133.
42. *Oksenberg R.D., Castelli T.A., Fica C.A.* Infective endocarditis in patients with chronic hepatic failure: a four cases series // *Rev. Chil. Infectol.* — 2009. — Vol. 26, N 3. — P. 258–262.
43. *Pande C., Kumar A., Sarin S.K.* Small intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to severity of liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29, N 12. — P. 1273–1281.
44. *Parlesak A., Schafer C., Schütz T.* et al. Increased intestinal permeability to macromolecules and endotoxemia in patients with chronic alcohol abuse in different stages of alcohol-induced liver disease // *J. Hepatol.* — 2000. — Vol. 32. — P. 742–747.
45. *Rayo R.K., Seth A., Sheth P.* Recent advances in alcoholic liver disease. Role of intestinal permeability and endotoxemia in alcoholic liver disease // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2004. — Vol. 286. — P. 881–884.
46. *Rolando N., Harvey F., Brahm J.* et al. Fungal infection: a common, unrecognised complication of acute liver failure // *J. Hepatol.* — 1991. — Vol. 12, N 1. — P. 9.
47. *Rolando N., Harvey F., Brahm J.* et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients // *Hepatology.* — 1990. — Vol. 11, N 1. — P. 49–53.
48. *Rosa H., Silverio A.O., Perini R.F.* et al. Bacterial infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 1290–1293.
49. *Saper C.B., Breder C.D.* Endogenous pyrogens in the CNS: role in the febrile response // *The human hypothalamus in health and disease* / Eds. *D.F. Swaab, M.A. Hofman, M. Mirmiran* et al. // *Prog. Brain Res.* — 1992. — Vol. 93. — P. 419–429.
50. *Scarborough D.E.* Cytokine modulation of pituitary hormone secretion // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 1990. — Vol. 594. — P. 169–187.
51. *Simazu R., Akashi S., Ogata H.* et al. MD-2, a molecule that confers lipopolysaccharide responsiveness. on Toll-like receptor 4 // *J. Exp. Med.* — 1999. — Vol. 189. — P. 1777–1782.
52. *Singh V.V., Toskes P.P.* Small bowel bacterial overgrowth: presentation, diagnosis, and treatment // *Curr. Treat Options. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 7. — P. 19–28.
53. *Such J., Runyon B.A.* Spontaneous bacterial peritonitis // *Clin. Infect. Dis.* — 1998. — Vol. 27. — P. 669–674.
54. *Thieblemont N., Wright S.D.* Transport of bacterial lipopolysaccharide to the golgi apparatus // *J. Exp. Med.* — 1999. — Vol. 190, N 4. — P. 523–534.
55. *Wheeler M.D.* Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease // *Alcohol Res. Health.* — 2003. — Vol. 27, N 4. — P. 300–306.
56. *Lee W.M.* Acute liver failure // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329, N 25. — P. 1862–1872.