



ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЯ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА У ПАЦИЕНТОВ С ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Мусабаев Э.И.¹, Облокулов А.А.²

Научно - исследовательский институт Вирусологии МЗ РУз¹
Бухарский Государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино²

✓ Резюме

Обследовано 120 [64 (53,3%) мужчин и 56 (46,7%) женщин] пациентов с циррозами печени вирусной этиологии в возрасте от 30 до 69 лет. Из клинических симптомов наиболее часто встречались такие признаки СБП, как лихорадка – 36,7%, лейкоцитоз с появлением незрелых форм лейкоцитов – 46,7%, диспепсические явления – 61,7%.

У всех пациентов с СБП ($n = 60$), возникших в фазе декомпенсации цирроза вирусной этиологии, уровни ПКТ были достоверно ($p = 0,001$) выше, чем у пациентов второй группы, то есть у неосложненных пациентов с СБП ($n = 60$). При анализе повышения уровня ПКТ в сыворотке крови у пациентов первой группы содержания ПКТ наблюдалась в диапазоне 0,5-1,0 нг/мл у 45,0%, в диапазоне 1,0-2,0 нг/мл у 28,3% и в диапазоне >2,0 нг/мл у 26,7% пациентов. Во второй группе наблюдаемых пациентов ПКТ сыворотки не превышала 0,2 нг/мл. Уровни ПКТ в сыворотке крови регистрировались в диапазоне 0,05–0,1 нг/мл у 18,5% пациентов, в диапазоне 0,1–0,25 нг/мл у 30,0% пациентов и в диапазоне 0,25–0,5 нг/мл у 51,7% пациентов.

Ключевые слова: цирроз, спонтанный бактериальный перитонит, прокальцитонин.

ВИРУСЛИ ЖИГАР ЦИРРОЗИ БИЛАН ОГРИГАН БЕМОРЛАРДА СПОНТАН БАКТЕРИАЛ ПЕРИТОНИТНИ ТАШХИСЛАШДА ҚОН ЗАРДОБИДА ПРОКАЛЬЦИТОНИН МИҚДОРИНИ АНИҚЛАШ АҲАМИЯТИ

Мусабаев Э.И.¹, Облокулов А.А.²

¹Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Вирусология Илмий-текшириш институти,

²Абу Али ибн Сино номидаги Бухаро Давлат тиббиёт институти

✓ Резюме

Биз 30 ёшдан 69 ёшгача бўлган 120 нафар [64 (53,3%) эркак ва 56 (46,7%) аёл] вирусли этиологияли жигар сиррози билан оғриган беморларни текширдик. Клиник симптомлардан СБПнинг энг кўп учрайдиган белгилари иситма - 36,7%, лейкоцитларнинг етилмаган шакллари пайдо бўлиши билан лейкоцитоз - 46,7%, диспепсия - 61,7% ташкил қилган.

Вирусли циррознинг декомпенсацияси босқичида ривожланган СБП ($n = 60$) бўлган барча беморларда ПКТ даражаси иккинчи гуруҳдаги беморларга қараганда сезиларли даражада ($p = 0,001$) юқори бўлган, яъни СБП билан оғриган асоратланмаган беморларда ($n = 60$). Биринчи гуруҳдаги беморларда қон зардобидида ПКТ даражасининг ошишини таҳлил қилганда, 45,0% да 0,5-1,0 нг/мл оралигида, 1,0-2,0 нг/мл оралигида ПКТ миқдори кузатилди. 28,3% да ва 26,7% беморларда >2,0 нг/мл диапазонда. Кузатилган беморларнинг иккинчи гуруҳида қон зардобидидаги ПКТ 0,2 нг/мл дан ошмади. Қон зардобидидаги ПКТ даражаси беморларнинг 18,5 фоизидида 0,05-0,1 нг/мл, беморларнинг 30,0 фоизидида 0,1-0,25 нг/мл ва беморларнинг 51,7 % нафарида 0,25-0,5 нг/мл оралигида қайд этилган.

Калит сўзлар: цирроз, спонтан бактериал перитонит, прокальцитонин.

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

Musabaev E.I.¹, Oblokulov A.A.²

Scientific Research Institute of Virology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan¹
Bukhara State Medical Institute. Abu Ali ibn Sino²

✓ *Resume*

120 [64 (53.3%) men and 56 (46.7%) women] patients with cirrhosis of the liver of viral etiology at the age from 30 to 69 years were examined. Of the clinical symptoms, the most common signs of SBP were fever - 36.7%, leukocytosis with the appearance of immature forms of leukocytes - 46.7%, dyspeptic symptoms - 61.7%.

In all patients with SBP (n = 60) who emerged in the phase of decompensation of viral cirrhosis, PCT levels were significantly (p = 0.001) higher than in patients of the second group, that is, in uncomplicated patients with SBP (n = 60). When analyzing an increase in the PCT level in blood serum in patients of the first group, the PCT content was observed in the range of 0.5-1.0 ng / ml in 45.0%, in the range of 1.0-2.0 ng / ml in 28.3% and in the range > 2.0 ng / ml in 26.7% of patients. In the second group of observed patients, serum PCT did not exceed 0.2 ng / ml. PCT levels in blood serum were recorded in the range of 0.05–0.1 ng / ml in 18.5% of patients, in the range of 0.1–0.25 ng / ml in 30.0% of patients and in the range 0.25– 0.5 ng / ml in 51.7% of patients.

Key words: cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis, procalcitonin

Актуальность

Одним из наиболее частых и серьезных осложнений у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (ДЦП) является бактериальная инфекция [1,2, 3]. Наиболее частыми инфекциями у ДЦП являются случаи спонтанного бактериального перитонита (СБП), которые составляют 40–70% случаев, за которыми следуют инфекции мочевыводящих путей, пневмония и целлюлит [3, 4, 5]. Ранняя диагностика инфекций может улучшить прогноз пациентов [6]. Тем не менее, трудно диагностировать СБП в начале ДЦП с асцитом, так как клинические проявления и асцитической биохимические характеристики часто противоречивы [3, 4]. 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) [7]. Исследованиями было получены результаты диагностической ценности только уровней прокальцитонин (ПКТ) в сыворотке или в сочетании с измерениями лейкоцитов периферической крови и количества тромбоцитов (WBC / PLT) у ДСП с бактериальными инфекциями и / или СБП [8, 9].

Прокальцитонин был предложен в высоко цитируемых исследованиях в качестве потенциально ценного биомаркера сыворотки для диагностики бактериальных инфекций в целом [10,11] и СБП в частности [12].

Цель исследования. Изучить значение уровня прокальцитонина в сыворотке крови для ранней диагностики спонтанного бактериального перитонита у пациентов с декомпенсированным циррозом печени вирусной этиологии.

Материал и методы

Обследовано 120 [64 (53,3%) мужчин и 56 (46,7%) женщин] пациентов с циррозами печени вирусной этиологии в возрасте от 50 до 69 лет.

Для подтверждения диагноза цирроза печени, его этиологии, стадии компенсации и осложнений изучались клиническая картина и анамнез заболевания, проводился комплекс клинических, лабораторных (определение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), содержания билирубина, холестерина, общего белка, белковых фракций, креатинина, мочевины, глюкозы, СРБ и ПКТ в сыворотке крови. Из всех указанных показателей такие как общий белок, альбумин, определялись в АЖ и инструментальных (УЗИ, эластография) методов

диагностики. Для соответствия индекса фиброза и цирроза печени по METAVIR использовалась классификационная счетная шкала. Концентрацию прокальцитонина (ПКТ) в сыворотке крови определяли помощью анализатора MINDRAY BA – 88A (Китай). За верхнюю границу нормы принимали концентрацию, равную 0,05 нг/мл.

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

Результат и обсуждение

Проанализированы результаты комплексного обследования, включавшего клинические, биохимические исследований у 120 больных с предварительным диагнозом ЦП, осложненный асцитом.

Этиологически документированный диагноз циррозов печени основывался на результатах выявления маркеров инфицирования вирусами ВГВ (HBsAg, HBc-IgM, HBeAg), ВГD (HDV-IgG), ВГC (anti-HCV), ДНК ВГВ и РНК ВГC определялся методом полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Среди них HBV – инфекция отмечена у 20 (16,7%) пациентов, инфекция HCV – у 69 (57,5%), HBV+HCV– инфекция – у 16 (13,3%), HBV+HDV– инфекция – у 15 (12,5%) (рис.1).

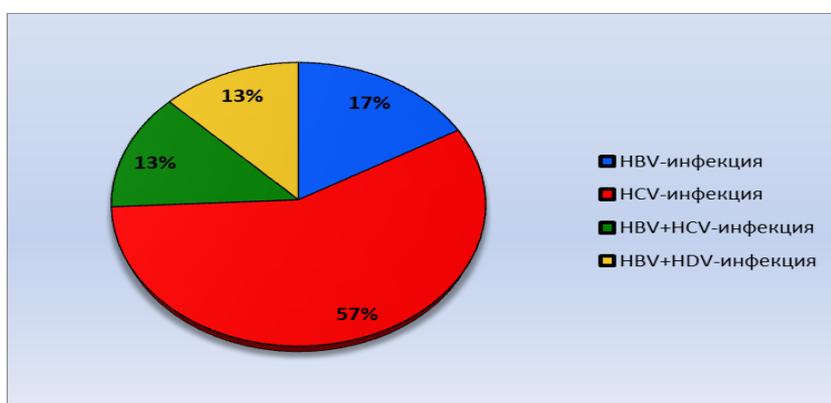


Рис.1 Распределения больных по нозологическим формам

Учитывая клиническую значимость определения генотипов HCV, было проведено изучение генотипов вируса во взаимосвязи циррозом печени. Была обследована группа больных (85 пациентов), которые по данным ПЦР имели в сыворотке крови РНК-HCV. После установления генотипов были получены следующие результаты: тип 1a выявлен у 45 пациентов, 1b - у 19 больных, 3a генотип - у 16 пациентов. Сочетанное выявление двух генотипов 1b+3a определился у 5 пациентов (рис.2).

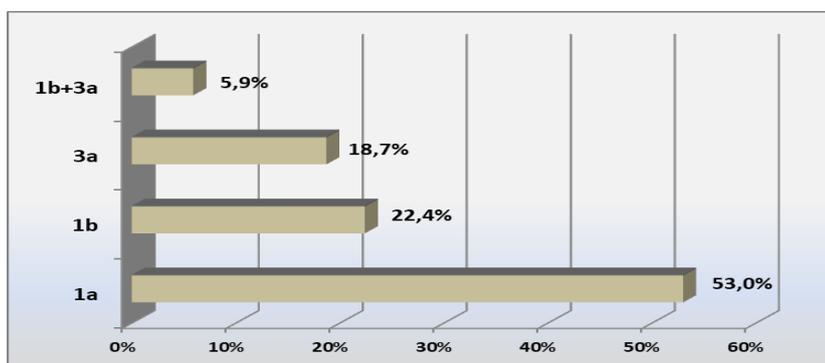


Рис.2 Распределения больных HCV –инфекции по генотипам

Средний возраст составил $58,2 \pm 6,1$ года для 1 группы, $60,3 \pm 4,4$ года для 2 группы, и $50,2 \pm 7,0$ года для контрольной группы. Большинство пациентов составляли мужчины, что составляет 58,3% для 1 группы, 63,3% для 2 группы, и 75% для контрольной группы, без

статистически значимой разницы ($p > 0,05$) между всеми группами в отношении возраста и пола (рис. 3).

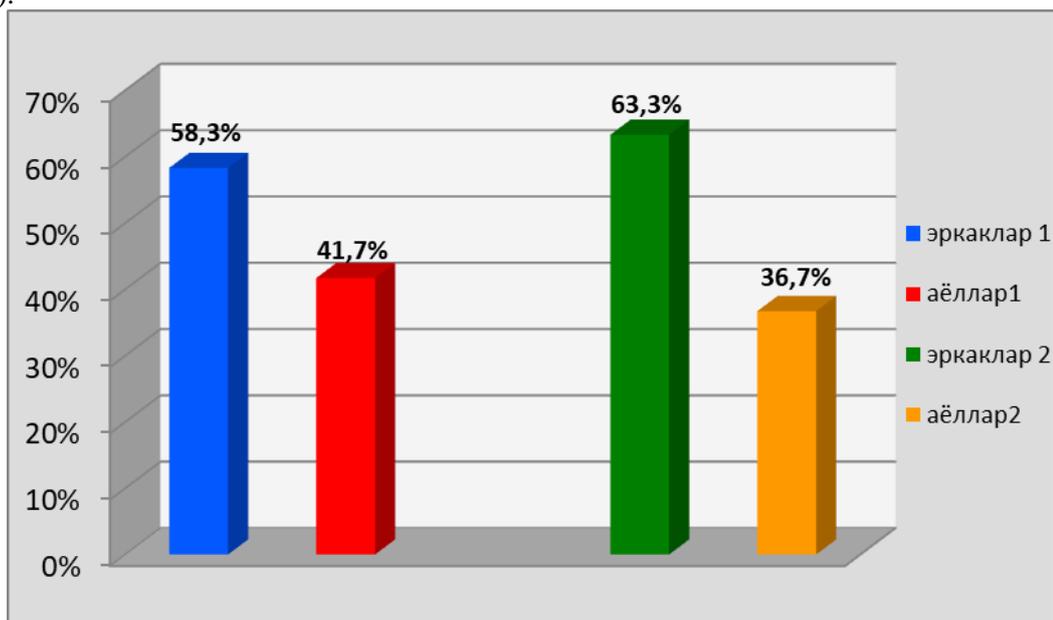


Рис.3. Распределения больных по возрасту

Кроме того, не было обнаружено никакого окончательного источника инфекции, кроме СБП для 1 группы. В то время как анализ асцитической жидкости и посев для пациентов в 1 и 2 группах показали, что все пациенты в 1 группе имеют СБП (количество ПЯЛ > 250 кл/мм³, и все пациенты 2 группы имеют стерильный асцит (количество ПЯЛ < 250 кл/мм³).

Таблица.

Описание результатов обследованных пациентов и здоровых лиц

Параметри		-1группа		группа-2		3группа		Достоверность
		abs	%	abs	%	abs	%	
Печень	Цирротический	60	100,0	60	100,0	0	0,0	P <0,001
	Обычный	0	0,0	0	0,0	20	100,0	
Асцит	Нет	0	0,0	0	0,0	20	100,0	P <0,001
	да	60	100,0	60	100,0	0	0,0	
Асцит	Нет	0	0,0	0	0,0	20	100,0	P <0,001
	средней степени	44	73.3	16	26.7	0	0,0	
	напряженный	32	53.3	28	46.7	0	0,0	

Данные, представленные в таблице, показывают, что между группами 1, 2 и 3 по циррозу печени и между группами 1, 2 группами по асциту имеется высокая статистически значимая разница ($p < 0,001$). Что касается печени, то все пациенты 1-й и 2-й групп страдают циррозом, а все участники 3-й группы в норме. Что касается асцита, то у 44 пациентов группы 1 наблюдается напряженный асцит, у 16 - асцит средней степени, у 32 пациентов группы 2 - напряженный асцит, у 28 - асцит средней степени.

Клиническая картина у обследованных больных характеризовалась общей слабостью 74, понижением аппетита 75, тошнотой и рвотой 52, кожным зудом 10, болями в животе у подавляющего большинства больных 35. У 22 больных отмечалась субфебрильная лихорадка, у 3 выраженная желтуха, у 21 умеренная желтуха. Спленомегалия у 35 больных, отеки у 30 больных. При исследовании больных «сосудистые звездочки» отмечены у 37, пальмарная эритема у 21, варикозное расширение вен пищевода у 35. Носовые кровотечения зарегистрированы у 23 больных. В результате проведенных исследований, у больных циррозом печени вирусной природы, выраженный портальный блок наблюдался у 31 больных. Наблюдался одышка с частотой дыхания до 30-40 в минуту у 26 больных. У 18 больных

отмечался тахикардия, пульс слабый, прощупывался с трудом. У 5 пациентов становился заторможенным, отвечает на вопросы врача односложно (рис.4).



Рис.4. Частота выявляемости симптомов у обследованных больных

При обработке лабораторных данных, анемии различной степени тяжести были выявлены у 74 больных, повышение СОЭ у 1/2 больных, повышение АЛТ у 45, АСТ - у 64. Умеренное возрастание общего билирубина крови отмечено у 40 больных, выраженное повышение общего билирубина у 13.

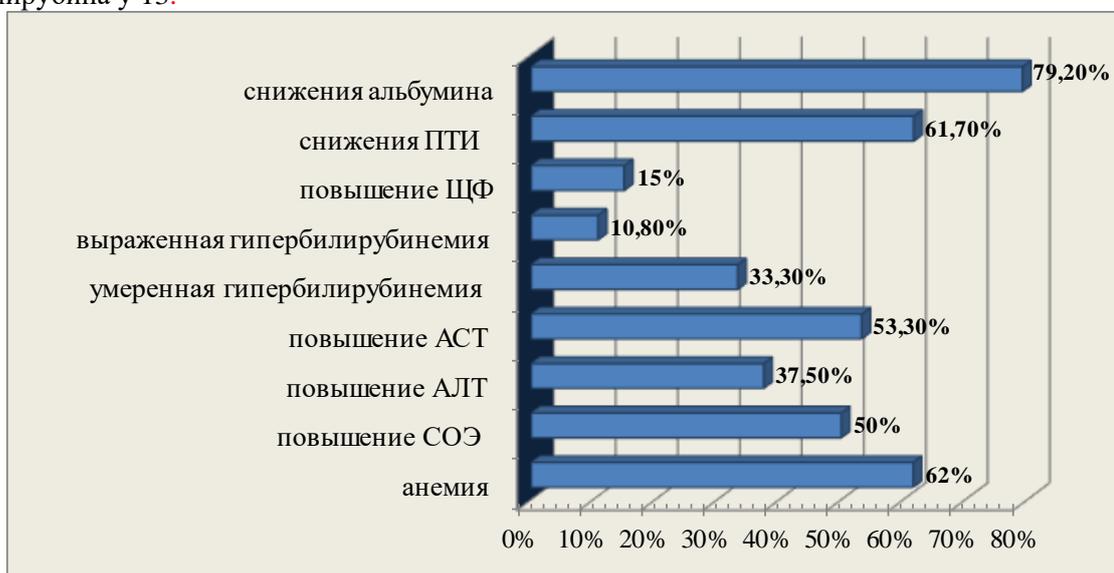


Рис.5. Частота выявляемости лабораторных показателей у обследованных больных

Повышенная активность щелочной фосфатазы наблюдалась у 18 больных. Протромбиновое время был снижен у 74, а альбумин у 95 больных. (рис.5).

У 62 больных цирроз печени сочетался с хроническим холециститом, в том числе у 27 отмечено проявления хронического панкреатита. У 12 больных установлен хронический пиелонефрит, у 5 больных было сочетание цирроза печени с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки.

Наиболее часто встречались такие признаки СБП, как лихорадка – 38,3% (n= 23), лейкоцитоз с появлением незрелых форм лейкоцитов – 48,3% (n= 29), диспепсические явления – 61,7% (n= 37).

На основании клинических признаков СБП все пациенты с ЦП были разделены на две группы: с наличием $n=60$ и без клинических признаков $n=60$ СБП. С учетом международных рекомендаций проводился подсчет количества ПЯЛ на мм^3 . В группе пациентов с наличием клинических проявлений СБП ($n=60$) у 57 (95%) больных АЖ носила нейтрофильный характер (ПЯЛ ≥ 250 кл/ мм^3), в то время как у других ($n=60$) больных ПЯЛ в АЖ обнаружены в незначительном количестве (≤ 250 кл/ мм^3), что позволило выделить подгруппу пациентов с анейтрофильным асцитом.

Классическим микробиологическим методом при посеве АЖ на селективные среды только 19 (31,7%) больных из 60 больных обнаружен потогенные флоры. Из них 11 (57,8%) выделен *E. coli* и а у 4 (21,1%) клебсиелла.

На следующем этапе нашего исследования мы изучили изменения содержания ПКТ в сыворотке наблюдаемых пациентов. У всех пациентов с СБП ($n = 60$), возникших в фазе декомпенсации цирроза вирусной этиологии, уровни ПКТ были достоверно ($p = 0,001$) выше, чем у пациентов второй группы, то есть у неосложненных пациентов с СБП ($n = 60$). При анализе повышения уровня ПКТ в сыворотке крови у пациентов первой группы содержания ПКТ наблюдалась в диапазоне 0,5-1,0 нг/мл у 45,0%, в диапазоне 1,0-2,0 нг/мл у 28,3% и в диапазоне $>2,0$ нг/мл у 26,7% пациентов. Во второй группе наблюдаемых пациентов ПКТ сыворотки не превышала 0,2 нг/мл. Уровни ПКТ в сыворотке крови регистрировались в диапазоне 0,05–0,1 нг/мл у 18,5% пациентов, в диапазоне 0,1–0,25 нг/мл у 30,0% пациентов и в диапазоне 0,25–0,5 нг/мл у 51,7% пациентов.

Заключение

Уровни прокальцитонина в сыворотке крови считаются маркером диагностики бактериальных инфекций и рекомендуются как маркер ранней неинвазивной диагностики у пациентов с спонтанного бактериального перитонита цирроза печени вирусной этиологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ginès P., Fernández J., Durand F., Saliba F. Management of critically ill cirrhotic patients. // *J Hepatol.* 2012; 56 Suppl 1:S13–24.,
2. Galbois A, Aegerter P, Martel-Samb P, Housset C, Thabut D, Offenstadt G, et al. Improved prognosis of septic shock in patients with cirrhosis: a multicenter study. // *Crit Care Med.* 2014; 42:1666–75.
3. Jalan R., Fernandez J., Wiest R., Schnabl B., Moreau R., Angeli P., et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol.* 2014; 60:1310–24.
4. Shalimar, Acharya SK. Difficult to treat spontaneous bacterial peritonitis. *Trop Gastroenterol.* 2013; 34:7–13.
5. Oblokulov A.A. (2020) Clinical and epidemiological characteristics of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis of hepatic viral etiology// *New Day in Medicine №3 (31):423-425.*
6. Campillo B., Richardet J.P., Kheo T., Dupeyron C. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in cirrhotic patients: impact of isolate type on prognosis and characteristics of infection. *Clin Infect Dis.* 2002;35:1–10.
7. Jalan R., Fernandez J., Wiest R., Schnabl B., Moreau R., Angeli P. et al (2014) Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 60:1310–1324.
8. Cai, Z.H., Fan, C.L., Zheng, J.F. et al. Measurement of serum procalcitonin levels for the early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated liver cirrhosis. *BMC Infect Dis* 15, 55 (2015). <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0776-4>.
9. Oblokulov A.A., Oblokulov A.R., & Ergashov M.M. (2021). Clinical And Laboratory Criteria For Spontaneous Bacterial Peritonitis In Liver Cirrhosis Of Viral Etiology. *CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES*, 2(1), 172-177. <https://doi.org/10.47494/cajmn.v2i1.99>
10. Uzzan B., Cohen R., Nicolas P., Cucherat M., Perret G.Y. (2006) Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 34(7):1996–2003.
11. Abdurashid Rahimovich Oblokulov, Zilola Zohirovna Husenova, Maksudjon Muzaffarovich Ergashev. (2021). Procalcitonin as an Indicator of Antibacterial Therapy in Covid-19. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, Volume 25: Issue 3. 5220–5224.
12. Cai Z.H., Fan C.L., Zheng J.F., Zhang X., Zhao W.M., Li B. et al (2015) Measurement of serum procalcitonin levels for the early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated liver cirrhosis. *BMC Infect Dis* 15:55.

Поступила 09.02.2022