

Г.И. Сторожаков¹, Н.Н. Мерзликина^{2*}, Л.Ю. Ильченко¹, И.Г. Федоров^{1,2},
Н.Н. Теребилина³, Л.Ф. Панченко³, В.Ю. Баронец³

¹ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», кафедра госпитальной терапии № 2 лечебного факультета, г. Москва

²МУЗ «Городская клиническая больница № 12», отделение гастроэнтерологии и гепатологии, г. Москва

³ФГУ «Национальный научный центр наркологии», лаборатория биохимии, г. Москва

МАРКЁРЫ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ, СТРАДАЮЩИХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ, С НАЛИЧИЕМ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Резюме

В работе проанализированы результаты обследования 42 больных ЦП с наличием ИО. Оценена диагностическая значимость определения маркёров воспаления (эндоксин, D-димеры, СРБ) при внебольничных и нозокомиальных инфекциях и их динамика при проведении антибактериальной терапии.

Ключевые слова: цирроз печени, инфекции, эндоксин, D-димеры, C-реактивный белок.

Abstract

We had analyzed the diagnostic findings of 42 cirrhosis patients with infectious complications in the research. There have been evaluated the diagnostic significance of inflammatory markers determination (endotoxin, D-dimers, C-reactive protein) under out-of-hospital and nosocomial infections and its dynamics during antibacterial therapy.

Key words: cirrhosis, infections, endotoxin, D-dimers, C-reactive protein.

ЦП — цирроз печени, ИО — инфекционные осложнения, ПЭ — печеночная энцефалопатия, СРБ — C-реактивный белок, СИБР — синдром избыточного бактериального роста, ВДТ — водородный дыхательный тест, ТСЧ — тест связи чисел, ТОС — тест обратного счета, ХАИ — хроническая алкогольная интоксикация, ОАГ — острый алкогольный гепатит, СБП — спонтанный бактериальный перитонит, ИЭ — инфекционный эндокардит.

Во всем мире отмечается стойкое увеличение числа больных ЦП и связанных с ним ИО, влекущих за собой декомпенсацию заболевания, ухудшение качества и продолжительности жизни, а также серьезные экономические потери в связи с необходимостью применения современных медицинских технологий, дорогостоящих антибактериальных препаратов. По данным различных авторов, ИО наблюдаются у 32–34% больных ЦП и служат непосредственной причиной смерти у четверти из них [1, 3].

Однако диагностика ИО при ЦП разработана явно недостаточно. Сложности выявления инфекций у пациентов с декомпенсированным циррозом, прежде всего, обусловлены маскированием клинической картины ИО признаками ЦП, а также наличием печеночно-клеточной недостаточности, мезенхимально-воспалительного синдрома, ПЭ. Кроме того, возникают трудности при интерпретации результатов анализов у пациентов с инфекцией вследствие их сходства с изменениями лабораторных показателей при ЦП осложненного течения.

Цель данного исследования: оценить диагностическую значимость определения маркёров воспаления (эндоксин, лейкоциты, нейтрофилы, D-димеры, СРБ, протеин С, фибриноген) у пациентов с ЦП алкогольной и алкогольно-вирусной этиологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 42 больных ЦП в возрасте от 32 до 79 лет; преобладали пациенты зрелого возраста 45–59 лет (медиана — 53,2 года; ДИ 95%). Из них 38 больных с алкогольным ЦП и 4 — с алкогольно-вирусным ЦП (в 1 случае выявлены маркёры вируса гепатита В, в 3 — вируса гепатита С).

Всем пациентам проводилось комплексное обследование с оценкой жалоб, данных анамнеза, результатов осмотра и лабораторных методов исследований (общий анализ крови: гемоглобин, гематокрит, эритроциты, лейкоциты с лейкоцитарной формулой, тромбоциты, размеры и форма клеток крови, скорость оседания эри-

*Контакты. E-mail: milRZlikina.1983@mail.ru. Телефон: (495) 321-13-03

троцитов; общий анализ мочи; биохимическое исследование сыворотки крови: аланиновая и аспарагиновая аминотрансферазы, гаммаглутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, билирубин и его фракции, общий белок с белковыми фракциями, протромбиновый индекс, фибриноген, СРБ, D-димеры, протеин С). В сыворотке крови больных методом иммуноферментного анализа определяли HBsAg и anti-HCV. Проводилось бактериологическое исследование биологических сред организма (кровь, моча, асцитическая жидкость, мокрота) с определением чувствительности к антибактериальным препаратам. Всем больным выполнялось ультразвуковое исследование брюшной полости, почек, рентгенография органов грудной клетки, эхокардиография. Для диагностики СИБР применяли ВДТ с нагрузкой 50,0 г глюкозы и анализ фекалий на дисбактериоз. Эндотоксин грамотрицательных бактерий в крови определяли с помощью LAL-теста (хромогенный тест, НВТ, Голландия). Все анализы проводились повторно: при поступлении в стационар (3–5-е сут) и через 3 нед (21–24-е сут) госпитализации.

Степень печеночно-клеточной недостаточности оценивали при помощи шкалы Child-Pugh (C-P). Стадию ПЭ определяли на основании клинических проявлений, ТСЧ, ТОС, изменения почерка пациента. Печеночная кома и ее стадия оценивалась по шкале Глазго. Для выявления признаков ХАИ использовали анкету «постинтоксикационного алкогольного синдрома» (по П.П. Огурцову, В.П. Нужному, 2001) и анкету физических признаков ХАИ («Сетка LeGo», 1976, в модификации О.Б. Жаркова, П.П. Огурцова, В.С. Моисеева, 2001).

Статистическая обработка данных выполнялась на компьютере с помощью программ Excel 7.0 и Statistica 7.0. Для каждой серии результатов вычисляли среднее арифметическое (M), ошибку среднего (m) и стандартное отклонение (SD). Для показателей с неправильным распределением вычисляли медиану (Me) и доверительный интервал ($ДИ = 95\%$). Результаты исследований представлены в таблицах в виде медианы, минимальных и максимальных значений показателей ($min-max$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На основании комплексного обследования ЦП класса В по C-P установлен у 5 из 42 больных, ЦП класса С по C-P — у 37. Признаки ХАИ, согласно анкете «постинтоксикационного алкогольного синдрома» и «Сетке LeGo», выявлены у 21 пациента с ЦП. У остальных ($n = 24$) признаки ХАИ отсутствовали, что было положительным следствием отказа от приема алкоголя в течение 1–2 лет, предшествующих настоящей госпитализации.

Обследованные нами пациенты с ЦП были разделены на 4 группы. Критерием выделения послужили: наличие ИО и динамика уровня эндотоксина в крови. 1-ю группу составили 16 пациентов с ЦП и внебольничными ИО, имевшие повышенный уровень эндотоксина крови при

поступлении в стационар и его снижение на фоне проводимой антибактериальной терапии. Во 2-ю группу вошли 7 пациентов с ЦП и нозокомиальными ИО с нарастанием уровня эндотоксина к 21–24-м сут госпитализации. В 3-ю группу были включены 7 пациентов с ЦП без ИО и наличием нормального уровня эндотоксина крови весь период наблюдения (до 24-х сут). 4-я группа из 12 пациентов с ЦП без ИО характеризовалась наличием постоянно повышенного уровня эндотоксина крови ($n = 12$).

В 1-й группе ($n = 16$) признаки ХАИ выявлены у 11 больных. В 8 случаях диагностирован ОАГ на фоне ЦП. При поступлении в стационар у больных этой группы зарегистрирована субфебрильная температура ($37,3–37,5^{\circ}C$); преобладали симптомы астении (выраженная слабость, утомляемость). При осмотре выявлены гемодинамические нарушения (гипотония, тахикардия, тахипноэ), различные проявления ПЭ (инверсия ритма сна и бодрствования, удлинение времени выполнения ТСЧ, многочисленные ошибки при выполнении ТОС). У части пациентов не обнаружены клинические признаки бактериальной инфекции (лихорадка, озноб, лейкоцитоз). В ряде случаев единственным проявлением, указывающим на возможность развития инфекции, служило появление или усиление ПЭ (у 5 больных — ПЭ II ст., у 11 — ПЭ III ст.).

У пациентов 1-й группы выявлены следующие внебольничные ИО: хронический пиелонефрит в стадии обострения у 8 больных, пневмония — у 5, СБП — у 3, ИЭ — у 1, рожистое воспаление кожи голеней — у 1. В двух случаях установлены 2 источника инфекции (ИЭ и хронический пиелонефрит, пневмония и СБП, соответственно). У 3 пациентов течение инфекционного процесса привело к формированию системной воспалительной реакции с последующим развитием сепсиса и полиорганной недостаточности. ИО у пациентов этой группы были ассоциированы с грамотрицательной флорой, вызванной *E. coli* и *Enterococcus faecalis*. При проведении ВДТ у 5 пациентов диагностированы признаки СИБР ($> 17–19$ ppm, норма — до 15 ppm), у 7 пациентов — снижение количества лакто- и бифидобактерий, избыточный рост кишечной палочки и энтерококков. Динамика маркеров воспаления у пациентов 1-й группы представлена в табл. 1.

У пациентов с ЦП и наличием ИО при поступлении отмечено статистически значимое повышение уровня лейкоцитов крови, D-димеров и эндотоксина, с последующим достоверным их снижением на фоне проводимой комплексной терапии, включающей антибактериальные препараты широкого спектра действия (цефалоспорины III поколения).

Анализ маркеров воспаления выявил наиболее высокие значения эндотоксина у больных ЦП, течение которого осложнилось развитием СБП. Уровень эн-

дотоксина крови при поступлении в стационар колебался в диапазоне 60–110 МЕ/мл, что значительно превышало содержание эндотоксина при других ИО (до 50 МЕ/мл — при пневмонии, до 22 МЕ/мл — при обострении хронического пиелонефрита).

Непосредственными причинами летальных исходов у пациентов в исследуемой группе явились: кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода в 2 случаях и печеночная кома — у 2 больных. Во 2-й группе (ЦП + нозокомиальные ИО) признаки ХАИ выявлены у 6 из 7 больных; при этом ОАГ диагностирован у 5 пациентов. Периодически регистрировалась субфебрильная температура тела и астения. При нарастании явлений ПЭ и/или лейкоцитоза проводили диагностический поиск источника инфекции. Выявлены следующие ИО: хронический пиелонефрит в стадии обострения — у 4 больных, пневмония — у 1, СБП — у 1, ИЭ — у 1. В табл. 2 представлены результаты обследования пациентов 2-й группы с ЦП и НИО.

У всех пациентов при присоединении ИО отмечено достоверное повышение уровня лейкоцитов крови со сдвигом лейкоцитарной формулы влево за счет палочкоядерных лейкоцитов, а также статистически значимое повышение СРБ и эндотоксина крови, что, вероятнее всего, обусловлено тяжестью инфекционного процесса, а именно нозокомиальными инфекциями (ИЭ, СБП, обострение хронического пиелонефрита). Незначительная динамика снижения D-димеров, по-видимому, обусловлена нарушениями свертывающей и противосвертывающей системы крови у пациентов с декомпенсиро-

ванным ЦП, а также возможным повышением их на фоне инфекции. ИО развились на второй-третьей неделе госпитализации и были обусловлены нозокомиальной флорой (*Acinetobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae* и др.). У 2 пациентов этой группы получены положительные результаты ВДТ (> 19 и 21 ppm, соответственно), у 4 — выявлен избыточный рост в фекалиях *E. coli* и *Klebsiella pneumoniae*.

Летальный исход вызван в 1 случае развитием полиорганной недостаточности вследствие прогрессирования печёночно-клеточной недостаточности и почечной дисфункции, обусловленной ОАГ на фоне декомпенсированного ЦП, и в другом — присоединением ИЭ, формированием системной воспалительной реакции и сепсиса. В 3-й группе (n = 7) пациентов с ЦП без ИО признаки ХАИ выявлены лишь у одного больного. В табл. 3 представлены результаты определения маркёров воспаления, сопоставимые с референсными значениями здоровых лиц.

Результаты ВДТ были положительными у 3 пациентов данной группы (16, 17 и 19 ppm, соответственно). При оценке анализа фекалий на дисбактериоз отмечен избыточный рост за счет энтерококков и кишечной палочки, а также снижение уровня лакто- и бифидобактерий. В одном случае был зарегистрирован летальный исход вследствие кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода.

В 4-й группе пациентов с ЦП без ИО (n = 12) признаки ХАИ выявлены у 3 больных. ВДТ был положительным у 4 больных, у 6 пациентов выявлены при-

Таблица 1. Динамика маркёров воспаления у пациентов с ЦП и наличием внебольничных ВИО (n = 16)

Показатели (референсные значения)	Дни госпитализации		p
	3–5-е сут	21–24-е сут	
Лейкоциты (4–9х10 ⁵ мкл)	11,4 (3,1–20,3)	10,2 (3,2–11,2)	0,04
Палочкоядерные (1–6%)	4,5 (2–15)	6,0 (2–12)	0,14
Сегментоядерные (47–72%)	77,5 (58–77,7)	74,5 (58–74)	0,94
Протеин С (80–100%)	30 (17–56,2)	36 (19–78)	0,50
Фибриноген (2–4 г/л)	1,9 (1–37)	1,7 (1,1–3,6)	0,10
D-димеры (64–246 нг/л)	482 (250–1288)	452 (112–852)	0,04
СРБ (3,5–7 мг/л)	15,5 (10,9–75)	12,5 (7,5–64)	0,64
Эндотоксин (≤ 0,1 МЕ/мл)	8,9 (0,22–110)	0,1 (0–35)	0,004

Таблица 2. Динамика маркёров воспаления у пациентов с ЦП и наличием НИО (n = 7)

Показатели (референсные значения)	Дни госпитализации		p
	3–5-е сут	21–24-е сут	
Палочкоядерные лейкоциты (1–6%)	2 (2–9)	7 (2–12)	0,02
Сегментоядерные лейкоциты (47–72%)	76 (66–82)	75 (68–74)	0,6
Протеин С (80–100%)	40 (19,2–58)	40 (18–52)	1,0
Фибриноген (2–4 г/л)	1,5 (1,1–2,4)	1,86 (1,2–2,5)	0,86
D-димеры (64–246 нг/л)	752 (356–1586)	562 (256–982)	0,07
СРБ (3,5–7 мг/л)	25 (12–45)	15,1 (8–32)	0,04
Эндотоксин (≤ 0,1 МЕ/мл)	7,85 (0,18–28)	8,5 (0,24–110)	0,01

знаки дисбактериоза, характеризующиеся ростом энтерококков, клебсиеллы, кишечной палочки, у 2 пациентов отмечен рост гемолитической кишечной палочки.

Отмечено некоторое повышение уровня эндотоксина крови при поступлении, с последующим нарастанием его к 21–24-м сут госпитализации без существенного повышения остальных маркёров воспаления (табл. 4). Это, вероятнее всего, было обусловлено явлениями транзиторной бактериемии и СИБР, что подтверждается данными анализа кала на дисбактериоз и положительными результатами ВДТ. Среди пациентов данной группы не зарегистрировано летальных исходов.

Анализируя данные проведенного обследования всех пациентов с ЦП, следует подчеркнуть, что диагностика ИО нередко затруднена из-за стертой клинической картины собственно инфекционного процесса, тяжести состояния пациентов, а также недостаточной осведомленности врача.

Клинические проявления ИО у пациентов с ЦП неспецифичны и маскируются симптомами декомпенсированного ЦП. Так, астенический синдром встречается практически на любой стадии заболевания печени, а ПЭ — одно из главных осложнений ЦП. Лихорадка у пациентов с ЦП может быть обусловлена также явлениями мезенхимально-воспалительного синдрома.

Использование маркёров воспаления в комплексной диагностике декомпенсированного ЦП может свидетельствовать о наличии инфекции. Однако у пациентов с ЦП интерпретация ряда показателей затруднена, прежде всего, из-за нарушения синтетической функции печени. Большинство белков острой фазы образуется в печени и их синтез нарушается при снижении функций органа. Так, уровень СРБ — белка острой фазы может повышаться при различных заболеваниях и неинфекционной природы, фибриноген является белком острой фазы и важным фактором свертывания крови, D-димеры — высокоспецифичный маркёр тромбообразования и повышается при различных состояниях, сопровождающихся усилением фибринолиза (хронических заболеваниях печени, инфекциях с системными проявлениями, воспалениях неинфекционной природы, при беременности). Протеин С — основной белок, участвующий в предупреждении тромбообразования системы микроциркуляции. Уровень протеина С значительно снижается у больных инфекциями и сепсисом [2]. Следовательно, все анализируемые маркёры являются лишь вспомогательными при диагностике инфекций у больных с ЦП и отражают, прежде всего, функциональное состояние печени.

Эндотоксин относится к постоянным структурным компонентам наружной клеточной стенки грамотрицательных бактерий [7]. У больных обнаруживается в крови через 60 мин после начала развития инфекционного процесса [4]. Эндотоксин может быть обнаружен в других биологических жидкостях (цереброспинальной,

Таблица 3. Динамика маркёров воспаления у пациентов с ЦП без ИО ($n = 7$)

Показатели (референсные значения)	Дни госпитализации		Р
	3–5-е сут госпитализации	21–24-е сут госпитализации	
Лейкоциты ($4-9 \times 10^3$ мкл)	5,7 (2,4–12,2)	5,6 (3,4–11,5)	0,40
Палочкоядерные лейкоциты (1–6%)	2 (1–5)	2 (1–4)	0,17
Сегментоядерные лейкоциты (47–72%)	70 (56–82)	68 (62–78)	0,86
Протеин С (80–100%)	53 (17–75)	57 (33–85)	0,02
Фибриноген (2–4 г/л)	2,01 (1,2–2,56)	2 (1,8–2,56)	0,68
D-димеры (64–246 нг/л)	226 (94–624)	214 (56–521)	0,34
СРБ (3,5–7 мг/л)	9 (5–12)	5 (3–10)	0,10
Эндотоксин ($\leq 0,1$ МЕ/мл)	0,03 (0,03–0,06)	0 (0–0,06)	0,50

Таблица 4. Динамика маркёров воспаления у пациентов с ЦП и стойко повышенным уровнем эндотоксина сыворотки крови ($n = 12$)

Показатели (референсные значения)	Дни госпитализации		Р
	3–5 сутки госпитализации	21 сутки госпитализации	
Лейкоциты ($4-9 \times 10^3$ мкл)	5,95 (2,5–16)	5,35 (3,1–15,4)	0,48
Палочкоядерные лейкоциты (1–6%)	2 (1–6)	2,5 (1–4)	0,57
Сегментоядерные лейкоциты (47–72%)	69 (47–82)	66 (48–73)	0,04
Протеин С (80–100%)	61,6 (15–84)	69,6 (17–84)	0,13
Фибриноген (2–4 г/л)	1,84 (1,3–2,7)	1,8 (1,3–2,1)	0,38
D-димеры (64–246 нг/л)	125 (98–659)	110 (90–523)	0,004
СРБ (3,5–7 мг/л)	9 (7–25)	7,2 (1–10,8)	0,06
Эндотоксин крови ($\leq 0,1$ МЕ/мл)	0,63 (0–46)	11,3 (0–70)	0,18

моче и др.). Определение уровня эндотоксина в моче, вагинальном секрете, бронхо-альвеолярном лаваже позволяет использовать его в качестве быстрого метода выявления возможной бактериемии. Однако присутствие эндотоксина в крови не позволяет отличить наличие бактериальной инфекции от эндотоксинемии, а также идентифицировать вид бактерий [6].

У пациентов с ЦП и наличием инфекции отмечено стойкое и достоверное повышение уровня эндотоксина в сыворотке крови. При этом прослеживаются особенности в темпах повышения и снижения эндотоксина крови в зависимости от тяжести и характера источника инфекционного процесса (внебольничная или назокомиальная флора).

Выводы

У пациентов с ЦП повышение уровня эндотоксина следует рассматривать в качестве диагностического маркера эндотоксинемии и возможного инфекционного процесса.

Нарастание лейкоцитоза, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, отсутствие динамики снижения СРБ, D-димеров, а также немотивированное нарастание проявлений ПЭ требует углубленного обследования пациентов для исключения ИО.

Эндотоксинемия у пациентов с ЦП без диагностируемых инфекционных осложнений, наиболее вероятно, обусловлена транзиторной бактериемией вследствие СИБР и нарушений детоксицирующей функции печени.

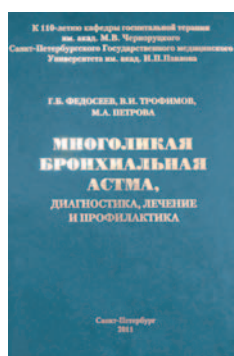
Ⓐ

Список литературы

1. Ивашкин В.Т. Осложнения портальной гипертензии при циррозе печени // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. 2009. Т. 95, № 10. 1088 с.
2. Лабораторная диагностика <http://www.biochemmack.ru/> (дата обращения: 11.09.2011).
3. Сторожаков Г.И., Мерзликина Н.Н., Федоров И.Г., Толоян Г.Г., Карабиненко А.А., Косюра С.Д., Ильченко Л.Ю. Особенности течения инфекционных осложнений при циррозе печени // Клин. перспект. гастроэнтерол. гепатол. 2009. № 5. С. 10–17.
4. Cirera I., Bauer T.M., Navasa M., Vila J., Grande L., Taura P. Bacteria translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis // Hepatol. 2001. Vol. 1. P. 32–37.
5. Gao B., Jeong W.I., Tian Z. Liver: An organ with predominant innate immunity // Hepatol. 2008. Vol. 2. P. 729–736.
6. <http://www.horseshoecrab.org/med/med.html> (дата обращения: 02.04.2011).
7. Mathison J.C., Ulevitch R.J. The clearance, tissue distribution, and cellular localization of intravenously injected lipopolysaccharide in rabbits // Immunol. 1979. Vol. 4. P. 2133–2143.

Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

БИБЛИОТЕКА ВРАЧА



Г.Б. Федосеева, В.И. Трофимова, М.А. Петровой. Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика. Санкт-Петербург. 2011

Вышла в свет в издательстве «Нордмедиздат» монография Г.Б. Федосеева, В.И. Трофимова, М.А. Петровой «Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и про-

филактика». Книга – итог многолетней клинической научно-исследовательской работы, проведенной на кафедре госпитальной терапии им. акад. М.В. Черноруцкого и в институте пульмонологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова. Символично, что работа вышла в год 110 годовщины кафедры. Книгу отличает живой русский язык, доступное для практического врача изложение сложных вопросов пульмонологии. В монографии удачно сочетаются результаты многолетней научной работы авторов с обзором, трактовкой и практическим анализом существующих на сегодняшний день взглядов на ран-

нюю, в том числе и доклиническую, диагностику, лечение и профилактику бронхиальной астмы. Особый интерес читателя вызывает раздел о прогнозировании возникновения и дальнейшем характере течения бронхиальной астмы и формировании сопутствующей патологии. Большое внимание в книге уделено особенностям течения и терапевтической тактике лечения бронхиальной астмы во время беременности, влиянию этой патологии на состояние здоровья новорожденных, рассматриваются принципы терапевтического ведения таких детей. Монография включает довольно содержательный раздел о современных подходах по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы в соответствии с последними международными рекомендациями. Авторами проводится анализ существующих на сегодняшний день основных классификаций бронхиальной астмы и даются практические рекомендации по их использованию. Поздравляем авторов с удачной монографией, которая будет востребована участковыми врачами, пульмонологами, терапевтами, консультирующими учреждения родовспоможения, педиатрами, а также студентами старших курсов медицинских вузов, клиническими интернами и ординаторами.