

Парадокс: печеночная недостаточность «защищает» больного?**Гипотеза**

**А.М. Дзядзько, А.Е. Щерба, О.О. Руммо, М.Л. Катин, А.Ф. Минов, С.В. Коротков,
О.А. Чугунова, Е.О. Сантоцкий, Д.Ю. Ефимов, М.Ю. Гурова**

РНПЦ трансплантации органов и тканей

УЗ «9-я Городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь

Контактная информация: Александр Михайлович Дзядзько, доцент, канд. мед. наук,

заведующий отделом анестезиологии и реанимации РНПЦ трансплантации органов и тканей

УЗ «9-я Городская клиническая больница», Минск, Республика Беларусь, e-mail: 2726996@gmail.com

Дата поступления статьи: 10.01.2017

Несмотря на то, что ключевая роль печени в формировании иммунных реакций организма на повреждение не вызывает сомнений, механизмы ослабления иммунного ответа на инфекционное и неинфекционное повреждения у пациентов с печеночной недостаточностью остаются неясными. Представлена оригинальная гипотеза формирования путей ограничения амплитуды реакций системного воспалительного ответа у пациентов с терминальными стадиями заболеваний печени. Основной гипотезы является представление о том, что вследствие снижения интенсивности естественной стимуляции мембранных рецепторов mCD14 лигандами инфекционной природы нарушается основной механизм индукции системных иммунных реакций печеночными макрофагами (клетками Купфера), что, по мнению авторов, приводит к ограничениям интенсивности и амплитуды защитных иммунных реакций. Таким образом, объясняется ряд клинических феноменов, наблюдающихся у пациентов с печеночной недостаточностью/дисфункцией, заключающихся в сниженной реактивности организма в целом к повреждению инфекционными и неинфекционными агентами. Авторы считают возможным использование данной гипотезы для поиска новых направлений по предупреждению гиперреактивности иммунной системы при сепсисе, а также для коррекции лечебных стратегий ведения пациентов с высоким риском инфекционных осложнений после операции по трансплантации печени.

Ключевые слова: сепсис, системный воспалительный ответ, клетки Купфера, печеночная недостаточность, липополисахарид, липополисахарид-связывающий белок.

DOI:10.23873/2074-0506-2017-9-1-52-70

Paradox: Does liver insufficiency protect the patient?**A hypothesis**

**A.M. Dzyadz'ko, A.E. Shcherba, O.O. Rummo, M.L. Katin, A.F. Minov, S.V. Korotkov,
O.A. Chugunova, E.O. Santotskiy, D.Yu. Efimov, M.Yu. Gurova**

*The Republican Scientific-Practical Center of Organ and Tissue Transplantation
at the City Clinical Hospital No. 9, Minsk, Republic of Belarus*

Correspondence to: Aleksandr M. Dzyadz'ko, Associate Professor, Cand. Med. Sci., Head of the Anesthesiology and Intensive Care Department at the Republican Scientific-Practical Center of Organ and Tissue Transplantation at the City Clinical Hospital No. 9, Minsk, Republic of Belarus, e-mail: 2726996@gmail.com

Received: 10 January 2017

Despite the fact that the key role of the liver in the formation of the immune response to injury is not in doubt, the mechanisms of weakening the immune response to infectious and noninfectious lesions in patients with hepatic failure remain unclear. We propose an original hypothesis of forming the ways to limit the amplitude of the systemic inflammatory response in patients with the end-stage liver disease. The basis of the hypothesis is the idea that as a result of reducing the intensity of the natural stimulation of membrane mCD14 receptors by the ligands of infectious nature, the basic mechanism of the systemic immune response induction by liver macrophages (Kupffer cells) is interrupted. According to the proposed hypothesis, in condition of liver failure, the synthesis of lipopolysaccharide-binding protein by hepatocytes is reduced. This leads to a decreased amplitude and intensity of the protective immune responses. This fact explains a number of clinical phenomena observed in patients with liver failure/dysfunction that consist in a reduced reactivity of the organism to the damage inflicted by infectious and noninfectious agents. The authors consider it possible to use this hypothesis in the search for new trends to prevent the immune system hyper-reactivity in sepsis, and to improve the therapeutic strategies for the management of patients at high risk of infectious complications after liver transplantation.

Keywords: sepsis, systemic inflammatory response, Kupffer cells, hepatic failure, lipopolysaccharide, lipopolysaccharide-binding protein.

«За исключением некоторых случаев, пациент скорее умирает от ответа организма на инфекцию, чем от самой инфекции».

Sir William Osler (1904)

Введение

Как и в практике интенсивной терапии, в целом инфекционные осложнения занимают ведущее место в структуре осложнений периоперационного периода ортотопической трансплантации печени (ОТП) и являются одной из главных проблем клинической трансплантологии [1–4].

Несмотря на значительные усилия специалистов и несомненные достижения в понимании механизмов развития критических состояний, вызванных инфекционным началом, в практическом аспекте за последнее десятилетие не предложено каких-либо новых эффективных стратегий борьбы с этими состояниями.

В настоящее время наш центр обладает опытом более 420 операций по трансплантации печени (ТП); кроме того, в центре концентрируются пациенты с заболеваниями печени в их терминальной стадии, а также с фульминантной печеночной недостаточностью. Многолетний опыт оказания анестезиолого-реанимационной помощи данному контингенту позволил обнаружить ряд общих закономерностей развития и течения тяжелых инфекционных осложнений у больных с печеночной дисфункцией/недостаточностью.

В целом суть этих закономерностей состояла в «необъяснимой» толерантности организма пациентов с тяжелой дисфункцией печени или печеночной недостаточностью к операции высокой травматичности, которой является ОТП, а также в отсутствии выраженных системных реакций при возникновении инфекционных осложнений. На основе системного анализа собственных данных с учетом современных представлений о механизмах развития реакций системного воспалительного ответа (СВО) и роли печени в этом процессе была создана гипотеза, позволяющая обосновать некоторые клинические феномены, наблюдающиеся у этой категории пациентов, и закономерности развития и течения тяжелых инфекционных осложнений.

Феномены, которые нуждаются в объяснении

1. *Влияние печеночной недостаточности на хирургический стресс-ответ.* Н. Kehlet и D. Wilmore в 2002 г. сформулировали постулат о том, что хирургический стресс-ответ на операцию является наиболее важным индуктором

дисфункции различных органов и систем. На основании данного заключения была разработана мультимодальная стратегия анестезиологической защиты от последствий высокотравматичного хирургического стресса, которая в настоящее время является общепринятой [5].

Однако в трансплантационной хирургии выполнение ряда требований данной стратегии невозможно по причине высокого риска нарушения крайне напряженных механизмов поддержания гомеостаза у пациентов с терминальной стадией заболеваний печени. В практическом плане это выражается в противопоказаниях к применению грудной эпидуральной анестезии, использованию нестероидных противовоспалительных средств, парацетамола и др. Несмотря на операционный риск и крайне тяжелый контингент пациентов, ТП отличаются высокой эффективностью и переносимостью с госпитальной летальностью 5–10% в большинстве центров. Следует отметить, что не менее 2/3 из реципиентов относятся к IV классу физического состояния по American Society of Anesthesiologists (ASA).

Клинический пример 1

Пациент А., 56 лет. История болезни № 8139/171. 12.03.2012 проведена операция по ТП по поводу цирроза печени (ЦП), вызванного вирусом гепатита С, с образованием гепатоцеллюлярной карциномы. Класс поражения печени С по Чайлду–Пью, по шкале поражения печени С по Чайлду–Пью, по шкале поражения печени С по Чайлду–Пью, по шкале поражения печени С по Чайлду–Пью (MELD) – 28 баллов. Гепаторенальный синдром (ГРС) 2-го типа, асцит, гидроторакс, гипербилирубинемия, гиперспленизм. IV класс физического состояния по ASA. Этап гепатэктомии сопровождался выраженной кровоточивостью, во время выделения органа развилось стремительное кровотечение из печеночных вен, остановленное путем тотальной сосудистой изоляции печени. Начиная от момента разреза кожи для восполнения кровопотери использовали аппарат "Cell Saver", что позволило наладить точный учет кровопотери. Кровопотеря достигла 16 л. Стремительность и массивность кровопотери потребовали применения второго аппарата "Cell Saver", возмещение проводили системой быстрой инфузии со скоростью 1,2 литра в минуту, струйными болюсными введениями препаратов крови шприцами по 50 мл. Для поддержания систолического артериального давления на уровне 60 мм рт.ст. использовали сверхвысокие дозы вазопрессоров – норадrenalина, фенилэфрина, адреналина, в 5–10 раз превышавшие максимальные концентрации, которые применяют в кардиоанестезиологии, для коррекции гемодинамики при травматическом или геморрагическом шоке. Пациенту во время операции было перелито более 30 л инфузионных и трансфузионных сред, в том

числе 1,2 литра 4% раствора бикарбоната натрия, проведена профилактика гиперфибринолиза.

После замены органа под контролем тромбэластометрии баланс коагуляции был восстановлен путем введения концентрата протромбинового комплекса, криопреципитата, тромбомассы и концентрата антитромбина III (АТ III), купирована гиперлактатемия (максимум уровня лактата в крови достигал 16 ммоль/л), восстановлены другие параметры гомеостаза, снижена потребность в критических дозах вазопрессоров. Пациент экстубирован через сутки на фоне стабильных показателей гомеостаза, гемодинамики и газообмена, достаточного диуреза. В дальнейшем – стабильное течение послеоперационного периода. Больной выписан домой на 14-е сутки после операции.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует резистентность организма пациента с терминальной стадией печеночной недостаточности (или при временном отсутствии функций печени как таковой во время агепатического периода ОТП) к универсальным реакциям классического стресс-ответа на повреждение (в данном случае на тяжелую хирургическую травму с запредельной кровопотерей). При этом в представленной клинической ситуации адекватность касалась в большей степени эндокринно-метаболического звена стресс-ответа. Несмотря на массивную кровопотерю и большие объемы перелитых трансфузионных сред, у пациента не развились геморрагический шок с патофизиологическими реакциями типа централизации кровообращения и синдром полиорганной недостаточности (СПОН).

2. Следующим клиническим феноменом у больных после ТП, который обратил на себя внимание, явились закономерности течения послеоперационного периода у пациентов после ОТП, осложнившегося дисфункцией трансплантата и бактериальными осложнениями. Эти закономерности заключаются в отсутствии выраженного СВО и СПОН в ответ на инфекцию в течение первых 5 суток при дисфункции пересаженной печени и, наоборот, в наличии крайне бурного ответа со СПОН и смертельным исходом при развитии септического осложнения позднее 3–5 суток после ТП.

Клинический пример 2

Пациент Г., 59 лет. Диагноз: «ЦП вирусной С-этиологии, гепатоцеллюлярная карцинома; класс поражения печени С по Чайлду–Пью, по шкале MELD – 34 балла; ГРС 2-го типа, асцит, гидроторакс, гипербилирубинемия (до 600 мкмоль/л),

гиперспленизм; печеночная энцефалопатия II ст., IV класс физического состояния по ASA». До операции по причине декомпенсации ЦП больной находился на стационарном лечении в течение месяца. До операции из зева в повторных посевах выделяли штамм *Klebsiella pneumoniae* без клинических признаков инфекции. Из антибактериальной терапии до операции в последующие 5 суток послеоперационного периода пациент получал цефепим 2 г/сут. ОТП проведена 24.02.2014. В ходе операции отмечены кровопотеря более 3 литров, гиперфибринолиз, длительность агепатического периода составила около 2 часов. После операции имели место лабораторные признаки тяжелого ишемически-реперфузионного повреждения (ИРП), с максимальным подъемом активности аланин- и аспаратамино-трансфераз более 8000 ЕД/мл, лактатдегидрогеназы более 15 000 ЕД/мл. Клинически в течение 5 суток после операции сохранялась полиорганная дисфункция, потребовавшая проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ), заместительной почечной терапии (ЗПТ), титрования вазопрессоров и коррекции расстройств гемостаза. При этом клинические и лабораторные признаки указывали на наличие метаболических функций «новой» печени и замедленное восстановление ее синтетических функций. Показатели белков острой фазы, коагуляции и естественных антикоагулянтов (АТ III) оставались низкими. При этом регистрировались высокие показатели пресепсина и прокальцитонина (ПКТ). Антибактериальная терапия была дополнена ципрофлоксацином (400 мг/сут). Из бронхиального секрета раны на 5-е сутки после операции был высеян полирезистентный штамм *Klebsiella pneumoniae*, чувствительный к полимиксину.

В дальнейшем на фоне проводимой интенсивной терапии состояние пациента улучшилось, в течение недели разрешилась полиорганная дисфункция, прекращена аппаратная поддержка (ИВЛ, ЗПТ), восстановились показатели баланса гемостаза и синтетическая функция графта. Рост лабораторных показателей воспаления – лейкоцитов с палочкоядерными нейтрофилами, уровня в крови С-реактивного белка (С-РБ) и фибриногена – стал регистрироваться с 6-х суток после операции. При этом сохранялись высокие показатели пресепсина. На 7-е сутки после операции пациент был переведен из палаты реанимации в стабильном состоянии; в дальнейшем проводили лечение осложнения – нагноения послеоперационной раны.

Клинический пример 3

Пациентка А., 47 лет. Диагноз: «ЦП вирусной С-этиологии, гепатоцеллюлярная карцинома; класс поражения печени С по Чайлду–Пью, по шкале MELD – 32 балла; ГРС 2-го типа, асцит, двусторонний гидроторакс, гипербилирубинемия (до 700 мкмоль/л), гиперспленизм; печеночная энце-

фалопатия III ст.; IV класс физического состояния по ASA». Перед операцией в течение 2 месяцев больной проводил лечение в стационаре по поводу декомпенсации ЦП с персистирующей энцефалопатией, гипербилирубинемией до 600–700 мкмоль/л, асцитом-перитонитом, ГРС с периодическим подключением методов эфферентной терапии (плазмаферез). До операции из мочи высеян *Enterococcus faecium* (10^5 КОЕ/мл), резистентный к ванкомицину, чувствительный к линезолиду. В предоперационном периоде пациентка получала ципрофлоксацин 400 мг/сут, тиенам 1,5 г/сут, вориконазол 200 мг/сут. 17.06.2014 больной выполнена ТП. Течение операции гладкое, кровопотеря 1,5 литра, пациентка переведена из операционной со стабильными показателями гомеостаза, достигнутым балансом гемостаза, с введением минимальных доз вазопрессоров (норадреналин), экстубирована через 8 часов после операции. Послеоперационная активность печеночных трансаминаз и быстрое восстановление показателей гемостаза и функции почек указывали на отсутствие значимых ИРП графта и его удовлетворительную функцию. В течение последующих 3 суток после операции отмечалось прогрессивное клиническое улучшение, а лабораторные данные подтверждали восстановление метаболической и синтетической функций графта. При этом регистрировали рост лабораторных показателей воспалительной реакции (умеренный лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом) и биохимических маркеров воспаления – С-РБ (до 150 нг/мл), ПКТ, пресепсина (более 5000 пг/мл). В то же время у пациентки сохранялась нормальная температура тела, показатели гемодинамики, газообмена и другие параметры гомеостаза были стабильными, возросла скорость клубочковой фильтрации (СКФ). В послеоперационном периоде к проводимой антибактериальной и противогрибковой терапии дополнительно был назначен линезолид 1,2 г/сут. На 4-е сутки после операции у больной внезапно развились клиника септического шока, СПОН с анурией, резистентными к интенсивной терапии гипотензией, респираторным дистресс-синдромом взрослых. Дополнительное назначение полимиксина Е внутривенно с увеличением максимальной суточной дозы до 9 000 000 МЕ/сут (колистат, производства ООО «Трайплфарм», Республика Беларусь) эффекта не принесло. Наступил смертельный исход через 36 часов после возникновения осложнения. Post mortem из посевов бронхиального секрета и зева высеян госпитальный полирезистентный штамм *Klebsiella pneumoniae*.

Указанные клинические примеры демонстрируют зависимость развития тяжелых реакций СВО от скорости восстановления функций пересаженной печени у инфицированных реципиентов с ЦП в его терминальной стадии. Показательно, что у пациента Г. замедленное восстановление

функций скомпрометированного в результате ИРП графта ограничило амплитуду реакций СВО и «защищило» организм от самоповреждения. В противоположность этому у пациентки А. активное восстановление функций печени привело к неконтролируемым реакциям СВО с необратимым повреждением органов и систем.

3. *Феномен асцита-перитонита*. Широко известно в клинической практике осложнение ЦП – спонтанный бактериальный перитонит (СБП) – с позиций концепции ослабления СВО на инфекционное начало у пациентов с печеночной дисфункцией/недостаточностью как клинический феномен также нуждается в переосмыслении. В отличие от тактики лечения «классического» хирургического перитонита в настоящее время существует общепринятая точка зрения на консервативное лечение СБП как единственную правильную тактику, позволяющую избежать прогрессирования декомпенсации ЦП. Асцит-перитонит достаточно успешно купируется назначением антибиотиков цефалоспоринового ряда. При консервативном лечении, по данным ряда авторов, летальность от СБП составляет 10–30%, и только в 4% случаев течение СБП сопровождается развитием септического шока [6–7].

Вместе с тем при перитонитах, вызываемых *Esherichia coli* (которая наряду с *Klebsiella spp.* является причиной асцита-перитонита в 70% наблюдений [6–7]), у пациентов без ЦП развивается абдоминальный сепсис с развернутыми проявлениями СВО, что в большинстве случаев требует немедленного хирургического вмешательства с целью санации очага инфекции. Очевидно, что наличие печеночной недостаточности у больных с асцитом-перитонитом является основной детерминантой, сдерживающей развитие СВО с необратимыми последствиями.

Что известно

Известно, что у большинства пациентов воспалительный ответ позволяет ограничить и нейтрализовать инфекцию. Механизмом включения самого раннего защитного противoinфекционного барьера является распознавание наследственно закодированными рецепторами, присутствующими на миелоидных клетках, эволюционно-консервативных общих патоген-ассоциированных молекулярных структур (patogen-associated molecular patterns – PAMPs), характерных для больших групп различных микроорганизмов [8].

По современным представлениям, избыточный воспалительный ответ развивается в связи с особенностями макроорганизма и возбудителя и вызывается двумя принципиально отличающимися стимулами – PAMPs и DAMPs (damage-associated molecular patterns, ассоциированные с повреждением молекулярные частицы). PAMPs являются чужеродными молекулами и естественными лигандами сигнальных паттерн-распознающих рецепторов PRRs (TLR1-9, NOD1-2, Ig-FcR) [9]. DAMPs являются продуктами разрушения собственных тканей, обладающими антиген-неспецифическими свойствами [10]. Последние играют основную роль в индукции так называемого стерильного иммунного ответа в ранней стадии органной (острой печеночной) недостаточности до наступления инфицирования [11].

Известно, что в составе клеточного рецепторного комплекса TLR-4 мембранная рецепторная молекула mCD14 экспрессируется на поверхности макрофагов и связывается с различными лигандами инфекционной природы – PAMPs (основным из которых является липополисахарид бактериальной стенки грам (-) флоры (lipopolysaccharide, далее – LPS), а также компонентами грам (+) бактерий и грибов) [12].

Установлено, что основным механизмом индукции системных реакций воспаления является активация связывания PAMPs с рецептором mCD14 макрофага посредством участия в этом процессе липополисахарид-связывающего белка (lipopolysaccharide-binding protein, далее – LBP), который усиливает эффективность связывания бактериальных лигандов с рецептором в 100–1000 раз. Вместе с тем получены данные о том, что возможны изолированное связывание mCD14 LPS и дальнейшая передача сигнала о бактериальной инфекции внутрь макрофага [13]. Несмотря на название, установлено, что LBP, помимо LPS, связывается и с компонентами клеточной стенки грам (+) бактерий и грибов, т.е. является универсальным средством, соединение которого с PAMPs «усиливает» сигнал для активации воспаления [14].

LBP является белком острой фазы, синтезируется главным образом в печени и высвобождается в кровь после гликозилирования с молекулярной массой 58–60 кДа [15]. Кроме того, установлено, что TLR-4-рецепторы экспрессированы не только на клетках Купфера, но и на мембранах гепатоцитов, а также моноцитов, дендроцитов, нейтрофилов, тучных клеток, Т-лимфоцитов, звездча-

тых клеток, эндотелиоцитов и клеток эпителия желчных протоков; при этом лигандами TLR-4-рецепторов могут выступать не только PAMPs, но и DAMPs [16–17].

Активация рецепторов приводит к транслокации ядерного фактора каппа-бета на внутреннюю поверхность мембран клеточных ядер и транскрипции генов, контролирующей продукцию провоспалительных цитокинов. Освобождение интерлейкина-6 инициирует острофазовый ответ печени [18]. Усиление звена положительного острофазового ответа обеспечивается снижением продукции ингибирующих реактантов острой фазы (преальбумин, трансферрин, церулоплазмин и др.) и сопровождается снижением синтеза АТ III, протеинов С, S, глутатиона, что клинически проявляется нарушением микроциркуляции [19]. Последующее развитие инсулинорезистентности вследствие нарушения регуляции генов, кодирующих активность глюкозных транспортеров, приводит к дисфункции митохондрий и формированию СПОН при сепсисе. Поэтому разрешение митохондриальной дисфункции считается ключевым фактором восстановления органных расстройств при сепсисе [20, 21].

В настоящее время установлено, что основными причинами печеночной дисфункции, вызванной тяжелой инфекцией, являются гипоксический гепатит (ГГ) и сепсис-ассоциированный холестаза [22]. Развитие ГГ связано с универсальными механизмами повреждения клеток в критическом состоянии – недостаточной доставкой кислорода к тканям в условиях повышенной в нем потребности. Сепсис-ассоциированный холестаза клинически манифестирует в виде желтухи и нарастающей гипербилирубинемии. Исследованиями последних лет показано, что в основе сепсис-ассоциированного холестаза лежат нарушения биотрансформации и аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимого транспорта желчных кислот в гепатоците. Желчные кислоты, накапливающиеся в гепатоцитах и, обладая поверхностно-активными свойствами, вызывают дальнейшее повреждение клетки и поддерживают нарушение выделительной функции [23]. Считается, что нарушение транспорта желчных кислот индуцируется провоспалительными цитокинами [24].

Формулировка гипотезы

Механизм индукции СВО у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью/дисфункцией представляется нам следующим образом.

В условиях нарушенной синтетической функции печени снижается и наработка белков острой фазы – С-РБ, фибриногена и др. Логично предположить, что при этом уменьшается и образование LBP, что приводит к сокращению естественной стимуляции поверхностных рецепторов макрофагов mCD14, замедлению или нарушению передачи внутрь фагоцита сигнала о бактериальной инфекции через трансмембранные корцепторы TLR-4 активным лигандом-комплексом mCD14-LBP-РАМР (LPS). Таким образом нарушается (ослабляется) индукция реакций воспалительного каскада с секрецией про- и противовоспалительных цитокинов. Следовательно, можно предположить, что нарушение синтеза белков острой фазы (в частности, LBP) у пациентов с печеночной недостаточностью или дисфункцией графта в ближайшем послеоперационном периоде оказывает ингибирующее влияние на течение иммунных реакций СВО с ограничением их амплитуды.

Теоретическое обоснование

По нашему представлению, единство и взаимосвязь иммунной и синтетической функций печени позволяют объяснить суть феномена снижения амплитуды реакций СВО у пациентов с печеночной дисфункцией/недостаточностью. При инфекционных осложнениях печень становится одновременно субъектом и объектом разворачивающихся событий: с одной стороны, печень при сепсисе индуцирует и модулирует защитные системные реакции воспаления, с другой – сама подвергается повреждению медиаторами этих реакций. В условиях печеночной недостаточности снижается интенсивность стимуляции мембранных рецепторов макрофагов, что приводит к нарушению внутриклеточной передачи сигнала и последующей экспрессии генов, контролирующей наработку и освобождение цитокинов. В результате уменьшается и секреция провоспалительных цитокинов (например, интерлейкина-6 и др.), стимулирующих запуск реакций синтеза провоспалительных острофазовых белков, в том числе и LBP. Вследствие этого, по принципу обратной связи, снижается стимуляция синтеза реактанта, который, по сути, играет ключевую роль в распознавании, связывании и представле-

нии LPS и других РАМР клеточным рецепторам макрофагов для запуска реакций первой линии противoinфекционного барьера [25].

По нашему мнению, течение ближайшего посттрансплантационного периода определено несколькими важными процессами: ИРП, которое повреждает как синтетическую (клинически важна способность к синтезу LBP, С-РБ), так и функцию бактериального клиренса клетками Купфера (неспособность элиминировать продукты бактериальной транслокации и другие РАМРs). Кроме того, на характер послеоперационного течения влияют: продленное поступление бактериальных антигенов (обусловлено тяжелой портальной гипертензией у пациентов и, вероятно, высоким MELD, инфицированием); регенерация функции печени (известно, что паренхиматозные и непаренхиматозные пулы печени регенерируют несимметрично – гепатоциты раньше, макрофаги позже) и ее сроки (печень от молодого донора и в организме молодого реципиента регенерирует быстрее); а также генетическое детерминирование процессов выраженности ИРП, реакций СВО и отторжения (с ведущей ролью в этом полиморфизма генов TLR-4, 3) [26–34].

Следует отметить, что в раннем послеоперационном периоде дисфункция печени (графта) проявляется в первую очередь ростом уровня билирубина. Дифференциальная диагностика природы холестаза при этом нередко становится кардинальной проблемой. Зачастую трудно определить, чем вызван холестаз и что его поддерживает – инфекция (сепсис-индуцированный холестаз), ранняя дисфункция графта, связанная с ИРП, отторжение, механические послеоперационные причины или так называемый синдром small for size после обширных резекций печени? Важность этой проблемы сопряжена с необходимостью принятия решений, определяющих дальнейшую тактику лечения. При этом лечебные опции и даже стратегия ведения могут потребовать для каждого конкретного пациента диаметрально противоположных решений. К сожалению, результаты экспресс-биопсии не всегда позволяют уточнить причину дисфункции ввиду полиморфизма и неспецифичности морфологических признаков.

Вместе с тем ключевой тезис Р. Matzinger о приоритете реакций иммунной системы в виде распознавания и ответа на сигналы опасности, вызванные повреждением клеток (тканей), над реакциями по выяснению различия между своим и чужим применительно к данной проблеме

позволяет сделать важный вывод о том, что в условиях печеночной дисфункции маловероятно одновременное протекание системных реакций, направленных на борьбу с повреждением (PAMPs и DAMPs), и реакций отторжения [35]. Это дает основание поставить под сомнение целесообразность назначения иммуносупрессивной терапии после ОТП в случае развития тяжелых инфекционных осложнений. Часто применяемая в этом случае пульс-терапия вероятной реакции отторжения будет носить скорее дифференциально-диагностический характер (*ex juvantibus*).

В терминальной стадии ЦП, когда гепатоциты окружены фиброзной тканью, в абсолютном количестве снижено содержание клеток Купфера в цирротической печени и вследствие портальной гипертензии возникают высокое сопротивление внутрипеченочному кровотоку, формирование портокавальных коллатералей и сброс крови, оттекающей от кишечника, через эти шунты, минуя печень. Можно предположить, что при этом снижается интенсивность стимуляции соответствующих рецепторов печеночных макрофагов PAMPs и DAMPs. Вместе с тем наличие инфекции, нарушенные защитные физиологические барьеры у пациентов с терминальной печеночной недостаточностью предполагают постоянное поступление к тканевым макрофагам крови, содержащей субстрат, для индукции антигенспецифического иммунного ответа. Таким образом, в условиях печеночной недостаточности и редуцированного притока крови к цирротически измененной печени, где количество макрофагов снижено (в норме оно составляет 10% от массы печени [36]), реакции воспаления ограничиваются. Возможно, у пациентов с печеночной недостаточностью в условиях своеобразной блокады клеток Купфера нарушается баланс в пуле секретируемых клеткой провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Этим также можно объяснить отсутствие ярко выраженных клинических проявлений СВО у пациентов с терминальными стадиями заболеваний печени в виде тяжелого синдрома СВО и септического шока, тяжелых проявлений СВО в периоперационном периоде ОТП. В последнем случае неспецифические клинико-лабораторные изменения (гипотензия, снижение диуреза, высокий уровень лактата в крови) ассоциированы с патофизиологическими изменениями, которые вызваны основной причиной (печеночной недостаточностью) и уникальной патофизиологией операции по ТП (разобщение большого круга кровообращения

при классической технике ТП, наличие агепатического периода, реперфузионный синдром и др.).

По нашим наблюдениям, такая ареактивность наблюдается и в раннем послеоперационном периоде в течение первых 3–4 суток до восстановления иммунной и синтетической функций пересаженной печени.

Следует отметить, что восстановление синтетической функции печени, как правило, «запаздывает» по отношению к метаболической функции и зависит от степени выраженности ИРП. Мы объясняем это различной чувствительностью к реперфузионным повреждениям циркуляторных зон ацинуса. Согласно современным представлениям, гепатоциты центрлобулярной зоны даже в норме получают наименее оксигенированную кровь и соответственно в большей степени подвержены гипоксемическому повреждению во время ишемии/реперфузии органа [37]. Поскольку до сих пор не выяснено, в какой из 3 зон ацинуса синтезируются факторы коагуляции, логично предположить, что более позднее восстановление их активности, которое мы констатируем после ОТП, сопровождающейся дисфункцией графта, может свидетельствовать о продукции этих субстратов именно в центрлобулярной зоне как месте, наиболее чувствительном к гипоксии и подверженном ИРП. С другой стороны, при инфекционных осложнениях и развитии сепсис-индуцированного холестаза после трансплантации в более поздние сроки обычно наблюдается восстановление синтетической функции при стойком нарушении выделительной функции, что, как правило, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом. Исследования последних лет показали, что к этим нарушениям приводит репрограммирование метаболических функций вследствие воздействия провоспалительных цитокинов на регуляцию функционирования АТФ-зависимых мембранных транспортеров желчных кислот, накопление которых приводит к повреждению гепатоцитов и усугублению холестаза [38].

Использование определения концентрации LBP в крови как маркера развивающегося или скрытого инфекционного осложнения у хирургических пациентов не получило распространения из-за слабой доказательной базы [39]. Вероятно, активное перемещение LBP в связке с LPS из крови, фиксация этого комплекса на рецепторах mCD14 с последующей экспрессией рецепторов TLR-4, трансформация в растворимый комплекс sCD14 и выход его в свободную цирку-

ляцию после выполнения сигнальной функции делают определение «несвязанной» фракции LBP недостаточно информативным. При этом не учитываются активность тех процессов, в которых LBP находится в связанном состоянии. Косвенно в пользу данной версии могут служить «труднообъяснимые» изменения концентрации нового маркера воспаления – пресепсина, который, по сути, является укороченной формой sCD14 после отщепления от него так называемого С-терминального участка, ответственного за связывание LPS [40]. Поскольку считается, что повышение уровня пресепсина возможно только после активации фагоцитоза, то логично предположить, что при нормальной синтетической функции печени высокий уровень пресепсина может указывать на активный синтез LBP, без которого не могут образоваться sCD14 и его укороченная форма – субтип sCD14-ST (пресепсин) [40–41]. Пресепсин образуется в процессе дальнейшего превращения комплекса sCD14-PAMP-LBP протеазами в условиях бактериальной инфекции и представляет собой укороченный фрагмент sCD14 из 64 остатков аминокислот с молекулярной массой 13 кДа [40–42].

Имеются данные о том, что кроме сигнальной функции в свободном виде комплекс sCD14-PAMP-LBP (белок отсоединяется от мембраны и становится растворимым в плазме) индуцирует реакции воспаления в клетках, не имеющих на мембранах рецепторов mCD14, так называемых CD14-отрицательных клеток (в частности, клеток эндотелия и эпителия) [43, 44]. Вероятно, этот механизм имеет значение в прогрессировании СПОН у пациентов с печеночной недостаточностью, несмотря на снижение стимуляции синтеза LBP, выполняющего роль «катализатора» реакций противоинфекционного иммунитета.

Косвенно на это указывают высокие показатели пресепсина у умерших пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью и медленно прогрессирующим СПОН без каких-либо признаков тяжелых системных реакций, которые должны были последовать в результате активации фагоцитоза. Кроме того, наличие механизма индукции провоспалительных реакций путем прямой стимуляции мембранных рецепторов TLR-4 гепатоцитов LPS без участия LBP позволяет объяснить торпидное течение СПОН у пациентов с печеночной недостаточностью без гиперергических неуправляемых реакций СВО в виде септического шока.

Остается неясным, только ли количественное снижение LBP объясняет ослабление иммунных реакций СВО у пациентов с печеночной дисфункцией/недостаточностью? Как известно, в условиях нарушенной синтетической функции печени возможны и качественные изменения белков (например, альбумина), которые также могут оказывать влияние на их функциональные свойства [45]. В то же время, фокусируя внимание на одном из механизмов ингибиции запуска системного ответа у пациентов с печеночной недостаточностью, которая носит глобальный характер в силу ключевой роли печени в функционировании иммунной системы, мы не исключаем наличия и других дефектов в процессе запуска каскада реакций СВО.

Доказательства

Помимо вышеперечисленных клинических феноменов логическим доводом в пользу предложенной гипотезы может стать общеизвестный факт о ключевой роли печени в формировании системных иммунных реакций, в том числе и на инфекцию. Также установлено, что печеночные макрофаги (клетки Купфера) составляют 80% от всех плазмоцитов в организме и поэтому несут основную нагрузку по поддержанию реакций неспецифического противоинфекционного иммунитета [46]. Логично предположить, что нарушение этой функции печени должно приводить к ослаблению иммунных реакций. Подтверждениями этого вывода могут являться указанные выше клинические феномены, хорошо известные в повседневной практике интенсивной терапии пациентов с тяжелыми поражениями печени.

При анализе клинико-лабораторных параллелей у больных с печеночной недостаточностью, перенесших ТП, также выявились определенные закономерности, которые свидетельствуют в пользу вышеизложенной гипотезы. Представляет интерес тот факт, что показатели новых лабораторных маркеров инфекционного воспаления ПКТ, пресепсина, количественные значения С-РБ у пациентов с печеночной недостаточностью/дисфункцией значительно отличаются по своим референтным значениям от таковых у «обычных» инфекционных пациентов (с сохраненными функциями печени). Так, у всех реципиентов, у которых в послеоперационном периоде развились инфекционные осложнения, перед операцией регистрировались нормальные или

умеренно повышенные концентрации ПКТ при низких показателях концентрации С-РБ и пресепсина.

В силу неспецифичности показателей ПКТ у пациентов, перенесших высокотравматичные вмешательства, сопровождающиеся массивным разрушением тканей и клеток с образованием DAMPs, трактовать рост этого показателя для дифференциальной диагностики инфекционных осложнений и последствий тяжелой операционной травмы является проблематичным [47]. В этом случае показатель ПКТ и его динамика могут оказаться ложноположительными в диагностике сепсиса. Следует отметить, что интенсивность наработки ПКТ при сепсисе или повреждении тканей напрямую не связана с функцией печени – по современным представлениям, ПКТ вырабатывается в различных органах и различными типами клеток [48].

У пациентов с тяжелыми инфекционными осложнениями отмечался рост ПКТ в 0–1-е сутки после ОТП в 50–100 раз, что трудно объяснить развитием воспалительного процесса, вызванного бактериальной или грибковой инфекцией. Ранее было установлено, что содержание ПКТ повышается в крови в течение 6–12 часов после активации воспалительного процесса [47, 49]. Мы предполагаем, что предсуществующая портальная гипертензия, пережатие воротной вены в агепатическом периоде и отсутствие бактериального клиренса клетками Купфера в раннем неогепатическом периоде способствуют бактериальной транслокации и антигенемии, что, по нашему мнению, ведет к повышению уровней ПКТ.

Логично предположить, что в отсутствие функции фагоцитоза как таковой с обрывом системных реакций воспаления во время агепатического этапа ОТП или ограничением амплитуды этих реакций в периоперационном периоде создаются условия для эскалации бактериального инфицирования.

Рост показателя ПКТ отражает эти процессы, особенно у инфицированных реципиентов, однако за счет неспецифического по отношению к инфекции повышения этого показателя у послеоперационных пациентов возникают трудности в правильности трактовки абсолютных показателей концентрации ПКТ как маркера сепсиса.

В то же время на фоне нарушенной синтетической функции печени у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью регистрируются низкие концентрации показателей реакций острой фазы воспаления (например, С-РБ, LBP),

которые не коррелируют с уровнем маркеров бактериальной контаминации.

В 1–4-е сутки послеоперационного периода по мере восстановления функций «новой» печени у пациентов с инфекционными осложнениями отмечался рост показателей острофазовых белков и пресепсина. Среди всех умерших больных этой группы клинической манифестации инфекционных осложнений в виде тяжелого СВО, сепсиса и септического шока предшествовал рост показателей, отражающих активное восстановление синтетической функции графта (восстановление синтеза факторов коагуляции V, VII, IX и AT III, острофазовых белков – С-РБ, фибриногена и др.). При этом регистрировался бурный рост уровня пресепсина.

Показательно, что отсутствие тяжелых ИРП пересаженного органа и быстрое восстановление его функции оказывали парадоксальный эффект – в этом случае наблюдались быстрая генерализация воспаления с развитием септического шока и СПОН (см. Клинический пример 3). Такую картину мы наблюдали у 6 пациентов.

И, наоборот, у реципиентов с дисфункцией графта имело место торпидное течение инфекционного процесса без клинико-лабораторных признаков тяжелого синдрома СВО и септического шока. В случае прогрессирования инфекционных осложнений на фоне печеночной недостаточности смертельный исход наступал после длительного периода (до 3 месяцев) персистирующего течения сепсиса с формированием СПОН.

Согласно представляемой гипотезе привлекательной идеей является возможность применения управляемой фармакологической блокады иммунных функций клеток Купфера для предупреждения развития неуправляемых реакций СВО. В экспериментальных работах для оценки влияния фагоцитоза на развитие и течение острого поражения легких и изучения возможности снижения воспалительных реакций, вызванных ишемией-реперфузией после резекций печени у крыс, блокатор функции печеночных макрофагов хлорид гадолиния в серии исследований продемонстрировал ослабление воспалительных реакций как *in vitro*, так и *in vivo*; при этом наблюдали увеличение секреции клетками Купфера противовоспалительных цитокинов [50]. В других экспериментальных работах было установлено снижение активации клеток Купфера при помощи гадолиния, блокаторов кальциевых каналов [51–53], пентоксифиллина [54] с целью повышения выживаемости трансплантированного органа.

Отмывание донорского органа после его консервации специальными промывными растворами, содержащими блокаторы кальциевых каналов, глицин, антиоксиданты, аденозин и энергетические субстраты, также позволяло снизить активацию клеток Купфера, уменьшить повреждение эндотелиальных клеток и улучшить выживаемость трансплантата [55]. В эксперименте на крысах X. Wu et al. обнаружили, что добавление пептида P12, ингибирующего LBP, снизило эндотоксин-индуцированную активацию макрофагов и летальность при септическом шоке [56].

В пользу нашей гипотезы свидетельствует и исследование G.L. Ackland et al. (2010), которые выявили снижение выраженности реакций системного воспаления при использовании полиэтиленгликоля в эксперименте на животных с септическим шоком, индуцированным введением LPS [57]. Подчеркивается, что полиэтиленгликоль является инертной неиммуногенной молекулой, которая накапливается в печеночных макрофагах. С этой точки зрения, по нашему мнению, можно переосмыслить и многолетний опыт применения в отечественной клинической практике с «детоксикационной» целью синтетических коллоидов (поливинилпирролидон, гемодез), которые, как известно, надолго задерживаются в макрофагах. Не с этим ли были связаны известные противовоспалительные клинические эффекты гемодеза, которые в то время объяснялись связыванием «токсинов», стимуляцией диуреза и т.д.? То же касается и эффектов применения перфторана, который также полностью поглощается макрофагами, блокируя на время их активность.

Кроме того, косвенно подтверждают наше предположение и данные о предотвращении генерализации воспалительного ответа путем портокавального шунтирования в обход печени в экспериментальной модели панкреонекроза у лабораторных животных [58, 59]. В этом случае в отличие от контрольной группы повреждение органа-мишени (легких) не развивалось. В таком же аспекте можно рассматривать хорошую переносимость пациентами с терминальными стадиями заболеваний печени (портальная гипертензия, резистентный асцит) операций по установке трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунта (TIPS). Как правило, это не сопровождается системными воспалительными реакциями.

Поскольку печень забирают у донора со смертью мозга, мы предположили, что орган может повреждаться еще в организме донора вслед-

ствие СВО, которое индуцируется его критическим состоянием [60]. Изучение количества активированных (поврежденных) гепатоцитов (экспрессия амфотерина, или high-mobility group protein B1 – HMGB1) и клеток Купфера (экспрессия рецепторов CD68) в биоптатах донорской печени и выяснение корреляции между степенью экспрессии этих клеток и уровнем провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в оттекающей от печени крови сразу после реперфузии и через 1 час показали, что:

а) еще в организме донора происходит активация клеток Купфера (выраженная экспрессия рецепторов CD68);

б) корреляции между уровнями IL-6, 8, 17, 23, TNF α , macrofage inflammatory protein (MIP)-1 α , P-selectin, с одной стороны, и степенью экспрессии HMGB1 и рецепторов CD68, с другой – не получено;

в) использование для промывки перед трансплантацией донорского органа раствора иммуносупрессанта такролимуса, обладающего противовоспалительными свойствами, показало статистически значимое снижение роста уровня в крови провоспалительного цитокина IL-17 в серии исследований по отношению к группе сравнения, кроме того, обнаружилась тенденция к снижению экспрессии клеток Купфера [61, 62].

В свете предлагаемой нами гипотезы это означает, что, несмотря на избыточное образование DAMPs (которыми, по сути, являются активированные клетки Купфера и поврежденные гепатоциты или HMGB1) на фоне временной периперационной дисфункции пересаженной печени, генерализованных реакций не инфекционного СВО с дистанционными поражениями других паренхиматозных органов не наступает. Вероятно, этим можно объяснить и вышеуказанный феномен переносимости высокотравматичной операции по ТП пациентами высоких функциональных классов по ASA. Кроме того, можно предположить, что на фоне дисфункции печени нивелируются (не проявляются) и генетические различия реакций СВО организма реципиента, индуцированного продуктами повреждения собственных клеток (DAMPs). Также в этой работе было получено подтверждение, что в основе повреждений графта при ИПП задействованы не только реакции СВО, но и другие механизмы.

Точки приложения

1. На наш взгляд, наибольший интерес представляет перспектива использования вышеизло-

женной гипотезы о влиянии печеночной дисфункции/недостаточности на индукцию реакций СВО как модели для поиска новых направлений в предотвращении гиперреактивности иммунной системы при сепсисе. Логичными видятся поиски возможного воздействия на модуляцию СВО (экспериментальное использование короткодействующих ингибиторов фагоцитоза; управляемая ингибция синтеза белков острой фазы). Важным является установить: возможно ли использовать печеночную дисфункцию/недостаточность, при которой разобщаются основные функции печени, в нормальных условиях протекающие взаимосвязанно, в качестве модели для разработки методов управления реакциями СВО?

2. Изменение лечебных стратегий ведения пациентов с высоким риском инфекционных осложнений после ОТП. В клинической практике в свете изложенной концепции возникают новые возможности для прогнозирования рисков развития, ранней диагностики (дифференциальной диагностики), предупреждения и комплексной терапии инфекционных осложнений у больных с печеночной недостаточностью в периоперационном периоде ОТП. По нашим представлениям, развитие сепсис-индуцированного холестаза при восстановлении иммунной и синтетической функций печени приводит к дальнейшему повреждению органа вследствие образования замкнутого патологического круга: стимуляция клеток Купфера LPS – индукция СВО – повреждение гепатоцита – нарушение транспорта желчных кислот, холестаза – дополнительное повреждение гепатоцита и его гибель. На наш взгляд, теоретически обоснованными являются мероприятия упреждающего толка, направленные на предупреждение формирования вышеуказанного "circulus vitiosus". В первую очередь это предупреждение избыточного накопления LPS путем своевременной санации скоплений возможных биологических жидкостей, которые у инфицированных пациентов служат средой для развития инфекции. У инфицированных больных после ОТП, особенно при осложнениях хирургических вмешательств и нестабильном гемостазе, обширных резекциях таковыми становятся неизбежные скопления крови, ее сгустков и асцита в брюшной полости. Как показывает практика, традиционные хирургические дренажи в этих ситуациях малоэффективны.

По нашему мнению, традиционные показания к релапаротомиям, принятые в практике общей абдоминальной хирургии, основанные на клини-

ко-лабораторных показателях прогрессирования признаков воспалительного процесса в брюшной полости у пациентов с печеночной дисфункцией/недостаточностью (читай – при инфекционных осложнениях в трансплантационной и резекционной хирургии печени), нуждаются в пересмотре. Релапаротомии и санации брюшной полости, выполненные уже при прогрессировании СПОН или после развития септического шока, как правило, запаздывают по времени и de-facto являются малоэффективными.

Кроме того, основываясь на постулате Р. Matzinger о приоритетности реакций иммунной системы на повреждение по отношению к реакциям отторжения, можно сделать важный практический вывод о целесообразности и необходимости максимальной редукции или отмены иммуносупрессивной терапии в случае развития тяжелых инфекционных осложнений у пациентов после ОТП.

Таким образом, ключевой детерминантой стратегии ведения больных с высоким риском развития тяжелых инфекционных осложнений после абдоминальных операций служат мероприятия по предупреждению возникновения резервуаров инфицированных биологических секретов (как правило, высоковирулентной госпитальной грамотрицательной флорой), являющихся источником высоких концентраций LPS. Избыточное поступление LPS в кровотока по мере восстановления нарушенных синтетической и иммунной функций печени генерирует и поддерживает реакции СВО, вызывающие вторичное повреждение печени, других органов с прогрессированием СПОН.

О вирулентности госпитальной флоры

Анализ более 350 ОТП, прошедших без инфекционных осложнений, позволяет сделать вывод о том, что в послеоперационном периоде естественное поступление LPS как продукта комменсальной микрофлоры кишечника, даже при неизбежном повышении проницаемости энтерогематического барьера после операции не приводит к индукции неконтролируемых реакций СВО и развития СПОН. Во всех случаях тяжелых инфекционных осложнений, развившихся после ОТП, была выделена госпитальная грам (-) полирезистентная флора.

На основании полученного клинического опыта также можно предположить, что реакции СВО, индуцированные PAMPs, которые образуются госпитальными штаммами грам (-) микроорга-

низмов, в отличие от PAMPs, являющихся продукцией комменсальной микрофлоры кишечника, протекают более активно и разрушительно. Поскольку постулируется, что любые молекулярные паттерны инфекционной природы (PAMPs) запускают сходные реакции, то логично предположить, что их амплитуда и выраженность могут быть связаны с более высокой концентрацией PAMPs (в нашем случае – LPS), поступающих в кровотоки из очага(ов) инфекции, и продолжительностью этого поступления, а не только с генетической детерминированностью характеристик этих реакций в организме конкретного пациента. При наличии не дренированных очагов инфекции в виде скоплений инфицированных биологических жидкостей антибактериальная терапия, направленная на подавление роста патологической микрофлоры (даже назначенная по результатам антибиотикограммы), оказывается малоэффективной и, по нашему опыту, не предотвращает прогрессирования осложнений и СПОН.

Место для использования новых методов экстракорпоральной детоксикации (LPS-сорбция, плазмообмен)

В настоящее время активно изучается возможность предотвращения реакций СВО путем применения экстракорпоральных методик селективной элиминации LPS (биоспецифическая LPS-сорбция), попыток удаления медиаторов воспаления (плазмообмен, высокообъемная гемофильтрация, гемоперфузия CytoSorb, плазмофильтрация с адсорбцией – Coupled plasma filtration-adsorption – CPFA) [63–65]. Также имеются сообщения о сочетанном использовании LPS-сорбции и CPFA [66]. Несмотря на то, что вышеуказанные методики при их изолированном применении или сочетании продемонстрировали положительное влияние на ряд суррогатных клинико-лабораторных показателей, следует констатировать, что пока данное направление интенсивной терапии не внесло перелома в глобальную стратегию борьбы с сепсисом. Также следует отметить дороговизну упомянутых методик, трудности их стандартизации и, как следствие, недостаточную доказательную базу. Применительно к предлагаемой гипотезе возникают логические вопросы, связанные с классическими «слабыми» местами применения методов экстракорпоральной детоксикации в интенсивной терапии сепсиса, – «что», «кому», «когда» и «сколько»? В этой связи использование методов элиминации молекул, индуцирующих и

поддерживающих лавинообразный, слабо контролируемый процесс системного самоповреждения, как правило, «запаздывает» по времени. Кроме того, а priori подразумевается, что на фоне аппаратной элиминации эндотоксина его дальнейшее поступление в кровоток будет прекращено или будет уменьшаться, что далеко не всегда удается реализовать на практике. Также не учитывается индивидуальная, генетическая детерминированность амплитуды реакций СВО. Очевидно, что в этом случае блокирующее воздействие на модуляцию начальных этапов индукции реакций СВО должно иметь более упреждающий характер.

При продолжающемся поступлении LPS из недренированных очагов в кровоток в больших количествах специфические и неспецифические методы элиминации этих веществ из кровотока (LPS-сорбция, плазмообмен) имеют, по нашему опыту, ограниченный эффект ввиду эмпиричности подходов к их использованию и трудностей в оценке их пользы. Логично предположить, что место применения этих методов в комплексной терапии должно быть пересмотрено – в пользу как времени начала процедур, так и их продолжительности. Также крайне необходим доступный лабораторный маркер для оценки эффективности данных технологий.

Иллюстрацией к использованию в жизни изложенных выше теоретических выкладок может служить случай из практики.

Клинический пример 4

Пациентка С., 59 лет. История болезни № 23281. Переведена в реанимационное отделение РНПЦ трансплантации органов и тканей в тяжелом состоянии из одной из областных больниц. Данные анамнеза, клиническая картина и дополнительные лабораторные и инструментальные исследования показали, что у пациентки имелись комбинированное повреждение желчных протоков и печеночной артерии, ишемическая холангиопатия с некрозом внутривнутрипеченочного желчного дерева после хирургического лечения острого калькулезного холецистита (холецистэктомия) с развитием склерозирующего холангита, формированием множественных биллобарных абсцессов печени, подпеченочного абсцесса и наружного неполного инфицированного желчного свища (синегнойная палочка). Основное заболевание осложнилось сепсисом, холестатическим гепатитом и сепсис-ассоцированным холестазом, СПОН с печеночной энцефалопатией II ст. Также имелись двусторонний гидроторакс и асцит.

Были выполнены: первая операция – в одной из центральных районных больниц за 2,5 месяца до поступления в центр, затем дважды – вмешатель-

ства по поводу дренирования абсцессов печени и подпеченочного пространства. Несмотря на проводимую интенсивную терапию с подключением экстракорпоральной технологии (3 процедуры сепарации и адсорбции фракционированной плазмы – Fractionated Plasma Separation and Adsorption – FPSA, технология "Prometeus"), состояние пациентки прогрессивно ухудшалось. При поступлении состояние больной тяжелое – гипертермия до 38,6 °С, слабость, адинамия, выраженная желтуха, энцефалопатия. Контакт затруднен из-за тяжести состояния. В правом подреберье – наружный свищ со скудным серозно-гноющим отделяемым с примесью желчи. Диурез – 800 мл/сут.

Общеклинические лабораторные показатели: эритроциты – $2,9 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин – 98 г/л, лейкоциты – $16,4 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы – 18%, тромбоциты – 500×10^9 /л, гематокрит – 0,25. Билирубин общий – 604 мкмоль/л, прямой – 481 мкмоль/л, мочевины – 9 ммоль/л, креатинин – 62 мкмоль/л, СКФ по цистатину С – 28 мл/мин, общий белок – 55 г/л, альбумин – 24 г/л, аланинаминотрансфераза – 95 Ед/л, аспартатаминотрансфераза – 30 Ед/л, щелочная фосфатаза – 586 Ед/л, амилаза – 37 Ед/л, международное нормализованное отношение (МНО) – 1,3, фибриноген – 2,3 г/л, активированное частичное тромбопластиновое время – 40 с, протромбиновый индекс – 69%, АТ III – 70%, С-РБ – 206 мг/л, ПКТ – 3,4 нг/мл.

После дообследования *ex consilio* ввиду бесперспективности консервативного лечения и использования каких-либо возможностей резекционной хирургии пациентка поставлена в Лист ожидания ТП. Наличие сепсиса и СПОН было расценено как относительное противопоказание к операции по пересадке печени, которая была определена как единственно возможная попытка радикального лечения и могла быть предпринята для спасения жизни больной.

До операции пациентка получала интенсивную терапию в виде «моста» к ТП. Интенсивная терапия была направлена на коррекцию расстройств гомеостаза и его поддержание, включала применение антибактериальных средств по результатам бактериологических исследований и выявленной чувствительности; в связи с нарастающей гипербилирубинемией больной трижды проведен обменный плазмаферез (1–1,5 объема циркулирующей плазмы).

Через 14 суток после поступления в центр (и через 3 месяца после первой операции) пациентке была выполнена ОТП. Операция протекала без осложнений, кровопотеря составила 1 литр, клинико-лабораторные и инструментальные данные подтверждали немедленную функцию трансплантowanego органа. Пациентка была экстубирована через 5 часов после операции на фоне стабильных показателей гемодинамики, функции внешнего

дыхания и показателей гомеостаза. При этом отмечались нормотермия, достаточный темп диуреза.

В течение следующих суток после операции наблюдались снижение диуреза, углубление энцефалопатии при нормальной температуре тела, появились жалобы на боли в животе и увеличение его вздутия. Также оставались стабильными гемодинамика, показатели газообмена, отсутствовал рост уровня лактата и дефицита буферных оснований в плазме крови. Зарегистрирован рост показателей воспаления: лейкоцитов – от 24 до 31×10^9 /л, ПКТ – от 8 до 22,5 нг/мл, пресепсина – до 3268 пг/мл, С-РБ – от 69 до 83 мг/л. Также отмечен рост панкреатической амилазы до 2400 ед., в связи с чем заподозрено развитие послеоперационного панкреатита. Серия УЗИ брюшной полости выявила накопление жидкости в брюшной полости и выраженную пневматизацию кишечника. Выполнено КТ-исследование органов грудной и брюшной полостей. Из патологических изменений выявлены увеличение объема гидроторакса справа с компрессионным ателектазом без признаков инфильтрации легочной ткани, свободная жидкость в полости малого таза в незначительном количестве. Для ревизии брюшной полости через 29 часов после операции пациентке выполнена релапаротомия. Выявлены признаки перитонита – скопления в виде умеренного количества мутного выпота с налетом фибрина, плотная поджелудочная железа. Выполнена санация брюшной полости. После операции пациентке проведен сеанс плазмообмена (экзфузия – 3,6 литра) и LPS-сорбции с использованием антилиполисахаридного сорбента на полимиксиновой матрице (биоспецифический сорбент «ЛПС-гемо», НПОДО «Фармавит» ГНУ «ИБОХ» НАН, Республика Беларусь), объем перфузии – 3,6 литра.

В последующем выполняли плановые санации брюшной полости и раны с интервалом в 2–3 дня. Во время 2-й релапаротомии наложена раневая вакуумная система ("WaterLily™ Wound Therapy", Италия), при последующих операциях осуществляли смену этой системы. Всего проведено 6 повторных операций. Показанием для реоперации являлось отсутствие положительной клинико-лабораторной динамики послеоперационного периода в течение 1–2 суток. После каждой релапаротомии через 5–12 часов проводили LPS-сорбцию с использованием антилиполисахаридного сорбента.

На фоне комплексного лечения, которое помимо перечисленных выше опций включало все традиционные компоненты интенсивной послеоперационной терапии пациентов после ТП, состояние больной стабилизировалось и прогрессивно улучшалось. Разрешалась полиорганная дисфункция, регрессировали явления энцефалопатии, восстановилась функция желудочно-кишечного тракта и почек, разрешился холестаз – на момент перевода пациентки из реанимационной палаты уровень общего

билирубина в крови составил 28 мкмоль/л, активность СКФ повысилась с 28 до 118 мл/мин/1,73 м² (по цистатину С), нормализовались уровни в крови глюкозы, общего белка, фибриногена, а также МНО и активность трансаминаз. Активность факторов коагуляции II, V и VII достигла 60%. Активность АТ III на момент перевода составила 67% и в послеоперационном периоде снизилась до 28% перед 2-й реоперацией и после 3-й релапаротомии; в 1-е сутки после ОТП его активность составляла 36%. Уровень лейкоцитов в течение послеоперационного периода колебался от 40,1 до 12×10^9 /л, палочкоядерных нейтрофилов – от 20 до 8% (на момент перевода в палату), С-РБ – от 60 мг/л в 0-е сутки после операции с максимальным подъемом до 172 мг/л перед 2-й релапаротомией и снижением до 36 мг/л в день перевода. Уровень ПКТ в 0-е сутки составил 8,9 нг/мл, максимально повышался до 22 нг/мл (перед 1-й лапаротомией) и снизился до 0,68 нг/мл после 3-й операции. Перед выпиской из отделения реанимации уровень ПКТ составлял 0,86 нг/мл. Уровень пресепсина максимально повысился перед первой ревизией (до 3268 пг/мл), в ходе послеоперационного лечения колебался от 792 до 1112 пг/мл (перед переводом из реанимационной палаты).

По результатам посевов содержимого из брюшной полости, раны и дренажей (забор материала для посевов производили во время каждой операции) была выделена следующая флора: *Enterococcus faecium* (брюшная полость), чувствительная к линезолиду, ванкомицину, тейкопланину, тигециклину; *Pseudomonas aeruginosa* (рана, дренажи), чувствительная только к колистину. С целью антибактериальной терапии после ОТП пациентка получала колистин, тигециклин, ко-тримоксазол; для профилактики инфекции – каспофунгин; затем, с 12-х суток после ОТП, в вышеуказанной схеме тигоциклин был заменен линезолидом и меронемом.

Из мочи через 12 суток после трансплантации стали высевать *Pseudomonas aeruginosa*, резистентную к колистину (выявлена чувствительность к пиперациллину/тазобактаму). До перевода из отделения реанимации пациентка в качестве иммуносупрессивной терапии получала только кортикостероиды (по протоколу, принятому в центре). На 17-е сутки после ОТП больная была переведена в профильное отделение, где продолжили лечение нагноения раны, а на 28-е сутки она была выписана на амбулаторное лечение.

Заключение

Название нашей статьи намеренно носит провокационный характер – конечно же, печеночная дисфункция/недостаточность не защищает больного. Мы декларируем, что в условиях замедленных реакций СВО у клиницистов расширяется «окно возможностей» для принятия решения по поиску и (или) коррекции тактики ведения пациента с сепсисом.

По нашему представлению, наличие печеночной недостаточности ограничивает реакции системного воспаления, уменьшает амплитуду реакций СВО и сдерживает развитие неконтролируемого самоповреждения в виде молниеносного «взрыва» (септического шока, тяжелого СВО). В клинической практике у пациентов с печеночной недостаточностью инфекционные осложнения различаются по клиническому течению, значению лабораторных показателей воспаления и их динамике, носят персистирующий характер, так как формирование звеньев синдрома СПОН растянуто во времени. В целом реакции системного воспаления у данной категории больных приобретают затяжной характер, при этом в клинической практике возникают определенные трудности в дифференциальной диагностике состояния пациентов и принятии своевременных изменений тактики лечения. По нашему мнению, одним из механизмов нарушения реактивности иммунной системы у этой категории больных может быть снижение синтеза липополисахарид-связывающего белка (LBP), играющего основную роль в модуляции индукции защитных реакций СВО.

Следует отметить, что в современной научной литературе, посвященной роли печени в развитии тяжелых инфекционных осложнений у пациентов с печеночной дисфункцией/недостаточностью, вопрос о влиянии низкого уровня LBP на ограничение реакций иммунного ответа никем не ставился. Для проверки гипотезы необходимы экспериментальные исследования.

Литература

1. Torio C.M., Andrews R.M. National Inpatient Hospital Costs: The most Expansive Conditions by Payer, 2011. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs, Publisher: Agency for Health Care Policy and Research (US); Statistical brief #160. PMID:24199255
2. Руммо О.О. Семь лет трансплантации печени в Республике Беларусь. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2015; (2) (Трансплантация и донорство органов: материалы Второго Рос. нац. конгр., г. Москва, 8–10 июня 2015 г.): 100–104.
3. Song A.T., Avelino-Silva V.I., Pecora R.A. et al. Liver transplantation: Fifty years of experience. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20 (18): 5363–5374. PMID:24833866 DOI:10.3748/wjg.v20.i18.5363
4. Mueller A.R., Platz K.P., Kremer B. Early postoperative complications following liver transplantation. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2004; 18 (5): 881–900. PMID:15494284 DOI:10.1016/j.bpg.2004.07.004
5. Kehlet H., Wilmore D.W. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am. J. Surg.* 2002; 183 (6): 630–641. PMID:12095591
6. Arroyo V, Jiménez W. Complication of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol.* 2000; 32 (Suppl.1): 157–170. PMID:10728802
7. Федосына Е.А., Маевская М.В. Спонтанный бактериальный перитонит. Клиника, диагностика, лечение, профилактика. *РЖГГК.* 2007; (2): 4–9.
8. Хайтов Р.М., Пащенко М.В., Пинегин Б.В. Роль паттерн-распознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете. *Иммунология.* 2009; 1: 66–76.
9. Janeway C.A. Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu. Rev. Immunol.* 2002; 20: 197–216. PMID:11861602 DOI:10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359
10. Seong S.Y., Matzinger P. Hydrophobicity: an ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2004; 4 (6): 469–478. PMID:15173835 DOI:10.1038/nri1372
11. Chen G.Y., Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reaction to damage. *Nat. Rev. Immunol.* 2010; 10 (12): 826–37. PMID:21088683 DOI:10.1038/nri2873
12. Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int. Rev. Immunol.* 2011; 30 (1): 16–34. PMID:21235323 DOI:10.3109/08830185.2010.529976
13. Hailman E., Lichenstein H.S., Wurfel M.M. et al. Lipopolysaccharide (LPS) binding protein accelerates binding of LPS to CD14. *J. Exp. Med.* 1994; 179 (1): 269–277. PMID:7505800
14. Wright S.D., Ramos R.A., Tobias P.S. et al. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science.* 1990; 249 (4975): 1431–1433. PMID:1698311
15. Zweigner J., Schumann R.R., Weber J.R. The role of lipopolysaccharide-binding protein in modulation of the innate immune response. *Microbes. Infect.* 2006; 8 (3): 946–952. PMID:16483818 DOI:10.1016/j.micinf.2005.10.006
16. Красуцкая С.А., Ефимов Д.Ю., Фролова М.А. и др. Патогенетическая роль ТЛР-рецепторов в развитии осложнений после трансплантации солидных органов. *Военная медицина.* 2016; (3): 133–137.
17. Deng M., Scott M.J., Loughran P. et al. Lipopolysaccharide clearance, bacterial clearance, and systemic inflammatory responses are regulated by cell type-specific functions of TLR4 during sepsis. *J. Immunol.* 2013; 190 (10): 5152–5160. PMID:23562812 DOI:10.4049/jimmunol.1300496
18. Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell.* 2010; 140 (6): 805–820. PMID:20303872 DOI:10.1016/j.cell.2010.01.022
19. Sakr Y., Dubois M.J., De Backer D. et al. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004; 32 (9): 1825–1831. PMID:15343008
20. Sjövall F., Morota S., Hansson M.J. et al. Temporal increase of platelet mitochondrial is negatively associated with clinical outcome in patients with sepsis. *Crit. Care.* 2010; 14 (6): R214. PMID:21106065 DOI:10.1186/cc9337
21. Lèverve X.M. Mitochondrial function and substrate availability. *Crit. Care Med.* 2007; 35 (9, Suppl): S454–460. PMID:17713393 DOI:10.1097/01.CCM.0000278044.19217.73
22. Lescot T., Karvellas C., Beaussier M., Magder S. Acquired Liver Injury in the Intensive Care Unit. *Anesthesiology.* 2012; 117 (4): 898–904. PMID:22854981 DOI:10.1097/ALN.0b013e318266c6df
23. Bauer M., Press A.T., Trauner M. The liver in sepsis: patterns of response and injury. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2013; 19 (2): 123–127.
24. Geier A., Frickert P., Trauner M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical applications of cholestasis in sepsis. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol Hepatol.* 2006; 3 (10): 574–585. PMID:17008927 DOI:10.1038/ncpgasthep0602
25. Su G.L., Simmons R.L., Wang S.C. Lipopolysaccharide binding protein participation in cellular activation by LPS. *Crit. Rev. Immunol.* 1995; 15 (3–4): 201–214. PMID:8834448
26. Ефимов Д.Ю., Коротков С.В., Киреева А.И. и др. Ассоциация между полиморфизмом рецепторов TLR-4 донора и риском острого отторжения после трансплантации печени. *Военная медицина.* 2016; (3): 49–55.
27. Ефимов Д.Ю., Коритко А.А., Янушевская Е.А. и др. Ассоциация уровня растворимых цитокинов с развитием послеоперационных осложнений после трансплантации печени. *Военная медицина.* 2016; (1): 75–80.
28. Ефимов Д.Ю., Носик А.В., Жук Г.В. и др. Механизмы и оценка аллореактивности при трансплантации печени. *Медицинский журнал* 2016; (1): 50–55.
29. Efimov D., Shcherba A.E., Dzyadko A.M. et al. Association between donor toll-like receptors-4 polymorphism and acute rejection after liver transplantation in Belarus. *Transplantation.* 2016; 100 (7S): Abst. 26th International Congress of Transplantation Society, Hong Kong, 18–23 Aug. 2016): S487. DOI:10.1097/01.tp.0000490147.72544.1a
30. Shcherba A.E., Kustanovich A.M., Kireyeva A.I. et al. Association of rs 913930 genotypes of TLR-4 gene with early graft dysfunction after liver transplantation. *Transplantation.* 2015; 99 (7S-1): Abst. 21st Annual International Congress, Chicago, 8–11 July 2015): 236–237.
31. Howell J., Gow P., Angus P., Visvanathan K. Role of toll-like receptors in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014; 20(3): 270–280. PMID:24243591 DOI:10.1002/lt.23793
32. Testro A.G., Visvanathan K., Skinner N. et al. Acute allograft rejection in human liver transplant recipients is

- associated with signaling through toll-like receptor 4: TLR4 and liver allograft rejection. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 26 (1): 155–163. PMID:21175809 DOI:10.1111/j.1440-1746.2010.06324.x
33. Wang F.P., Li L., Li J. et al. High mobility group Box-1 promotes the proliferation and migration of hepatic stellate cells via TLR4-Dependent signal pathways of PI3K/Akt and JNK. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e64373. PMID:23696886 DOI:10.1371/journal.pone.0064373
34. John B., Klein I., Crispe I.N. Immune role of hepatic TLR-4 revealed by orthotopic mouse liver transplantation. *Hepatology.* 2007; 45 (1): 178–186. PMID:17187407 DOI:10.1002/hep.21446
35. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science.* 2002; 296 (5566): 301–305. PMID: 11951032 DOI:10.1126/science.1071059
36. Laskin D.L. Nonparenchymal cells and hepatotoxicity. *Semin. Liver Dis.* 1990; 10 (4): 293–304. PMID:2281337 DOI:10.1055/s-2008-1040485
37. Rappaport A.M. The microcirculatory acinar concept of normal and pathological hepatic structure. *Beitr. Pathol.* 1976; 157 (3): 215–43. PMID:1275864
38. Trauner M., Fickert P., Stauber R.E. Inflammation induced cholestasis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 1999; 14 (10): 946–959. PMID:10530489
39. Meynaar I.A., Droog W., Batstra M. et al. In critically ill patients, serum procalcitonin is more useful in differentiating between sepsis and SIRS than CRP, IL-6 or LPB. *Crit. Care Res. Pract.* 2011; 2011: 594645. PMID:21687569 DOI:10.1155/2011/594645
40. Leli C., Ferranti M., Marrano U. et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) and procalcitonin for prediction of bacteraemia and bacterial DNAemia in patients with suspected sepsis. *J. Med. Microbiol.* 2016; 65 (8): 713–719. PMID:27170331 DOI:10.1099/jmm.0.000278
41. Zheng Z., Jiang L., Ye L. et al. The accuracy of presepsin for the diagnosis of sepsis from SIRS: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Intensive Care.* 2015; 5 (1): 48. PMID:26642970 DOI:10.1186/s13613-015-0089-1
42. Zhang X., Liu D., Liu Y.N. et al. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis. *Crit. Care.* 2015; 19: 323. PMID:26357898 DOI:10.1186/s13054-015-1032-4
43. Richardson P.D. Physiological regulation of the hepatic circulation. *Fed. Proc.* 1982; 41(6): 2111–2116. PMID:6804268
44. Schreiber G., Urban J. The synthesis and secretion of albumin. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 1978; 82: 27–95. PMID:210488
45. Abdelmegeed M.A., Song B.J. Functional Roles of Protein Nitration in Acute and Chronic Liver Diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014; 2014: 149627. PMID:24876909 DOI:10.1155/2014/149627
46. Dembic Z. The Cytokines of the Immune System. The Role of Cytokines in Disease Related to Immune Response. 1st ed. 2015: 320.
47. Perrakis A., Stirkat F., Croner R.S. et al. Prognostic and diagnostic value of procalcitonin in the post-transplant setting after liver transplantation. *Arch. Med. Sci.* 2016; 12 (2): 372–379. DOI:10.5114/aoms.2016.59264
48. Conti F., Dall'Agata M., Gramenzi A., Biselli M. Biomarkers for the early diagnosis of bacterial infection and the surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Biomark. Med.* 2015; 9 (12): 1343–1351. PMID:26580585 DOI:10.2217/bmm.15.100
49. Kaido T., Ogawa K., Fujimoto Y. et al. Perioperative changes of procalcitonin levels in patients undergoing liver transplantation. *Transpl. Infect. Dis.* 2014; 16 (5): 790–796. PMID:25154523 DOI:10.1111/tid.12282
50. Strande J.L., Routhu K.V., Hsu A. et al. Gadolinium decreases inflammation related to myocardial ischemia and reperfusion injury. *J. Inflamm. (Lond).* 2009; 6: 34. PMID:20003243 DOI:10.1186/1476-9255-6-34
51. Uchida M., Takemoto Y., Nagasue N. et al. Effect of verapamil on hepatic reperfusion injury after prolonged ischemia in pigs. *J. Hepatol.* 1994; 21 (2): 217–223. PMID:7989712
52. Hardy K.J., Tancheroen S., Shulkes A. Hepatic ischemia-reperfusion injury modification during liver surgery in rats: pretreatment with nifedipine or misoprostol. *Liver Transpl. Surg.* 1995; 1 (5): 302–310. PMID:9346587
53. Iozaki H., Fujii K., Nomura E., Hara H. Calcium concentration in hepatocytes during liver ischaemia-reperfusion injury and the effects of diltiazem and citrate on perfused rat liver. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2000; 12 (3): 291–297. PMID:10750649
54. Strieter R.M., Remick D.G., Ward P.A. et al. Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor-alpha production by pentoxifylline. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1988; 155 (3): 1230–1236. PMID: 2460096
55. Lemasters J.J., Thurman R.G. Reperfusion injury after liver preservation for transplantation. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1997; 37: 327–338. PMID:9131256 DOI:10.1146/annurev.pharmtox.37.1.327
56. Wu X., Qian G., Zhao Y., Xu D. LBP inhibitory peptide reduces endotoxin-induced macrophage activation and mortality. *Inflamm. Res.* 2005; 54 (11): 451–457. PMID:16307218 DOI:10.1007/s00011-005-1378-1
57. Ackland G.L., Gutierrez Del Arroyo A., Yao S.T. et al. Low-molecular-weight polyethylene glycol improves survival in experimental sepsis. *Crit. Care Med.* 2010; 38 (2): 629–636. PMID:20009757 DOI:10.1097/CCM.0b013e3181c8fcd0
58. Closa D., Bardají M., Hotter G. et al. Hepatic involvement in pancreatitis-induced lung damage. *Am. J. Physiol.* 1996; 270 (1, Pt 1): G6-13. PMID:8772495
59. Hoyos S., Granell S., Heredia N. et al. Influence of portal blood on the development of systemic inflammation associated with experimental acute pancreatitis. *Surgery.* 2005; 137 (2): 186–191.
60. Brockmann J.G. Liver damage during organ donor procurement in donation after circulatory death compared with donation after brain death. *Br. J. Surg.* 2013; 100 (3): 386–387. PMID:23300073 DOI:10.1002/bjs.9010
61. Щерба А.Е., Коротков С.В., Ефимов Д.Ю. и др. Предреперфузионная портально-артериальная перфузия трансплантата печени раствором НТК, содержащим такролимус, уменьшает частоту возникновения ранней дисфункции трансплантата печени. *Вестн. транспантологии и искусств. органов.* 2015; (3): 24–31.
62. Shcherba A., Korotkov S., Efimov D. et al. Portal and arterial flushing with НТК and tacrolimus can attenuate the incidence of early liver allograft dysfunction. *J. Transl. Med. Res.* 2016; 21 (2): 109–115. DOI:10.21614/jtmr-21-2-82
63. Zhou F., Peng Z., Murugan R., Kellum J.A. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care Med.* 2013; 41 (9): 2209–2220. PMID:23860248 DOI:10.1097/CCM.0b013e31828cf412

64. Livigni S., Bertolini G., Rossi C. et al. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock. A multicenter randomized controlled clinical trial. *BMJ Open*. 2014; 4 (1): e003536. DOI:10.1136/bmjopen-2013-003536

65. Born F., Pichmaier M., Peterß S. et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome in der Herzchirurgie: Neue Therapiemöglichkeiten durch den Einsatz eines Cytokin-Adsorbers während EKZ? *Kardiotechnik*. 2014; 2: 41–46. DOI:10.3410/f.726162225.793514812

66. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Кротенко Н.П. и др. Новая концепция сочетанного применения экстракорпоральных методов гемокоррекции в комплексной интенсивной терапии тяжелого сепсиса у пациентов после кардиохирургических операций. *Анестезиол. и реаним.* 2015; 60 (5): 75–80.

References

1. Torio C.M., Andrews R.M. National Inpatient Hospital Costs: The most Expansive Conditions by Payer, 2011. *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*. Publisher: Agency for Health Care Policy and Research (US); Statistical brief #160. PMID:24199255

2. Rummo O.O. 7 years of liver transplantation in the Republic of Belarus. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2015;2:100–104. (In Russian).

3. Song A.T., Avelino-Silva V.I., Pecora R.A., et al. Liver transplantation: Fifty years of experience. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5363–5374. PMID:24833866 DOI:10.3748/wjg.v20.i18.5363

4. Mueller A.R., Platz K.P., Kremer B. Early postoperative complications following liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(5):881–900. PMID:15494284 DOI:10.1016/j.bpg.2004.07.004

5. Kehlet H., Wilmore D.W. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg*. 2002;183(6):630–641. PMID:12095591

6. Arroyo V, Jiménez W. Complication of cirrhosis. II. Renal and circulatory dysfunction. Lights and shadows in an important clinical problem. *J Hepatol*. 2000;32(1 Suppl):157–170. PMID:10728802

7. Fedos'ina E.A., Maevskaia M.V. Spontaneous bacterial peritonitis. The clinic, diagnosis, treatment, prevention. *RZhG-GK*. 2007;(2):4–9. (In Russian).

8. Khaitov R.M., Pashchenkov M.V., Pinegin B.V. The role of pattern recognition receptors in innate and adaptive immu-

nity. *Immunologiya*. 2009;1:66–76. (In Russian).

9. Janeway C.A. Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:197–216. PMID:11861602 DOI:10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359

10. Seong S.Y., Matzinger P. Hydrophobicity: an ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses. *Nat Rev Immunol*. 2004;4(6):469–478. PMID:15173835 DOI:10.1038/nri1372

11. Chen G.Y., Nuñez G. Sterile inflammation: sensing and reaction to damage. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(12):826–37. PMID:21088683 DOI:10.1038/nri2873

12. Kumar H., Kawai T., Akira S. Pathogen recognition by the innate immune system. *Int Rev Immunol*. 2011;30(1):16–34. PMID:21235323 DOI:10.3109/08830185.2010.529976

13. Hailman E., Lichenstein H.S., Wurfel M.M., et al. Lipopolysaccharide (LPS) binding protein accelerates binding of LPS to CD14. *J Exp Med*. 1994;179(1):269–277. PMID:7505800

14. Wright S.D., Ramos R.A., Tobias P.S., et al. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein. *Science*. 1990;249(4975):1431–1433. PMID:1698311

15. Zweigner J., Schumann R.R., Weber J.R. The role of lipopolysaccharide-binding protein in modulation the innate immune response. *Microbes Infect*. 2006;8(3):946–952. PMID:16483818 DOI:10.1016/j.micinf.2005.10.006

16. Krasutskaya C.A., Efimov D.Yu., Frolova M.A., et al. TLR-receptors role in

pathogenesis of the complications after solid organ transplantation. *Voennaya meditsina*. 2016;(3):133–137. (In Russian).

17. Deng M., Scott M.J., Loughran P., et al. Lipopolysaccharide clearance, bacterial clearance, and systemic inflammatory responses are regulated by cell type-specific functions of TLR4 during sepsis. *J Immunol*. 2013;190(10):5152–5160. PMID:23562812 DOI:10.4049/jimmunol.1300496

18. Takeuchi O., Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell*. 2010;140(6):805–820. PMID:20303872 DOI:10.1016/j.cell.2010.01.022

19. Sakr Y., Dubois M.J., De Backer D., et al. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(9):1825–1831. PMID:15343008

20. Sjövall F., Morota S., Hansson M.J., et al. Temporal increase of platelet mitochondrial is negatively associated with clinical outcome in patients with sepsis. *Crit Care*. 2010;14(6):R214. PMID:21106065 DOI:10.1186/cc9337

21. Leverve X.M. Mitochondrial function and substrate availability. *Crit Care Med*. 2007;35(9 Suppl):S454–460. PMID:17713393 DOI:10.1097/01.CCM.0000278044.19217.73

22. Lescot T., Karvellas C., Beaussier M., Magder S. Acquired Liver Injury in the Intensive Care Unit. *Anesthesiology*. 2012;117(4):898–904. PMID:22854981 DOI:10.1097/ALN.0b013e318266c6df

23. Bauer M., Press A.T., Trauner M. The liver in sepsis: patterns of response and injury. *Curr Opin Crit Care*.

2013;19(2):123–127.

24. Geier A., Frickert P., Trauner M. Mechanisms of disease: mechanisms and clinical applications of cholestasis in sepsis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3(10):574–585. PMID:17008927 DOI:10.1038/ncpgasthep0602

25. Su G.L., Simmons R.L., Wang S.C. Lipopolysaccharide binding protein participation in cellular activation by LPS. *Crit Rev Immunol.* 1995;15(3–4):201–214. PMID:8834448

26. Efimov D.Yu., Korotkov S.V., Kireeva A.I., et al. Association between donor TLR-4 polymorphism and acute rejection after liver transplantation. *Voennaya meditsina.* 2016;(3):49–55. (In Russian).

27. Efimov D.Yu., Koritko A.A., Yanushevskaya E.A., et al. Soluble cytokine profiles and complications after liver transplantation. *Voennaya meditsina.* 2016;(1):75–80. (In Russian).

28. Efimov D.Yu., Nosik A.V., Zhuk G.V., et al. Mechanisms and assessment of alloreactivity after liver transplantation. *Meditsinskiy zhurnal.* 2016;(1):50–55. (In Russian).

29. Efimov D., Shcherba A.E., Dzyadzko A.M., et al. Association between donor toll-like receptors-4 polymorphism and acute rejection after liver transplantation in Belarus. *Transplantation.* 2016;100(7S): Abst. 26th International Congress of Transplantation Society, Hong Kong, 18–23 Aug. 2016):S487. DOI:10.1097/01.tp.0000490147.72544.1a

30. Shcherba A.E., Kustanovich A.M., Kireyeva A.I. et al. Association of rs 913930 genotypes of TLR-4 gene with early graft dysfunction after liver transplantation. *Transplantation.* 2015;99(7S-1):236–237.

31. Howell J., Gow P., Angus P., Visvanathan K. Role of toll-like receptors in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20(3):270–280. PMID:24243591 DOI:10.1002/lt.23793

32. Testro A.G., Visvanathan K., Skinner N., et al. Acute allograft rejection in human liver transplant recipients is associated with signaling through toll-like receptor 4: TLR4 and liver allograft rejection. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(1):155–163. PMID:21175809 DOI:10.1111/j.1440-1746.2010.06324.x

33. Wang F.P., Li L., Li J., et al. High mobility group Box-1 promotes the proliferation and migration of hepatic stellate cells via TLR4-Dependent signal pathways of PI3K/Akt and JNK. *PLoS One.* 2013;8(5):e64373. PMID:23696886

DOI:10.1371/journal.pone.0064373

34. John B., Klein I., Crispe I.N. Immune role of hepatic TLR-4 revealed by orthotopic mouse liver transplantation. *Hepatology.* 2007;45(1):178–186. PMID:17187407 DOI:10.1002/hep.21446

35. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science.* 2002;296(5566):301–305. PMID:11951032 DOI:10.1126/science.1071059

36. Laskin D.L. Nonparenchymal cells and hepatotoxicity. *Semin Liver Dis.* 1990;10(4):293–304. PMID:2281337 DOI:10.1055/s-2008-1040485

37. Rappaport A.M. The microcirculatory acinar concept of normal and pathological hepatic structure. *Beitr Pathol.* 1976;157(3):215–43. PMID:1275864

38. Trauner M., Fickert P., Stauber R.E. Inflammation induced cholestasis. *J Gastroenterol Hepatol.* 1999;14(10):946–959. PMID:10530489

39. Meynaar I.A., Droog W., Batstra M., et al. In critically ill patients, serum procalcitonin is more useful in differentiating between sepsis and SIRS than CRP, IL-6 or LPB. *Crit Care Res Pract.* 2011;2011:594645. PMID:21687569 DOI:10.1155/2011/594645

40. Leli C., Ferranti M., Marrano U., et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) and procalcitonin for prediction of bacteraemia and bacterial DNAemia in patients with suspected sepsis. *J Med Microbiol.* 2016;65(8):713–719. PMID:27170331 DOI:10.1099/jmm.0.000278

41. Zheng Z., Jiang L., Ye L., et al. The accuracy of presepsin for the diagnosis of sepsis from SIRS: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intensive Care.* 2015;5(1):48. PMID:26642970 DOI:10.1186/s13613-015-0089-1

42. Zhang X., Liu D., Liu Y.N., et al. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis. *Crit Care.* 2015;19:323. PMID:26357898 DOI:10.1186/s13054-015-1032-4

43. Richardson P.D. Physiological regulation of the hepatic circulation. *Fed Proc.* 1982;41(6):2111–2116. PMID:6804268

44. Schreiber G., Urban J. The synthesis and secretion of albumin. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1978;82:27–95. PMID:210488

45. Abdelmegeed M.A., Song B.J. Functional Roles of Protein Nitration in Acute and Chronic Liver Diseases. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014:149627. PMID:24876909

DOI:10.1155/2014/149627

46. Dembic Z. The Cytokines of the Immune System. The Role of Cytokines in Disease Related to Immune Response. 1st ed. 2015. 320 p.

47. Perrakis A., Stirkat F., Croner R.S. et al. Prognostic and diagnostic value of procalcitonin in the post-transplant setting after liver transplantation. *Arch Med Sci.* 2016;12(2):372–379. DOI:10.5114/aoms.2016.59264

48. Conti F., Dall'Agata M., Gramenzi A., Biselli M. Biomarkers for the early diagnosis of bacterial infection and the surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Biomark Med.* 2015;9(12):1343–1351. PMID:26580585 DOI:10.2217/bmm.15.100

49. Kaido T., Ogawa K., Fujimoto Y., et al. Perioperative changes of procalcitonin levels in patients undergoing liver transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(5):790–796. PMID:25154523 DOI:10.1111/tid.12282

50. Strande J.L., Routhu K.V., Hsu A., et al. Gadolinium decreases inflammation related to myocardial ischemia and reperfusion injury. *J Inflamm (Lond).* 2009;6:34. PMID:20003243 DOI:10.1186/1476-9255-6-34

51. Uchida M., Takemoto Y., Nagasue N., et al. Effect of verapamil on hepatic reperfusion injury after prolonged ischemia in pigs. *J Hepatol.* 1994;21(2):217–223. PMID:7989712

52. Hardy K.J., Tancheroen S., Shulkes A. Hepatic ischemia-reperfusion injury modification during liver surgery in rats: pretreatment with nifedipine or misoprostol. *Liver Transpl Surg.* 1995;1(5):302–310. PMID:9346587

53. Iozaki H., Fujii K., Nomura E., Hara H. Calcium concentration in hepatocytes during liver ischaemia-reperfusion injury and the effects of diltiazem and citrate on perfused rat liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(3):291–297. PMID:10750649

54. Strieter R.M., Remick D.G., Ward P.A., et al. Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor-alpha production by pentoxifylline. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988;155(3):1230–1236. PMID:2460096

55. Lemasters J.J., Thurman R.G. Reperfusion injury after liver preservation for transplantation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1997;37:327–338. PMID:9131256 DOI:10.1146/annurev.pharmtox.37.1.327

56. Wu X., Qian G., Zhao Y., Xu D. LBP inhibitory peptide reduces endotoxin-

- induced macrophage activation and mortality. *Inflamm Res*. 2005;54(11):451–457. PMID:16307218 DOI:10.1007/s00011-005-1378-1
57. Ackland G.L., Gutierrez Del Arroyo A., Yao S.T., et al. Low-molecular-weight polyethylene glycol improves survival in experimental sepsis. *Crit Care Med*. 2010;38(2):629–636. PMID:20009757 DOI:10.1097/CCM.0b013e3181c8fcd0
58. Closa D., Bardají M., Hotter G., et al. Hepatic involvement in pancreatitis-induced lung damage. *Am J Physiol*. 1996;270(1 Pt 1):G6–13. PMID:8772495
59. Hoyos S., Granell S., Heredia N., et al. Influence of portal blood on the development of systemic inflammation associated with experimental acute pancreatitis. *Surgery*. 2005;137(2):186–191.
60. Brockmann J.G. Liver damage during organ donor procurement in donation after circulatory death compared with donation after brain death. *Br J Surg*. 2013;100(3):386–387. PMID:23300073 DOI:10.1002/bjs.9010
61. Shcherba A.E., Korotkov S.V., Efimov D.Yu., et al. Portal and arterial flushing with HTK and tacrolimus can attenuate the incidence of early liver allograft dysfunction. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2015;(3):24–31. (In Russian).
62. Shcherba A., Korotkov S., Efimov D., et al. Portal and arterial flushing with HTK and tacrolimus can attenuate the incidence of early liver allograft dysfunction. *J Transl Med Res*. 2016;21(2):109–115. DOI:10.21614/jtmr-21-2-82
63. Zhou F., Peng Z., Murugan R., Kelum J.A. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis a randomized trials. *Crit Care Med*. 2013;41(9):2209–2220. PMID:23860248 DOI:10.1097/CCM.0b013e31828cf412
64. Livigni S., Bertolini G., Rossi C., et al. Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (SPFA) in patients with septic shock. A multicenter randomized controlled clinical trial. *BMJ Open*. 2014;4(1):e003536. DOI:10.1136/bmjopen-2013-003536
65. Born F., Pichmaier M., Peterß S., et al. Systemic Inflammatory Response Syndrome in der Herzchirurgie: Neue Therapiemöglichkeiten durch den Einsatz eines Cytokin-Adsorbers während EKZ? *Kardiotechnik*. 2014;2:41–46. DOI:10.3410/f.726162225.793514812
66. Yarustovskiy M.B., Abramyan M.V., Krotenko N.P., et al. The new concept of combined use of extracorporeal blood correction method in complex intensive therapy of severe sepsis in patients after cardiac surgery. *Anesteziol i reanim*. 2015;60(5):75–80. (In Russian).