

Резюме диссертаций: информация из ВАК России

Е.В. Винницкая — **Спонтанный бактериальный перитонит у больных циррозом печени.**

Ye.V. Vinnitskaya — **Spontaneous bacterial peritonitis at patients with liver cirrhosis (The theses for PhD degree)**

Цель работы — совершенствование диагностики, классификации и лечения *спонтанного бактериального перитонита* (СБП) у больных *циррозом печени* (ЦП) на основе современных патогенетических подходов.

Обследовано 286 больных ЦП различной этиологии, осложненным отечно-асцитическим синдромом. Возраст пациентов (204 мужчины и 82 женщины) составил от 17 до 72 лет, длительность заболевания от 1 года до 11 лет.

Критерии включения в исследование — наличие предварительного диагноза ЦП и свободной жидкости в брюшной полости.

Диагноз СБП устанавливали на основании рекомендаций Международного клуба по изучению асцита с учетом предложенных диагностических критериев, согласно которым выделяли 3 варианта СБП (А. Rimola и соавт., 2000).

Забор *асцитической жидкости* (АЖ) осуществлялся из брюшной полости при парацентезе под контролем *ультразвукового исследования* (УЗИ). Проводились клинический анализ крови и подсчет числа нейтрофилов в АЖ и биохимический анализ крови и АЖ. Выраженность печеночно-клеточной недостаточности оценивали по системе критериев *Child–Pugh*.

Уровень цитокинов — *интерлейкин-1 β* (IL-1 β), *туморнекротизирующий фактор альфа* (TNF- α), *интерлейкин-4* (IL-4), *трансформирующий фактор роста- β* (TGF- β) в сыворотке крови и АЖ определяли методом иммуноферментного анализа.

Выраженность *печеночной энцефалопатии* (ПЭ) у больных ЦП оценивали с помощью психометрических тестов, теста связи чисел, методики ВЗП с использованием прибора «HEPAtonorm™ Analyzer» (Германия). Для подтверждения диагноза ЦП в ряде случаев проводилась непрямая ультразвуковая эластометрия с применением прибора «FibroScan», (Франция).

Бактериологическое исследование крови и АЖ осуществляли по общепринятой методике на кровяных средах.

Для определения качественного и количественного состава кишечных микроорганизмов по концентрации мономерных химических компонентов микробных клеток и их метаболитов в АЖ применялся метод *газовой хроматографии–масс-спектрометрии* (ГХ-МС).

Определение *ципрофлоксацина* (ЦПФ) в сыворотке крови и АЖ осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

По мнению автора, СБП — полиэтиологическое осложнение декомпенсированного ЦП с неблагоприятным прогнозом, когда в результате транслокации кишечной флоры, на фоне избыточного бактериального роста, происходит контаминация асцитической жидкости, сопровождающаяся воспалением брюшины, системным воспалительным ответом с последующим развитием сепсиса и полиорганной недостаточности. СБП в классическом варианте наблюдается у 10% больных ЦП, чаще алкогольного генеза (88%).

Клинические проявления СБП в отличие от вторичного бактериального перитонита носят, как правило, стертый характер. Среди клинико-лабораторных признаков наиболее часто встречаются: лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом (62,1%), повышение температуры тела (51,7%), абдоминальный болевой синдром (41,4%), тахикардия (41,4%), диспептические явления — тошнота, рвота (34,5%), диарея (20,7%), гепаторенальный синдром (10,3%), немотивированное нарастание ПЭ (20,7%).

При УЗИ у больных ЦП как при спонтанном, так и при вторичном бактериальном перитоните наиболее часто выявляется акустическая неоднородность АЖ в виде взвеси, нитей фибрина и шварт (специфичность 79,8%, чувствительность 86%), которая может использоваться в качестве

скринингового теста для диагностики бактериального перитонита.

Повышение содержания С-реактивного белка в АЖ (от 2 до 3 норм) у больных ЦП, осложненным асцитом, свидетельствует о развитии воспаления и является одним из диагностических критериев бактериального перитонита.

В дополнение к известным лабораторным диагностическим тестам СБП (подсчет палочкоядерных лейкоцитов/мм³, выявление микроорганизмов в АЖ микробиологическим методом) у больных декомпенсированным ЦП в сыворотке крови и асцитической жидкости обнаружены повышенные концентрации цитокинов, а именно: IL-1 β – 678,6 $\pm$ 92,3 и 323,6 $\pm$ 36,9 пг/мл, TNF- α – 953,9 $\pm$ 142,1 и 315,3 $\pm$ 42,1 пг/мл, IL-4 – 604,5 $\pm$ 82,3 и 424,0 $\pm$ 51,4 пг/мл, TFG- β – 534,4 $\pm$ 78,3 и 628,0 $\pm$ 79,1 пг/мл соответственно, что подтверждает наличие воспалительного процесса. Средние значения для цитокинов сыворотки крови и АЖ в норме 45,2 $\pm$ 6,5 пг/мл.

По данным ГХ-МС, критерием инфицированности АЖ является достоверно значимое (от 2 до 10 раз) превышение концентраций маркёров кишечных микроорганизмов – мономерных химических компонентов микробной клетки и ее метаболитов.

При первичном бактериальном перитоните количество нейтрофилов и концентрация химических маркёров микроорганизмов в АЖ в 2 и более раз ниже, чем при вторичном. Этот факт подтверждает роль избыточного бактериального роста в процессах усиления транслокации микроорганизмов при первичном бактериальном перитоните. Применение ГХ-МС доказывает полиэтиоло-

гичный генез СБП и открывает новые патогенетические подходы к его лечению.

Наличие и величина асцита оказывают существенное влияние на фармакокинетические параметры ЦПФ и его терапевтическую эффективность. У больных с выраженным (напряженным) асцитом (I гр.) вследствие увеличения объема распределения 500 мг ЦПФ наблюдается резкое снижение соотношения AUC_{АЖ}/MIC (43,8 $\pm$ 3,6 ч при норме 100 ч). Среднее значение AUC_{АЖ}/MIC у больных с умеренным асцитом (II гр.) соответствовало 187,3 $\pm$ 5,6 ч.

В дополнение к Международной классификации (Консенсусу СБП, 2000) выделен четвертый – низконефтрофильный, культуронегативный вариант СБП (предстадия), критерием которого является наличие клинических проявлений бактериального перитонита и статистически значимое повышение химических маркёров микроорганизмов в АЖ при содержании нейтрофилов менее 250/мм³. Выделение четвертого варианта повышает качество диагностики этого осложнения у больных декомпенсированным ЦП с 10,0 до 21,0%.

Диссертация *на соискание ученой степени доктора медицинских наук* выполнена в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы.

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор **Л.Б. Лазебник**.

Дата защиты: 16.10.2009 на заседании диссертационного совета Д 850.002.01 в Центральном научно-исследовательском институте гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы.