

## СПОНТАННЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПЕРИТОНИТ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ: ВОПРОСЫ ОПТИМИЗАЦИИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Винницкая Е. В., Дроздов В. Н., Петраков А. В., Сильвестрова С. Ю., Брезгин А. Г.

ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ, Москва

Винницкая Елена Владимировна

E-mail: evinn@mail.ru

### РЕЗЮМЕ

Исследование особенностей течения спонтанного бактериального перитонита (СБП) позволяет выделить тесную взаимосвязь между СБП, системной воспалительной реакцией и сепсисом, рассматривать СБП как один из этапов в эволюции сложного инфекционного процесса, вызванного, как правило, индигенной флорой, развивающегося у больных с декомпенсированным циррозом печени (ЦП), который требует своевременной профилактики и адекватной антибактериальной терапии. В настоящей работе рассмотрены вопросы терапии и профилактики СБП, представлен обширный обзор данных литературы и собственных наблюдений по лечению и профилактике СБП.

**С целью** оптимизации фармакотерапии больных ЦП, осложненным асцитом, было проведено исследование фармакокинетики ципрофлоксацина (ЦПФ) по данным динамики его содержания в сыворотке крови (СК) и асцитической жидкости (АЖ) в зависимости от наличия и величины асцита.

**Материалы и методы.** Исследования проведены 18 больным декомпенсированным ЦП (класса В и С по Ch-P) без признаков СБП после однократного приема 500 мг ЦПФ per os натощак. Все больные были разделены на две группы: I гр. (n = 10) с выраженным, напряженным асцитом (> 10 л) и II гр. (n = 8) с умеренным, небольшим асцитом. Определение ЦПФ в СК и АЖ осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. На основании полученных данных для каждого пациента рассчитывали период полувыведения ( $T_{1/2}$ ), площадь под фармакокинетической кривой (кривая концентрация — время) — (AUC), объем распределения препарата (A<sub>vd</sub>), коэффициент  $AUC_{AЖ} / MIC$  (величина отношения площади под фармакокинетической кривой препарата к его минимальной ингибирующей концентрации).

**Результаты исследования** показали, что уровни концентрации (С) ЦПФ в СК и АЖ для данного конкретного больного находятся на одном уровне, демонстрируя при этом различия в динамическом поведении. Среднее значение  $AUC_{AЖ} / MIC$  (MIC — минимальная ингибирующая концентрация) у больных II гр. составило  $187,3 \pm 5,6$  ч, что почти в 2 раза больше необходимого значения, это и позволило не рекомендовать больным увеличение дозы ЦПФ. Напротив, соотношение  $AUC_{AЖ} / MIC$  у больных I гр. составило  $43,8 \pm 3,6$  ч (менее 100 ч), что недостаточно для терапевтического эффекта.

**Выводы.** Проведенное исследование позволило сделать заключение о том, что наличие и величина асцита оказывают существенное влияние на фармакокинетические параметры ЦПФ, и рекомендовать увеличение дозы ЦПФ до 1000 мг/сутки для больных ЦП с резко выраженным асцитом и сохранной почечной функцией.

**Ключевые слова:** спонтанный бактериальный перитонит, лечение, профилактика, фторхинолоны, ципрофлоксацин.



## SUMMARY

Research of features of a current of a spontaneous bacterial peritonitis (SBP) allows to allocate close interrelation between SBP, system inflammatory reaction and a sepsis to consider SBP, as one of stages in evolution of the difficult infectious process caused, as a rule, by resident flora, developing at patients with decompensated liver cirrhosis (LC), which demands timely preventive maintenance and adequate antibacterial therapy. In the present work therapy and preventive maintenance SBP questions are considered. In article the extensive review of the data of the literature and own supervision by efficiency of treatment SBP also is presented.

**For the purpose** of optimization of pharmacotherapy of the sick LC, the complicated ascites, had been conducted pharmacokinetics research ciprofloxacin (CPF) according to dynamics of its maintenance in blood serum (BS) and ascitic fluid (AF) depending on presence and ascites size.

**Materials and methods.** Researches are spent 18 sick decompensated liver cirrhosis (a class B and C on Ch-P), without signs SBP after unitary reception of 500 mg CPF per os on an empty stomach. All patients have been divided on two groups: I gr. (n = 10) with the expressed, intense ascites (> 10 l) and II gr. (n = 8) with the moderate, small ascites. Definition CPF in BS also was already carried out by a method of a highly effective liquid chromatography. On the basis of the received data for each patient counted the semidelucing period (T1/2), the area under pharmacokinetic curve (curve concentration — time) — (AUC), volume of distribution of a preparation (A<sub>vd</sub>), factor AUC<sub>AF</sub>/MIC (size of the relation of the area under pharmacokinetic curve to its minimum inhibitive concentration).

**Results of research** have shown that concentration levels (C) (CPF in BS and AF for the given concrete patient are at one level, showing thus distinctions in dynamic behavior. Average value AUC<sub>AF</sub>/MIC (MIC — minimum inhibitive concentration) at patients II gr. has made  $187,3 \pm 5,6$  h that almost in 2 times more than necessary value, as has allowed not to recommend to patients increase in dose CPF. On the contrary, parity AUC<sub>AF</sub>/MIC at patients I gr. has made  $43,8 \pm 3,6$  h (less than 100 h) that it is not enough for therapeutic effect.

**Conclusions.** The conducted research has allowed to make the conclusion that presence and ascites size make essential impact on pharmacokinetic parameters CPF and to recommend increase in dose CPF to 1000 mg/days for sick LC with sharply expressed ascites and safe nephritic function.

Спонтанный бактериальный перитонит — тяжелое полиэтиологическое осложнение декомпенсированного цирроза печени (ЦП), развивающееся в результате транслокации кишечной флоры, на фоне избыточного бактериального роста, сопровождающееся воспалением брюшины, контаминацией асцитической жидкости, синдромом системной воспалительной реакции (ССВР) с последующим развитием сепсиса и полиорганной недостаточности.

СВП характеризуется высокой смертностью, поздней выявляемостью и до настоящего времени остается достаточно «часто встречающимся, но редко диагностируемым» осложнением цирроза печени [1].

В 60-е годы прошлого столетия, когда СВП впервые был описан Гарольдом Конном [1], летальность при этом осложнении составляла около 90%. Отсутствие правильной диагностики, своевременной и адекватной терапии приводило к неоправданно высокой смертности. В последующие годы смертность от СВП в условиях стационара снизилась по данным разных авторов до 20% — 11% [2, 3, 4].

Основным патогенетическим фактором СВП считается транслокация бактерий из просвета кишечника в регионарные лимфоузлы, лимфу и кровотоки. В развитии СВП большую роль также играют такие факторы, как портальная и внутрибрюшная гипертензия, избыточный бактериальный рост в просвете тонкой кишки, повышение

проницаемости кишечной стенки, замедление кишечного транзита, снижение местного иммунного ответа, нарушение фагоцитарной активности ретикуло-эндотелиальной системы печени и снижение защитных свойств асцитической жидкости (АЖ) [5, 6, 7, 8, 9].

Возбудителями СВП, как правило, оказываются микроорганизмы — комменсалы, которые в условиях несостоятельности иммунной системы реализуют свой патогенный потенциал, что усугубляет дисфункцию иммунной системы депрессивной направленности, имеющую решающее значение в патогенезе ССВР и сепсиса [2, 10, 11, 12].

Все это делает проблему лечения и профилактики СВП у больных ЦП особенно актуальной.

## ЛЕЧЕНИЕ СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

В соответствии с Рекомендациями Международного клуба по изучению асцита от 2000 г. до получения результатов посева асцитической жидкости всем больным при превышении числа нейтрофилов АЖ более  $250 \text{ кл/мм}^3$  рекомендуется проводить эмпирическую антибактериальную терапию [8].

Антибактериальную эмпирическую терапию проводят цефалоспоридами III–IV поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефтазидим, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам, цефепим) [13, 14 15]. Цефотаксим — наиболее хорошо изученный и часто применяемый препарат из этой группы назначается



каждые 12 часов в течение 5 дней внутривенно, минимальная разовая доза 2 г [14].

Амоксициллин/клавулат калия по эффективности сравним с цефотаксимом, применяется внутривенно по 1,2 г каждые 6 часов в течение 5–7 дней [8].

Точка зрения на выбор антибиотиков первой линии на сегодняшний день неоднозначна, что связано с ростом резистентности микроорганизмов к антибиотикам, продолжительностью жизни тяжелых больных [16, 17]. Итальянские ученые во главе с S. Angeloni провели ряд исследований эффективности Рекомендаций Международного клуба по изучению асцита относительно лечения СБП. Была проведена терапия цефотаксимом 32 больным с классическими проявлениями СБП. В результате успех терапии составил 59%. Остальным пациентам пришлось через 48 часов сменить антибиотик. Смена применяемого антибиотика привела к разрешению инфекции в 87%. Анализируя эффективность цефотаксима в группе больных СБП, в которой удалось получить рост бактериальной культуры, авторы получили хороший эффект в 44% случаев. Такую низкую эффективность авторы связывают с резистентностью микроорганизмов к данному антибиотику. Учеными был сделан вывод о необходимости поиска и других антибиотиков первой линии в лечении СБП [19].

Больным неосложненным СБП (при отсутствии шока, гастро-интестинального кровотечения, выраженной печеночной энцефалопатии или повышения сывороточного креатинина), не получавшим ранее профилактически фторхинолоны, может быть рекомендован офлоксацин внутрь в дозе не менее 400 мг каждые 12 часов. По мнению турецких исследователей Измирского университета, внутривенное введение в течение 2 дней каждые 12 часов по 200,0 мг офлоксацина с последующим переходом на пероральный прием по 200 мг 2 раза в сутки в течение еще 5 дней эффективнее внутривенного введения цефотаксима по 1,0 г каждые 12 часов в течение 7 дней [14].

I. Tuncer и соавторы считают, что применение таблетированного ципрофлоксацина по 500 мг каждые 12 часов не уступает цефотаксиму и цефтриаксону и даже превосходит их по эффективности в лечении СБП [18].

Аминогликозиды применять при СБП не рекомендуется в связи с более низкой эффективностью и высокой нефротоксичностью [8].

В соответствии с Международными рекомендациями клуба по изучению асцита эффективность проведения адекватной антибактериальной терапии достигает 90% и оценивается по снижению содержания нейтрофилов АЖ менее 250 клеток/мл, исчезновению местных и системных проявлений инфекции. Оптимальным критерием эффективности считается снижение числа нейтрофилов в АЖ через двое суток от начала антибактериальной терапии по сравнению с исходными показателями [8]. В связи с этим в ходе терапии рекомендуется проводить

хотя бы один повторный парацентез через 48 часов от начала терапии.

Критериями неэффективности считается ухудшение состояния в течение первых часов антибактериальной терапии, а также снижение числа нейтрофилов в асцитической жидкости менее чем на 25%. При отсутствии эффекта от антибактериальной терапии рекомендуется смена антибиотика с учетом чувствительности микрофлоры или эмпирически.

### ПРИМЕНЕНИЕ АЛЬБУМИНА

Парацентез с возмещением объема плазмы альбумином часто применяется при лечении рефрактерных асцитов. Взгляд на эффективность и безопасность этой методики у пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом остается спорным. Choi С. Н. с соавторами было проведено исследование эффективности внутривенного введения альбумина больным с СБП, развившимся на фоне цирроза печени. Когорта из 42 больных СБП была рандомизирована в 2 группы: в 1 группу включен 21 больной, получавший стандартную терапию, 21 пациент второй группы лечился с использованием альбумина и диуретиков. Остальная терапия проводилась по общепринятым стандартам с использованием антибактериальных средств. Общие показатели выживаемости были низкими и составили 42,5% и 22,5% через 6 месяцев и 12 месяцев после лечения, соответственно. Авторами отмечено, что обе лечебные схемы продемонстрировали одинаковую эффективность в лечении СБП. Тем не менее, исследователи считают целесообразным применение большеобъемного парацентеза с замещающей внутривенной инфузией альбумина в комплексной терапии напряженного или рефрактерного асцита, а также присоединение к общепринятой терапии асцита у пациентов с ЦП и СБП [20].

### БАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

В связи с расширением представлений о патогенезе СБП, позволяющих оценить роль избыточного бактериального роста, процессов микробной транслокации, совершенно обоснован интерес гепатологов к бактериальным препаратам в аспекте применения в лечении СБП.

Пробиотики — препараты, состоящие из живых микроорганизмов или продуктов микробного происхождения, проявляющие свои профилактические и лечебные эффекты, регулируя нормальную индигенную микрофлору хозяина.

В качестве заместительной терапии среди множества пробиотиков наиболее часто применяют препараты, содержащие несколько групп микроорганизмов, комплексно воздействующих на микрофлору, способствующих восстановлению биоценоза [6]. Так, например, хороший эффект оказывают препараты, содержащие три компонента живых

лиофилизированных бактерий: *Bifidobacterium infantis* v. *liberorum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Sireptococcus faecium*, устойчивых к антибиотикам и химиотерапевтическим средствам. Входящие в их состав бифидобактерии, лактобациллы, нетоксигенный молочнокислый стрептококк группы D поддерживают и регулируют микробиоценоз, обеспечивают антимикробную, витаминную, пищеварительную функции. Попадая в кишечник, их компоненты создают неблагоприятные условия для размножения патогенных микроорганизмов, участвуют в синтезе витаминов группы B, C, PP, K, E, фолиевой кислоты, способствуют снижению рН кишечного содержимого, создают условия для благоприятного всасывания железа и кальция, витаминов.

Рекомендуется проведение коротких курсов бактериальной терапии с последующим переходом на длительный прием пребиотиков (лактолозы).

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА

В соответствии с Международными рекомендациями больным с диагнозом СБП ( $n = 29$ ) нами была проведена антибактериальная эмпирическая терапия цефалоспоридами III поколения в качестве первой линии. Наиболее хорошо изученный и часто применяемый препарат из этой группы, цефотаксим, назначался каждые 12 часов внутривенно, минимальная разовая доза составила 2,0 г, суточная доза — 4,0 г, продолжительностью от 5 до 14 дней. Амоксициллин/клавулат калия (по эффективности сравним с цефотаксимом) применялся двум больным внутривенно 1,2 г каждые 6 часов в течение 5–7 дней в связи с неэффективностью терапии цефотаксимом.

Критериями эффективности являлись: снижение числа нейтрофилов в АЖ через два дня от начала антибактериальной терапии по сравнению с исходными показателями, нормализация температуры, снижение лейкоцитоза и исчезновение других клинических проявлений СБП.

Критериями неэффективности считали ухудшение состояния в течение первых часов антибактериальной терапии, а также снижение числа нейтрофилов в АЖ менее чем на 25% от исходных значений. При отсутствии эффекта от терапии (у двух больных) эмпирически осуществлялась смена антибиотика.

При проведении антибактериальной терапии на фоне лечения отмечалась положительная динамика в виде снижения уровня нейтрофилов в АЖ и исчезновения клинических проявлений БП.

Общая группа больных, получавших антибактериальную терапию, составила 59 человек. Из них: 29 больных с *классической формой* СБП и нейтрофильным асцитом (гр. I) и 30 больных *группы риска* СБП (гр. II) с клиническими проявлениями СБП (выраженными признаками системной воспалительной

реакции) и низконефтрофильным асцитом. За время наблюдения в условиях стационара умерло 7 больных из гр. I и 5 больных из гр. II (*табл. 1*).

Вторая линия терапии была направлена на восстановление нормальной микробной флоры кишечника. С этой целью использовались непродолжительные (до 14 дней) курсы бактериальных препаратов (линекс по 2 к х 2), длительное применение пробиотиков (лактолоза 15 мл сиропа 3 раза в сутки). Терапия про- и пребиотиками была продолжена 20 больным (11 больным с классической формой СБП и 9 больным из группы риска). Двое больных из группы с классической формой СБП погибли от пищеводно-желудочного кровотечения, у всех остальных отмечена положительная динамика в состоянии в виде улучшения общего состояния, снижения проявлений энцефалопатии, исчезновения клинических проявлений перитонита.

Таким образом, полученные результаты демонстрируют сходство в клинических проявлениях и исходах в обеих группах, что свидетельствует о необходимости своевременной антибактериальной терапии не только у пациентов с классическими проявлениями СБП, но и в выделенной нами группе риска. Это позволяет расширить наши представления об этиологии и патогенезе СБП при ЦП, подойти к оптимизации его лечения и профилактики.

### ПРОФИЛАКТИКА СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА

Профилактику СБП рекомендуется проводить всем больным циррозом печени, осложненным асцитом и высоким риском развития тяжелых бактериальных инфекций с применением фторхинолонов (норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин) 400 мг внутрь каждые 12 часов не менее 7 дней.

Применение невсасывающихся антибиотиков (полусинтетические производные рифамицина — рифаксимин) целесообразно на более ранних этапах, до появления резистентного асцита.

В настоящее время фторхинолоны рассматриваются как важная самостоятельная группа химиотерапевтических препаратов в составе класса хинолонов — ингибиторов ДНК-гиразы, которые характеризуются высокой клинической эффективностью, широкими показаниями к применению и составляют серьезную альтернативу  $\beta$ -лактамным антибиотикам широкого спектра действия. Основными особенностями фторхинолонов являются высокая биодоступность при приеме внутрь, большой объем распределения, низкое связывание с сывороточными белками, хорошее проникновение в органы, ткани и клетки макроорганизма, длительная циркуляция в организме, элиминация почечными и внепочечными механизмами [21, 22].

Особенно большой клинический опыт накоплен в отношении применения ципрофлоксацина

(ЦПФ) — одного из первых и наиболее активных препаратов этой группы, в настоящее время применяемых в клинике. ЦПФ очень широко используется в клинической практике в различных регионах мира, превосходя по частоте назначений все остальные фторхинолоны со сходным механизмом действия. В целом ципрофлоксацин был применен у 340 млн., офлоксацин — у 170 млн., левофлоксацин — у 150 млн., ломефлоксацин — у 15 млн., моксифлоксацин — у 10 млн. и спарфлоксацин — у около 5 млн. пациентов [19, 21, 22, 23]. Наибольшее значение для медицинской практики имеет высокая активность ЦПФ в отношении практически всех патогенных и условно-патогенных грамотрицательных аэробных бактерий и стафилококков. Концентрации ЦПФ, которые создаются в крови, органах и тканях при применении препарата в терапевтических дозах, как правило, превышают бактерицидные концентрации, а активность *in vitro* коррелирует с эффективностью ЦПФ в клинике. Хороший лечебный эффект может быть достигнут при использовании ЦПФ в качестве монотерапии [19, 22, 24].

Больные циррозом печени класса В и С по Child-Pugh, перенесшие спонтанный бактериальный перитонит, относятся к группе риска повторного развития СБП. В настоящее время большие рандомизированные исследования показали высокую эффективность *непрерывной* антибиотикопрофилактики у больных циррозом печени, перенесших спонтанный бактериальный перитонит. В соответствии с Международными рекомендациями профилактика возвратного бактериального перитонита проводится непрерывно препаратами фторхинолонового ряда (норфлоксацином по 400 мг/сутки). Появление резистентной микрофлоры в этом случае остается существенной проблемой. В связи с низкой выживаемостью после первого эпизода спонтанного перитонита, которая в течение первого года составляет 30–50%, а в течение второго года всего 25–30%, рекомендуется рассматривать таких пациентов в качестве кандидатов на трансплантацию печени. Рандомизированные исследования эффективности норфлоксацина, проведенные J. Fernández и соавторами, подтвердили его эффективность для осуществления профилактики СБП [25].

Печень является основным органом, в котором происходит метаболизм фторхинолонов, в связи с чем печеночная недостаточность, осложняющая течение ЦП, сказывается на фармакокинетике ЦПФ. Доказано, что у больных ЦП отмечается заметное снижение общего клиренса (более чем на 70%) и увеличение объема распределения, а также увеличение периода полуэлиминации фторхинолонов [23]. Изменения фармакокинетики различной степени выраженности при болезнях печени показаны для некоторых других фторхинолонов (офлоксацина, спарфлоксацина, флероксацина, моксифлоксацина) [26, 27]. Нами

было предпринято исследование фармакокинетики ЦПФ у больных декомпенсированным ЦП.

### РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ ОСОБЕННОСТЕЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ, ОСЛОЖНЕННЫМ АСЦИТОМ

**Цель исследования.** Для оптимизации фармакотерапии больных ЦП, осложненным асцитом, было проведено исследование фармакокинетики ЦПФ по данным динамики его содержания в сыворотке крови (СК) и АЖ в зависимости от наличия и величины асцита.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследования проведены 18 больным декомпенсированным ЦП (класса В и С по Ch-P), без признаков СБП после однократного приема 500 мг ЦПФ *per os* натощак. Забор АЖ осуществлялся из брюшной полости (при парацентезе под контролем УЗИ).

Клинический анализ крови и подсчет числа нейтрофилов в АЖ выполнялся с применением полуавтоматического гематологического анализатора ADVA\*60 фирмы Bayer Health Care (США). Биохимический анализ крови и АЖ проводился с использованием биохимического анализатора Olimpus AU 400 и реактивов фирмы Olimpus (Япония).

Выраженность печеночно-клеточной недостаточности оценивали по системе критериев Child-Pugh (Ch-P).

Определение ципрофлоксацина (ЦПФ) в сыворотке крови и АЖ осуществлялось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью жидкостного хроматографа «Стайер» фирмы Аквилон (Российская Федерация).

Пробы крови в объеме 7,0 мл получали из установленного в локтевой вене катетера до и через 20 мин, 40 мин, 60 мин, 1 ч; 1ч 30 мин, 2,0 ч, 3,0 ч; 6,0 ч, 12,0 ч, 24 ч и 36 ч после приема 500 мг ЦПФ. В эти же временные интервалы через катетер проводился забор АЖ в количестве 7,0 мл.

На основании полученных данных, для каждого пациента рассчитывали период полувыведения ( $T_{1/2}$ ), площадь под фармакокинетической кривой (кривая концентрация — время) — (AUC), объем распределения препарата (Avd), коэффициент  $AUC_{AJ} \setminus MIC$  (величина отношения площади под фармакокинетической кривой препарата к его минимальной ингибирующей концентрации).

Статистическая обработка данных выполнена на индивидуальном компьютере с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v. 7.0, StatSoft Inc. (США).



Таблица 1

ПРИЧИНЫ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫМ ЦП		
Причины летального исхода	Группы больных	
	I гр.	II гр.
Кровотечение	4	3
Печеночная кома	1	1
Сепсис	1	—
ГРС	1	1

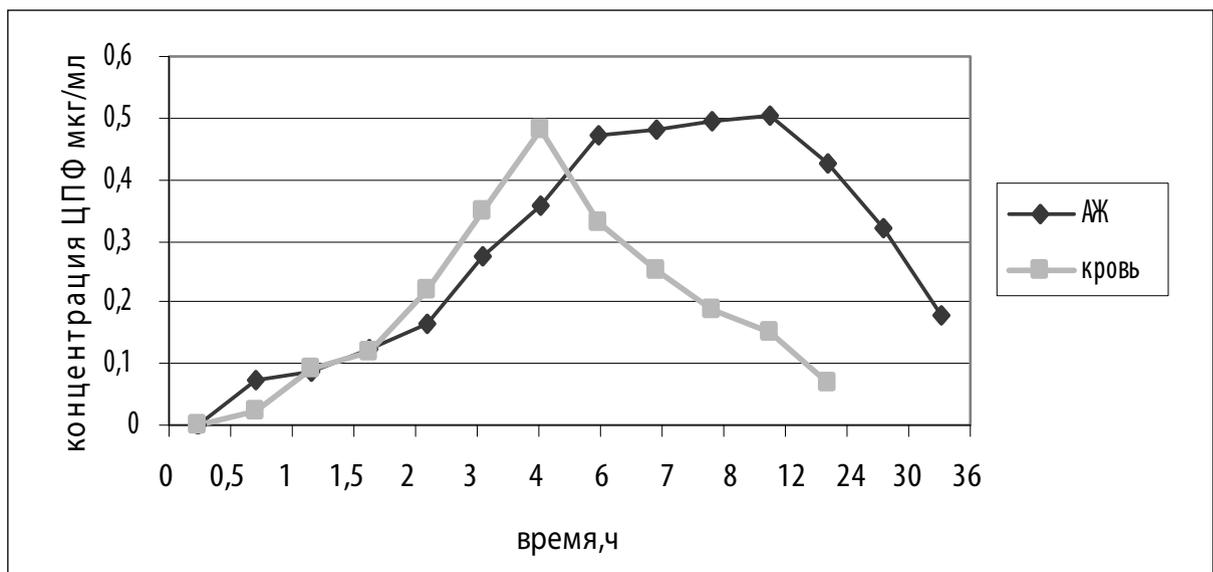


Рис. 1. Динамика концентраций ЦПФ в крови и АЖ у больных с резко выраженным асцитом.

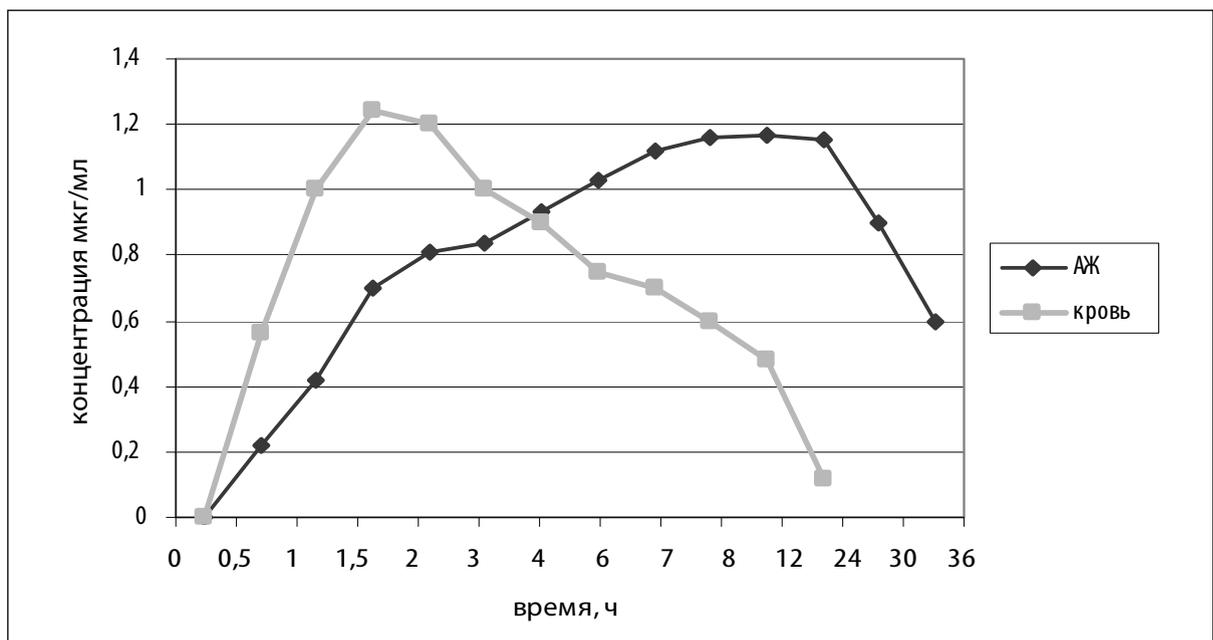


Рис. 2. Динамика концентраций ЦПФ в крови и АЖ у больных с умеренным асцитом.



## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все больные были разделены на две группы: I гр. (n = 10) с выраженным, напряженным асцитом (> 10 л) и II гр. (n = 8) с умеренным, небольшим асцитом.

Результаты исследования показали, что уровни концентрации (С) ЦПФ в СК и АЖ для данного конкретного больного находятся на одном уровне, демонстрируя при этом различия в динамическом поведении.

Так  $C_{max}$  ЦПФ в крови больных (n = 18) колебались в диапазоне от 3,5 мкг/мл до 16,5 мкг/мл, достигая своих значений к 1,0–1,5 ч исследования.  $T_{1/2}$  препарата был пролонгирован относительно величин этого параметра для здоровых добровольцев, приводимых в литературе (3,5–5,0 ч), находился в пределах 5,4–11,3 ч и составил в среднем  $8,2 \pm 1,4$  ч.

Динамика концентраций препарата в АЖ носила несколько иной характер:  $C_{max}$  АЖ достигала значений на уровне 0,4–1,4 мкг/мл к 0,6–12,0 ч от начала приема, снижаясь к 24-м часам в среднем на 11,6% от максимального уровня. При этом концентрация ЦПФ в СК и АЖ пациентов I группы была существенно ниже, чем у больных II группы за счет увеличения  $A_{vd}$  (СК: I гр. —  $0,39 \pm 0,7$  мкг/мл и II гр. —  $1,3 \pm 0,5$  мкг/мл,  $p < 0,001$ ; АЖ: I гр. —  $0,5 \pm 0,1$  мкг/мл и II гр.  $1,53 \pm 0,4$  мкг/мл), (рис. 25, рис. 26). Величины AUC демонстрировали аналогичные различия.

## ЛИТЕРАТУРА

- Conn H.O. Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. A relatively common but rarely recognized syndrome // Ann. Intern. Med. — 1964. — 60: 568–580.
- Винницкая Е. В., Осипов Г. А., Дроздов В. Н., Петраков А. В., Лазебник Л. Б. Диагностика спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2008. — № 3. — С. 18–24.
- Jepsen P. et al. Prognosis of patients with liver cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis // Hepatogastroenterology. — 2003. — Vol. 50. — P. 2133–2136.
- Merino Rodríguez B. et al. Prognostic value of a spontaneous bacterial peritonitis episode in cirrhotic patients in clinical practice // Gastroenterol. Hepatol. — 2008. — Vol. 31 (9). — P. 560–565.
- Никитенко В. И., Бухарин О. В., Никитенко И. К. Явление естественного защитного бактериального механизма при повреждениях. Заявка на открытие № ОТ 11353. — ВНИИГПЭ. — 1986.
- Бондаренко В. М., Воробьев А. А. Дисбиозы и препараты с пробиотической функцией // Журн. микробиол. — 2004. — № 1. — С. 84–92.
- Berg R.D., Garlington A.W. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model // Infect. Immun. — 1979. — Vol. 23 (2). — P. 403–411.
- Rimola A. et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 32. — P. 142–153.
- Ghassemi S., Garsia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 21 (1). — P. 77–93
- Лазебник Л. Б., Винницкая Е. В. Спонтанный бактериальный перитонит: проблемы патогенеза // Терапевтический архив. — 2009. — № 2. — С. 83–87.
- Белобородова Н. В., Осипов Г. А. Гомеостаз малых молекул микробного происхождения и его роль во взаимоотношениях микроорганизмов с хозяином // Вестник РАМН. — 1999. — № 16 (7). — С. 25–31.
- Козлов В. К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. — СПб.: Диалект, 2008. — 296 с.

Среднее значение  $AUC_{AJ} / MIC$  у больных II гр. составило  $187,3 \pm 5,6$  ч, что почти в 2 раза больше необходимого значения что и позволило больным не рекомендовать увеличение дозы ЦПФ. Напротив, соотношение  $AUC_{AJ} / MIC$  у больных I гр. составило  $43,8 \pm 3,6$  ч (при норме 100 ч), что недостаточно для терапевтического эффекта.

## ВЫВОДЫ

Проведенное исследование позволило сделать заключение о том, что наличие и величина асцита оказывают существенное влияние на фармакокинетические параметры ЦПФ, которые необходимо учитывать индивидуально при подборе дозы антибактериального препарата.

На основании полученных данных был сделан вывод о целесообразности увеличения дозы ЦПФ до 1000 мг/сут для больных ЦП с резко выраженным асцитом и сохранной почечной функцией.

Результаты проведенных наблюдений, анализ литературных данных указывают на необходимость проведения своевременной профилактики СБП с учетом клинической картины заболевания, адекватной антибактериальной терапии на ранних этапах формирования СБП [28].

- Campillo B., Dupeyron C., Richardet J.P. Epidemiology of hospital-acquired infections in cirrhotic patients: effect of carriage of methicillin-resistant Staphylococcus aureus and influence of previous antibiotic therapy and norfloxacin prophylaxis // Epidemiol. Infect. — 2001. — Vol. 127. — P. 443–450.
- Taskiran B. et al. Comparison of cefotaxime and ofloxacin in treatment of spontaneous bacterial peritonitis // Turk. J. Gastroenterol. — 2004 — Vol. 15 (1). — P. 34–42.
- Franca A. V., De Souza J. B., Silva C. M., Soares E. C. Long-term prognosis of cirrhosis after spontaneous bacterial peritonitis treated with ceftriaxone // J. Clin. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 33. — P. 295–298.
- Руднов В. А. Современные принципы антибактериальной терапии сепсиса // Антибиотики и химиотерапия. — 2000. — Т. 45, № 7. — С. 3–5.
- Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости/под ред. В.С. Савельева. — М.: Триада-Х, 2006. — 640 с.
- Tuncer I. et al. Oral ciprofloxacin versus intravenous cefotaxime and ceftriaxone in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis // Hepatogastroenterology. — 2003 — Vol. 50 (53). — P. 426–430.
- Angeloni S. et al. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice // World J. Gastroenterol. — 2008. — Vol. 7. — 14 (17) — 2757–2762.
- Choi C. H. et al. Long-term clinical outcome of large volume paracentesis with intravenous albumin in patients with spontaneous bacterial peritonitis: A randomized prospective study // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 20 (8). — P. 1215–1222.
- Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей. — М.: Боррес, 2002. — 432 с.
- Шляпников С. А. Сепсис: в кн.: Рациональная антимикробная фармакотерапия: руководство для практикующих врачей/под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. — М.: Литера. — 2003. — С. 435–442.
- Danan G., Montay G., Gunci R. Pefloxacin kinetics in cirrhosis // Clin. Pharmacol. Ther. — 1985. — Vol. 38 (4). — P. 439–442.
- Fernández J. et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis // Hepatology. — 2002. — Vol. 35. — P. 140–148.

25. *Fernández J. et al.* Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis // 2007. — Vol. 133 (3). — P. 818–24.

26. *Яковлев М. Ю.* «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных // *Успехи сов. биологии.* — 2003. — № 1. — С. 31–40.

27. *Bart J. et al.* Single — and multiple-dose pharmacokinetics of intravenous moxifloxacin in patients with severe hepatic impairment // *J. Antimicrob. Chemoter. J.* — 2008. — Vol. 62 (3). — P. 575–578.

28. *Винницкая Е. В.* Спонтанный бактериальный перитонит. *Мед-практика.* — М, 2011. — С. 164.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЖ — асцитическая жидкость

ПЯЛ — палочкоядерные лейкоциты

СБП — спонтанный бактериальный перитонит

СК — сыворотка крови

СРБ — С-реактивный белок

СВР — системная воспалительная реакция

ЦП — цирроз печени

ЦПФ — ципрофлоксацин

AUC — площадь под фармакокинетической кривой (площадь под кривой концентрация — время)

Avd — объем распределения препарата

$C_{\text{макс}}$  — максимальная концентрация препарата в сыворотке

MIC — минимальная ингибирующая концентрация

$T_{1/2}$  — время снижения концентрации в сыворотке крови в 2 раза (период полуэлиминации)