

О.Я. Бабак, д.м.н., профессор, ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Спонтанный бактериальный перитонит — опасное осложнение цирроза печени



О.Я. Бабак

К числу опасных и часто встречающихся осложнений у пациентов с асцитом, возникшим на фоне цирроза печени, относится спонтанный бактериальный перитонит (СБП). У госпитализированных пациентов с циррозом и асцитом распространенность СБП варьирует от 10 до 30%. Если ранее смертность от данного осложнения превышала 90%, то в настоящее время благодаря ранней современной диагностике и немедленной терапии внутрибольничная смертность колеблется в пределах 20% [1].

Согласно современным представлениям СБП представляет собой развитие мономикробного инфицирования асцитической жидкости, которое возникает при отсутствии перфорации полых внутренних органов и при отсутствии в брюшной полости источников воспаления, таких как абсцесс, острый панкреатит или холецистит [2].

В клинической практике термин СБП употребляется для определения первичного перитонита, который развивается у пациентов с циррозом печени (ЦП). У большинства пациентов с СБП инфекционный агент может быть выделен из асцитической жидкости (культуроопозитивные СБП). При этом существует категория пациентов с СБП, у которых имеются данные в пользу воспаления брюшины (повышенное количество полиморфноядерных лейкоцитов в асцитической жидкости), тогда как микроорганизм не может быть выделен из асцитической жидкости (культуroneгативные СБП) [3].

Патогенетические механизмы развития СБП

Учитывая состав микроорганизмов, выделенных из асцитической жидкости, бактериальная транслокация (пассаж микроорганизмов из просвета кишечника в мезентериальные лимфатические узлы и другие внекишечные локализации) рассматривается как основной механизм в патогенезе СБП. Экспериментальные работы показали, что транслокация микроорганизмов в мезентериальные лимфоузлы происходит только у животных с ЦП и асцитом. Снижение частоты СБП при использовании пероральных не всасываемых антибиотиков свидетельствует о причинной связи между бактериальной транслокацией и развитием бактериальных инфекций при ЦП [6].

Наличие бактериемии в половине случаев СБП и возникновение изолированной бактериемии у пациентов с циррозом без выявляемого очага инфекции (спонтанная бактериемия) позволяет предполагать, что бактерии получают доступ в системное кровяное русло до инфицирования перитонеальной жидкости [10].

Кроме того, у пациентов с ЦП имеются приобретенные дефекты антибактериальной активности, что объясняет их повышенную чувствительность к развитию бактериальной транслокации и бактериемии даже в случае, если бактерии попадают из других источников. Ретикулоэндотелиальная система (РЭС), являющаяся основной защитой против бактериемии, расположена в печени, а основным ее компонентом являются клетки Купфера (тканевые макрофаги). При ЦП фагоцитарная активность РЭС нарушается вследствие портосистемного шунтирования и снижения бактерицидной активности купферовских клеток. Уменьшение уровня комплемента в сыворотке крови приводит к снижению периферической бактерицидной активности. Именно сниженная антибактериальная активность объясняет постоянный характер транзитной бактериемии. При достижении микроорганизмами асцитической жидкости происходит их колонизация с развитием СБП. Низкое содержание комплемента в асцитической жидкости снижает ее бактерицидную активность и повышает риск развития СБП [8].

Клинические особенности СБП

Течение СБП в большом количестве случаев бессимптомное. Среди классических симптомов следует обратить внимание на лихорадку, абдоминальную

боль, рвоту и спутанное сознание. Несмотря на то что у ряда больных СБП может протекать без симптомов инфекции, данное осложнение должно быть заподозрено при необъяснимо быстром ухудшении течения цирроза печени, появлении печеночной энцефалопатии. Другие клинические признаки, такие как желтуха, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта также могут свидетельствовать о развитии СБП. Более очевидными симптомами СБП являются напряжение мышц передней брюшной стенки, боли в животе, лейкоцитоз периферической крови, субфебрилитет или лихорадка, ухудшение функции почек.

Течение культуroneгативного и культуropозитивного СБП идентично. Заболеваемость и смертность в этих группах значительно повышены.

Факторами риска развития СБП являются увеличение насыщения кислородом синусоидальной крови, что облегчает рост и развитие анаэробной микрофлоры, бактериемия, пищеводно-желудочное кровотечение и рефрактерный асцит [7].

Диагностика СБП

Стертость первоначальных клинических проявлений затрудняет своевременную диагностику заболевания. Небольшая концентрация бактерий в асцитической жидкости, невозможность выявления инфекционного агента в достаточно большом проценте случаев, возможность инфицирования асцитической жидкости как грамположительными, так и грамотрицательными бактериями существенно осложняет процесс установления диагноза.

Решающее значение в диагностике СБП имеет исследование асцитической жидкости. Диагностическое исследование асцитической жидкости является обязательным и должно быть проведено в случае появления симптомов и/или лабораторных данных, указывающих на наличие инфекции (табл. 1).

Выполнение парацентеза для получения асцитической жидкости и установления диагноза при появлении перитонеальной симптоматики неизбежно приводит к высокой летальности. Поэтому оправданным является расширение показаний для проведения диагностического лапароцентеза при декомпенсированном ЦП с асцитическим синдромом [14].

Анализ асцитической жидкости. Диагноз СБП подтверждается, если содержание нейтрофилов в асцитической жидкости превышает 250 клеток/мм³ (0,25×10⁹/л) при отсутствии интраабдоминального или прооперированного септического очага. Окраска по Граму мазков, полученных из центрифугата асцитической жидкости, редко бывает информативной.

У ряда пациентов с мономикробным бактериальным асцитом содержание нейтрофилов в асцитической жидкости не превышает норму. Такие случаи встречаются часто и, как правило, самоэлиминируются защитными силами организма (например, опсоническая или опосредованная комплементом бактерицидная активность). При получении положительного результата культурального исследования у этих пациентов проводят

диагностический парацентез с последующим подсчетом нейтрофилов. Если содержание нейтрофилов нормальное и у пациента отсутствуют симптомы, положительную культуру во внимание не принимают и проводят повторное культуральное исследование (рис. 1).

Альтернативным методом исследования асцитической жидкости является использование тест-полосок, предназначенных для определения лейкоцитов на основании активности лейкоцитарной эстеразы. Химический принцип анализа основан на наличии в зрелых лейкоцитах эстеразы, катализирующей гидролиз модифицированного сложного эфира пиррол-аминовой кислоты, метаболит которой вступает в реакцию с солью диазония и окрашивает тест-полоску в пурпурный цвет. Для проведения анализа небольшое количество асцитической жидкости помещают в чистую пробирку, тест-полоску на 15 секунд погружают индикаторной подушкой в раствор, после чего тест-полоску размещают на чистой горизонтальной поверхности и через 4 минуты оценивают результат [12].

В случае отсутствия в асцитической жидкости воспаления число лейкоцитов в ней будет минимальным, активность лейкоцитарной эстеразы не будет определяться. Высокая активность лейкоцитарной эстеразы свидетельствует о наличии перитонита, в этом случае на тест-полоске появляется красная индикаторная полоска.

Тактика ведения пациентов СБП

Большим с установленным или вероятным диагнозом СБП должны быть назначены антибиотики. Начало лечения не должно откладываться в ожидании положительного теста на наличие бактерий в асцитической жидкости. Антибактериальная терапия должна проводиться также у тех больных, у которых выявлено бактериальное обсеменение асцитической жидкости и имеются признаки инфекционного процесса, хотя нейтрофильная реакция крови отсутствует. Тактика лечения пациентов с СБП приведена в таблице 2.

Антибиотики

Наиболее часто к СБП приводит инфицирование *Escherichia coli*, грамположительными кокками и энтерококками. Эти возбудители ответственны за 70% всех случаев СБП. Препаратом выбора является цефотаксим, так как он активен по отношению к 95% флоры, выделенной из асцитической жидкости, и позволяет достичь очень высоких концентраций антибиотика в асцитической жидкости во время терапии. Эффективность пяти- и десятидневного лечения цефотаксимом одинакова; низкие дозы (2 мг 2 раза в день) по эффективности не уступают более высоким дозам (2 мг 4 раза в день). С цефотаксимом по эффективности лечения СБП сравнимы

Продолжение на стр. 38.

Таблица 1. Критерии постановки диагноза СБП (Практическое руководство по лечению асцита, осложняющего течение цирроза печени. Всемирное общество гастроэнтерологов, 2007)	
Диагноз	Критерии постановки диагноза
СБП	В асцитической жидкости выявляются бактерии – <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> или <i>Pneumococcus</i> с повышением в ней количества лейкоцитов до 250 и выше в 1 мм ³ без наличия явных интраабдоминальных или хирургических источников инфекции
Вероятен СБП	В асцитической жидкости бактерии не выявляются, количество лейкоцитов в ней не превышает 250 клеток/мм ³ , имеется ряд характерных клинических симптомов, указывающих на наличие инфекционного процесса: лихорадка, озноб, болезненность в брюшной полости, напряжение прямых мышц живота, ослабление кишечных звуков

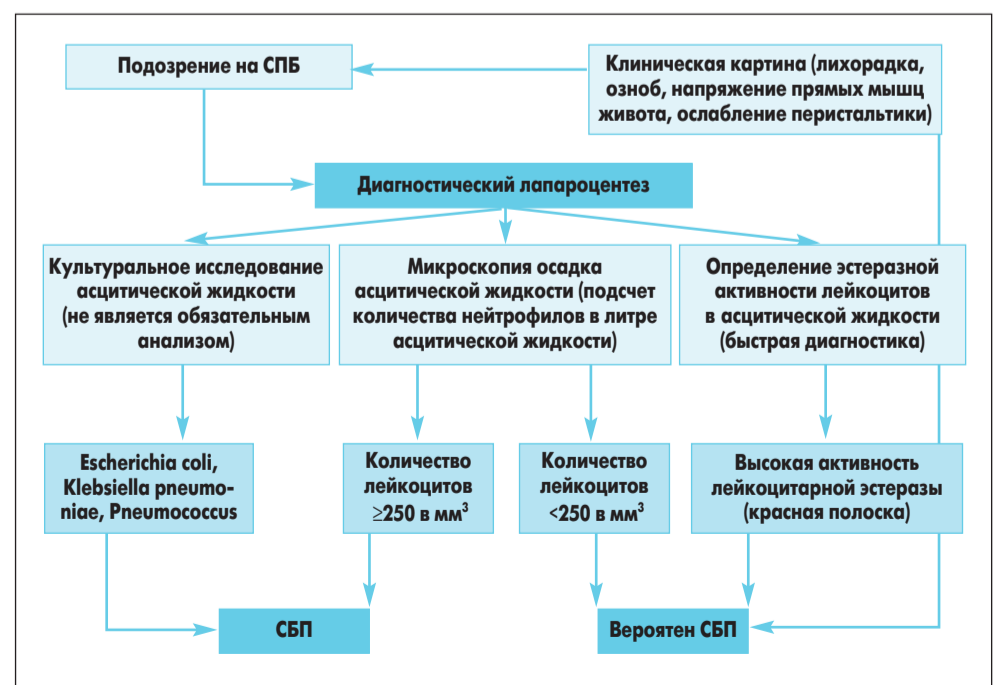


Рис. 1. Алгоритм диагностики спонтанного бактериального перитонита [4]

О.Я. Бабак, д.м.н., профессор, ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Спонтанный бактериальный перитонит — опасное осложнение цирроза печени

Продолжение. Начало на стр. 37.

другие цефалоспорины (цефтриаксон, цефтазидим) и амоксициллин/клавулат [4, 14].

Отсутствие субъективных симптомов СБП и наличие кишечных шумов является основанием для проведения пероральной антибактериальной терапии. В этом случае при нормальной почечной функции рационально применение фторхинолонов (750 мг ципрофлоксацина 2 раза в день внутрь) или защищенных аминопенициллинов (1000/200 мг амоксициллина/клавулатата 3 раза в день внутрь). В случае развития СБП на фоне профилактического приема норфлоксацина, который приводит к смене микробного пейзажа кишечника и выработке фторхинолон- и триметоприм/сульфаметоксазол-резистентных штаммов, препаратом выбора в лечении СБП является препарат второго ряда — ванкомицин (2 г внутривенно в 2 или в 4 введения). При инфицировании анаэробами показано лечение метронидазолом (рис. 2) [14, 15].

необходимо заменить антибиотик с учетом чувствительности высеваемой флоры.

Разрешение инфекции при СБП сопровождается исчезновением симптомов. В случае снижения в асцитической жидкости количества полиморфноядерных лейкоцитов и отрицательного результата на выявление бактерий лечение продолжается с использованием того же антибиотика. В случае увеличения в асцитической жидкости количества полиморфноядерных лейкоцитов и обнаружения новых микроорганизмов для продолжения лечения необходимо использовать другие антибиотики. При возрастании количества ранее выявленных бактерий и/или снижении содержания нейтрофилов в асцитической жидкости менее чем на 25% от исходного после двух дней антибиотикотерапии отмечают неэффективность медикаментозной терапии и предполагают развитие вторичного бактериального перитонита (вследствие перфорации или воспаления органов брюшной полости). В этом случае необходимо заменить антибиотик согласно результатам чувствительности микроорганизмов *in vitro* или эмпирически. Присутствие нескольких микроорганизмов в асцитической жидкости с большой вероятностью говорит в пользу перфорации кишечника и требует определения белка, глюкозы, лактатдегидрогеназы, канцероэмбрионального антигена и щелочной фосфатазы в асцитической жидкости. Наибольшую практическую ценность представляют рентгенография или компьютерная томография органов брюшной полости [11].

Введение альбумина при СБП

Развитие почечной недостаточности (гепаторенальный синдром) встречается

у 30% пациентов с СБП и является одним из наиболее мощных предикторов смертности при СБП. В случае развития почечной недостаточности применяют инфузии раствора альбумина и противошоковых жидкостей (гидроксиэтилкрахмал) в комбинации с петлевыми диуретиками (фуросемид 80-160 мг внутривенно). Назначение альбумина сопровождается значительным улучшением микроциркуляции и снижением вероятности развития эндотелиальной дисфункции по сравнению с эквивалентными дозами гидроксиэтилкрахмала.

Пациентам с повышенным или быстро повышающимся уровнем креатинина сыворотки рекомендуется введение 1,5 г альбумина/кг массы тела в первые 6 часов, после чего 1 г/кг на 3-й день (режим, разработанный барселонской группой ученых по применению альбумина при СБП). Одновременное назначение цефотаксима и альбумина обеспечивает достижение максимального бактериостатического эффекта без развития явлений почечной недостаточности, что сопровождается снижением показателей внутрибольничной смертности и повышением выживаемости больных [5, 9, 12].

Профилактика СБП

Прогноз у больных с ЦП и асцитом изменился после разработки подходов к первичной и вторичной профилактике инфицирования асцитической жидкости. Известно, что частота рецидива СБП после первого эпизода его возникновения в течение года составляет 70%. Поскольку кишечник — основной источник бактерий, вызывающих развитие СБП, а посредством бактериальной транслокации из кишечника микроорганизмы попадают в мезентериальные лимфоузлы и асцитическую жидкость, основой первичной и вторичной профилактики СБП является пероральное применение неабсорбируемых или малоабсорбируемых антибиотиков, которые подавляют или уменьшают уровень грамотрицательных бактерий кишечника без повреждения грамположительных микроорганизмов или анаэробов, что соответствует селективной деконтаминации кишечника [13].

Для предупреждения развития СБП наибольшее распространение получили препараты из группы фторхинолонов, обладающие низкой гепатотоксичностью, которые хорошо переносятся при длительном применении. Профилактика рецидива СБП показана больным, перенесшим эпизод СБП, назначается сразу после окончания его лечения и проводится до купирования асцита или пожизненно (до проведения ортотопической трансплантации печени).

К группе риска по развитию СБП относятся больные с ЦП с низким содержанием белка в асцитической жидкости (менее 10 г/л), пациенты с желудочно-кишечным кровотечением, а также больные, выздоровевшие после перенесенного СБП, которые имеют высокий риск повторного развития СБП и являются кандидатами на проведение длительного профилактического лечения пероральными антибиотиками [4].

Среди препаратов, применяющихся для вторичной профилактики СБП, наиболее часто используют норфлоксацин, ципрофлоксацин (табл. 3).

Ципрофлоксацин в дозе 750 мг внутрь 1 раз в неделю в течение 6 месяцев снижает частоту развития СБП до 3,6% по сравнению с 22% в группе больных, получавших плацебо. При использовании другого фторхинолона — норфлоксацина в дозе 400 мг 2 раза в день — риск развития повторного СБП снижается с 68% до 20% [4, 14].

У больных с ЦП и асцитом и состоявшимся желудочно-кишечным кровотечением препаратом выбора является норфлоксацин в дозе 400 мг 2 раза в сутки на протяжении 7 дней. После купирования кровотечения возможно использование ампициллина/клавулановой кислоты или ципрофлоксацина/оксофлоксацина внутрь.

Первичная профилактика СБП наименее разработана, поскольку диктует необходимость выделения групп больных, у которых польза длительного лечения норфлоксацином (400 мг/сут) превысит возможный риск формирования норфлоксацин-резистентных штаммов. Длительный прием норфлоксацина обоснован у больных циррозом печени и асцитом при низком содержании белка в асцитической жидкости (менее 10 г/л) в сочетании с явлениями декомпенсации. Первичная профилактика с использованием таких пероральных антибиотиков, как норфлоксацин, ципрофлоксацин или ко-тримоксазол, является эффективной для профилактики первичных эпизодов СБП или его рецидивов [5, 6, 15].

Ранняя диагностика и лечение СБП позволяют предотвратить декомпенсацию ЦП и исключить развитие других инфекционных осложнений как первичных, так и вторичных. Профилактический прием антибактериальных препаратов для предотвращения развития СБП улучшает прогноз у больных циррозом печени с асцитическим синдромом.

Литература

1. Angeli P, Mazza E, Fasolato S. Sequential versus ab initio combined diuretic treatment of moderate ascites in cirrhotic patients: definitive results of a controlled multicenter clinical study // *Hepatology*. — 2007. — N 42. — P. 43.
2. Angeli P. Management of ascites in patients with cirrhosis // *Complication of portal hypertension (EASL postgraduate course)*. — 2008. — P. 76-85.
3. Bureau C. Refractory ascites // *Complication of portal hypertension (EASL postgraduate course)*. — 2008. — P. 88-93.
4. Bruce A., Runyon A. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Disease (AASLD): Management of Adult Patients With Ascites Due to Cirrhosis // *Hepatology*. — 2004. — N 23. — P. 841-856.
5. Fernandez J., Navasa M., Garcia-Pagan J.C. et al. Effect of intravenous albumin on systemic and hepatic hemodynamics and vasoactive neurohormonal systems in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis // *J. Hepatology*. — 2004. — V. 41. — P. 384-390.
6. Gines A., Cardenas A., Arroyo V. et al. Management of Cirrhosis and Ascites // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — N 350. — P. 1646-54.
7. Moore K.P., Aithal G.P. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis // *Gut*. — 2006. — N 55. — P. 1-12.
8. Moreau R., Valla D.C., Durand-Zaleski I. et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomized controlled pilot trial // *Liver Int.* — 2006. — V. 26. — P. 46-54.
9. Riggio O., Masini A., Efrati C. et al. Pharmacological prophylaxis of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized controlled study // *J. Hepatol.* — 2005. — N 42. — P. 674-679.
10. Ripoll C., Groszmann R., Garcia-Tsao G. et al. Hepatic venous gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis // *Gastroenterology*. — 2007. — V. 133. — P. 481-488.
11. Salerno F., Gerbes A., Gines P. et al. Diagnosis, prevention and treatment of the hepatorenal syndrome in cirrhosis. A consensus workshop of the Internal Ascites Club // *Gut*. — 2007. — V. 45. — P. 223-229.
12. Salerno F., Camma C., Enea M. et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patients data // *Gastroenterology*. — 2007. — V. 133. — P. 825-834.
13. Tesdal I.K. The use of TIPS in chronic liver disease // *An. of Hepatology*. — 2006. — N 1. — P. 234-237.
14. WGO Practice Guideline: Condition: Management of Ascites Complicating Cirrhosis in Adults. — 2007. — [Электронный документ]. — Режим доступа: <http://www.worldgastroenterology.org/graded-evidence-access.html>.
15. World Gastroenterology Organisation practice guideline: Esophageal varices. — 2008. [Электронный документ]. — Режим доступа: <http://www.worldgastroenterology.org/graded-evidence-access.html>.

Таблица 2. Лечение пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом [15]

- Пациентам с содержанием нейтрофилов в асцитической жидкости >250 клеток/мм³ проводится эмпирическая антибиотикотерапия.
- Цефалоспорины третьего поколения (цефотаксим) являются наиболее изученной и наиболее эффективной группой препаратов при лечении СБП.
- Пациентам с СБП и признаками развития почечной недостаточности назначают альбумин 1,5 г/кг в первые шесть часов, после чего 1 г/кг на 3-й день.



Рис. 2. Алгоритм лечения спонтанного бактериального перитонита [14, 15]

Первичный эффект антибактериальной терапии считается достигнутым при исчезновении клинических признаков СБП и снижении более чем на 25% уровня нейтрофильных лейкоцитов в асцитической жидкости при проводимом через 48 ч от начала терапии повторном лапароцентезе. Длительность назначения антибиотиков при СБП составляет 8 дней (минимум 5).

Неэффективность антибиотикотерапии определяют по следующим признакам: отсутствие клинического эффекта через 3 дня от начала лечения, отсутствие уменьшения количества нейтрофилов в асцитической жидкости, наличие резистентной к данному антибиотику флоры по результатам посева асцитической жидкости. При наличии любого из этих признаков

Таблица 3. Профилактика спонтанного бактериального перитонита

Клиническая ситуация	Препарат и схема его назначения	Цель
Острое кровотечение из варикозно расширенных вен	Цефтриаксон (1 г внутривенно в течение 7 сут) или перорально норфлоксацин (400 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней)	Уменьшение риска бактериального инфицирования и развития СБП для улучшения выживаемости
У лиц с содержанием белка в асцитической жидкости менее 15 г/л и одним из следующих факторов: - тяжелая печеночная недостаточность - нарушение функции почек - гипонатриемия	Перорально норфлоксацин (400 мг в сутки длительно)	Снижение риска развития СБП и гепаторенального синдрома для повышения выживаемости
Пациентам, пережившим эпизод СБП	Перорально норфлоксацин (400 мг в сутки длительно)	Для снижения риска рецидива СБП