

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ СО СПОНТАННЫМ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ПЕРИТОНИТОМ

Мухаммадиева М.И.

Азиатский международный университет

Аннотация. Изучено клинико-биохимическая характеристика спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени вирусной этиологии.

Обследовано 118 пациентов с циррозами печени вирусной этиологии в возрасте от 18 до 69 лет. Распределение по полу в группах сравнение показал, что в первой группе из 60 исследуемых, 38 (63,3%) были мужского пола и 22 (36,7 %) женского, а во второй из 58 больных 27 (46,55%) и 31 (53,4%) соответственно. Полученные результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что цитолитические изменения в печени, определяемые по активности сывороточных трансаминаз и холестатического компонента болезни, были более выражены у больных с СБП.

Ключевые слова: Спонтанный бактериальный перитонит, цирроз печени, прокальцитонин.

Вирусные инфекции, особенно гепатиты В и С и инфекции, вызванные коронавирусами и герпесвирусами, широко распространены в популяции [1,2]. В последние годы отмечается появление новых вирусных инфекций, ранее являвшихся эндемичными [3,4,5]. Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) является частым и тяжелым осложнением у пациентов с такими заболеваниями, как заболевания печени и асцит. Приблизительно у 32-40% госпитализированных пациентов с циррозом печени развиваются бактериальные инфекции либо при поступлении, либо во время госпитализации [6]. Среди этих инфекций 32–50 % являются внебольничными, 25–41 % связаны с оказанием медицинской помощи и 25–37% являются внутрибольничными [7,8].

Важно отметить, что примерно у 25% пациентов с циррозом печени и бактериальными инфекциями во время госпитализации развиваются вторичные инфекции, которые могут еще больше осложнить клиническое течение этих пациентов и привести к увеличению краткосрочной смертности. Наиболее частыми инфекциями у пациентов с циррозом печени являются спонтанный бактериальный перитонит (20–35%; СБП), инфекции мочевыводящих путей (14–41%), пневмония (8–17%), спонтанная бактериемия (8–17%), а также инфекции кожи и мягких тканей (6–13%) [9, 10].

Диагностика бактериальных осложнений цирроза зачастую представляет

сложности в связи со стертой клинической картиной заболевания. Иногда инфекционные осложнения проявляются только лишь усугублением печеночной энцефалопатии. К простым и доступным скрининговым тестам на наличие бактериальной инфекции при циррозе печени относятся С-реактивный белок и прокальцитонин ($>0,5$ нг/мл) [11,12].

Прокальцитонин (ПКТ) был предложен в высоко цитируемых исследованиях в качестве потенциально ценного биомаркера сыворотки для диагностики бактериальных инфекций в целом и СБП в частности [13].

ПКТ потенциально является более специфическим маркером бактериальной инфекции. ПКТ продуцируется почти всеми тканями в ответ на эндотоксин или медиаторы, высвобождаемые в ответ на бактериальные инфекции [интерлейкин (ИЛ)-1b, фактор некроза опухоли-альфа и ИЛ-6]. Он сильно коррелирует с тяжестью бактериальных инфекций и может помочь отличить бактериальные инфекции от вирусной инфекции или других неинфекционных причин [14,15, 16,17].

Ранняя диагностика СБП может улучшить прогноз [18], так как она трудно поддается лечению у больных с декомпенсацией цирроза из-за несоответствия клинических симптомов и биохимических показателей асцита [19,20]

Цель исследования. Изучить клинико-биохимической характеристики спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени вирусной этиологии.

Материалы и методы. Общее число исследуемых больных, участвовавших в данном исследовании, составило 118 человек. I группа (основная группа) – пациенты с циррозом печени, у которых был выявлен спонтанный бактериальный перитонит ($n=60$); II группа – пациенты с циррозом печени, у которых не был выявлен спонтанный бактериальный перитонит ($n=58$).

Наличие ЦП было подтверждено с помощью эластометрии печени. Диагноз СБП подтверждено обнаружением полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) в асцитической жидкости в количестве не менее $250/\text{мм}^3$ и положительным результатом посева с выявлением одного штамма бактерий.

Распределение по полу в группах сравнение показал, что в первой группе из 60 исследуемых, 38 (63,3%) были мужского пола и 22 (36,7 %) женского, а во второй из 58 больных 27 (46,55%) и 31 (53,4%) соответственно (Рис. 3.1). Следует отметить, что СБП преобладал у лиц мужского пола.

Средний возрастной показатель больных мужчин 1-группы составил $48,4 \pm 10,1$ года, а женщин $43,1 \pm 14,8$. Показатели возраста больных 2-группы не отличался от первой и составил $45,5 \pm 10,1$ и $52,1 \pm 13,07$ соответственно

Для подтверждения диагноза цирроза печени, его этиологии, стадии компенсации и осложнений изучались клиническая картина и анамнез

заболевания, проводился комплекс клинических, лабораторных (определение активности аспартатаминотрансферазы (АсАТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), содержания билирубина, холестерина, общего белка, белковых фракций, креатинина, мочевины, глюкозы, СРБ в сыворотке крови. Все указанные показатели определялись также в АЖ и инструментальных (УЗИ, эластография) методов диагностики. Для соответствия индекса фиброза и цирроза печени по METAVIR использовалась классификационная счетная шкала.

Всем больным при поступлении проводился диагностический лапароцентез с последующим подсчетом числа нейтрофилов в АЖ и посевом на культуральные среды.

Результаты и обсуждение. Для оценки показателей крови в динамике осуществлялся забор крови из периферической вены у всех групп исследуемых нами больных, для определения таких признаков цирроза печени, как уменьшение числа лейкоцитов и эритроцитов, заметное снижение уровня гемоглобина, а также снижение количества тромбоцитов в результате нарушения коагуляционной системы (Таб. 1.).

У пациентов, с циррозом печени, не осложненный СБП (группа II) количество лейкоцитов были слегка повышенные, составив $10,7 \pm 4,75$, в отличие от пациентов, с циррозом печени, осложненный СБП (группа I), у которых количество лейкоцитов было гораздо больше, составив $14,9 \pm 53,37$, что свидетельствует о системном воспалительном процессе в организме у II группы больных. Данным явлением также объясняется повышение СОЭ ($16,9 \pm 11,44$) пациентов первой группы, что также свидетельствовало о развитии воспалительного процесса в организме, в то время как у больных первой группы показатели СОЭ были в диапазоне $5,8 \pm 11,44$ мм/ч. (Таб. 1.)

Таблица 1.

Показатели гемограммы у больных с циррозом печени вирусной этиологии в группах сравнения ($M \pm m$)

Показатели	Результат	
	1-я группа	2-я группа
Гемоглобин, г/л	$93,3 \pm 6,3$	$107 \pm 5,7$
Эритроциты, $\times 10^{12}$	$5,44 \pm 1,7$	$7,86 \pm 0,9$
Ц/П	$1,1 \pm 0,07$	$0,9 \pm 0,05$
Тромбоциты, $\times 10^9$	$112,2 \pm 9,78$	$154,5 \pm 10,7^*$
Лейкоциты, $\times 10^9$	$14,9 \pm 2,6$	$4,7 \pm 0,8^*$
Палочкоядерные	$10,6 \pm 1,9$	$3,1 \pm 1,8^*$

нейтрофилы, %		
Сегментоядерные нейтрофилы, %	51,1±6,7	57,4±7,6
Миелоциты, %	5,3±1,1	1,6±0,4*
Эозинофилы, %	3,7±1,3	2,4±1,04
Лимфоциты, %	27,3±5,2	32,3±4,5
Моноциты, %	4,1±1,5	3,7±1,1
СОЭ мм/ч	16,9±2,8	5,8±1,6*

Примечание: *- значения достоверны по отношению к группе контроля (p<0,05)

Течение ЦП ассоциируется с клиническими проявлениями коагулопатии. Отсутствие специфических симптомов, позволяющих диагностировать изменения системы гемостаза на ранней стадии, обуславливают необходимость проведения лабораторного исследования показателей коагулограммы у каждого пациента. Наиболее часто в клинической практике используется определение количества тромбоцитов, протромбинового времени, частичного тромбопластинового времени.

При проведении сравнительной оценки общего анализа крови у исследуемых групп было выявлено достоверное снижение количества тромбоцитов у 1-й группы 112,2±9,78 в 1.38 раз, по сравнению с 2-й группой 154,5±10,7 (p<0,05). Более значительное уменьшение уровня тромбоцитов обусловлено у 1-й группы, с одной стороны, увеличением их распада в селезенке на фоне портальной гипертензии и спленомегалии, с другой — разрушением тромбоцитов в ходе иммунологических реакций и уменьшением синтеза тромбопоэтина в печени (таб. 1)

Также было выявлено достоверное повышение количества лейкоцитов в у пациентов с СБП (1-я группа) 14,9±2,6 в 3.17 раз, чем показатели у пациентов без СБП (2-я группа) 4,7±0,8 (p<0,05). Кроме того, доля палочкоядерных нейтрофилов 10,6±1,9 и миелоцитов 5,3±1,1 в 1-й группе, превышала значения во 2-й группе 3,1±1,8 и 1,6±0,4 достоверно больше чем в 3 раза (p<0,05). Это связано с тем, что при острых бактериальных инфекциях количество этих элементов в крови резко увеличивается, могут появляться менее зрелые клетки, сдвиг лейкоцитарной формулы влево. Интенсивное разрушение зрелых нейтрофилов в тканях приводит к активной продукции костным мозгом более юных клеток. В крови увеличивается количество как самих лейкоцитов, так и отдельной фракции – нейтрофилов (таб.1.)

Достоверное превышение средних значений СОЭ у пациентов с СБП (1-я группа) 16,9±2,8 по сравнению с пациентами без СБП (2-я группа) 5,8±1,6

составила 2.9 раз ($p < 0,05$). Повышение СОЭ можно объяснить тем, что при воспалительном процессе бактериальной этиологии, характерно повышение в плазме крови некоторых воспалительных белков, таких как фибриноген, церулоплазмин, иммуноглобулины. Некоторые из этих белков присоединяются к эритроцитам, следовательно, СОЭ увеличивается в разы. Остальные показатели общего анализа крови значительных различий не имел (таб.1.)

Для выявления возможных различий между пациентами, у которых цирроз печени протекал с развитием осложнений в виде развития СБП (1-я группа) и пациентами, у которых цирроз печени протекал в неосложненном виде без развития СБП (2-я группа) был проведен сравнительный анализ основных биохимических показателей пациентов (Таб. 2.).

Таблица 2.

Сравнительные данные биохимического анализа у больных с циррозом печени вирусной этиологии в группах сравнения ($M \pm m$)

Показатели	Результат	
	1-я группа	2-я группа
Общий билирубин, (мкмоль/л)	70,2±7,1	27,7±8,6*
Непрямой билирубин, (мкмоль/л)	35,2±4,8	14,9±6,4*
Прямой билирубин, (мкмоль/л)	45,6±4,2	22,75±7,1*
Общий белок, (г/л)	60,54±9,73	64,51±14,69
Альбумины, (%)	27,2±2,3	31,2±4,7
Мочевина (ммоль/л)	11,01±5,47	8,01±4,32
Креатинин (ммоль/л)	83,37±26,42	82,15±23,75
АлАТ, (Ед/л)	108,7±12,3	78,6±5,7*
АсАТ, (Ед/л)	68,1±18,8	60,7±12,3
Глюкоза (ммоль/л)	5,84±2,36	5,3±2,02
ПТИ (%)	33,62±39,06	78,44±20,2
Фибриноген (г/л)	0,73±0,14	2,8±0,8*
ПТВ (сек)	16,5±1,7	14,1±2,04
Прокальцитонин (нг/л)	4,98±2,1	0,34±0,07*
СРБ (мг/л)	32,4±8,23	8,63±4,24*

Примечание: *- значения достоверны по отношению к группе контроля ($p < 0,05 - 0,001$)

У больных с СБП (1-я группа) при изучении средних значений общего 70.2 ± 7.1 , связанного 35.2 ± 4.8 и несвязанного билирубина 45.6 ± 4.2 было выявлено повышение от 2 до 2.5 раз по сравнению с больными без СБП (2-я группа) 27.7 ± 8.6 , $14,9 \pm 6.4$ и 22.75 ± 7.1 соответственно ($p < 0,05$). Повышение общего билирубина практически всегда связано с наличием патологий печени, прямого – означает нарушение оттока жёлчи, непрямого – свидетельствует о высокой скорости гибели эритроцитов.

Показатель АЛТ у пациентов 1-й группы составил в среднем 108.7 ± 6.4 , который превышает средние значения 2-й группы 78.6 ± 5.7 в 1.38 раз ($p < 0,05$). Увеличение активности АЛТ в крови свидетельствует о повреждении или разрушении клеток, обогащенных ферментом.

Полученные результаты проведенных исследований показатели свидетельствуют о том, что цитолитические изменения в печени, определяемые по активности сывороточных трансаминаз и холестатического компонента болезни, были более выражены у больных с СБП.

Гипопротеинемия является патологическим состоянием, которое характеризуется снижением в плазме крови концентрации общего белка менее 64 г/л. Как сообщают литературные источники, причинами данного патологического состояния может быть дисфункции со стороны работы почек и печени. Клиническая картина может быть разнообразной – от бессимптомного течения до появления периферических отеков, выпота в брюшную, грудную, перикардальную полости, повышенной восприимчивости к инфекциям.

Как нам уже известно, основной орган, где происходит образование практически всех белков организма человека, – это печень. При массивной гибели гепатоцитов нарушается синтетическая функция органа, в том числе белковообразовательная. В первую очередь снижается фракция альбуминов. Гипоальбуминемия наряду с другими показателями служит одним из критериев оценки тяжести печеночной недостаточности. Исходя из этого, в ходе исследования мы провели оценивание концентрации белковых фракций у обеих групп больных.

У пациентов, у которых цирроз печени протекал с развитием осложнений в виде развития СБП (1-я группа) в отличие пациентов, у которых цирроз печени протекал без развития осложнений в виде СБП (2-я группа) наблюдались гипоальбуминемия, концентрация общего белка в крови у первой группы пациентов находилась в диапазоне 27.2 ± 2.3 , в то время как у пациентов второй группы данный показатель был равен 31.2 ± 4.7 , что также было более низким по сравнению второй группы больных и свидетельствовало о снижении белковообразовательной функции у I группы пациентов.

Кроме того, средние значения количества фибриногена у больных с СБП (1-

я группа) $0,73 \pm 0,14$ достоверно ниже в 3.83 раз, чем в группе больных без СБП (2-я группа) $2,8 \pm 0,8$ ($p < 0,05$). Следует отметить, что уровень фибриногена во 2-й группе колебался в пределах минимальных значений. Гипофибриногенемия развивается за счет снижения синтеза фибриногена, его повышенного потребления, а также повышенного разрушения при активации процесса фибринолиза.

Выводы. Полученные результаты проведенных исследований показатели свидетельствуют о том, что цитолитические изменения в печени, определяемые по активности сывороточных трансаминаз и холестатического компонента болезни, были более выражены у больных с СБП и снижении белковообразовательной функции печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Oblokulov, A.R., Niyozov, G.E. Clinical and epidemiological characteristics of patients with COVID-19 (2020) International Journal of Pharmaceutical Research, 12 (4), pp. 3749-3752.

2. Jalilova A.S. (2022). FEATURES OF CLINICAL MANIFESTATIONS OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN CHILDREN. International Journal of Medical Sciences And Clinical Research, 2(09), 12–16. <https://doi.org/10.37547/ijmscr/Volume02Issue09-04>;

3. Obloqulov A.R, Oblokulov Z.I, Elmurodova A.A., Farmanova M.A. Virologic response in the treatment of infection with antiviral drugs. World Journal of Pharmaceutical Research 2020, ISSN 2277-7105. Pp 87-92.

4. Elmurodova A.A. (2022) “Specific Features of the Hemostatic System in Covid-19”. CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES 3, 82-85.

5. Elmurodova A.A. (2021). Significance of Clinical Symptoms in Assessing the Severity and Prognosis of the Course of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES, 35-37. <https://doi.org/10.47494/cajmns.vi0.344>.

6. Bunchorntavakul C, Chamroonkul N, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance. World J Hepatol. 2016 Feb;8(6) 307-321.

7. Rimola, A.; García-Tsao, G.; Navasa, M.; et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: A consensus document. *J. Hepatol.* 2000, 32, 142–153.

8. Oblokulov A.A., Oblokulov A.R., Ergashov M.M. Clinical and laboratory criteria for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis of viral etiology. Central Asian journal of medical and natural sciences Volume 03, Issue 03, may-jun 2022

172-177. ISSN: 2660-4159.

9. Rostkowska, K.A.; Szymanek-Pasternak, A.; Simon, K.A. Spontaneous bacterial peritonitis—Therapeutic challenges in the era of increasing drug resistance of bacteria. *Clin. Exp. Hepatol.* 2018, *4*, 224–231.

10. Marciano, S.; Díaz, J.M.; Dirchwolf, M.; Gadano, A. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: Incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepatic Med. Evid. Res.* 2019, *11*, 13–22.

11. Jalan R, Saliba F, Pavesi M, et al. CANONIC study investigators of the EASL-CLIF Consortium. Development and validation of a prognostic score to predict mortality in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2014 Nov; *61*(5):1038-47.

12. Oblokulov A.A., Oblokulov A.R., Elmuradova A.A. The importance of the liver of procalcitonin in blood serum for early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated liver cirrhosis of viral etiology. *ScienceAsia* 48 (2022): 107-111. doi: 10.2306/ scienceasia 107-111.2022.SE021.

13. Musabaev E.I., Oblokulov A.A. (2022) The significance of the level of Procalcitonin in the blood serum for Early diagnosis of spontaneous Bacterial peritonitis in patients with Decompensated liver cirrhosis of viral Etiology. *New Day In Medicine* 2 (40), 131-137.

14. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future. *BMC Med.* 2011;*9*:107. 15. Yang Y, Li L, Qu C, Zeng B. Diagnostic Accuracy of Serum Procalcitonin for Spontaneous Bacterial Peritonitis Due to Endstage Liver Disease A Meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;*94*:e2077.

16. Cai Z, Fan CL, Zheng JF, Zhang X, Zhao WM, Li B, et al. Measurement of serum procalcitonin levels for the early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated liver cirrhosis. *BMC Infect Dis.* 2015;*15*:55.

17. Oblokulov, A. R., Husenova, Z. Z., & Ergashev, M. M. (2021). Procalcitonin as an indicator of antibacterial therapy in covid-19. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 5220-5224.

18. Sagar KV, Reddy PR, Chandrasekhar S, Harish D. A clinical study of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis of liver with ascites in tertiary care hospital. *J Evid Based Med Healthc* 2016;*3*:36-41.

19. Runyon B. Spontaneous bacterial peritonitis: Treatment and prophylaxis. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/spontaneous-bacterial-peritonitis-in-adult-treatment-and-prophylaxis>. 2017.

20. Estakhri R, Bartari L, Ghojzadeh M. Diagnostic value of serum procalcitonin level in the diagnosis of the spontaneous bacterial peritonitis. *Immunopathol Persa.* 2020;*6*(2):e19. DOI:10.34172/ ipp.2020.19.