

Anna Wojtacha¹, Jacek Juszczyk¹, Elżbieta Czarniak², Alfred Samet²

SAMOISTNE BAKTERYJNE ZAPALENIE OTRZEWNEJ W NIERYWÓWNEJ MARSKOŚCI WĄTROBY NA PODSTAWIE WYNIKÓW BADAŃ BAKTERIOLOGICZNYCH I BIOCHEMICZNYCH

¹Klinika i Katedra Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Poznaniu

Kierownik: Jacek Juszczyk

²Zakład Mikrobiologii Klinicznej SPSK 1-ACK AM w Gdańsku

Kierownik: Alfred Samet

W pracy przedstawiono wyniki badań bakteriologicznych krwi obwodowej, płynu puchlinowego, wymazów z gardła i odbytu wykonanych jednocześnie z badaniami biochemicznymi surowicy krwi i płynu puchlinowego, w tym oznaczenia prokalcytoniny, czynnika martwicy nowotworu, neopteryny, interleukiny-6 u chorych ze zdekompenowaną marskością wątroby.

Słowa kluczowe: Samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej, prokalcytonina, neopteryna, TNF-alfa, IL-6

Key words: Spontaneous bacterial peritonitis, procalcytonine, neopteryne, TNF-alpha, IL-6

WSTĘP

Samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej (SBZO) jest częstym i niepomysłnym rokowniczo powikłaniem marskości wątroby. Około 30-50% pacjentów przeżywa pierwszy, a tylko 25-30% drugi rok od rozpoznania. Ryzyko kolejnego incydentu jest bardzo wysokie, szczególnie u chorych z zaawansowaną marskością wątroby (grupa C według klasyfikacji Child'a-Pouh). Diagnostyczne nakłucie jamy otrzewnej u pacjentów z nierywówną marskością wątroby jest obecnie standardowym postępowaniem terapeutycznym. Badanie płynu puchlinowego oraz poszukiwanie nowych markerów diagnostycznych jest niezwykle ważne biorąc pod uwagę mało charakterystyczne objawy zakażenia lub przebieg bezobjawowy choroby. Często pierwszym objawem SBZO jest encefalopatia lub niewydolność nerek (1).

Oprócz klasycznego zespołu objawów opisano warianty samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej: SBZO z ujemnymi hodowlami oraz SBZO z dodatnim wynikiem posiewu płynu puchlinowego i z liczbą leukocytów z polimorficznym jądrem (PMN) w płynie puchlinowym poniżej 250 kom/mm³ (1, 2).

W piśmiennictwie światowym na początku lat 70-tych szacowano częstość występowania SBZO na ok. 5% pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby. W ostatnim dwudziestolecu dzięki diagnostycznej paracentezie częstość występowania SBZO wzrosła do 15%, a uwzględniając postacie bez dodatniej hodowli do 25-30% (3, 4).

CEL PRACY

Celem pracy jest ocena przydatności parametrów biochemicznych w surowicy i płynie puchlinowym, w tym oznaczenie stężenia: prokalcytoniny (PCT), tumor necrosis factor alfa (TNF-alfa), interleukiny 6 (IL-6) i neopteryny w diagnostyce bakteryjnego samoistnego zapalenia otrzewnej u chorych z niewyrównaną marskością wątroby.

MATERIAŁ I METODY

W Klinice Chorób Zakaźnych przeprowadzono w latach 1999-2003 117 badań u 88 pacjentów z niewyrównaną marskością wątroby. Było to 29 kobiet w wieku $53,6 \pm 11,2$ oraz 59 mężczyzn w wieku $51,4 \pm 10,5$ lat. Etiologia marskości wątroby: 48 osób – choroba alkoholowa, 21 – wirusowe zapalenie wątroby typu C (w tym 7 osób przyznających się do nadmiernego używania alkoholu), 17 – wirusowe zapalenie wątroby typu B (w tym 2 osoby nadużywające alkoholu), 1 – współzakażenie HIV i HCV oraz 1 – autoimmunologiczne zapalenie wątroby (tab. I).

Krew i płyn puchlinowy pobierano na badania bakteriologiczne, zgodnie z procedurą, najpóźniej 1 dobę po przyjęciu chorego, na podłoża do hodowli w warunkach tlenowych i beztlenowych. Badania przeprowadzano w automatycznym systemie Bac/Alert. Wykony-

Tabela I. Charakterystyka badanych
Table I. Characteristics of the patients

Liczba badań	117
Liczba pacjentów	88
kobiety	9 (33%)
mężczyźni	59 (67%)
Wiek (lata)	$52,3 \pm 10,8$ (27-79)
Etiologia marskości:	
- zakażenie HBV	16 (18%)
- zakażenie HCV	14 (16%)
- poalkoholowa	47 (53,4%)
- zakażenie HBV + nadużywanie alkoholu	2 (2,3%)
- zakażenie HCV + nadużywanie alkoholu	7 (8%)
- współzakażenie HCV + HIV	1 (1,1%)
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby	1 (1,1%)
Klasyfikacja wg Child'a- Pough	$10,4 \pm 1,9$ (6-14)
Zgony	22 (25%)

wano również badania bakteriologiczne w celu ustalenia flory endogennej lub kolonizującej pacjentów (wymazy z gardła i odbytu).

Badania biochemiczne surowicy obejmowały wielokrotne oznaczenia: stężenia bilirubiny, kreatyniny, mocznika, sodu, i potasu; oznaczenia aktywności: aminotransferazy alaninowej, aminotransferazy asparaginowej, fosfatazy alkalicznej i γ -glutamylotranspeptydazy. Dokonywano rozdziału elektroforetycznego białek, oznaczano gradient albuminowy SAAG (różnica stężeń albumin w surowicy i w płynie puchlinowym), oraz przeprowadzono badania podstawowych parametrów hematologicznych krwi obwodowej. Badania biochemiczne płynu puchlinowego obejmowały: stężenia białka całkowitego, albumin, glukozy, sodu, potasu oraz liczbę leukocytów.

Metodą iluminometryczną oznaczono stężenie cytokin prozapalnych: TNF-alfa i IL-6 (18 oznaczeń w płynie puchlinowym i w surowicy) oraz neopteryny (18 oznaczeń w płynie puchlinowym i w surowicy) i prokalcytoniny (53 oznaczenia w płynie puchlinowym i 37 jednocześnie w surowicy).

WYNIKI

Według klasyfikacji Child'a-Pougha pacjenci należeli do grupy C (średnia liczba punktów $10,4 \pm 1,9$). W trakcie hospitalizacji zmarły 22 osoby z powodu niewydolności wątrobowo-nerkowej lub krwawienia z żyłaków przełyku.

Wartość gradientu albuminowego SAAG u wszystkich pacjentów wynosiła powyżej 1,1 g/dl, czyli wodobrzusze było spowodowane marską przebudową wątroby i nadciśnieniem w układzie żyły wrotnej. Badania biochemiczne, wykonane w surowicy w dniu paracentezy przedstawiono w tabeli II.

Uzyskano dodatnie wyniki badań bakteriologicznych krwi w 7 (5,9%) przypadkach, natomiast z płynu puchlinowego wyizolowano od 17 (14,5%) chorych 23 gatunki bakterii, w tym w pięciu przypadkach więcej niż jeden drobnoustrój (tab. III).

Wyhodowano w 13 (57%) przypadkach bakterie Gram-dodatnie oraz w 10 (43%) Gram-ujemne. W jednym przypadku wyhodowano jednocześnie z surowicy, z płynu puchlinowego oraz z wymazów z gardła i odbytu *Escherichia coli*. Porównując wyniki hodowli płynów puchlinowych i wymazów stwierdzono obecność tych samych bakterii w czterech przypadkach z gardła (*Staphylococcus aureus*, *Micrococcus sp.*, *Enterobacter cloacae* i *Escherichia coli*) i w 6 przypadkach z odbytu (*Escherichia coli*, *Enterococcus casseliflavus*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*). W wymazach z gardła w 41 przypadkach wyizolowano bakterie Gram-ujemne, a w 12 Gram-dodatnie, w 40 (34%) przypadkach wyizolowano następujące gatunki *Candida*: *albicans*, *glabrata*, *krusei*, *tropicalis*, *lambica* i *lusitaniae*. Podobne wyniki pod względem mikologicznym uzyskano z posiewów wymazów z odbytu (tab. IV).

Wyniki badań płynu puchlinowego podano w tabeli V. W 64 (54,7%) przypadkach stwierdzono płyn o cechach zapalnych.

Stężenie prokalcytoniny było podwyższone u 56,6% badanych chorych w płynie puchlinowym i u 67,5% w surowicy. Stężenie neopteryny w surowicy było wyższe od wartości referencyjnych u wszystkich badanych i u 7 w surowicy, podwyższone wartości stężeń TNF-alfa stwierdzono u 5 chorych w surowicy i 6 w płynie a stężenia IL-6 u 5 w surowicy i 1 w płynie puchlinowym (tab. VI).

W jednym przypadku, na 18 zbadanych, u chorego z potwierdzonym bakteriologicz-

Tabela II. Wyniki badań biochemicznych surowicy krwi, w dniu paracentezy, n=117:

Table II. The biochemical results in the serum obtained simultaneously with ascitic fluid, n=117:

Oznaczenie	Wartość średnia ± odchylenie standardowe	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
OB. (mm/h)	48,3 ± 30,3	2	160
Bilirubina (µmol/l)	102,6 ± 109,4	11,9	502,8
AlAT (U/l)	78,9 ± 79,7	15	414
AspAT (U/l)	98,5 ± 72,7	14	392
Mocznik (mg/dl)	40,0 ± 28,9	10	150
Kreatynina (µmol/l)	114,9 ± 106,1	35,4	601,1
Leukocyty (G/l)	10,5 ± 6,3	2,1	40,7
Hemoglobina (mmol/l)	7,4 ± 1,6	3,3	12
Płytki krwi (G/l)	178,2 ± 126,4	2,6	890
Fosfataza zas. (U/l)	259,2 ± 234,0	15	1812
GGTP (U/l)	180,1 ± 203,7	11	1439
Czas protrombinowy (s)	21,5 ± 10,0	14	100
Wskaźnik protrombinowy (%)	75,8 ± 15,1	15	107
Sód (mEq/l)	133,9 ± 6,2	115	147
Potas (mEq/l)	4,2 ± 0,7	2,9	6,2
Białko całkowite (g/l)	68,8 ± 7,2	53,2	91,2
Albuminy (g/l)	30,7 ± 5,6	18,6	42,6
Gamma globuliny (g/l)	20,1 ± 5,8	10,9	48

nie (*E. coli*) i biochemicznie SBZO, stężenia cytokin (TNF-alfa i IL-6) jak również neopteryny i prokalcytoniny były znacznie podwyższone (tab.VII).

Wszyscy chorzy z rozpoznaniem SBZO leczeni byli cefalosporynami III generacji lub amoksycyliną z kwasem klawulanowym przez 11,6 ± 4,2 (3-21) dni oraz w uzasadnionych przypadkach dodatkowo metronidazolem. W przypadku dodatniej hodowli i wykazania braku wrażliwości danej bakterii na zastosowany preparat leczenie modyfikowano.

DYSKUSJA

Nasze badania potwierdzają częste występowanie u chorych z niewyrównaną marskością wątroby SBZO. U 55% chorych stwierdzono zakażenie płynu puchlinowego na podstawie badania biochemicznego, a w 14,5% uzyskano dodatnie posiewy krwi. Wg Conn'a (2) brak potwierdzenia bakteriologicznego zakażenia płynu puchlinowego wynika z faktu,

Tabela III. Wyniki badań bakteriologicznych z krwi i z płynu puchlinowego
 Table III. The results of bacteriological exams of the blood and ascitic fluid

Bakterie wyizolowane z krwi	Bakterie wyizolowane z płynu puchlinowego	Identyczne hodowle z krwi i z płynu puchlinowego
<i>Streptococcus oralis</i> <i>Micrococcus sp.</i> <i>Corynebacterium sp.</i> <i>Propionibacterium acne</i> <i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus salivarius</i> <i>Streptococcus mitis</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus intermedius</i> <i>Micrococcus sp.</i> <i>Corynebacterium sp.</i> <i>Bacillus sp.</i> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Enterococcus caseiflavus</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Acinetobacter lwoffii</i> <i>Veilonella parvula</i>	<i>Escherichia coli</i>

iz zawiera on bardzo małą liczbę bakterii (1-2 kom/ml), jak również ze zbyt wczesnej fazy zakażenia, gdy bakterie jeszcze nie namnożyły się w płynie puchlinowym lub fazy zbyt późnej, gdy bakterie już uległy fagocytozie. W tym ostatnim przypadku jedynie zastosowanie odpowiednich systemów do posiewu materiałów biologicznych, pozwalających na lizę komórek morfotycznych, pozwala na zwiększenie możliwości wyhodowania drobnoustrojów będących czynnikiem etiologicznym zakażenia. Zastosowany w naszych badaniach automatyczny system BacT/Alert służy do posiewów krwi i innych płynów skąpo bakteryjnych i umożliwia wczesną detekcję wzrostu drobnoustrojów, przyspieszając uzyskanie wyniku badania mikrobiologicznego, jednak nie rozбивa elementów morfotycznych. Dlatego tak ważnym parametrem w rozpoznawaniu SBZO jest ocena liczby leukocytów z polimorficznym jądrem w płynie puchlinowym. Jest to najczulszy wskaźnik wczesnego rozpoznawania tego zakażenia. Pewne rozpoznanie można postawić u chorych z liczbą neutrofilów w płynie puchlinowym powyżej 500/mm³; u chorych z liczbą powyżej 250/mm³ zakażenie płynu puchlinowego jest wysoce prawdopodobne i według międzynarodowego konsensusu jest to bezwzględne wskazanie do rozpoczęcia antybiotykoterapii (1). Natomiast liczba neutrofilii powyżej 1000/mm³ jest według niektórych autorów najczulszym czynnikiem prognostycznym u pacjentów z SBZO. Śmiertelność w tej grupie chorych wynosiła 88% (5). W naszych badaniach oznaczaliśmy tylko całkowitą liczbę leukocytów w płynie puchlinowym. Jako wartość referencyjną przyjęliśmy 300/mm³. Jest to liczba mniejsza od przyjętych w standardach, gdzie oznacza się neutrofile, ale przy specyfice chorych w przeważającej ilości nadużywających alkohol i w stanie klinicznym gor-

Tabela IV. Wyniki badań bakteriologicznych z płynu, wymazów z gardła i odbytu
 Table IV. The results of bacteriological exams of the ascitic fluid, throat and anus smears

Bakterie wyizolowane z płynu puchlinowego	Bakterie wyizolowane z gardła
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans, Neisseria spp.</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, Proteus mirabilis, Streptococcus viridans,</i>
<i>Micrococcus sp., Corynebacterium sp.</i>	<i>Micrococcus sp., Streptococcus viridans, Neisseria spp.</i>
<i>Enterococcus cloacae, Acinetobacter baumannii</i>	<i>Enterococcus cloacae, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia</i>
Bakterie wyizolowane z płynu puchlinowego	Bakterie wyizolowane z odbytu
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus, Escherichia coli, Citrobacter freundii, Enterococcus, Candida albicans</i>
<i>Enterococcus caseiflavus</i>	<i>Enterococcus caseiflavus, Escherichia coli, Candida albicans</i>
<i>Enterococcus caseiflavus</i>	<i>Enterococcus caseiflavus, Escherichia coli</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis, Escherichia coli</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis, Escherichia coli, Staphylococcus aureus</i>
<i>Enterococcus cloacae, Acinetobacter baumannii</i>	<i>Enterococcus cloacae, Escherichia coli, Acinetobacter baumannii, Enterococcus faecalis</i>

Tabela V. Wyniki badań biochemicznych płynu puchlinowego, n=117 (x ± SD).
 Table V. The biochemical results in the ascitic fluid, n=117 (x ± SD).

Oznaczenie	Wartość średnia ± odchylenie stand.	Wartość minimalna	Wartość maksymalna
Leukocyty (G/l)	0,5 ± 0,6	0	4,5
Białko całkowite (g/l)	20,3 ± 9,0	6,1	64,7
Albuminy (g/l)	7,4 ± 3,5	0,7	23
Glukoza (mg/dl)	114,1 ± 37,2	57	340
Sód (mEq/l)	130,5 ± 5,8	114	144
Potas (mEq/l)	3,7 ± 0,7	2,4	6,8
SAAG	2,3 ± 0,6	1,23	4,57

Tabela VI. Wyniki oznaczeń leukocytów, prokalcytoniny, TNF-alfa, IL-6 oraz neopteryny w surowicy i w płynie puchlinowym (x ± SD)

Table VI. The serum and ascitic fluid levels of leukocytes, procalcitonine, TNF-alfa, IL-6 and neopteryne (x ± SD)

Badany materiał	Leukocyty G/l	PCT (ng/ml)	TNF-alfa (pg/ml)	IL- 6 (pg/ml)	Neopteryna (nmol/l)
Surowica	n=117 10,49 ± 6,23	n= 37 1,96 ± 4,03	n=18 74,21 ± 56,77	n=18 23,86 ± 18,33	n=18 62,55 ± 42,01
Płyn	n=117 450 ± 477	n= 53 1,37 ± 2,15	n=18 103,97 ± 208,09	n=18 91,18 ± 5,83	n=18 49,05 ± 40,96

n– liczba wykonanych oznaczeń

Wartości referencyjne:

Leukocyty 4-9 G/l w surowicy
>300 /mm³ w płynie puchlinowym
Prokalcytonina <0,5 pg/ml
Neopteryna <10 nmol/l w surowicy
<35 nmol/l w płynie puchlinowym
TNF-alfa : <68,5 pg/ml w surowicy
<55,4 pg/ml w płynie
IL-6 : <22,4 pg/ml w surowicy
<104 pg/ml w płynie puchlinowym

Tabela VII. Charakterystyka pacjenta spełniającego kryteria SBZO z wysokimi wartościami wszystkich badanych parametrów w płynie

Table VII. Characteristics of the patient with SBP

Kryteria	Charakterystyka
- kliniczne - bakteriologiczne	Gorączka, niewydolność nerek, encefalopatia, ból brzucha Dodatnia hodowla ze krwi i z płynu puchlinowego
- biochemiczne	Liczba leukocytów w płynie puchlinowym: 4 500/mm ³ <i>liczba leukocytów we krwi obwodowej : 2,1 G/l</i>
	PCT sur: 16,8 ng/ml PCT pł: 0,89 ng/ml TNF sur: 192 pg/ml TNF pł: 961 pg/ml Il 6 sur: 91 nmol/l Il 6 pł: 95 nmol/l neopteryna sur: 108 neopteryna pł: 112

szym od pozostałych pacjentów przyjęliśmy, że ich układ immunologiczny jest bardziej uszkodzony a kryteria rozpoznania SBZO powinny być zaostrzone.

W piśmiennictwie najczęstszymi hodowanymi bakteriami są *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Streptococcus pneumoniae* (1,5,6,7). Na podstawie izolowanych drobnoustrojów wysunięto przypuszczenia dotyczące etiopatogenezy tego zakażenia. Najczęściej, bakterie dostają się do jamy otrzewnej z przewodu pokarmowego (translokacje), układu krążenia, układu limfatycznego, a u kobiet również z narządów rodnych. Zgodnie z najczęściej przedstawianymi poglądami, z przewodu pokarmowego, głównie z jelita grubego, bakterie przechodzą bezpośrednio do płynu puchlinowego drogą krążenia wrotnego i układu limfatycznego. Namnażaniu drobnoustrojów w świetle jelit ma sprzyjać ich spowolniona perystaltyka (7-10). W wyniku nadciśnienia wrotnego dochodzi do zmian zastoinowych i zapalnych w narządach jamy brzusznej: śledzionie, węzłach chłonnych i śluzówce jelit.

U chorych z niewyrównaną marskością wątroby występują zaburzenia immunologiczne obejmujące zarówno odpowiedź swoistą jak i nieswoistą. Doprowadza to między innymi do zaburzenia funkcji komórek układu siateczkowo-śródbłonkowego, zmniejszenia aktywności fagocytarnej komórek Browicza Kupfera i neutrofilów, zaburzenia uruchamiania kaskady dopełniacza i zmniejszenia produkcji białek ostrej fazy. Zaburzenia sprawności mechanizmów odpowiedzi komórkowej sprzyjają translokacji drobnoustrojów chorobowych do płynu puchlinowego (7, 8).

W naszych badaniach wyhodowaliśmy z płynów puchlinowych bakterie Gram (+) jak i Gram (-) oraz w jednym przypadku beztlenowe ziarenkowce Gram(+) z gatunku *Veilonella parvula*. Należy podkreślić, że bakterie beztlenowe są bardzo rzadko izolowane z płynów puchlinowych, co jest związane z dużym stężeniem tlenu w tym płynie (9). Wysunęliśmy hipotezę, że drobnoustroje do płynu puchlinowego dostają się również drogą układu limfatycznego i krążenia z jamy ustnej. U większości badanych choroba wątroby miała podłoże alkoholowe (53,4%) a u części współwystępowało zakażenie HBV i HCV z nadużywaniem alkoholu (10,3%). W porównaniu z pozostałymi chorymi mają oni zły stan uzębienia i przyzębia, o cechach przewlekłych, zakażonych ognisk zapalnych. W celu jej udowodnienia należałoby przeprowadzić porównawcze badania uzyskanych izolatów z zastosowaniem metod biologii molekularnej.

W piśmiennictwie podaje się, że śmiertelność w SBZO, w postaci bezobjawowej wynosi 27%/rok, a w postaci objawowej aż 55%/rok (2). Dlatego tak istotne jest prawidłowe postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne. Lekiem z wyboru w SBZO jest cefalosporyna III generacji lub amoksycylina z kwasem klawulanowym przez co najmniej 5 dni, a w przypadku dodatnich wyników posiewów, antybiotyk zgodnie z lekowrażliwością bakterii (2, 6,11). Takie postępowanie wdrożono u naszych chorych.

W związku z problemami diagnostycznymi SBZO poszukuje się nowych metod identyfikacji tego stanu. W naszych badaniach oznaczaliśmy w surowicy i w płynie puchlinowym stężenie prokalcytoniny, TNF-alfa, IL-6 i neopteryny. TNF-alfa, cytokina prozapalna o strukturze polipeptydowej jest wytwarzana przez monocyty i makrofagi jako jeden z efektorów i stymulatorów reakcji zapalnych (12). Interleukina 6 to cytokina zaliczana do wczesnych regulatorów odpowiedzi immunologicznej, wytwarzanych w odpowiedzi na inne cytokiny, lipopolisacharydy lub wirusy (13). Neopteryna jest produktem makrofagów związanym z pobudzeniem odpowiedzi komórkowej przez liczne czynniki. Jest markerem ak-

tywności cytotoksycznej limfocytów T (14). Prokalcytonina jest czułym markerem posocznicy. Jej utrzymujące się wysokie stężenia w surowicy krwi korelują ze złym rokowaniem, a zmniejszanie się stężeń dowodzi opanowywania zakażenia (15).

W literaturze istnieje niewiele doniesień dotyczących oceny przydatności wyżej wymienionych cytokin w diagnostyce SBZO. Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że oznaczenia stężeń TNF-alfa i IL-6 w płynie puchlinowym są czułymi markerami w diagnostyce SBZO oraz w monitorowaniu przebiegu zakażenia, a stężenie IL-6 określono w jednym z badań jako prognostyczne w diagnostyce niewydolności nerkowej, która jest główną przyczyną zgonów w przebiegu tego zakażenia (16-18). Na podstawie szybkiego i znacznego wzrostu stężenia IL-6 w płynie puchlinowym u chorych z SBZO i szybkiego zmniejszenia jego stężeń po rozpoczęciu leczenia, wysunięto przypuszczenie o jej wewnątrz-otrzewnowym wytwarzaniu (19). Nasze wyniki wskazują, że oznaczone cytokiny nie mają tak istotnego znaczenia w diagnostyce SBZO, jak to podają wyżej cytowani autorzy. Różnice te mogą wynikać z okresu, w którym przeprowadzono badania płynu puchlinowego. Chorzy mogli już nie mieć rozwiniętego SBZO lub też znajdowali się w jego początkowej fazie. Istnieje różnica pomiędzy hospitalizowanymi pacjentami, u których w trakcie pobytu w szpitalu rozwija się SBZO, a chorymi przyjętymi w różnych okresach procesu zapalnego. Są to ponadto chorzy o dużej heterogeniczności etiologicznej i klinicznej.

Nieliczne badania dotyczące oznaczeń neopteryny wykazywały przydatność tego testu w diagnostyce SBZO (14). Wyniki dotyczące przydatności prokalcytoniny w diagnostyce SBZO są sprzeczne. Jedni autorzy donoszą o znacznie podwyższonych stężeniach PCT w surowicy u chorych z rozpoznaniem SBZO, natomiast niskie stężenia sugerowały jej wytwarzanie pozaotrzewnowe (20). W innych badaniach zakwestionowano wartość diagnostyczną oznaczania prokalcytoniny, argumentując, iż u chorych z marskością występuje znaczny defekt rozwoju uogólnionej odpowiedzi zapalnej (21). W naszym materiale średnie stężenie PCT w surowicy było wyższe niż w płynie puchlinowym, co potwierdza tezę o jej pozaotrzewnowym wytwarzaniu. Wartości wyższe od referencyjnych wykazano w 56,7% przebadanych płynów puchlinowych i w ponad 65% surowic. Tak nasze, jak i przytoczone wyniki innych autorów dotyczą małej liczby osób i wymagają dalszych opracowań na większym materiale, z uwzględnieniem grupy kontrolnej.

WNIOSKI

1. Samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej u chorych z niewyrównaną marskością wątroby rozpoznano metodą hodowli drobnoustrojów z płynu puchlinowego u 14,5% chorych, a na podstawie cech zapalnych u 55%.
2. Oznaczanie cytokin TNF- α_1 , interleukiny –6 oraz neopteryny i prokalcytoniny nie mają istotnego znaczenia w diagnostyce samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej.

A Wojtacha, J Juszczyk, E Czarniak, A Samet

SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED LIVER CIRRHOSIS BASED ON BACTERIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL RESULTS

SUMMARY

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is frequent and insidious complication of liver cirrhosis regardless of its aetiology.

The aim of the study was to assess the usefulness of biochemical markers in the blood and ascitic fluid, including the concentration of proinflammatory cytokines in the diagnosis of SBP in the patients with decompensated liver cirrhosis.

The material and methods: 117 examinations in 88 patients were performed as following: ascitic fluid and blood cultures, throat and anus smears, biochemical examinations in the serum and ascitic fluid including concentration of procalcitonin, TNF-alpha, IL-6 and neopterin.

The results: 25% of patients have died during the hospitalisation, the positive blood cultures were found in 7 cases (5,9%), whereas the positive ascitic culture in 17 (14,5%) cases. The procalcitonin level were increased in 56,6% of the cases, the remaining levels of cytokines were increased considerably in one case with SBP.

Biochemical examinations in the blood, performed on the admission, revealed: hyperbilirubinaemia, increased level of ALT, AST, GGTP, alkaline phosphatase, creatinine, WBC and gamma-protein and decreased level of haemoglobin and albumin.

Conclusions: We have obtained Gram positive bacteria in 57% of cases in the ascitic fluid and Gram negative in the 43%. The results of the cytokines concentration seem do not have significant importance in the SBP diagnosis. However our study was performed on the small amount of the cases and requires further investigations including the control group.

PIŚMIENNICTWO

1. Wojtacha A, Juszczyk J. Spontaneous bacterial peritonitis. *Progress in Medical Research*, 2003;1: 46-55.
2. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M and the International Ascites Club. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J Hepatol* 2000;32:142-53.
3. Conn H.C, Rodes J, Navasa M. *Spontaneous Bacterial Peritonitis. The Disease, Pathogenesis and Treatment*. Wyd. 1. New York: Marcel Dekker; 2000.
4. Tynecki A, Bielecki JW. Spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej (SBZO) u osób z chorobami wątroby – klinika, rozpoznanie i leczenie. *Gastroenterol Pol* 1997;4:421-425.
5. Navasa M, Fernandez J, Rodes J. Bacterial infections in liver cirrhosis. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:616-25.
6. Lipka JM, Zibari GB, Dies DF, i in. Spontaneous bacterial peritonitis in liver failure. *Am Surg* 1998;64:1155-7.
7. Javid G, Khan BA, Khan BA, i in. Short course of ceftriaxone therapy in spontaneous bacterial peritonitis. *Postgrad Med J* 1998;74:592-5.
8. Mazur W, Gonciarz Z. Spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej. *Medycyna Zdrowia* 2000; Hepatologiastr.:16-19.
9. Campillo B, Pernet P, Bories PN, i in. Intestinal permeability in liver cirrhosis: relationship with severe septic complications. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:755-9.
10. Cirera I, Tilman B, Navasa M. i in. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2001;34:32-5.

11. Kulkarni SG, Parikh SS, Dhawan PS, i in. High frequency of bacteremia with endoscopic treatment of esophageal varices in advanced cirrhosis. *Ind J Gastroenterol* 1999;18:143-5.
12. Dalmau D, Layrargues GP, Fenyves D, i in. Cefotaxime, desacetyl-cefotaxyme, and bactericidal activity in spontaneous bacterial peritonitis. *J Infect Dis* 1999;180:1597-602.
13. Beutler B, Cerami A. Cachectin (tumor necrosis factor) a macrophage hormone governing cellular metabolism and inflammatory response. *Endocr Rev* 1988; 9: 57-66.
14. Hiranp T, Shizuo A, Taga T, i in. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunology Today* 1990;11:443-9.
15. Antonello S, Russo M, Bizzarro A. i in. Serum neopterin levels in liver cirrhosis. *J Biol Regul Homeost Agents* 1998;3:159-62.
16. Hryckiewicz K, Juszczyk J: Oznaczanie stężenia prokalcitoniny w diagnostyce zakażeń bakteryjnych. *Diagn Lab* 2001;37:317-324.
17. Navasa M, Follo A, Filella X, i in. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology* 1998;27:1227-32.
18. Propst T, Propst A, Herold M, i in. Spontaneous bacterial peritonitis is associated with high levels of interleukin-6 and its secondary mediators in ascitic fluid. *Eur J Clin Invest* 1993;23:832-6.
19. Rodrigues-Ramoz C, Galan F, Diaz F, i in Expression of proinflammatory cytokines and their inhibitors during the course of spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:1668-76.
20. Bac DJ, Pruijboom WM, Mulder PG. High interleukin-6 production within the peritoneal cavity in decompensated cirrhosis and malignancy-related ascites. *Liver* 1995; 15: 265-70.
21. Viallon A, Zeni F, Pouzet V, i in. Serum and ascitic procalcitonin levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis: diagnostic value and relationship to proinflammatory cytokines. *Intensive Care Med* 2000;26:1082-8.
22. Spahr L, Morard I, Hadengue A, i in. Procalcitonin is not an accurate marker of spontaneous bacterial peritonitis patients with cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 2001;48:502-5.

Otrzymano: 28.06.2004 r.

Adres autora:

Prof. dr hab. med. Jacek Juszczyk
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM w Poznaniu
ul. Wincentego 2
61-003 Poznań
tel. (61) 877 36 71
e-mail: juszczyk@post.pl