

УДК 616.36-006

ПАТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ СЕПСИСЕ

¹Мишнёв О.Д., ²Туманова У.Н., ^{1,2}Щеголев А.И.

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва;

²ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, e-mail: ashegolev@oparina4.ru

Приведены данные литературы, посвященные изучению роли печени в развитии и прогрессировании сепсиса. Отмечено, что печень выполняет функции детоксикации и элиминации циркулирующих микроорганизмов и эндотоксинов, но клетки печени способны вырабатывать и разнообразные провоспалительные цитокины и биологически активные вещества, усугубляющие повреждение ткани печени и прогрессирование сепсиса. Клиническими вариантами развития печеночной дисфункции при сепсисе считаются гипоксический гепатит и сепсис-индуцированный холестаз. Приведены основные звенья их патогенеза и критерии диагностики. Подчеркнуто наличие относительно малого количества работ, посвященных морфологическому изучению органов и тканей, включая печень, у больных, страдающих и / или погибших от сепсиса. Сделан вывод о необходимости проведения полноценных клинико-патологоанатомических сопоставлений для выяснения звеньев патогенеза печеночной и полиорганной недостаточности при сепсисе.

Ключевые слова: печень, печеночная недостаточность, сепсис, гипоксический гепатит, сепсис-индуцированный холестаз

PATHOLOGY OF THE LIVER IN SEPSIS

¹Mishnev O.D., ²Tumanova U.N., ^{1,2}Schegolev A.I.

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow, e-mail: ashegolev@oparina4.ru

The literature data on the study of the livers role in the development and progression of sepsis are presented. Noted that the liver performs the function of detoxification and elimination of circulating microorganisms and endotoxins. However, liver cells are able to produce a variety of pro-inflammatory cytokines and biologically active substances that exacerbate damage to liver tissue and the progression of sepsis. Clinical variants of hepatic dysfunction in sepsis is considered hypoxic hepatitis and sepsis-induced cholestasis. The main links of their pathogenesis and diagnostic criteria are given. Emphasized the presence of a relatively small number of papers devoted to the morphological study of organs and tissues, including the liver, in patients suffering and / or died from sepsis. The conclusion that it is necessary to conduct full-fledged clinico-pathoanatomical comparisons to elucidate the links in the pathogenesis of hepatic and multiorgan failure in sepsis.

Keywords: liver, hepatic failure, sepsis, hypoxic hepatitis, sepsis-induced cholestasis

Сепсис и септический шок закономерно относятся к наиболее тяжелым заболеваниям, показатели смертности при которых варьируют от 30% до 50% [10]. Эволюция взглядов на причины, механизмы развития, клинические проявления и формы сепсиса служит поводом для проведения регулярных согласительных конференций и выполнения дальнейших клинико-экспериментальных исследований. Согласно решениям третьего международного консенсуса по определению сепсиса и септического шока (сепсис – 3), сепсис является опасной для жизни дисфункцией органов, развившейся вследствие дисрегуляторной реакции макроорганизма на инфекцию [19]. То есть в настоящее время основным проявлением сепсиса считается наличие органной недостаточности.

Среди основных органов-мишеней, поражаемых при сепсисе, особое место занимает печень, обеспечивающая защиту

организма от развития инфекционных заболеваний и являющаяся важным звеном формирования синдрома полиорганной недостаточности [5, 11].

Цель работы: анализ данных литературы о роли печени в развитии и прогрессировании сепсиса.

Как известно, печень участвует в регуляции практически всех основных путей метаболизма, что обеспечивается наличием различных типов клеток. Паренхима органа представлена гепатоцитами, составляющими порядка 60% от общего количества клеток. Остальные – это в основном так называемые синусоидальные клетки, представленные, в частности, эндотелиальными клетками, звездчатыми макрофагоцитами (клетками Купфера) и перисинусоидальными (звездчатыми) клетками (клетками Ито).

И гепатоциты и клетки Купфера могут быть активированы при помощи патоген-

ассоциированных молекулярных паттернов (PAMPs) (в частности, эндотоксином), вследствие чего запускается секреция ряда провоспалительных цитокинов, обеспечивающих повышенное поступление нейтрофилов для обезвреживания бактерий и / или бактериальных продуктов, циркулирующих в кровотоке. В условиях инфекции и при развитии сепсиса гепатоциты участвуют в регуляции иммунного ответа и сдвига метаболизма в сторону глюконеогенеза [3, 11]. В результате взаимодействия рецепторов гепатоцитов с растворимыми медиаторами сепсиса, включая эндотоксин, цитокины, вазоактивные вещества, происходит изменение их метаболизма в сторону повышения захвата аминокислот, мочевинообразования, увеличения синтеза факторов свертывания крови, системы комплемента, а также белков острой фазы воспаления. Паренхиматозные клетки печени являются также продуцентами и реактивных радикалов кислорода.

Клетки Купфера, составляющие порядка 25 % от всех резидентных макрофагов организма человека, осуществляют элиминацию циркулирующих бактерий и эндотоксина. В этой связи пациенты с хроническими заболеваниями печени характеризуются не только нарушенным клиренсом эндотоксина, но и более высокой восприимчивостью к инфекции [17].

Установлено, что клетки Купфера способны продуцировать целый ряд провоспалительных медиаторов, включая фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), известный как ключевой цитокин развития синдрома системной воспалительной реакции, а также белки острой фазы и оксид азота (No). Взаимодействие клеток Купфера с циркулирующими клетками крови (лейкоцитами, тромбоцитами, эритроцитами) приводит к развитию так называемых лейкостазов в печеночных синусоидах и усилению провоспалительных реакций. Так, в печени пациентов без признаков инфекционного поражения лейкоциты составляют порядка 1–2 % от общего числа непаренхиматозных клеток, а при сепсисе их количество увеличивается в 10–20 раз в течение нескольких часов. Эндотелиальные клетки печеночных синусоидов регулируют обмен веществ и молекул между циркулирующей кровью и перисинусоидным пространством Диссе. В условиях же сепсиса эндотелиоциты приобретают прокоагулянтную способность, обеспечивающую адгезию, активацию и миграцию лейкоцитов [16]. Одновременно с этим в эндотелиоцитах отмечается секреция провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 и 6), а также оксида азота

и оксида углерода, что приводит к нарушениям системной и внутрипеченочной гемодинамики.

К сожалению, развивающиеся при сепсисе нарушения функции печени не однозначны, в связи с чем выделяют два основных варианта клинических проявлений [12, 23]. Первый – это гипоксический гепатит, развивающийся главным образом в результате нарушений кровотока в магистральных сосудах. Второй – это желтуха или сепсис-индуцированный холестаза, обусловленный преимущественно внутрипеченочными повреждениями.

Частота выявления гипоксического гепатита при септическом шоке составляет, по данным [12], 32 % от всех случаев его развития у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии, в ряде наблюдений он может привести к фульминантной печеночной недостаточности. При кардиогенном шоке гипоксический гепатит считается вторичным, поскольку развивается из-за уменьшения сердечного выброса и снижения доставки кислорода. Вместе с тем нарушения гемодинамики в печени не всегда приводят к развитию гипоксического гепатита. Важную роль в его развитии отводят эндотоксину и провоспалительным цитокинам. Авторами в экспериментах по моделированию системной эндотоксинемию у собак было установлено снижение напряжения кислорода в ткани печени. Имеются также указания о роли реоксигенации в развитии гипоксического гепатита, обусловленного процессами ишемии / реперфузии, а также окислительного стресса, ранней активации клеток Купфера и вторичной активации циркулирующих нейтрофилов [23].

Клинико-биохимические проявления гипоксического гепатита характеризуются первоначальным (в первые 24 часа) повышением в сыворотке крови уровня активности трансаминаз и лактатдегидрогеназы с последующим снижением их уровней через 2–3 дня и нормализацией показателей примерно через две недели.

Согласно данным литературы [12], в основе диагностики гипоксического гепатита лежат три критерия:

- клинические признаки сердечной, судистой или дыхательной недостаточности;
- длительное или транзиторное повышение в сыворотке крови активности аминотрансфераз (в 20 раз по сравнению с верхней границей нормальных показателей);
- исключение других возможных причин развития некроза ткани печени.

В качестве характерного признака используется и значительное снижение количества протромбина, ответственного за

развитие геморрагического синдрома [14]. У 65% пациентов отмечается повышение в сыворотке крови концентрации креатинина (более 20 мг/л или 177 мкмоль/л), которое, скорее всего, связано с формированием уже почечной недостаточности в условиях нарушения системного кровообращения. Несомненно, что при гипоксическом гепатите может наблюдаться и повышение уровня билирубина, но в большинстве случаев без визуальных признаков желтухи.

Признаки желтухи выявляются примерно у 20% больных, страдающих сепсисом и / или внепеченочными инфекциями [23]. Кроме того, она может наблюдаться у пациентов, перенесших тяжелую травму и имеющих признаки синдрома системной воспалительной реакции. Считается, что любая разновидность системной инфекции (бактериальная, вирусная, простейшими) может привести к развитию желтухи, но чаще всего она проявляется при грамотрицательной бактериальной инфекции. Наиболее часто желтуха отмечается при внутрибрюшных инфекциях, в частности при перитоните, дивертикулите, аппендиците. Такие заболевания, как пневмония, инфекционный эндокардит, менингит и инфекции мочевыводящих путей, также способствуют ее развитию.

Обычно признаки желтухи определяются через 2–7 дней после начала бактериемии [13]. Тем не менее бактериемия не является четким предвестником развития печеночной дисфункции или холестаза. Так, примерно одна треть пациентов с сепсисом имеет признаки холестатической желтухи за 1–9 дней до первых положительных результатов посева крови. Наиболее часто такое наблюдается у пациентов с недостаточностью кишечного барьера (из-за сепсиса, шока, воспалительных или инфекционных поражений кишечника), что приводит к развитию бактериальной транслокации из просвета кишечника в систему воротной крови при отсутствии клинически выявляемой бактериемии.

Наиболее характерным биохимическим показателем считается гипербилирубинемия (75–80% конъюгированного) по сравнению с небольшим повышением уровней щелочной фосфатазы и трансаминаз в сыворотке крови. Концентрация билирубина в сыворотке крови составляет, как правило, от 85 до 170 ммоль/л, но может превышать и 500 ммоль/л. Повышение уровня билирубина в сыворотке крови при сепсисе отмечается, как правило, в случаях развития уже полиорганной недостаточности, при этом высокие его концентрации сочетаются с плохим прогнозом. Однако следует доба-

вить, что в подобных случаях должны быть исключены другие причины нарушения функций печени, в частности ишемический и медикаментозный гепатит.

Согласно данным литературы, сепсис-индуцированную дисфункцию печени подразделяют на раннюю и позднюю [20] или первичную и вторичную [21]. Ранняя (первичная) печеночная дисфункция возникает в первые часы сепсиса и связана с гипоперфузией гепатоспланхической области. Важную роль при этом играют нарушения микроциркуляции, в том числе вследствие развития синдрома диссеминированного свертывания крови [11]. Именно ишемия и гипоксия вызывают повреждение клеток печени, проявляющееся повышением концентрации сывороточных маркеров повреждения печени (трансаминаз, лактатдегидрогеназы, билирубина). При этом развивающиеся нарушения способны к восстановлению при адекватной интенсивной терапии. Поздняя печеночная дисфункция считается более тяжелым и коварным процессом. Она обусловлена синергическим действием микроорганизмов, эндотоксинов, медиаторов воспаления и характеризуется выраженными нарушениями структуры и функции печени с формированием полиорганной недостаточности [22]. В качестве подтверждения G. Szabo с соавт. [22] приводят данные о нарушении функций печени после инфузии эндотоксина или фактора некроза опухоли при отсутствии выраженных изменений циркуляции крови.

Вместе с тем из анализа данных литературы можно заключить, что на сегодняшний день не существует четкого однозначного критерия развития печеночной дисфункции и ее недостаточности, что, соответственно, не позволяет провести и объективный анализ частоты ее развития при сепсисе. Так, К.Е. Sands с соавт. [18] определяют печеночную недостаточность при наличии комплекса изменений: увеличения в сыворотке крови содержания общего билирубина более 2 мг/дл (> 34 мкмоль/л) и повышения уровня щелочной фосфатазы или аминотрансфераз более чем в два раза по сравнению с нормальными показателями. При изучении 1342 наблюдений сепсис-синдрома печеночная недостаточность отмечалась у 12% больных в течение 28 дней от начала заболевания [18]. В то же время, согласно данным D.C. Angus с соавт. [8], печеночная недостаточность фигурировала лишь в 1,5% наблюдений при анализе кодов патологических состояний и заболеваний, согласно МКБ-9, выявленных у 192980 больных с тяжелым сепсисом в семи штатах США.

При обследовании 312 пациентов с септическим шоком [9] установили развитие печеночной недостаточности в 20% наблюдений в течение 72 часов от начала лечения. Печеночная недостаточность определялась по наличию как минимум двух из трех критериев:

- содержание общего билирубина более 2,5 мг/ дл (> 43 мкмоль/л),
- уровень аланинаминотрансаминазы в сыворотке в крови более чем в два раза превышает верхнюю границу нормы,
- протромбиновое время или международное нормализованное отношение более чем в 1,5 раза превышает контрольные значения [9].

Согласно решениям Международной конференции по определению сепсиса [15], для диагностики полиорганной недостаточности рекомендуется использовать шкалу Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA) и Logistic Organ Dysfunction System (LODS) шкалу. Рекомендованные системы основаны на количественной оценке степени выраженности дисфункции отдельных органов, в том числе и печени. В шкале SOFA в качестве маркера используется билирубин, в системе LODS – билирубин и протромбин.

Другим важным моментом, сдерживающим выяснение роли печени в развитии сепсиса, является, на наш взгляд, относительно малое количество работ, посвященных морфологическому изучению органов и тканей, включая печень, у больных, страдающих и / или погибших от сепсиса. Более того, большинство работ по патологии сепсиса в последнее время выполнены в экспериментах на животных либо посвящены молекулярным исследованиям.

Тем не менее при аутопсийном исследовании тел больных, погибших от сепсиса и особенно от септического шока, наблюдается увеличение размеров и массы печени. В случае присоединения ДВС-синдрома печень, как со стороны капсулы, так и на разрезе, имеет пёстрый вид за счёт множественных кровоизлияний. При микроскопическом изучении препаратов ткани печени отмечают отложения фибрина и скопления нейтрофилов в синусоидах [6]. Повреждения и некрозы гепатоцитов локализируются преимущественно в III зоне ацинусов (центральных отделов долек) [5]. К характерным признакам также относятся повреждения и уменьшение количества эндотелиоцитов и клеток Купфера, что более наглядно проявляется при иммуногистохимических исследованиях с антителами к CD 31, CD 34 и CD 68 [1, 2]. Наличие явлений холестаза при отсутствии внепеченочной

обструкции служит дополнительным критерием поражения печени при сепсисе [7].

Таким образом, печень играет важную роль в развитии и прогрессировании сепсиса. Выполняя функции детоксикации и элиминации циркулирующих микроорганизмов, клетки печени способны вырабатывать разнообразные провоспалительные цитокины и биологически активные вещества, усугубляющие повреждение ткани печени и прогрессирование заболевания. Клиническими вариантами развития печеночной дисфункции при сепсисе считаются гипоксический гепатит и сепсис-индуцированный холестаз. Относительно малое количество работ, посвященных морфологическому изучению органов и тканей, включая печень, у больных, страдающих и / или погибших от сепсиса, свидетельствует о необходимости проведения полноценных клинико-патологоанатомических сопоставлений для выяснения звеньев патогенеза печеночной и полиорганной недостаточности.

Список литературы

1. Гельфанд Б.Р., Руднов В.А., Проценко Д.Н. и др. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика. Практическое руководство. – М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2004. – 130 с.
2. Лысова Н.Л., Гуревич Л.Е., Трусов О.А. и др. Иммуногистохимическая характеристика печени у больных перитонитом (на материале ранних вскрытий) // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2001. – № 11. – С. 596.
3. Малкова О.Г., Лейдерман И.Н., Левит А.Л. Взаимосвязь стрессовой гипергликемии и расстройств липидного обмена у больных с тяжелым сепсисом // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2011. – № 1. – С. 34–40.
4. Мишнев О.Д., Гринберг Л.М., Зайратьянц О.В. и др. Патологическая анатомия сепсиса // Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. / Под ред. Б.Р. Гельфанда. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. – С. 322–406.
5. Мишнев 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.
6. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Мишнев О.Д., Щеголев А.И. Хирургический сепсис: клинико-патологоанатомические аспекты // Архив патологии. – 2007. – № 4. – С. 59–63.
7. Светухин А.М., Жуков А.О., Щеголев А.И., Мишнев О.Д. Хирургический сепсис: клинико-патологоанатомические сопоставления // Чтения, посвященные памяти академика РАМН Д.С. Саркисова / Под ред. В.Д. Фёдорова, А.И. Щеголева. – М., 2008. – С. 43–57.
8. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care // Crit. Care Med. – 2001. – V. 29. – P. 1303–1310.
9. Bakker J., Grover R., McLuckie A. et al. Administration of the nitric oxide synthase inhibitor NG-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88) by intravenous infusion for up to 72 hours can promote the resolution of shock in patients with severe

sepsis: results of a randomized, doubleblind, placebo-controlled multicenter study (study no. 144-002) // *Crit. Care Med.* – 2004. – V. 32. – P. 1–12.

10. Blanco J., Muriel-Bombin A., Sagredo V. et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multi-centre study // *Crit. Care.* – 2008. – V. 12. – P. R158.

11. Dhainaut J.F., Marin N., Mignon A. et al. Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes // *Crit. Care Med.* – 2001. – V.29. – P. 42–47.

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. – V.35. – P. 1397–1405.

13. Geier A., Fickert P., Trauner M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical implications of cholestasis in sepsis // *Nature Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – V.3. – P. 574–585.

14. Henrion J. Hypoxic hepatitis // *Liver Int.* – 2012. – V.32. – P. 1039–1052.

15. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference // *Crit. Care Med.* – 2003. – V. 31. – P. 1250–1256.

16. Marshall J.C. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome // *Crit. Care Med.* – 2001. – V.29. – P. 99–106.

17. Nakatani Y., Fukui H., Kitano H. et al. Endotoxin clearance and its relation to hepatic and renal disturbances in rats with liver cirrhosis // *Liver.* – 2001. – V. 21. – P. 64–70.

18. Sands K.E., Bates D.W., Lanken P.N. et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers // *JAMA.* – 1997. – V. 278. – P. 234–240.

19. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) // *JAMA.* – 2016. – V. 315. – P. 801–810.

20. Spapen H. Liver Perfusion in Sepsis, Septic Shock, and Multiorgan Failure // *Anat Rec.* – 2008. – V. 291. – P. 714–720.

21. Spitzer J.A. Cytokine stimulation of nitric oxide formation and differential regulation in hepatocytes and nonparenchymal cells of endotoxemic rats. // *Hepatology.* – 1994. – V.19. – P. 217–228.

22. Szabo G., Romics L.Jr., Frenzl G. Liver in sepsis and systemic inflammatory response syndrome // *Clin. Liver. Dis.* – 2002. – V.6. – P. 1045–1066.

23. Whitehead M.W., Hainsworth I., Kingham J.G. The causes of obvious jaundice in South West Wales: perceptions versus reality // *Gut.* – 2001. – V.48. – P. 409–413.