

УДК 616.36

*Д. Л. Сулима¹, В. Е. Карев²***ИССЛЕДОВАНИЕ АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ – ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ДИАГНОСТИКИ ФЛЕГМОНЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ЦИРРОЗАХ ПЕЧЕНИ ВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ**¹Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург²Клиническая инфекционная больница им. С. П. Боткина, Санкт-Петербург

Длительно текущий воспалительный процесс в печени у больных с цирротической стадией хронических вирусных гепатитов (ХВГ) в конечном итоге приводит к печеночно-клеточной декомпенсации и гипертоническому кризу в бассейне воротной вены. Специфичные проявления декомпенсации цирроза печени (ЦП) у больных ХВГ чаще всего бывают представлены желтухой, печеночной энцефалопатией (ПЭ), портальным асцитом или портальными кровотечениями — 4 основными синдромами, свидетельствующими об истощении адаптационных систем организма.

На фоне многогранности функций, выполняемых печенью, и наличия тесных взаимосвязей между печенью и другими органами у абсолютного большинства больных неизбежно развиваются вторичные полиорганные изменения. Это клинически проявляется выраженной в разной степени функциональной недостаточностью почек, сердечно-сосудистой системы и легких, соответственно гепаторенальным, гепатокардиальным и гепатопульмональным синдромами. Не менее важная роль в обеспечении жизнедеятельности организма принадлежит толстому кишечнику, однако степень и характер вторичных функционально-органических изменений толстой кишки изучены мало. Исключение составляет лишь флегмона толстой кишки, признанная многими исследователями в качестве характерного осложнения декомпенсированного ЦП у больных ХВГ [1–6].

Изучив архивные протоколы более 5 тыс. аутопсий больных с декомпенсированным ЦП вирусной этиологии за несколько десятилетий (1942–2000), научные группы, руководимые В. А. Цинзерлингом [7] и T. Satoh [5], установили, что в абсолютном большинстве случаев флегмонозное (гнойное) воспаление развивалось в стенке слепой кишки или восходящей ободочной кишки.

А. И. Абрикосов [1] обоснованно показал, что расстройства функций кишечника и ряд тяжелых субъективных ощущений пациента (боли, вздутие живота, диарейный синдром и т. д.) могут иметь место и без воспалительных изменений в стенке кишки, что является основанием для признания не только органических, но и функциональных поражений кишечной стенки. Однако длительные функциональные расстройства кишечника в конечном итоге могут приводить к органическим изменениям. При очень резких функциональных расстройствах в кишечной стенке наблюдаются изменения, сходные с таковыми при воспалении (гиперемия, отек, инфильтрация, дистрофические процессы в эпителии), но воспалительная природа их сомнительна, вследствие чего в таких случаях следует говорить о вторичных энтеропатиях. На этом основании в начале 90-х гг. прошлого века

© Д. Л. Сулима, В. Е. Карев, 2008

у пациентов с декомпенсированным ЦП и синдромом портальной гипертензии впервые были описаны невоспалительные изменения в стенке тощей кишки и дистального отдела толстого кишечника [8–10]. Микроскопическая картина портальной еюнопатии характеризовалась увеличением количества и диаметра венозных сосудов в ворсинках тощей кишки, а также отеком и гиперемией слизистой оболочки. Портальная колонопатия микроскопически была представлена отеком слизистой оболочки, расширением капилляров и венул с утолщением их базальной мембраны и отсутствием признаков воспаления слизистой оболочки. У пациентов с указанными патоморфологическими изменениями отмечались разной степени выраженности функциональные расстройства кишечного тракта.

На сегодняшний день прижизненная диагностика флегмонозного воспаления стенки толстой кишки у пациентов с декомпенсированным ЦП вирусной этиологии остается трудной задачей ввиду неоднородности клинической картины и отсутствия эффективных диагностических тестов. Многие локальные и общие симптомы, равно как и лабораторные показатели, у данной категории инфекционных больных могут иметь другое происхождение, не связанное с поражением кишечной стенки. Это определило актуальность изучения эффективности лабораторного теста клинического исследования асцитической жидкости (АЖ) в диагностике флегмоны толстой кишки у больных с декомпенсированным ЦП вирусной этиологии.

Методы исследования. Организация исследования диагностической эффективности лабораторного теста клинического исследования асцитической жидкости соответствовала критериям четкости, обобщаемости и валидности перечня QUADAS [11].

Наблюдались 210 больных с HBV- и HCV-ассоциированными ЦП функционального класса Child-C. При поступлении в стационар уровни протромбинового индекса, общего билирубина и альбумина в сыворотке крови, а также значения показателей балльных оценок тяжести цирроза печени по Child-Pugh и тяжести общего состояния по SOFA составляли у больных в среднем соответственно 49 ± 19 %, 339 ± 47 мкмоль/л, $23 \pm 5,2$ г/л, $10,5 \pm 2,2$ и $7,4 \pm 1,8$ балла.

В 1-е сутки лечения в стационаре всем больным выполняли диагностическую пункцию брюшной полости по методике Гнатюка–Земляного, пассивно эвакуировали не менее 30 мл АЖ, которую направляли на клиническое (клеточный состав, реакция Ривальта на серомуцин, уровни белка, сахара и амилазы), бактериологическое и цитологическое исследования. Результат лабораторного теста клинического исследования АЖ в диагностике флегмоны толстой кишки считался положительным, если количество нейтрофилов (полиморфноядерных лейкоцитов) превышало 10 клеток в поле зрения, содержание белка было выше 10 г/л, а реакция Ривальта была положительной.

Все 210 больных погибли от осложнений терминальной печеночной недостаточности в различные сроки стационарного лечения, чаще всего на 9-е сутки (*Me*), и были подвергнуты аутопсии и патоморфологическому исследованию, результаты которых рассматривались в качестве референтных (доказательных) методов диагностики основного заболевания и флегмонозного воспаления стенки толстой кишки.

Эффективность прижизненного лабораторного теста клинического исследования АЖ в диагностике флегмоны толстой кишки была определена по результатам вычисления числовых значений его операционных характеристик — чувствительности (*Se*, sensitivity), специфичности (*Sp*, specificity), прогностической ценности положительного результата (+PV, positive predictive value) и прогностической ценности отрицательного результата (–PV, negative predictive value). Термином «точность теста» (test accuracy) обозначалась доля правильных результатов теста (истинно положительных и истинно отрицательных) в общем количестве полученных результатов.

Результаты и их обсуждение. Результаты патоморфологических исследований позволили установить, что различной степени выраженности специфические патологические изменения в стенке толстой кишки определялись у 130 из 210 погибших больных (в 62 % случаев). В абсолютном большинстве случаев эти изменения выявлялись в слепой кишке и/или восходящей ободочной кишке. Избирательность патологических изменений в указанных отделах толстой кишки объясняется особенностями венозного оттока от этих отделов, который осуществляется по системе верхней брыжеечной вены только через воротную вену, вследствие чего затруднен [5, 7, 10, 12, 13]. Значительно реже аналогичные изменения регистрировались в тех отделах толстой кишки, венозная кровь от которых оттекает по системе нижней брыжеечной вены не только через воротную вену, но и через нижнюю полую вену.

Представляется вероятным, что вторичные изменения в стенке указанных отделов толстой кишки у больных с декомпенсированным ЦП вирусной этиологии развивались постепенно. Прогрессировавшее фиброзирование ткани печени в конечном итоге приводило к выраженному затруднению оттока венозной крови и лимфы через воротную вену и печень. На фоне нарушений трофики и иннервации кишечной стенки замедлялся пассаж кишечного содержимого, усиливались процессы гниения и брожения, нарушались процессы кишечной секреции и экскреции воды и электролитов. Микроскопическая картина кишечной стенки на ранних стадиях патологических изменений характеризуется застойным (невоспалительным) отеком подслизистого слоя, пролиферацией соединительнотканых и ретикулярных элементов, мелкоочаговой слабо выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрацией в поверхностных отделах подслизистого слоя и отсутствием нейтрофильной инфильтрации. Для обозначения указанных патоморфологических изменений в стенке толстой кишки в настоящем исследовании был использован термин *портальная интестинопатия* (рис. 1).

Результаты прижизненного клинического исследования АЖ у большинства больных с портальной интестинопатией выявили наличие незначительной лимфогистиоцитарной клеточной реакции (не более 3–5 клеток в поле зрения) и отсутствие признаков воспалительного характера (отрицательная реакция Ривальта, содержание белка не более 10 г/л). Результаты бактериологического исследования АЖ в абсолютном большинстве случаев были отрицательными.

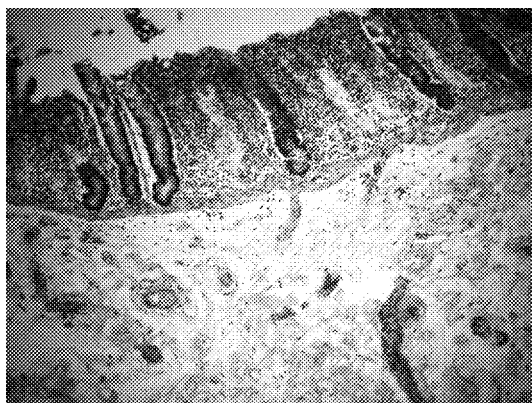


Рис. 1. Микроскопическая картина портальной интестинопатии при декомпенсированном HBV-циррозе печени (окр. гематоксилин-эозин, ув. 200)

Дальнейшее ухудшение печеночно-клеточных функций и затруднение портального кровотока сопровождалось прогрессированием патологического процесса. Нарушение двигательной функции кишечника приводило к застою кишечного содержимого в первую очередь в просвете слепой кишки и в проксимальном отделе восходящей ободочной кишки, где создавались благоприятные условия для избыточного размножения бактериальной кишечной флоры. Повышенная проницаемость отечной слизистой оболочки и подслизистого слоя способствовала активному перемещению микробной флоры из просвета кишечника в толщу кишечной

стенки. В лимфатических узлах брыжейки кишки развивались явления острой неспецифической гиперплазии и (или) острого неспецифического лимфаденита. Нейтрофильная реакция на продукты распада бактериальных микробных тел или на различные бактерии, проникавшие в глубокие слои кишечной стенки из просвета кишки, характеризовалась дальнейшим нарастанием отека слизистой оболочки и подслизистого слоя и появлением диффузной нейтрофильной инфильтрации в подслизистом слое.

Указанные патологические изменения определяли уже флегмонозное (гнойное) воспаление кишечной стенки, или органическую стадию гепатоинтестинального синдрома. Клиническая картина начинающейся флегмоны толстой кишки была представлена быстро прогрессирующей печеночной энцефалопатией (в 61 % случаев), субфебрильной лихорадкой (37 %), болезненностью правых отделов живота при пальпации (33 %), снижением перистальтической активности и вздутием живота (23 %) и диарейным синдромом (12 %). У 43 % больных регистрировался нейтрофильный лейкоцитоз.

У большинства больных с ранней стадией флегмонозного воспаления стенки толстой кишки «прижизненная» АЖ представляла собой экссудат. Количество нейтрофилов (полиморфноядерных лейкоцитов) превышало 10–20 клеток в поле зрения, определялась положительная реакция Ривальта, содержание белка было больше 10–15 г/л. При бактериологическом исследовании АЖ рост патогенных микроорганизмов регистрировался в 8,4 % случаев, что совпадает с результатами исследований современных авторов [13–17].

Дальнейшее прогрессирование патологического процесса проявлялось нарастанием отека всех слоев стенки толстой кишки, появлением массивной диффузной нейтрофильной инфильтрации подслизистого слоя (иногда с участками микроабсцедирования!) и отсутствием убедительных признаков первичного повреждения слизистой оболочки (рис. 2).

Нейтрофильная инфильтрация, распространяясь по протяженности самой кишки, быстро переходила на мышечный слой и брыжейку кишки. Серозная оболочка пораженного участка толстой кишки микроскопически характеризовалась явлениями пролиферации клеток мезотелиальной выстилки разной степени выраженности, которая коррелировала с «тяжестью» флегмонозного воспаления. Указанные патологические изменения стенки толстой кишки у наблюдавшихся больных сопровождалась расстройствами двигательной, секреторно-пищеварительной, всасывательной и выделительной функций толстой кишки и определяли развитие синдрома кишечной недостаточности.

Клиническая картина распространенной флегмоны стенки толстой кишки была представлена быстрым, в течение нескольких суток, развитием печеночной комы (в 78 % случаев) и олигурии (48 %), лихорадкой неправильного типа (45 %) и защитным напряжением мышц передней брюшной стенки (38 %). У 64 % больных регистрировался нейтрофильный лейкоцитоз, а у 59 % — азотемия. У 56 % пациентов развивалась паралитическая кишечная непроходимость. Более чем у половины больных определялись геморрагическое пропитывание и/или распространенная воспалительная

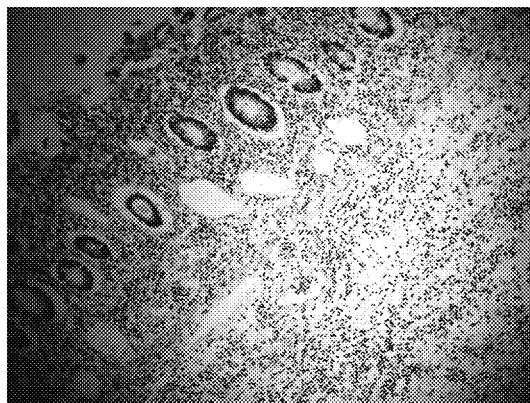


Рис. 2. Микроскопическая картина флегмонозного (гнойного) воспаления стенки слепой кишки при декомпенсированном НСВ-циррозе печени (окр. гематоксилин-эозин, ув. 200)



Рис. 3. Геморрагическое пропитывание и распространенная воспалительная инфильтрация мягких тканей передней брюшной стенки у больного с декомпенсированным HBV-циррозом печени, флегмоной слепой кишки и асцит-перитонитом

инфильтрация мягких тканей передней брюшной стенки (рис. 3).

«Прижизненная» АЖ у абсолютного большинства больных с распространенной флегмоной толстой кишки представляла собой гнойный экссудат. Количество нейтрофилов (полиморфоядерных лейкоцитов) достигало 50–80 и более клеток в поле зрения, определялись скопления нейтрофилов до 20–30 клеток и дегенеративные формы нейтрофилов, реакция Ривальта была положительной, содержание белка, как правило, превышало 20–25 г/л, определялись нити фибрина и клетки мезотелия с явлениями пролиферации разной степени выраженности. Указанные изменения характера АЖ свидетельствовали о вовлечении в воспалительный процесс серозной оболочки кишки и висцеральной брюшины и развитии асцит-перитонита, источником которого, на наш взгляд, являлись выраженные органические изменения всех слоев стенки толстой кишки. При бактериологическом исследовании АЖ рост патогенных микроорганизмов регистрировался не более чем у 5 % пациентов, что совпадает с данными современной мировой литературы [17–22].

Необходимо отметить, что у всех наблюдавшихся больных с распространенной флегмоной толстой кишки и асцит-перитонитом развивался синдром полиорганной недостаточности. Это соответствует результатам исследований М. Blaivas [23], в которых показано, что повышенная проницаемость слизистой оболочки и подслизистого слоя стенки толстой кишки при ее флегмонозном воспалении сопровождается перемещением бактерий и цитокинов в лимфатическую систему и кровеносные сосуды и повреждением клеточных мембран тканей различных органов, что и приводит к развитию полиорганной дисфункции.

Таким образом, результаты выполненных патоморфологических исследований позволили установить главную отличительную особенность флегмонозного (гнойного) воспаления толстой кишки — диффузную нейтрофильную инфильтрацию и отек подслизистого слоя и слизистой оболочки кишечной стенки, наличие которых было выявлено у 79 из 210 наблюдавшихся больных (распространенность флегмоны толстой кишки составила 38 %).

Для обозначения совокупности органических изменений стенки толстой кишки и ее функциональных расстройств, развивавшихся вследствие этих изменений у наблюдавшихся больных с декомпенсированным ЦП вирусной этиологии, в настоящем исследовании был предложен термин «гепатоинтестинальный синдром» (ГИС), обратимой и необратимой стадиями которого являются соответственно портальная интестинопатия и флегмона толстой кишки.

Прижизненная диагностика флегмоны толстой кишки у больных с декомпенсированным ЦП вирусной этиологии остается трудной задачей. Это обусловлено неоднородностью клинической картины и отсутствием эффективных диагностических тестов [2, 5, 11, 12]. Необходимо отметить, что многие локальные и общие симптомы, равно как и измененные лабораторные показатели, у этой категории больных могут не только являться следствием специфичных изменений в стенке толстой кишки, но иметь и другое происхождение. Поэтому при изучении эффективности лабораторного теста клинического исследования АЖ в диагностике флегмоны толстой кишки в качестве «золотого стандарта» использовались результаты аутопсий и патоморфологического исследования стенки толстой кишки, которые исключали другие вероятные причины появления изменений воспалительного характера АЖ. Возможные варианты соотношений результатов лабораторного теста клинического исследования АЖ и патоморфологического исследования стенки толстой кишки в диагностике флегмоны толстой кишки у 210 аутопсированных больных представлены в так называемой четырехпольной таблице точности диагностического метода (табл. 1).

Таблица 1

**Возможные соотношения результатов лабораторного и морфологического тестов
в диагностике флегмоны толстой кишки у 210 больных с декомпенсированным
ЦП вирусной этиологии**

Результат лабораторного теста	Флегмона толстой кишки доказана при патоморфологическом исследовании	Флегмона толстой кишки исключена при патоморфологическом исследовании
Положительный	59 больных (а), истинно-положительный результат	34 больных (b), α -ошибка (ошибка первого рода)
Отрицательный	20 больных (с), β -ошибка (ошибка второго рода)	97 больных (d), истинно-отрицательный результат

Оценка эффективности лабораторного теста клинического исследования АЖ проводилась путем расчета числовых значений его операционных характеристик — чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов и точности, которые составили соответственно 74, 74, 63, 83 и 74 % (табл. 2).

Таблица 2

**Операционные характеристики лабораторного теста клинического исследования
асцитической жидкости в диагностике флегмоны толстой кишки**

Характеристика теста	Формула	Значение
Чувствительность (Se)	$a / (a+c)$	0,740 (74 %)
Специфичность (Sp)	$d / (b+d)$	0,742 (74 %)
Прогностическая ценность положительного результата (+ PV)	$a / (a+b)$	0,634 (63 %)
Прогностическая ценность отрицательного результата (–PV)	$d / (d+c)$	0,829 (83 %)
Точность теста	$a+d / (a+b+c+d)$	0,743 (74 %)

Полученные значения операционных характеристик лабораторного теста клинического исследования АЖ у пациентов с декомпенсированным ЦП вирусной этиологии и установленной распространенностью флегмоны толстой кишки свидетельствуют о высокой (83 %) вероятности отсутствия флегмоны толстой кишки при отрицательных результатах теста и высокой (63 %) вероятности наличия флегмоны толстой кишки при положительных результатах теста.

Таким образом, результаты изучения операционных характеристик лабораторного теста клинического исследования АЖ в диагностике флегмоны толстой кишки позволяют рассматривать указанный тест в качестве эффективного метода прижизненной диагностики названного осложнения декомпенсированного ЦП у больных ХВГ и научно обосновывают целесообразность выполнения диагностической пункции брюшной полости и комплексного исследования АЖ у всех поступающих в стационар больных с декомпенсированным ЦП вирусной этиологии.

Summary

Sulima D. L., Karev V. E. Ascitic fluid analysis — as one of effective methods to diagnose phlegmonous colon disorder, caused by viral cirrhosis.

Decompensation of hepatic cirrhosis in patients with chronic viral hepatitis causes the development of significant changes in the colon — both functional and organic. Autopsy results of 210 subjects died from severe complications of decompensated hepatic cirrhosis caused by chronic viral hepatitis with the following histological research, showed high (62 %) spread of specific pathomorphological changes in intestinal wall, from minimal edema to widespread phlegmonous inflammation. The comparison of autopsy and ascitic fluid laboratory research results have revealed high efficiency of the test of the clinical research of ascitic fluid in diagnostic phlegmonous colon disorder (positive prognostic value 63 %) and has motivated practicability of performing this test in patients with decompensated hepatic cirrhosis caused by chronic viral hepatitis.

Key words: hepatic cirrhosis, hepatointestinal syndrome, phlegmonous colon, referent diagnostic method, ascitic fluid clinical research test, test sensitivity, positive predictive value.

Литература

1. *Абрикосов А. И.* Патологическая анатомия: Практическое руководство. М.: Медгиз, 1957.
2. *Комарова Д. В., Цинзерлинг В. А.* Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени: Практическое руководство. СПб.: СОТИС, 1999. 245 с.
3. *Burke J.* Phlegmon of the colon: Report of a case // *Arch. Surg.* 1937. Vol. 34. № 4. P. 721–731.
4. *Reyes Gutierrez E., Dominguez A. Gamboa, Betancourt M. L. Diaz* Colites flemonosa // *Rev. Gastronterol. Mex.* 1992. Vol. 57. № 4. P. 242–245.
5. *Satoh T., Sasatomi E., Wu L. et al.* Phlegmonous colitis: A specific and severe complication of chronic hepatic disease // *Virchow's Arch.* 2000. Vol. 69. № 4. P. 656–661.
6. *Spivack A. H., Busch I.* Phlegmonous cecitis: Report of two cases and review of literature // *Amer. J. Surg.* 1943. Vol. 61. № 1. P. 54–60.
7. *Цинзерлинг В. А., Комарова Д. В., Карев В. Е.* Частота и причины летальных исходов от вирусных гепатитов // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 1999. № 6. С. 28–33.
8. *Nagral A. S., Joshi A. S., Bhatia S. J. et al.* Congestive jejunopathy in portal hypertension // *Gut.* 1993. Vol. 34. № 5. P. 694–697.
9. *Scandalis N., Archimandritis A., Kastanas K.* Colonic findings in cirrhosis with portal hypertension: A prospective colonoscopic and histological study // *J. Clin. Gastroenterol.* 1994. Vol. 18. № 4. P. 325–328.
10. *Viggiano T. R., Gostout C. J.* Portal hypertensive intestinal vasculopathy: A review of the clinical, endoscopic, and histopathologic features // *Amer. J. Gastroenterol.* 1992. Vol. 87. № 8. P. 944–954.
11. *Whiting P., Rutjes A. W., Reitsma J. B. et al.* The development of QUADAC: A tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews // *Med. Res. Methodol.* 2003. № 3. P. 25.

12. Сулима Д. Л., Стуков Б. В., Силонов С. Н. Флегмона кишечника как необратимая стадия портальной гипертензивной интестинопатии при HBV-ассоциированном циррозе печени // Инфекционные заболевания в Санкт-Петербурге на рубеже веков: Сб. науч. тр. СПб., 2003. С. 129–132.
13. Gupta N., Sahni V., Singh P. et al. Spontaneous bacterial peritonitis in isolated splenic vein thrombosis with portal hypertension // Indian J. Gastroenterol. 2006. Vol. 25. P. 263–264.
14. Braga L. L., Souza M. H., Barbosa A. M. et al. Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients in northeastern Brazil by use of rapid urine-screening test // Sao Paulo Med. J. 2006. Vol. 124. № 3. P. 141–144.
15. Jenkinson F., Murphy M. J. Biochemical analysis of pleural and ascitic fluid: Effect of sample timing on interpretation of results // Ann. Clin. Biochem. 2007. Vol. 44. P. 471–473.
16. Kuiper J. J., van Buuren H. R., de Man R. A. Ascites in cirrhosis: A review of management and complications // Neth. J. Med. 2007. Vol. 65. № 8. P. 283–288.
17. Riordan S. M., Williams R. The intestinal flora and bacterial infection in cirrhosis // J. Hepatol. 2006. Vol. 45. P. 744–757.
18. Moore K. P., Aithal G. P. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis // Gut. 2006. Vol. 55. P. 10–12.
19. Mustafa G., Khan M., Alam K. et al. Study on ascitic fluid complement 3 level in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis and without spontaneous bacterial peritonitis // Hepatogastroenterology. 2007. Vol. 79. P. 1905–1907.
20. Ozmen S., Dursun M., Yilmaz S. Spontaneous bacterial peritonitis: Pathogenesis, diagnosis and management // Acta Gastroenterol. Belg. 2006. Vol. 69. № 3. P. 276–282.
21. Rosen Y., Won O. K. Phlegmonous enterocolitis // Amer. J. Dig. Dis. 1978. Vol. 23. № 3. P. 248–256.
22. Thomsen T. W., Shaffer R. W., White B. et al. Paracentesis // New Engl. J. Med. 2006. Vol. 355. P. 21–26.
23. Blaivas M. Emergency diagnostic paracentesis to determine intraperitoneal fluid identity discovered on bedside ultrasound of unstable patients // J. Emerg. Med. 2005. Vol. 29. P. 461–465.

Статья принята к печати 21 мая 2008 г.