

# Алкогольный цирроз печени и спонтанный бактериальный перитонит: трудности дифференциальной диагностики

ВИННИЦКАЯ Е.В.

к.м.н., ст. н. с. отделения хронических заболеваний печени,  
Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) является инфекционным осложнением декомпенсированного цирроза печени (ЦП). Обследовано 260 больных с декомпенсированным алкогольным ЦП, осложненным асцитом. Диагноз СБП был установлен в 5,4% случаев, базировался на основании повышения в асцитической жидкости (АЖ) количества полиморфноядерных нейтрофилов (ПЯН) ( $>250$  1 мм<sup>3</sup>) и клинических данных при отсутствии внутрибрюшного очага инфекции и хирургического вмешательства. Проведенные исследования указывают на информативность диагностического лапароцентеза, подсчета числа нейтрофилов, определения уровня белка, глюкозы, амилазы, цитокинов в АЖ. При декомпенсированном алкогольном ЦП, осложненном СБП обнаружен наиболее низкий уровень ИЛ-4, и повышенное содержание ТФР- $\beta$ , последний отражает усиление синтеза коллагена, характеризует процессы фиброза.

**Ключевые слова:** спонтанный бактериальный перитонит, алкогольный цирроз, асцит, цитокины

### Введение

Алкогольная болезнь печени (АБП) — одно из наиболее частых проявлений алкогольной болезни. Самое высокое бремя болезней, связанных с употреблением алкоголя в мире, отмечается в странах Европы. По данным Госкомстата РФ от 1998 г., потребление этанола составляло 13 л на человека в год и с этого времени не уменьшилось. По материалам ВОЗ ситуация считается опасной, когда потребление алкоголя на душу населения превышает 8 л. (в переводе на абсолютный алкоголь). Каждый литр среднедушевого алкоголя, выпитого в течение года сверх этого, сократил жизнь мужчинам России на 0,79 года, женщинам — на 0,34 года.

Медицинская и социальная значимость АБП связана со значительным ростом хронических заболеваний печени в общей структуре заболеваемости и смертности. Исследования национального бремени болезней ВОЗ показали, что цирроз печени занимает 10-е место как причина смерти [1].

Являясь финальной стадией, алкогольный цирроз печени (АЦП) часто осложняется асцитом, нередко сопровождается его инфицированием — СБП. За последние годы частота этого осложнения значительно возросла и достигла 12—21% [3].

Асцит-перитонит (А-П) — более общее клиническое понятие, отражает острое или хроническое воспаление брюшины у больного с асцитом и последующим инфицированием АЖ, сопровождающееся местными и общими симптомами и нарушением жизненно важных функций организма, без указания причины его возникновения. А-П классифицируют на первичный и вторичный. Первичный А-П встречается значительно реже и представляет большие диаг-

ностические трудности. Вторичный А-П развивается в результате перфорации полых органов, ущемления грыжевых выпячиваний, хирургических вмешательств. В диагностике вторичного А-П помогает правило исключения всех наиболее часто встречающихся причин, вызывающих перитонит у больных без асцита.

Пути попадания микроорганизмов в брюшную полость при первичном А-П различны: это гематогенный путь, при котором бактерии попадают в кровь из отдаленных очагов инфекции, (одонтогенный, урогенитальный, бронхогенный и т.д.), реже — лимфогенный, а также непосредственное поступление микроорганизмов в брюшную полость при сальпиноогофорите. Отдельную группу составляют больные СБП при циррозе печени.

СБП — вполне устоявшийся термин, означающий воспаление висцеральной и париетальной брюшины с последующей контаминацией АЖ без нарушения целостности внутренних органов у больного ЦП, осложненным асцитом в отсутствие очагов воспаления в брюшной полости.

Патогенетические механизмы СБП изучены не достаточно. Большинство исследователей считают, что в основе патогенеза СБП лежит феномен бактериальной транслокации микроорганизмов из кишки [4—6]. Основной причиной бактериальной транслокации служит нарушение целостности эпителия кишки, поступление микроорганизмов и эндотоксинов в лимфу с последующим инфицированием мезентериальных лимфатических узлов, портальной крови, печени и АЖ [5, 7].

В кишечнике человека находится до 500 видов микроорганизмов [8, 9]. При декомпенсированном

ЦП развивается как синдром избыточного бактериального роста [10], так и нарушение микробиоценоза кишечника: значительный рост численности микробов в просвете тонкой кишки, снижение микробного состава толстой кишки (увеличение численности микробно-патогенной микрофлоры, снижение количества бифидо- и лактобактерий) [9, 11]. При ЦП резко снижаются защитные свойства организма, активность ретикуло-эндотелиальной системы печени и барьерная функция клеток Ито, оказываются нарушенными фагоцитарная функция нейтрофилов и защитные механизмы самой АЖ [12, 13]. Все это приводит к развитию СБП. Цитокины (ЦК) играют важную роль в жизнедеятельности организма, обеспечивая межклеточные взаимодействия, как в норме, так и при различных патологических состояниях [18]. В настоящее время накоплены фактические данные о диагностической значимости одного или группы ЦК при тех или иных конкретных заболеваниях [18]. Однако, как правило, в исследованиях отсутствуют яркие примеры такой корреляции, происходит констатация факта изменения уровня ЦК у данного больного при том или ином заболевании, оценка взаимосвязи колебаний уровня ЦК в зависимости от характера течения заболевания, эффективности проводимого лечения. При хронических непрерывно рецидивирующих формах воспалительных, аутоиммунных заболеваний (хронические гепатиты и циррозы печени) отмечено умеренное повышение уровня ЦК, которые обладают как провоспалительным, так и противовоспалительным эффектом в зависимости от конкретных условий [21]. Так, на более ранних сроках обострения заболевания преобладает увеличение концентрации интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1 $\beta$ , -2, -8, -6, интерферона- $\alpha$  — на высоте обострения — ИЛ-4, -10, по мере стихания острых явлений, нарастания регенераторных процессов — ИЛ-4, -10 [18—21]. Особый интерес представляет изучение цитокинового статуса у больных с декомпенсированным ЦП алкогольной этиологии, при котором особенно часто развиваются СБП, обострение хронического панкреатита, панкреонекроз — состояния, ведущие к генерализации воспалительного процесса, требующие своевременной диагностики и адекватной терапии.

Теоретически все микроорганизмы нормальной флоры могут вызвать развитие СБП, однако в клинической практике при данной патологии наиболее часто выделяются *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Staph. aureus*, *Streptococcus faecium*, *Enterobacter* spp. [9, 11, 12].

Диагностика СБП основывается на количественном определении содержания нейтрофилов в АЖ. Диагноз СБП устанавливается при повышении содержания нейтрофилов в АЖ более 250 кл./мм<sup>3</sup>, не-

зависимо от результатов посева [4] в отсутствие первичного источника внутрибрюшного инфицирования, в соответствии с Рекомендациями Международного клуба по изучению асцита.

*Цель настоящего исследования* — разработать патогенетически обоснованные подходы к диагностике и лечению спонтанного бактериального перитонита у больных алкогольным циррозом печени и оценить прогностическую роль ЦК при ЦП алкогольной этиологии.

### Пациенты и методы исследования

Обследовано 260 больных в возрасте 30—72 лет (мужчин — 184, женщин — 76) с наличием асцита. В соответствии с Рекомендациями Международного клуба асцита [4] в план обследования были включены: оценка анамнеза, объективного статуса, лабораторные и инструментальные методы исследований. Всем больным проводился при поступлении диагностический лапароцентез с последующим подсчетом числа нейтрофилов в АЖ и посевом на культуральные среды. Приверженность к употреблению алкогольных напитков оценивалась с помощью опросника SAGE Европейской гастроэнтерологической ассоциации, а также анкеты ВОЗ. Функциональное состояние печени оценивали по активности аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), содержанию билирубина, холестерина, общего белка, белковых фракций, креатинина, мочевины, протромбина, глюкозы, СРБ. Все указанные показатели определялись также в АЖ.

Методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем (НПО «Диагностические системы», Н. Новгород) исследовали HBsAg, HBeAb, HBcAb IgM, HBcAb IgG, HCVAb IgM, HCVAb IgG. Цитокины (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-4, ИЛ-8, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ) определяли в периферической крови и в АЖ больных иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Протеиновый контур» (С.-Петербург). У 45 больных (17%) выполнен посев АЖ на стерильность, в 22 случаях (8,5%), при преобладании лимфоцитов, — на специальные среды для исключения туберкулеза. Для оценки состояния органов пищеварения использовались рентгенологические, ультразвуковые и эндоскопические методы диагностики. При ультразвуковом исследовании оценивалась акустическая однородность АЖ, наличие взвеси, нитей фибрина. Контрольную группу составили 20 клинически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы «Statistica 5.5 А».

### Результаты исследования и их обсуждение

На основании оценки клеточного состава АЖ (содержание ПЯН  $>250/\text{мм}^3$ ) была выделена когорта больных с А-П — 56 больных, 21,5% обследуемых. Большую часть из 56 больных — 40 чел. (71%) — составили пациенты ЦП алкогольной этиологии, 9 чел. (16,2%) — вирусной — НВV — 2 чел. (3,6%), НСV — 7 чел. (12,6%), 4 чел. (7,3%) — сочетанной алкогольно-вирусной этиологии. У трех пациентов (5,5%) ЦП этиология заболевания оставалась неуточненной. Из 56 больных с наличием повышенного содержания ПЯЛ в АЖ у 14 пациентов (25%) из группы А-П и 5,4% от общего числа обследуемых течение ЦП осложнено развитием СБП (ПЯЛ  $>250/\text{мм}^3$ , белок  $<10$  г/л). Клиническая симптоматика в данной группе больных отличалась слаженностью клинических проявлений. В 30% случаев отмечался лейкоцитоз, палочко-ядерный сдвиг — до 7—8, в 26% — энцефалопатия, болевой абдоминальный синдром — в 20% случаев. У 14 больных (25%) АЦП, осложненным панкреатитом развился так называемый панкреатогенный асцит (активность амилазы АЖ — 1000—2240 ед.), при лапаротомии выявлен панкреонекроз. Особенностью течения панкреонекроза являлось отсутствие выраженного болевого синдрома.

У 6 больных (10,7%) алкогольным ЦП по данным лапароскопии и биопсии установлен диагноз *туберкулез брюшины*. У 13 обследованных (23%) канцероматоз брюшины диагностирован благодаря выявлению атипичных клеток в АЖ. У 45 больных (80%) выполнен посев АЖ на стерильность, в 22 случаях (39%), при преобладании лимфоцитов, — на специальные среды для исключения туберкулеза.

Бактериальный посев АЖ на гемолитические среды дал рост у 2 (9%) из 22 обследованных больных: *E. coli*, *Enterobacter spp.*

По данным УЗИ, у 26 (10%) из 260 больных обнаружены нити фибрина, у 21 (8%) — гиперэхогенная взвесь. Лишь в половине случаев при наличии взвеси нитей фибрина в АЖ был подтвержден диагноз А-П. В группе больных А-П ( $n=56$ ) на основании данных УЗИ по характеру изменений АЖ больные с А-П разделены на 3 группы: 1 — с наличием взвеси, 2 — спаяк и 3 — анэхогенной свободной жидкости, что составило: 26 (46,4%), 8 (15,3%) и 22 (39,3%) больных соответственно.

Изучение содержания ЦК в сыворотке крови и АЖ у больных алкогольным ЦП, осложненным асцитом, показало выраженное увеличение содержания сывороточных ЦК с различными функциональными свойствами: концентрация ИЛ-1 $\beta$  достигала в среднем  $912\pm124$  пг/мл ФНО $\alpha$  —  $762\pm102$  пг/мл, ИФН $\gamma$  —  $810\pm112$  пг/мл, ИЛ-4 —  $638\pm86$  пг/мл, ТФР $\beta$  —  $534\pm88,6$  пг/мл, (в контроле —  $42\pm6,8$  пг/мл). При декомпенсированном алкоголь-

ном ЦП увеличение содержания ЦК отмечено не только в сыворотке крови, но и в АЖ: уровень ИЛ-1 в среднем составил  $262\pm34,4$  пг/мл; ФНО $\alpha$  —  $486\pm60,8$  пг/мл; ИФН $\gamma$  —  $406\pm52,4$  пг/мл; ТФР —  $692\pm72$  пг/мл.

Особый интерес представляют данные, полученные при исследовании содержания ТФР $\beta$  в сыворотке крови и АЖ больных АЦП. Выраженное увеличением содержания ТФР $\beta$  в АЖ может указывать на усиление пролиферативно-фиброзных процессов в АЖ.

Таким образом, ЦК в низких концентрациях регулируют механизмы местного воспаления, а более высокие концентрации вызывают развитие системной воспалительной реакции. Резкое повышение содержания сывороточных ЦК может свидетельствовать о развившемся обострении, присоединении сопутствующих заболеваний.

В соответствии с Международными Рекомендациями антибактериальную эмпирическую терапию проводили цефалоспорины III поколения. Наиболее хорошо изученный и часто применяемый препарат из этой группы цефотаксим назначался каждые 12 ч в течение 5 дней в/в, минимальная разовая доза 2 г. Амоксициллин/клавулат калия (по эффективности сравним с цефотаксимом) применялся в/в 1,2 г каждые 6 ч в течение 5—7 дней. Аминогликозиды, согласно международным рекомендациям при спонтанном бактериальном перитоните, не назначались в связи с более низкой эффективностью и высокой нефротоксичностью.

Эффективность проведения адекватной антибактериальной терапии достигла 78% и характеризовалась снижением содержания полиморфноядерных лейкоцитов ( $<250$  на  $1\text{ мм}^3$  в АЖ), исчезновением местных и системных проявлений инфекции. Оптимальным критерием эффективности считалось снижение числа ПЯН в АЖ через 2 дня от начала антибактериальной терапии по сравнению с исходными показателями. Критериями неэффективности считали ухудшение состояния в течение первых часов антибактериальной терапии, а также снижение числа ПЯН в АЖ менее чем на 25%. При отсутствии эффекта от антибактериальной терапии осуществляли смену антибиотика с учетом чувствительности микрофлоры или эмпирически при отрицательных результатах посева, а также проводился дифференциальный диагноз с вторичным перитонитом.

### Заключение

Проведенные исследования указывают на информативность диагностического лапароцентеза, подсчета числа нейтрофилов, определения уровня белка, глюкозы, амилазы, цитокинов в АЖ. При декомпенсированном алкогольном ЦП, осложненным СБП, обнаружены наиболее низкий уровень ИЛ-4 и повышенное содержание ТФР $\beta$ , последний отражает усиление синтеза коллагена, характеризует процессы фиброза.

## Список литературы

1. Таплина В.С. Качество жизни населения и потребление алкоголя в современной России // ЭКО. — 2005. — Т. 9. — С. 15—29.
2. Conn H.O. Prevalence of spontaneous bacterial peritonitis / Conn Y.O., Rodes J., Navasa M. eds. // Spontaneous Bacterial Peritonitis: the Disease, Pathogenesis, and Treatment. — New York, NY: Marcel Dekker, Ink, 2000. — P. 75—85.
3. Osterberg J., Ljungdahl M., Lundholm M., Engstrand L., Haglund U. Microbial translocation and inflammatory response in patients with acute peritonitis // Scand. J. Gastroenterology. — 2004. — Vol. 39. — P. 657—664.
4. Rimola A., Garsia-Tsao G., Navasa M. et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 32. — P. 142—153.
5. Frances R., Munoz C., Zapater P. et al. Bacterial DNA activates cell mediated immune response and nitric oxide overproduction in peritoneal macrophages from patients with cirrhosis and ascites // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 860—864.
6. Cirera I., Bauer T.M., Navasa M. et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis // J Hepatol. — 2001. — Vol. 31. — P. 32—37.
7. Song H.G., Lee H.C., Joo Y.H. et al. Clinical and microbiological characteristics of spontaneous bacterial peritonitis (SPB) in a recent five year period // Taehan. Kan. Hakhoe. Chi. — 2002. — №8. — P. 61—70.
8. Chang C.S., Chen G.H., Lien H.C. et al. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis // Hepatology. — 1998. — Vol. 28. — P. 1187—1190.
9. Osterberg J., Ljungdahl M., Lundholm M. et al. Microbial translocation and inflammatory response in patients with acute peritonitis // Scand. J. Gastroenterol. — 2004. — №7. — P. 657—662.
10. Джаветц Э., Мельник Дж.Л., Эйдельберг Э.А. Руководство по медицинской микробиологии / Пер. с англ. под ред. д.м.н. Т.В. Перадзе. — М.: Медицина, 1982, Т. 2. — С. 273—292.
11. Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — М., 2003. — 46 с.
12. Ардатская М.Д., Мишушкин О.Н., Иконников Н.С. Патент на изобретение «Способ определения инфицированного выпота брюшной полости и способ лечения заболеваний, сопровождающихся выпотом в брюшную полость», №2002122771, приоритет от 26.08.2002.
13. Митрука Б.М. Применение газовой хроматографии в микробиологии и медицине. — М.: Медицина, 1978.
14. Sharma V., Sachdeva S., Saraswat V. et al. Ascitic bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility in patients with spontaneous bacterial peritonitis (SPB) in North India tertiary care center // Journal of Gastroenterology and Hepatology. — 2006. — Vol. 21 (Suppl. 2). — A226.
15. Wong F., Bernardi M., Balk R. et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7<sup>th</sup> meeting of the International Ascites Club // Gut. — 2005. — Vol. 54(5). — P. 718—725.
16. Rimola A., Garsia-Tsao G., Navasa M. et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 32. — P. 142—153.
17. Frances R., Munoz C., Zapater P. et al. Bacterial DNA activates cell mediated immune response and nitric oxide overproduction in peritoneal macrophages from patients with cirrhosis and ascites // Gut. — 2004. — Vol. 53. — P. 860—864.
18. Царегородцева Т.М. Цитокины в гастроэнтерологии. — М.: Анахарсис, 2003. — 96 с.
19. Kiyici M., Nak S.G., Budak F., Gurel S., Oral B., Dolar E., Gulten M. Lymphocyte subsets and cytokines in ascitic fluid of decompensated cirrhotic patients with and without spontaneous ascites infection // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Jun. — Vol. 21(6). — P. 963—969.
20. Kim J.K., Chon C.Y., Kim J.H., Kim Y.J., Cho J.H., Bang S.M., Ahn S.H., Han K.H., Moon Y.M. Changes in serum and ascitic monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and IL-10 levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis // J. Interferon Cytokine Res. — 2007. — Mar. — Vol. 27(3). — P. 227—230.
21. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. — М.: Медицина, 2000. — 432 с.
22. Kiyici M., Nak S.G., Budak F., Gurel S., Oral B., Dolar E., Gulten M. Lymphocyte subsets and cytokines in ascitic fluid of decompensated cirrhotic patients with and without spontaneous ascites infection // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Jun. — Vol. 21(6). — P. 963—969.
23. Kim J.K., Chon C.Y., Kim J.H., Kim Y.J., Cho J.H., Bang S.M., Ahn S.H., Han K.H., Moon Y.M. Changes in serum and ascitic monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and IL-10 levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis // J. Interferon Cytokine Res. — 2007. — Mar. — Vol. 27(3). — P. 227—230.
24. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. — М.: Анахарсис, 2003. — 96 с.
25. Хаитов Р.М., Игнатъева Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. — М.: Медицина, 2000. — 2000. — 432 с.

## ALCOHOLIC CIRRHOSIS AND SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS: THE DIFFERENS DIAGNOSIS

VINNITSKAYA E.V.

Scientific Reseacher Central Reseach Institute of Gastroenterology, Moscow, Russia

*We studied 260 cirrhotic patients with decompensated alcoholic cirrhosis and ascitis. It was about 5,4% of the patients had the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis (SPB) Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is a bacterial infection of ascitic fluid in patients with decompensated cirrhosis. It was maid when there is a positive ascetic fluid absolute PMN count >250 cells/mm<sup>3</sup> without an evident intra-abdominal, surgically treatable source of infection. Diagnostic abdominal paracentesis can be undertaken with minimal risk and should be performed in all patients admitted to the hospital. The ascitic fluid polymorphonuclear cell count is the most sensitive test in evaluating for infection. The lowest level of change of citoleukine IL-4 and high content of TFGβ is discovered attached to decompensated cirrhosis and complicated SPB, that reflects the synthesis of collagenosis and characterizes the fibrosis process. Because spontaneous bacterial peritonitis is a serious condition with high mortality, antibiotics such as cefotaxime, amoxycillin-clavulanic acid, or ofloxacin have previously been recommended to resolve the infection.*

**Key words:** spontaneous bacterial peritonitis, alcoholic cirrhosis, ascites, citoleukine