

## СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА, ОСЛОЖНЕННОГО ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

*Холиев Баходир Олтибаевич*

*Бухарский государственный медицинский институт  
имени Абу Али ибн Сино, Узбекистан, Бухара, ул.А.Навои*

**Резюме:** В статье представлены клинико-лабораторные данные обследованных пациентов. Под наблюдением находилось 120 пациентов. В основную группу I вошли 60 пациентов, страдающих циррозом печени вирусной этиологии с САД, во вторую основную группу вошли 60 пациентов с циррозом печени. В качестве контроля также были обследованы 20 практически здоровых людей.

У всех пациентов с САД (1-я группа) на стадии декомпенсации цирроза печени вирусной этиологии уровень ПКТ был достоверно выше в 10 раз, составив  $0,88 \pm 0,04$ , по сравнению с пациентами с неосложненным САД (2-я группа), у которых он равен  $0,08 \pm 0,02$  ( $p=0,05$ ). Установлено, что уровень СРБ в 1-й группе составил  $32,4 \pm 8,23$  и увеличился в 3,75 раза ( $p=0,05$ ) по сравнению со 2-й группой.

На основании этих значений можно сделать вывод, что уровень PCT и CRP в сыворотке крови был предложен в качестве маркера для ранней неинвазивной диагностики у пациентов с циррозом печени и САД.

**Ключевые слова:** цирроз печени, спонтанный бактериальный перитонит, прокальцитонин, С-реактивный белок.

### Актуальность

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 325 миллионов человек во всем мире инфицированы вирусным гепатитом В или С и ежегодно умирает 1,4 миллиона человек. По уровню смертности гепатиты В и С вместе взятые уступают только туберкулезу, а число людей, инфицированных гепатитом, в 9 раз превышает число людей, инфицированных ВИЧ. Тем не менее, более 80% людей с гепатитом не имеют доступа к профилактике, тестированию и лечению [1,2]. Несмотря на успехи, достигнутые в борьбе со многими инфекционными заболеваниями, в современной медицине проблема хронического вирусного гепатита (ХВГ) в Узбекистане, как и во всем мире, продолжает оставаться актуальной [3,4]. Значимость данной проблемы определяется не только повсеместным и значительным распространением, но и преимущественным поражением лиц трудоспособного возраста, длительным

и прогрессирующим течением, сложностью терапии и ведения пациентов, тяжелыми последствиями, такими как цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК), а также значительными затратами на медицинскую и социальную поддержку данной категории пациентов [5, 6]. Спонтанный бактериальный перитонит является распространенным и тяжелым осложнением. Примерно у 32-40% госпитализированных пациентов с циррозом печени бактериальные инфекции развиваются при проявлении или во время госпитализации. Ждут своего решения проблемы их диагностики, которые до сих пор не решены [7,8]. 1. Бактериальная инфекция либо присутствует при поступлении, либо развивается во время госпитализации примерно у 30% пациентов с циррозом печени [9], и наиболее распространенной формой этих инфекций является спонтанный бактериальный перитонит (САД) [10,11].

Пациенты с циррозом печени имеют измененную защиту от бактерий, связанную со снижением бактериального клиренса [12]. Этот иммунный дефект способствует бактериальной транслокации, вызванной повышенной проницаемостью кишечника и чрезмерным ростом бактерий [13]. Диагностика бактериальных осложнений цирроза печени часто затруднена из-за стертой клинической картины заболевания. Иногда инфекционные осложнения проявляются только как обострение печеночной энцефалопатии. Простые и доступные скрининговые тесты на бактериальную инфекцию при циррозе печени включают С-реактивный белок (CRP) и прокальцитонин [14].

Прокальцитонин был предложен в исследованиях в качестве потенциально ценного сывороточного биомаркера для диагностики бактериальных инфекций в целом и САД в частности [15].

СРБ является важным биохимическим маркером воспаления, вызванного различными причинами, включая инфекционные и неинфекционные воспалительные заболевания, а также, как было показано, участвует в нескольких иммунологических функциях [16,17] Таким образом, инфекции распространены у пациентов с циррозом печени, а САД является одним из наиболее распространенных, с переменной частотой, но значительной смертностью. Одним из наиболее важных факторов в лечении этого серьезного последствия декомпенсированного цирроза печени является раннее выявление. Крайне важно найти неинвазивные, доступные и простые в применении параметры, связанные с САД, которые играют прогностическую роль. Однако следует иметь в виду, что эти методы не могут полностью заменить парацентез; Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить, достаточно ли точны неинвазивные методы для выявления развития САД при циррозе печени.

## **Материалы и методы**

Клинические наблюдения, лабораторные и инструментальные обследования пациентов с циррозом печени вирусной этиологии проводились в Бухарской областной инфекционной больнице, в Научно-исследовательском институте вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии инфекционных и паразитарных болезней.

В основную группу I вошли 60 пациентов, страдающих циррозом печени вирусной этиологии с САД, во вторую основную группу вошли 58 пациентов с циррозом печени. В качестве контроля также были обследованы 20 практически здоровых людей.

Диагноз цирроза печени вирусной этиологии был установлен на основании эпидемиологического анамнеза, истории болезни, клинических данных и на основании лабораторных данных.

С целью установления вирусной этиологии диагноза цирроза печени был проведен анализ на определение маркеров инфицирования вирусами HBV, HDV, HCV определялся методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Среди них в 1-й группе HBV-инфекция наблюдалась у 15 (25%) пациентов, HCV-инфекция - у 25 (41,7%), HBV+HCV-инфекция - у 1 (1,67%), HBV+HDV-инфекция - у 19 (31,7%). Во второй группе HBV-инфекция была отмечена у 13 (22,4%) пациентов, HCV-инфекция - у 27 (46,6%) пациентов, HBV+HCV-инфекция - у 1 (1,72%), HBV+HDV-инфекция - у 17 (29,3%)

## **Результат и обсуждение**

Результаты исследования показали, что в первой группе из 60 пациентов 38 (63,3%) были мужчинами и 22 (36,7%) женщинами, а во второй из 58 пациентов 27 (46,55%) были мужчинами и 31 (53,4%) - женщинами. Следует отметить, что вероятность возникновения САД преобладала у мужчин.

Средний возрастной показатель больных мужчин 1-й группы составил  $48,4 \pm 10,1$  года, а у женщин  $43,1 \pm 14,8$  года. Возрастные показатели пациентов 2-й группы не отличались от первой и составили  $45,5 \pm 10,1$  и  $52,1 \pm 13,07$  соответственно.

Длительность заболевания у пациентов обеих групп колебалась от одного месяца до нескольких лет, при этом большинство из них, 46,7% и 41,4% соответственно, указали, что цирроз печени был диагностирован несколько лет назад.

Анализ частоты заболевания между группами показал, что в 1-й группе цирроз печени чаще всего выявлялся у 17 (28%) человек в возрасте 51-60 лет, основную массу из которых составляли 12 (20%) мужчин и 5 (8,3%) женщин. В отличие от первой группы, во 2-й группе цирроз печени был выявлен в

возрастной группе 41-50 лет, преимущественно у 10 (17%) мужчин и 6 (10%) женщин.

Эти данные соответствуют результатам зарубежных эпидемиологических исследований, в частности, результатам V.T.

Ивашкин, в котором приняли участие более 50 000 пациентов из разных регионов Российской Федерации (2014) [18].

Основными клиническими признаками у обследованных пациентов были общая слабость у 102 (86,4%), снижение аппетита у 74 (62,7%), тошнота и рвота у 51 (43,2%), кожный зуд у 25 (21,2%) и боли в животе 71 (60,2%), 70 (59,3%) имела субфебрильную лихорадку, у 19 (16,1%) была высокая температура, у 50 (42,4%) - тяжелая желтуха, у 43 (36,4%) - умеренная желтуха, у 71 (60,2%) - спленомегалия, у 61 (51,7%) были обнаружены отеки (рис. 2). Эти данные согласуются с результатами зарубежных клинических исследований [19,20].

При обследовании пациентов "сосудистые звездочки" были отмечены у 75 (63,6%), ладонная эритема - у 43 (36,4%), варикозное расширение вен пищевода - у 68 (57,6%). Случаи носового кровотечения наблюдались у 47 (39,8%) пациентов.

Кроме того, был проведен сравнительный анализ длительности жалоб и симптомов у пациентов в группах сравнения, который выявил достоверные различия между ними. Результаты сравнительного анализа показали, что пациенты 2-й группы имели более выраженную симптоматику, в отличие от пациентов с САД (1-я группа). Ведущими симптомами у пациентов этой группы были зуд ( $52 \pm 15,6\%$ ) и спленомегалия по данным УЗИ печени, в основном бессимптомная (таблица 1).

У большинства пациентов второй группы имелся астеновегетативный синдром, который характеризовался наличием общей слабости и снижением работоспособности ( $84,1 \pm 9,03\%$  от общего числа группы), в то время как у пациентов первой группы эти признаки встречались с частотой  $89,4 \pm 8,3\%$ . У  $72,3 \pm 15,4\%$  пациентов второй группы были отмечены диспепсические симптомы, в частности, эпизодическое возникновение изжоги, тяжести в эпигастральной области, снижение аппетита и разрыхление стула. Боль в животе у пациентов 2-й группы составила  $65 \pm 14\%$ , а у пациентов 1-й группы этот показатель составил  $76 \pm 13\%$ .

**ТАБЛИЦА 1. Средняя продолжительность субъективных жалоб пациентов в группах сравнения (M±m)**

Группы	Недомогание	Боль	Тошнота	Потеря аппетита	Кожный зуд
группа(n=60)8,4	±2,77,2	±2,76,5	±2,47,19	±2,765,48	±3,232-я
группа(n=58)8,3	8,3±1,9	6,5±2	7,2±2,2	7,12±1,96	5,12±2,09

Было организовано объективное обследование для выявления таких признаков, как желтушность кожи и склер глаз, белый налет на поверхности языка, наличие “медузьяной шапочки” и печеночных симптомов, таких как ладонная эритема, сосудистые звездочки, кровотечение из десен и носа.

При заболеваниях печени кожа приобретает желтый цвет различной интенсивности: от темно-серого до темно-желтого, что, в свою очередь, возникает в результате отложения в коже билирубина и продуктов его метаболизма. Желтуха часто поражает глаза и слизистые оболочки: вместо белого они становятся желтыми.

При объективном обследовании пациентов выявлено, что в 1-й группе в период лечения желтушность кожи и склер глаз продолжалась 8,35±2,17 и 9,92±3,16 дня соответственно, при этом длительность этих жалоб у пациентов 2-й- -й группы составила 6,33±2,69 и 6,11±2,28 соответственно, что было достоверно меньше, чем в первой группе.

Ладонная эритема или "печеночная" эритема ладоней - это состояние, при котором наблюдается равномерное покраснение обеих ладоней.

Ладонная эритема появляется из-за нарушения кровообращения в воротной вене, приводящего к образованию артериовенозных анастомозов. Покраснение ладоней возникает, когда образуются дополнительные сосудистые ответвления, соединяющие вены и артерии для нормального питания кожи и других органов.

Признаки ладонной эритемы у пациентов 1-й группы сохранялись в среднем на 1 день дольше по сравнению со 2-й группой, составив 9,63±2,68 и 8,93±1,98 дня соответственно. Разница в показателях симптомов сосудистой звездочки имела схожие результаты, при этом продолжительность составила 9,28 ± 0,68 и 8,13 ± 2,16 дня. Также появление сосудистых звездочек у пациентов с циррозом печени может быть связано с нарушением эстрогеновых конформационных свойств системы цитохромов в поврежденной печени.

У пациентов, у которых цирроз печени протекал с развитием осложнений в виде развития САД (группа 1), в отличие от пациентов, у которых цирроз печени

протекал без развития осложнений в виде САД (группа 2), наблюдалась гипоальбуминемия, концентрация общего белка в крови у пациентов первой группы находилась в пределах  $27,2 \pm 2,3$ , в то время как у пациентов второй группы этот показатель составлял  $31,2 \pm 4,7$ . Это свидетельствовало о снижении белкообразующей функции у пациентов обеих групп.

Кроме того, средние значения количества фибриногена у пациентов с САД (1-я группа)  $0,73 \pm 0,14$  были достоверно ниже в 3,83 раза, чем в группе пациентов без САД (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 вследствие снижения синтеза фибриногена, повышенного его потребления, а также усиленного разрушения при активации процесса фибринолиза.

Диагностика бактериальных осложнений цирроза печени часто затруднена из-за нечеткой клинической картины заболевания. Иногда инфекционные осложнения проявляются только как обострение печеночной энцефалопатии. Простые и доступные скрининговые тесты на бактериальную инфекцию при циррозе печени включают С-реактивный белок и прокальцитонин.

У всех пациентов с САД (1-я группа) на стадии декомпенсации цирроза печени вирусной этиологии уровень ПКТ был достоверно выше в 10 раз, составив  $0,88 \pm 0,04$ , по сравнению с пациентами с неосложненным САД (2-я группа), у которых он равен  $0,08 \pm 0,02$  ( $p = 0,05$ ).

При анализе повышения уровня ПКТ в сыворотке крови у пациентов первой группы содержание ПКТ наблюдалось в диапазоне 0,2-0,3 нг/мл у 26,7% (16 человек), в диапазоне 0,2-0,3 нг/мл у 36,8% (21 человек) 0,3-0,5 нг/мл, у 21,7% (13 человек) 0,5-1,0 нг/мл и у 14,8% (10 человек) 1,0 нг/мл мл, у пациентов контрольной группы оно было зарегистрировано у 74,2% (43 человека) 0,05- 0,1 нг/мл, у 25,8% (15 человек) он составил 0,1-0,2 нг/мл (рис. 2). В 2013 году Су Д.Х. и др. проведен мета-анализ РСТ, включающий 181 эпизод с подозрением на инфекцию, в результате чего объединенные чувствительность, специфичность, положительные коэффициенты правдоподобия и отрицательные коэффициенты правдоподобия составили 86%, 80%, 7,73 и 0,14 соответственно, что позволяет предположить РСТ в качестве вспомогательного средства диагностики SPB с умеренной или высокой точностью [21]. В другом исследовании 2015 года метаанализ Yang Y. включал 742 пациента в 17 исследованиях и обнаружил, что ПКТ при пороге 0,42-0,76 нг / мл имеет чувствительность 82% и специфичность 86% для прогнозирования САД [22].

Согласно результатам анализа, повышение маркера воспаления РСТ на 0,2 нг/мл у пациентов, осложненных САД, указывает на присоединение бактериальной инфекции и является показанием для назначения

антибактериальных препаратов.

Как видно из представленных данных, между пациентами I и II групп имелись статистически значимые различия в значениях лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени.

Завершающим этапом биохимического анализа в исследуемых группах крови было изучение количества С-реактивного белка. Установлено, что уровень СРБ в 1-й группе составил  $32,4 \pm 8,23$  и увеличился в 3,75 раза ( $p=0,05$ ) по сравнению со 2-й группой. Повышение уровня С-реактивного белка в крови указывало на значительное повреждение тканей, воспаление, инфекцию и присутствие вируса.

Согласно нескольким исследованиям, пороговый уровень СРБ для диагностики инфекции у пациентов с циррозом печени должен составлять от 2,0 до 8,0 мг/дЛ [23, 24].

**Выводы.** Основываясь на этих значениях, можно сделать вывод, что уровень РСТ и CRP в сыворотке крови был предложен в качестве маркера для ранней неинвазивной диагностики у пациентов с циррозом печени и САД.

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. World Health Organization. Global hepatitis report. Geneva, Switzerland; 2017. (Electronic resource). URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (access date: 11.09.2019).
2. WHO fact sheet, July 2019. Social aspects of population health. 2019;65(4). (In Russian).
3. Камилов Ф.Х. и др. Частота встречаемости различных этиологических форм хронических вирусных гепатитов и циррозов печени. *Инфекция, иммунитет и фармакология*. 2010. (1- 2):102-105.
4. Ахмедова М.Д., Ташпулатова Ш.А., Ихтиярова Г.А., Каримова М.Т. Хронические вирусные гепатиты В и D у беременных: распространенность, течение и исходы (обзор литературы). *Журнал инфектологии*. 2021;13(2):29-37.
5. Mukhammadieva M.I. (2022). Modern Clinical and Biochemical Characteristics of Liver Cirrhosis Patients of Viral Etiology with Spontaneous Bacterial Peritonitis //Texas Journal of Medical Science. – 2022.- P. 86-90.
6. Oblokulov Abdurashid Rakhimovich Mukhammadieva Musharraf Ibrokhimovna Sanokulova Sitara Avazovna Khadieva Dora Isakovna. (2023). CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS IN PATIENTS WITH VIRAL LIVER CIRRHOSIS. *Journal of Advanced Zoology*, 44(S2), 3744–3750. Retrieved from <http://www.jazindia.com/index.php/jaz/article/view/1716>

7. 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.
8. Abdulloev Mukhridin Ziyodulloevich. (2023). Modern Therapy of Viral Hepatitis. Texas Journal of Medical Science, 26, 66–69. Retrieved from <https://www.zienjournals.com/index.php/tjms/article/view/4636>
9. Oblokulov R. A., Abdulloev M. Z. To Study the Effectiveness of Direct-Antiviral Drug in the Treatment of Chronic Viral Hepatitis C, Your Act //Web of Scholars: Multidimensional Research Journal. – 2022. – T. 1. – №. 5. – C. 201-206.
10. Ziyodulloevich A. M. IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS AND CIRRHOSIS OF THE LIVER, THE STUDY OF CYTOKINE LEVELS //BARQARORLIK VA YETAKCHI TADQIQOTLAR ONLAYN ILMIY JURNALI. – 2022. – T. 2. – №. 12. – C. 784-787.
11. Ziyodulloevich A. M. EFFICIENCY OF ETIOTROPIC TREATMENT IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS //Galaxy International Interdisciplinary Research Journal. – 2023. – T. 11. – №. 4. – C. 450-454.
12. Ziyodullayevich A. M. Studies on the Determination of Cytokines in Patients with Chronic Hepatitis C with Criglobulinemia //American Journal of Pediatric Medicine and Health Sciences (2993-2149). – 2023. – T. 1. – №. 10. – C. 487-495.