

в течение 3–5 лет с момента появления симптомов, однако, около 10–20 % живут 10 или более лет [10, 19, 23, 38].

Новые экспериментальные и клинические исследования в области генетики позволяют надеяться на определение причины заболевания БАС, создание новых подходов к лечению, что продлит жизнь пациентов с этой патологией.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дифференциально-диагностические критерии болезни и синдромы бокового амиотрофического склероза / Г. Н. Авакян [и др.] // Журн. невропат. и психиатр. — 2002. — № 1. — С. 22–25.
2. Андерсен, П. М. Генетика бокового амиотрофического склероза / П. М. Андерсен // Журн. невропат. и психиатр. — 2001. — № 3. — С. 54–63.
3. Моделирование бокового амиотрофического склероза: негенетический метод / С. О. Бачурин [и др.] // Журн. невролог. и психиатр. — 2013. — № 9. — С. 86–88.
4. Грибова, Н. П. Современные теории патогенеза бокового амиотрофического склероза / Н. П. Грибова, И. В. Малкова // Вест. Смолен. гос. мед. академии. — 2007. — № 3. — С. 38–41.
5. Боковой амиотрофический склероз (современные представления исходов, эволюция медицинской стратегии) / С. А. Живолупов [и др.] // Вест. Рос. воен.-мед. академии. — 2011. — № 3 (35). — С. 244–251.
6. Завалишин, И. А. Боковой амиотрофический склероз / И. А. Завалишин. — М., 2009. — 272 с.
7. Завалишин, И. А. Боковой амиотрофический склероз / И. А. Завалишин, М. Н. Захарова // Журн. невропат. и психиатр. — 1999. — № 4. — С. 60–69.
8. Завалишин, И. А. Синдром верхнего мотонейрона / И. А. Завалишин, А. И. Осадчих, Я. В. Власова. — Самара: Самарское отделение Литфонда, 2005. — 440 с.
9. Захарова, М. Н. Боковой амиотрофический склероз и окислительный стресс: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / М. Н. Захарова. — М., 2001. — 31 с.
10. Дамулин, И. В. Невропатические нарушения при боковом амиотрофическом склерозе: миф или реальность? / И. В. Дамулин, А. Б. Локшина, Е. А. Дубанова // Невролог. журн. — М.: Медицина, 2003. — Т. 8, № 4. — С. 7–14.
11. Левицкий, Г. Н. Молекулярно-генетические и биохимические маркеры антиоксидантной системы при болезни двигательного нейрона: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 29 с.
12. Боковой амиотрофический склероз — современные перспективы лечения / С. А. Лихачев [и др.] // Мед. журн. — 2009. — № 1. — С. 132–135.
13. Боковой амиотрофический склероз: современные критерии диагностики / С. А. Лихачев [и др.] // Мед. новости. — 2009. — № 5. — С. 72–75.
14. Протас, Р. Н. Клиника и дифференциальная диагностика бокового амиотрофического склероза / Р. Н. Протас // Мед. новости. — 2004. — № 1. — С. 49–51.
15. Пономарев, В. В. Нейродегенеративные заболевания: руководство для врачей. — СПб.: Фолиант, 2013. — С. 176–186.
16. Робберехт, В. Эксайтотоксичность при боковом амиотрофическом склерозе / В. Робберехт // Боковой амиотрофический склероз: сб. докладов междунар. конф., Москва, 19 апреля 2005 г. — М., 2005. — С. 21–22.
17. Рушкевич, Ю. Н. Современный взгляд на проблему бокового амиотрофического склероза / Ю. Н. Рушкевич, С. А. Лихачев // Неврол. и нейрохир. Восточная Европа. — 2011. — № 4 (12). — С. 8–21.
18. Самошквина, О. И. Клинико-эпидемиологические особенности бокового амиотрофического склероза в Санкт-Петербурге и Ленинградской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2007. — 26 с.
19. Сердюк, А. В. Изучение денервационно-реиннервационного процесса при болезни двигательного нейрона и доброкачественных заболеваниях мотонейронов / А. В. Сердюк, Г. Н. Левицкий, В. И. Скворцова // Журн. невролог. и психиатр. — 2006. — № 2. — С. 37–43.
20. Стволовые клетки и другие перспективные репаративно-регенераторные терапевтические стратегии при БАС / В. Силани [др.] // Боковой амиотрофический склероз: сб. докладов междунар. конф., Москва, 19 апреля 2005 г. — М., 2005. — С. 62–67.
21. Факторы риска бокового амиотрофического склероза: исследование «случай-контроль» / В. И. Скворцова [и др.] // Журн. неврол. и психиатр. — 2009. — № 2. — С. 69–72.
22. Новые аспекты патогенеза бокового амиотрофического склероза / В. И. Скворцова [и др.] // Журн. невролог. и психиатр. — 2011. — № 2. — С. 4–9.
23. Скворцова, В. И. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении болезни двигательного нейрона / В. И. Скворцова, С. А. Лимборская, Г. Н. Левицкий // Журн. невролог. и психиатр. — 2005. — № 1. — С. 4–12.
24. Молекулярные механизмы развития болезни двигательного нейрона / В. И. Скворцова [и др.] // Журн. невролог. и психиатр. — 2005. — № 4. — С. 68–76.
25. Скворцова, В. И. Клинико-эпидемиологическое исследование болезни двигательного нейрона в Москве / В. И. Скворцова, А. П. Смирнов // Журн. невролог. и психиатр. — 2009. — № 3. — С. 53.
26. Мусаева, Л. С. Пирамидный синдром при боковом амиотрофическом склерозе (клинико-морфол. сопоставления): автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2001. — 37 с.
27. Никитин, С. С. Боковой амиотрофический склероз / С. С. Никитин // Лечение нервных болезней. — 2006. — № 2. — С. 11–16.
28. Шоу, П. Новые данные о молекулярных механизмах повреждения двигательного нейрона / П. Шоу // Боковой амиотрофический склероз: сб. докладов междунар. конф., Москва, 19 апреля 2005 г. — М., 2005. — С. 10–15.
29. Шток, В. Н. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы / В. Н. Шток, О. С. Левин. — М.: Мед. информ. агентство. — 2006. — 520 с.
30. Синдром БАС — деменция лобного типа / Н. Н. Яхно [и др.] // Невролог. журн. — 2002. — № 4. — С. 12–18.
31. Amyotrophic lateral sclerosis / P. M. Andersen [et al]. — Eur. J. Neurol. — 2005. — Vol. 12. — P. 921–938.
32. Aggregation and motor neuron toxicity of an ALS-linked SOD1 mutant independent from wildtype SOD1 / L. I. Bruijn [et al.] // Sciens, 1998. — № 281. — P. 1851–1854.
33. Clement, A. M. Wild-type nonneuronal cells extend survival of SOD1 mutant motor neurons in ALS mice / A. M. Clement, M. D. Nguyen, E. A. Roberts. — Science, 2003. — № 302. — P. 111–117.
34. Fang, F. Maternal age, exposure to siblings, and risk of amyotrophic lateral sclerosis / F. Fang [et al.] // Am. J. epidemiol. — 2006. — № 167. — P. 1281–1286.
35. Modeling human neurodegenerative diseases in transgenic system / M. T. Gama Sosa [et al.] // Hum Genet. — 2012. — Т. 4, № 131. — P. 535–563.
36. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe / G. Logroscio [et al.] // J. neurosurg. psychiatry. — 2009. — № 81. — P. 385–390.
37. A missens mutation in Tbc causes progressive motor neuropathy in mice / N. Martin [et al.] // Nat Genet. — 2002. — № 32. — P. 443–447.
38. Mitchell, J. D. Amyotrophic lateral sclerosis / J. D. Mitchell, G. D. Borasio. — Lancet, 2007. — № 369. — P. 2031–2041.
39. Neuromuscular Disorders / Ed. by R. Tawil, S. Venance. — Willi-Blackwell, 2011. — P. 261–243.
40. Transgenic mice carrying a human mutant superoxide dismutase transgene develop neuronal cytoskeletal pathology resembling human amyotrophic lateral sclerosis lesions / P. H. Tu [et al.] // Proc. Natl. Acad Sci USA. — 1996. — № 93. — P. 3155–3160.

Поступила 24.01.2014

УДК 616.381-002-02-07-092:579

## СПОНТАННЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПЕРИТОНИТ: ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

Д. И. Гавриленко

Гомельский государственный медицинский университет

Лекция содержит исторические сведения о развитии проблемы спонтанного бактериального перитонита у пациентов с циррозом печени с асцитом. Представлены механизмы, варианты инфицирования и измененный лабораторных показателей асцитической жидкости. Приводятся диагностические критерии видов спон-

танного бактериального перитонита, рекомендации по исследованию асцитической жидкости, основанные на результатах обзора и анализа недавно изданной мировой литературы.

Ключевые слова: цирроз печени, спонтанный бактериальный перитонит, подсчет нейтрофилов, автоматический гематологический анализатор, *POCT*-анализы.

## SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS: ETIOLOGIC, PATHOGENETIC AND DIAGNOSTIC PARARRELS

D. I. Gavrilenko

Gomel State Medical University

The lecture contains historical data on the problem of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. It presents mechanisms, ways of infection and changes of the laboratory data of ascitic fluid. The diagnostic criteria of kinds of spontaneous bacterial peritonitis and recommendations for the study of ascitic fluid, based on the results of the review, and analysis of up-to-date publications, were given.

**Key words:** cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis, counting of neutrophils, hematologic autoanalyzer, *POCT*-tests.

### Введение

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) — инфицирование асцитической жидкости (АЖ), в отсутствие очевидного интраабдоминального, требующего хирургического лечения источника инфекции [1].

Термин «спонтанный» впервые использовал Н. Сопп в 1964 г., вследствие отсутствия очевидного механизма и источника инфицирования асцита. О клинических состояниях, связанных с инфицированием АЖ сообщалось уже в 1956 г., а затем — в 1963 г. [2, 3].

В 1964 г., когда спонтанный бактериальный перитонит был впервые подробно описан, смертность среди пациентов с этим инфекционным осложнением цирроза печени (ЦП) составляла 100 % [4]. Спустя 35 лет, благодаря результатам исследований относительно патогенеза, диагностики и лечения СБП, стали приводиться данные о том, что смертность при госпитализации была уменьшена до 10 % [5]. Такое колоссальное сокращение смертности — достижение зарубежной медицины и результат внимания к проблеме тяжелых бактериальных осложнений при ЦП. Фактически на современном этапе западные исследователи выделяют новую, ранее не описанную стадию бактериальных осложнений ЦП.

### Патогенез

Основным механизмом в развитии спонтанного бактериального перитонита при ЦП признана бактериальная транслокация. Бактериальная транслокация (БТ) — миграция жизнеспособных микроорганизмов и (или) их продуктов из просвета кишечника в мезентериальные лимфатические узлы и другие внекишечные участки [6]. Доказательством данного механизма является то, что большинство микроорганизмов, которые вызывают СБП — представители кишечной флоры. В случае прогрессирующего ЦП два основных фактора спо-

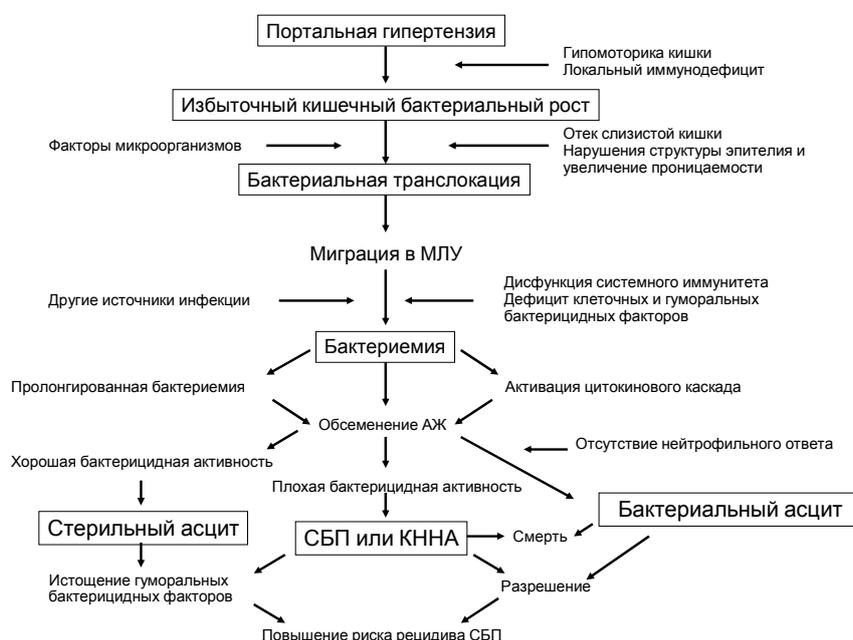
собствуют транслокации бактерий и (или) их продуктов — избыточный кишечный бактериальный рост и повышение проницаемости стенки тонкой кишки. Избыточному кишечному бактериальному росту способствует уменьшение кишечной моторики при ЦП, гипохлоргидрия при использовании ингибиторов протонной помпы (ИПП), нарушение секреции желчных кислот [7, 8]. Миграция бактерий через кишечный барьер не является гарантией инфекционного процесса. Об этом свидетельствует обнаружение суррогатных маркеров транслокации (бактериальная ДНК, липополисахаридсвязывающий белок) в крови и АЖ пациентов с ЦП без признаков воспалительного ответа [9, 10]. В то же время указывается, что наличие бактериальной ДНК в сыворотке крови и в АЖ является фактором риска смерти пациентов с ЦП без инфекций [11]. Механизмом в данном случае является формирование провоспалительного статуса вследствие выброса TNF- $\alpha$ , NO, синтез которых индуцируется связыванием транслоцированных микробных компонентов с toll-подобными рецепторами (TLR) [12-14].

Преодолев барьер кишечной стенки, бактерии контактируют с резидентными макрофагами, которые представляют первую линию защиты брюшной полости. Если фагоциты не в состоянии уничтожить колонизирующие бактерии, активируется система комплемента, высвобождаются цитокины. Привлеченные нейтрофилы распознают и уничтожают внедрившиеся микроорганизмы. Однако в условиях дисфункции печени, как органа ретикулоэндотелиальной системы, уровни комплемента недостаточны, наблюдается дисфункция нейтрофилов, что не сдерживает колонизацию АЖ и приводит к развитию инфекции [15].

Основными микроорганизмами, вызывающими СБП, являются *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.* (80 %), однако в последнее время все чаще со-

общается о возрастании роли полирезистентных бактерий с продукцией расширенного спектра β-лактамаз (ESBL), грамположительных микроорганизмов, таких как *Enterococcus faecium* и метицил-

лин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA). В сокращенном виде патогенез развития вариантов СБП представлен на рисунке 1 (адаптировано из J. G. McHutchison, B. A. Runyon).



**Рисунок 1 — Механизмы, задействованные в патогенезе спонтанного бактериального перитонита и его вариантов**

*Примечание.* МЛУ — мезентериальные лимфатические узлы; АЖ — асцитическая жидкость; СБП — спонтанный бактериальный перитонит; КННА — культуронегативный нейтрофильный асцит.

Источниками инфицирования АЖ могут быть другие, кроме кишки, участки, например мочевиная инфекция, инфекция дыхательных путей, инфекции кожи и мягких тканей и другие. При этом и СБП, и другие инфекции при ЦП встречаются гораздо чаще у госпитализированных пациентов в сравнении с амбулаторными. Такая особенность связано с тем, что причиной госпитализации является декомпенсация ЦП, а с другой стороны, в стационаре, прежде всего в отделении интенсивной терапии, пациенты чаще подвергаются инвазивным манипуляциям — катетеризации, эндоскопическому исследованию, интубации [15, 16].

Основным фактором риска развития СБП является прогрессирующий ЦП ( $\geq 9$  пунктов по шкале Child-Pugh). Существуют исследования, демонстрирующие прогностическую ценность шкалы MELD (*model of end-stage liver disease*) в отношении риска развития СБП и летального исхода у пациентов с ЦП [17, 18]. Шкала MELD включает оценку степени почечной дисфункции (уровень мочевины), чего лишена шкала Child-Pugh. Среди других факторов указываются: низкий уровень белка АЖ ( $< 10$  г/л), уровень общего билирубина крови ( $\geq 42,7$  ммоль/л), наличие эпизода СБП в анам-

незе, варикозное кровотечение, мальнутриция и, как указывалось выше, использование ИПП. При комбинации нескольких факторов у одного пациента необходимо рассмотреть вопрос о профилактическом назначении антибиотиков [15].

Асцит у пациентов с неоплазией инфицируется крайне редко. Микроорганизмы, вызывающие СБП в таких случаях, вирулентные и экстраординарные (например, *Salmonella spp*) [15].

**Диагностика**

Отсутствие клинических признаков воспаления не исключает инфекцию АЖ. Диагноз СБП основывается на подсчете нейтрофилов в АЖ. «Золотым стандартом» является подсчет нейтрофилов АЖ при микроскопии в сетке Горяева. Культуральное исследование не является необходимым для подтверждения диагноза, но выполняется всем пациентам для рационального назначения антибиотиков [15, 19]. Эмпирическое назначение антибактериального препарата менее выгодно в сравнении с ситуацией, когда используется антибиотик узкого спектра после получения положительной культуры микроорганизма. Даже единственная доза эффективного препарата широкого спектра «стерилизует» культуры АЖ в 86 % случаев спустя 6 часов после использования первой до-

зы. В таких случаях возможно лишь обнаружение резистентной микрофлоры.

Диагноз СБП без исследования АЖ, установленный только на основании клинических данных, является неприемлемым у пациентов с ЦП и асцитом. Длительное время парацентез не имел должного распространения из-за необоснованных опасений в отношении этой простой манипуляции. Так, ряд клиницистов не выполняют парацентез из-за риска развития кровотечения у пациентов с коагулопатией. Кровотечение после парацентеза действительно возможно, например, в случае, когда установлен синдром ДВС. Риск кровотечения при выполнении парацентеза у пациентов с ЦП составляет 1 на каждую тысячу процедур [15]. Парацентез должен быть выполнен всем пациентам с впервые возникшим асцитом, а также всем госпитализируемым пациентам с прогрессированием асцита или любыми осложнениями ЦП (уровень доказательности и рекомендаций **A1** — состояния, для которых существуют фактические данные и (или) общее соглашение, что диагностическая оценка, проце-

дура или лечение выгодны, полезны и эффективны) [19]. В настоящее время лечебный парацентез, по образному выражению Ю. Х. Маратовского, переживает эпоху ренессанса. В этой связи есть надежда, что рекомендации по исследованию АЖ будут реализовываться.

Прокол брюшной стенки осуществляется на 2 см ниже пупка по срединной линии или в правой или левой подвздошной области, на 2–4 см выше и медиальнее от передней верхней подвздошной ости. При наличии возможности парацентез необходимо выполнять под ультразвукографическим контролем, чтобы найти оптимальное место для прокола, которое содержит достаточно асцитической жидкости, лишено кишечных петель или паренхиматозных органов. Это особенно актуально для пациентов с избытком массы тела или имеющих рубцы передней брюшной стенки после многократных хирургических вмешательств [20].

Все исследования АЖ условно можно разделить на основные (рутинные) и опционные тесты (таблица 1, адаптировано из B.Runyon [15]).

Таблица 1 — Лабораторные исследования асцитической жидкости

Основные	Опционные	
	при изменении рутинных тестов	необычные тесты
— Подсчет числа клеток с их дифференциацией — Альбумин — Общий белок	— Культуры во флаконы с кровяной средой — Глюкоза — Лактатдегидрогеназа — Амилаза — Мазок по Граму	— Мазок и культура на КУБ — Цитология — Триглицериды — Билирубин

При выполнении небольшого объема основных исследований АЖ крайне полезным является расчет сывороточно-асцитического градиента альбумина (САГА), который вычисляется по формуле: САГА = альбумин сыворотки — альбумин АЖ. Показатели, необходимые для расчета, определяются в один день. Если САГА более или равен 1,1 г/дл (11 г/л), подтверждается наличие портальной гипертензии (ЦП, алкогольный гепатит, застойная сердечная недостаточность, массивные метастазы в печени). Причиной САГА менее 1,1 г/дл чаще всего является опухолевый или туберкулезный асцит, реже панкреатит, серозит, нефротический синдром (диагностическая точность 97 %) [15]. При выявлении САГА менее 1,1 г/дл должны быть выполнены опционные исследования: цитологическое (мазок-отпечаток) и микробиологическое исследование АЖ (КУБ).

Точность подсчета общего числа лейкоцитов и количества нейтрофилов в АЖ полностью зависит от квалификации и заинтересованности специалиста, выполняющего исследование. Кроме того, для выполнения подсчета и дифференцировки клеток в АЖ лаборант должен быть сво-

боден от других обязанностей. Не допускается формальный контроль качества подсчета [15].

Одним из методов, позже предложенным как альтернатива подсчету нейтрофилов при микроскопии, является измерение лактоферрина в АЖ. Лактоферрин выделяется активированными нейтрофильными лейкоцитами, и его содержание в биологических жидкостях пропорционально уровню нейтрофилов. Следовательно, определение уровня лактоферрина также может быть полезным для диагностики СБП. Однако данные о диагностической ценности этого метода ограничены единственным исследованием [21]. Кроме того, количественное определение лактоферрина, использованное в этом исследовании, коммерчески недоступно.

Следует отметить, что метод «золотого стандарта» для диагностики СБП является трудоемким и отнимающим много времени, вследствие чего лаборатории часто предоставляют результаты слишком поздно в день исследования, а иногда и на следующий день. В это время возможно прогрессирование инфекции от ранней стадии до фатального исхода [16, 22, 23]. Кроме того, метод подсчета ней-

трофилов при микроскопии не всегда своевременно доступен во всех стационарах, принимающих пациентов с асцитом, особенно на региональном уровне, ночью или по выходным. Такие причины задерживают инициирование антибиотикотерапии и подвергают пациентов более высокому риску развития осложнений, вплоть до летального исхода. Так, в одном из ретроспективных исследований указывается, что каждый 1 час промедления в назначении антибактериального лечения пациентам с септическим состоянием снижает выживаемость на 7,6 % [22]. Поэтому не удивительно, что, несмотря на существование надежного, относительно дешевого метода подсчета нейтрофилов при микроскопии,

ввиду наличия у него указанных выше недостатков, продолжается поиск и стандартизация более простых и быстрых методов определения нейтрофильных лейкоцитов для диагностики СБП, о которых будет сказано ниже.

#### Варианты

Выделение вариантов СБП основано исключительно на исследовании АЖ (таблица 2). Исследования по объяснению различий между вариантами СБП способствуют пониманию последовательности событий при инфицировании АЖ (рисунок 1). Кроме того, формы СБП определяют тактику ведения пациентов с таким бактериальными осложнениями, а также прогноз для пациентов.

Таблица 2 — Клинические варианты спонтанного бактериального перитонита

Варианты	Число нейтрофилов в 1 мкл асцитической жидкости	Культуры асцитической жидкости
Классический спонтанный бактериальный перитонит	$\geq 250$	+
Культуронегативный нейтрофильный асцит	$\geq 250$	-
Мономикробный бактериальный асцит	$\geq 250$	+
Полимикробный бактериальный асцит	$\geq 250$	+

Увеличение числа нейтрофилов АЖ  $\geq 250$  в 1 мкл с одновременным положительным результатом культурального исследования рассматривается как классический вариант СБП.

Термин «**культуронегативный нейтрофильный асцит**» (КННА) был предложен в 1984 г [24]. Диагноз устанавливается при увеличении числа нейтрофилов в АЖ  $\geq 250$ /мкл и при отрицательных культурах АЖ, в отсутствие очевидного, требующего хирургического лечения источника инфекции в брюшной полости. Некоторое время диагноз КННА устанавливался при значении  $\geq 500$  нейтрофилов/мкл, однако впоследствии этот критерий был пересмотрен. Очевидно, что увеличение числа нейтрофилов в АЖ более 100/мкл также является патологическим, но учитывая возможные ошибки при подсчете и дифференцировке лейкоцитов во время микроскопии, более высокий диагностический порог является вполне оправданным.

Необходимо отметить, что кроме СБП существует ряд состояний, при которых в АЖ наблюдается нейтрофилез (карциноматоз брюшины, туберкулезный перитонит). Нейтрофильная реакция объясняется гибелью клеток с последующей активацией системы комплемента, выработкой цитокинов, что привлекает в брюшную полость нейтрофилы [15].

Одной из причин ошибочного диагностирования КННА является геморрагический характер АЖ (травматичный парацентез). При числе эритроцитов  $\geq 10000$ /мкл необходим перерасчет числа нейтрофильных лейкоцитов — минус 1 нейтрофил на каждый 250 эритроци-

тов. Например, абсолютное число нейтрофилов АЖ — 270/мкл, число эритроцитов —  $30 \times 10^3$ /мкл (30000/мкл), в результате перерасчета абсолютное число нейтрофилов составило 150/мкл.

В одном из проспективных исследований оценивалось естественное течение КННА. Через 8 часов после первого парацентеза всем пациентам до начала антибиотикотерапии выполнялся повторный прокол. В 20 (66 %) случаях повторные культуры АЖ снова были отрицательными, при этом в 18 из них наблюдалось снижение числа нейтрофилов. В остальных 10 случаях при повторном культуральном исследовании АЖ были получены положительные результаты, то есть наблюдался исход в СБП [25]. Возможность спонтанного (без антибиотиков) разрешения КННА может объяснять низкую смертность у данной категории пациентов с ЦП. Однако это явление не должно снижать осторожности клиницистов в отношении эмпирического назначения антибиотиков в таких случаях.

После многочисленных оригинальных публикаций по проблеме КННА стало ясно, что часть отрицательных бактериальных культур была результатом использования нечувствительной методики. Старые подходы к бактериологическому исследованию АЖ были основаны на предположении, что в инфицированной АЖ, как и при хирургическом перитоните, должен быть высокий уровень микробных колоний. Однако в большинстве случаев в инфицированной АЖ обнаруживаются мономикробные колонии в низком титре. Исследование с посевом АЖ «у кровати» пациента во

флаконы со средой для гемокультуры продемонстрировало увеличение числа положительных результатов с 50 до 80 % у пациентов с числом нейтрофилов  $\geq 250$  клеток/мкл (в отсутствие антибиотикотерапии, без панкреатита, туберкулезного перитонита, опухоли) [26].

Собственно, ожидание результатов культурального исследования АЖ ни в коей мере не должно задерживать эмпирического назначения антибиотиков первой линии при обнаружении числа нейтрофилов  $\geq 250$  клеток/мкл [15, 19, 27, 28]. Получение положительных культур АЖ больше необходимо для возможной последующей коррекции антибиотикотерапии.

**Мономикробный (анейтрофильный) бактериальный асцит (МБА)** представляет собой фазу колонизации в инфицировании АЖ. Микроорганизмы, обнаруживаемые при этом, аналогичны таковым при классическом СБП. В большинстве случаев МБА спонтанно разрешается (62–86 %), но может и прогрессировать в СБП [29].

Увеличения числа выполняемых парацентезов стало причиной роста случаев диагностирования МБА. В то же время клиницист может и не знать обо всех эпизодах колонизации АЖ из-за высокого уровня спонтанного разрешения данного варианта. В одном из исследований всем амбулаторным пациентам ( $n = 427$ ) без признаков инфекции после терапевтического парацентеза, выполнялось культуральное исследование АЖ. Сообщается, что только в 2 % случаев была обнаружена микробная флора, включающая представителей микробиоценоза кожи [30]. В другом исследовании из 278 парацентезов положительные культуры были получены в 3 (1,1 %) случаях [31]. Следовательно, при отсутствии локальных и системных признаков инфекционного процесса культуральное исследование АЖ может лишь увеличить стоимость исследования.

В прогностическом смысле при МБА важно оценить наличие признаков инфекционного процесса. Прогрессирование в СБП наблюдается у пациентов с лихорадкой, периферическим лейкоцитозом, абдоминальной болью и другими признаками. Причем происходить это может крайне быстро, в течение 1 часа [15]. Естественно, что спонтанное разрешение обычно наступает у пациентов с бессимптомным МБА [29].

**Полимикробный бактериальный асцит** чаще всего является следствием травматичного парацентеза, когда игла повреждает стенку кишки, при этом содержимое просвета попадает в АЖ. Распознать такое осложнение можно уже во время парацентеза, если аспирируется воздух или каловые массы. Также подозрение должно вызывать обнаружение в мазке по Граму множества разнообразных бактерий или полимикробная культура при числе нейтрофилов в АЖ  $\leq 250$ /мкл [15].

Особое значение имеет дифференциальный диагноз между СБП и **вторичным бактериальным перитонитом**. Смертность при вторичном бактериальном перитоните при лечении антибиотиками и в отсутствие хирургического вмешательства составляет 100 % [15]. Смертность при выполнении пациентам со СБП ненужной лапаротомии приближается к 80 % [15]. Вторичный бактериальный перитонит имеет те же диагностические критерии, что и СБП, а кроме того, еще один — наличие абдоминального источника инфекции, требующего хирургического лечения. Клиническая картина СБП и хирургического перитонита может быть очень схожей. Мало того, даже при перфорации толстой кишки и попадании каловых масс в брюшинную полость классическая ригидность передней брюшной стенки не развивается вследствие разделения висцерального и париетального листков брюшины АЖ [15]. Поэтому диагноз вторичного бактериального перитонита устанавливается на основании анализа АЖ. Существуют критерии, предложенные В. Runyon (1990) для диагностики вторичного бактериального перитонита: белок АЖ  $> 10$  г/л, глюкоза  $< 2,8$  ммоль/л, ЛДГ  $>$  верхней границы нормы для сыворотки крови.

**Point-of-care testing для диагностики спонтанного бактериального перитонита**

Основная задача лабораторных методов исследования — выявление заболеваний. Зачастую физико-химическое исследование состава биологических жидкостей представляет собой достаточно длительный и, в целом, сложный процесс, требующий множества реактивов, лабораторной посуды и другого оборудования. В последнее время стратегия получения информации при лабораторных исследованиях стала меняться. Так, для оценки ряда клинических параметров (уровень глюкозы крови, электролиты, гемоглобин, МНО, холестерин, скрытая кровь в кале, показатели мочи и др.) используется все больше технологических приемов, основанных на «сухой химии». При этом биологический материал не требует транспортировки в лаборатории, а исследуется рядом с пациентом — «прикроватная диагностика». Комплекс мероприятий по тестированию биологического материала рядом с местом оказания пациенту медицинской помощи носит название в англоязычной литературе **point-of-care testing** (POCT-анализ, анализ по месту лечения). Такие экспресс-исследования удобны для пациента и для персонала, осуществляющего лечение и уход. Кроме того, медицинский персонал достаточно быстро получает результаты, необходимые для немедленного клинического управления заболеванием, не покидая пациента, и это при более выгодном соотношении стоимость/эффективность.

Для «прикроватной диагностики» используются обычно переносные, портативные приборы (например, глюкометр) и тест-наборы (например, тест-полоски для исследования мочи).

Тест-полоски для определения нейтрофильных лейкоцитов в моче достаточно давно используются для быстрой диагностики инфицированности других, кроме мочи, биологических жидкостей — плевральная, цереброспинальная [32, 33]. Реакция основана на определении активности эстеразы нейтрофильных лейкоцитов. Эстераза расщепляет субстрат с высвобождением свободного пиррола, который вступает в реакцию диазотирования с образованием окрашенного соединения. Интенсивность окраски определяется числом лейкоцитов в моче. Время до получения результата — 2 минуты. Чувствительность метода подобрана таким образом, чтобы обеспечить отрицательную реакцию при нормальном числе лейкоцитов и положительную — при их увеличении. Конечно же, метод валидирован изготовителем для определения числа нейтрофильных лейкоцитов в моче, кроме того, реакгентная зона тест-полоски не имеет шкалу в 250 кл/мкл, как того требует диагностический критерий СБП. Но для отбора образцов АЖ, требующих последующего микроскопического исследования использовать тест-полоски вполне возможно. Мало того, эстераза нейтрофильных лейкоцитов определяется даже после разрушения лейкоцитов. Такое свойство делает применение тест-полосок более выгодным в сравнении с традиционным подсчетом при микроскопии, так как часть клеток неизбежно подвергается лизису на этапах транспортировки, подготовки к исследованию. Перечисленные преимущества, а также низкая стоимость одного исследования (0,16–0,52 \$ в зависимости от производителя) делает альтернативный метод перспективным, что подтверждается непрерывающимися попытками стандартизировать использование тест-полосок для диагностики СБП [34, 35].

Следует отметить, что и тест-полоски и определение лактоферрина — качественные методы и они могут использоваться для скрининга, помогая предположить СБП. К сожалению, у них нет потенциала, чтобы заменить метод подсчета при микроскопии для управления СБП. Согласно Руководству по менеджменту СБП, критерием эффективности назначенной антибиотикотерапии является уменьшение нейтрофилов более чем на 25 % от первоначального количества [19]. Естественно, что качественный метод не может быть использован в таких случаях. Единственным альтернативным количественным методом является подсчет нейтрофилов в автоматическом гематологическом анализаторе. Данный метод может использоваться не только для диагно-

стики СБП, но и для контроля над эффективностью антимикробного лечения. Подсчет нейтрофилов в аппарате доступен во всех стационарах в ночное время, в выходные дни и обеспечивается результатами через 2 минуты [36]. Необходимо отметить, что стоимость общего клинического анализа крови (по которой рассчитывается анализ АЖ) при использовании автоматического гематологического анализатора в два раза превышает таковую стоимость при использовании ручного подсчета при микроскопии.

#### Заключение

В случае выявления у пациента асцита, госпитализации с прогрессированием асцита и (или) осложнениями ЦП необходимо руководствоваться Международными согласительными документами и Национальными рекомендациями в отношении процедуры парацентеза. Такой подход оправдан с позиции доказательной медицины.

Диагностика СБП основывается на подсчете числа нейтрофилов АЖ. При культивировании АЖ возможно выявление вариантов СБП, прогноз и тактика лечения при которых имеют различия.

Экспресс-методы диагностики СБП могут быть полезны в ситуации, когда парацентез не выполняется только лишь из-за невозможности подсчитать нейтрофилы АЖ в сетке Горяева. Данный подход может приблизить время до назначения антибактериального препарата широкого спектра действия и предотвратить прогрессирование латентной инфекции от ранней стадии до фатального исхода.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Spontaneous bacterial peritonitis / J. C. Hoefs [et al.] // *Hepatology*. — 1982. — Vol. 2. — P. 399–407.
2. *Caroli, J.* Septicemie porto-cave. Cirrhoses du foie et septicemie a colibacille / J. J. Caroli, R. Platteborse / *Sem Hop Paris*. — 1956. — Vol. 34. — P. 112–127.
3. *Kerr, D. N. S.* Infection of ascitic fluid in patients with hepatic cirrhosis / D. N. S. Kerr, D. T. Pearson, A. E. Read / *Gut*. — 1963. — Vol. 4. — P. 394–398.
4. *Conn, H. O.* Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec's cirrhosis caused by enteric organisms / H. O. Conn / *Ann Intern Med*. — 1964. — Vol. 60. — P. 568–580.
5. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis / P. Sort [et al.] // *N Engl J Med*. — 1999. — Vol. 341. — P. 403–409.
6. *Berg, R. D.* Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model / R. D. Berg, A. W. Garlington / *Infect Immun*. — 1979. — Vol. 23. — P. 403–411.
7. Association of proton pump inhibitor therapy with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites / J. S. Bajaj [et al.] // *Am J Gastroenterol*. — 2009. — Vol. 104. — P. 1130–1134.
8. *Aditi, A.* Role of proton pump inhibitors in the development of spontaneous bacterial peritonitis amongst cirrhotics: a retrospective cohort study / A. Aditi, J. S. Crippin, A. Abhishek // *Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 142. — P. 946.
9. Markers of bacterial translocation in patients with chronic liver disease / G. Kaltsa [et al.] // *Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 142 — P. 42.
10. Identification of bacterial DNA in neutrocytic and non-neutrocytic cirrhotic ascites by means of a multiplex polymerase chain reaction / T. Bruns [et al.] // *Liver Int*. — 2009. — Vol. 29. — P. 1206–1214.
11. Serum and ascitic fluid bacterial DNA: a new independent prognostic factor in noninfected patients with cirrhosis / P. Zapater [et al.] // *Hepatology*. — 2008. — Vol. 48. — P. 1924–1931.

12. *Aoyama, T.* Toll-like receptor signaling and liver fibrosis [Электронный документ] / Т. Aoyama, Y.-H. Paik, E. Sek // *Gastroenterol Res Pract.* — 2010. doi: 10.1155/2010/192543.
13. *Mencin, A.* Toll-like receptors as targets in chronic liver diseases / A. Mencin, J. Kluwe, R. F. Schwabe // *Gut.* — 2009. — Vol. 58. — P. 704–720.
14. The role of lipopolysaccharide/toll-like receptor 4 signaling in chronic liver diseases / J.-B. Soares [et al.] // *Hepato Int.* — 2010. — Vol. 4. — P. 659–672.
15. *Runyon, B. A.* Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update / B.A. Runyon // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 49. — P. 2087–2107.
16. Sepsis in cirrhosis: Report on the 7th meeting of the international ascites club / F. Wong [et al.] // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 718–725.
17. *Nobre, S. R. Gomes,* In-hospital mortality in spontaneous bacterial peritonitis: a new predictive model / S. R. Nobre, J. E. P. Cabral // *European Journal of Gastroenterology and Hepatology.* — 2008. — Vol. 20(12). — P. 1176–1181.
18. *Kraja, B.* Predictive value of the model of end-Stage liver disease in cirrhotic patients with and without spontaneous bacterial peritonitis / B. Kraja, M. Sina, Ir. Mone // *Gastroenterology Research and Practice.* — 2012. doi:10.1155/2012/539059.
19. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis // *Journal of Hepatology.* — 2010. — Vol. 53. — P. 397–417.
20. Paracentesis / T. W. Thomsen [et al.] // *N Engl J. Med.* — 2009. — Vol. 355(19). — P. 21.
21. Ascitic fluid lactoferrin for diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis / M. A. Parsi [et al.] // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 135. — P. 803–807.
22. Severe sepsis in cirrhosis / T. Gustot [et al.] // *Hepatology.* — 2009. — Vol. 50. — P. 2022–2033.
23. *Koulaouzidis, A.* Spontaneous bacterial peritonitis / A. Koulaouzidis, S. Bhat, A. A. Saeed // *World J Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1042–1049.
24. *Runyon, B. A.* Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis / B. A. Runyon, J. C. Hoefs // *Hepatology.* — 1984. — Vol. 4. — P. 1209–1211.
25. Spontaneous bacterial peritonitis / J. G. McHutchison [et al.] // *Gastrointestinal and hepatic infections.* — Philadelphia, 1994. — P. 455.
26. *Sheer, T. A.* Spontaneous bacterial peritonitis / T. A. Sheer, B. A. Runyon // *Dig. Dis.* — 2005. — Vol. 23. — P. 39–46.
27. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. / A. Rimola [et al.] // *J Hepatol.* — 2000. — Vol. 32. — P. 142–153.
28. Bacterial infections in decompensated cirrhosis / M. Pleguezuelo [et al.] // *World J Hepatol.* — 2013. — Vol. 5. — P. 16–25.
29. Asymptomatic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis? / G. Pelletier [et al.] // *Hepatology.* — 1991. — Vol. 14. — P. 112–115.
30. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites / L. T. Evans [et al.] // *Hepatology.* — 2003. — Vol. 37. — P. 897–901.
31. *Mohan, P.* Prevalence and risk factors for unsuspected spontaneous ascitic fluid infection in cirrhotics undergoing therapeutic paracentesis in an outpatient clinic / P. Mohan, J. Venkataraman // *Indian J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 30. — P. 221–224.
32. *Moosa, A. A.* Rapid diagnosis of bacterial meningitis with reagent strips / A. A. Moosa, H. A. Quortum, M. D. Ibrahim // *Lancet.* — 1995. — Vol. 345. — P. 1290–1291.
33. Rapid diagnosis of infectious pleural effusions by use of reagent strips / E. Azoulay [et al.] // *Clin Infect Dis.* — 2000. — Vol. 31. — P. 914–919.
34. *Koulaouzidis, A.* Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis: An update on leucocyte esterase reagent strips / A. Koulaouzidis // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17. — P. 1091–1094.
35. Diagnostic validity of leukocyte esterase dipstick test for diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients / N. R. Khatwani [et al.] // *J. Ayub Med Coll Abbottabad.* — 2011. — Vol. 23. — P. 51–54.
36. Accuracy of the automated cell counters for management of spontaneous bacterial peritonitis / O. Riggio [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — P. 5689–5694.

Поступила 20.02.2014

УДК 611.4:611.018:614.876

## ТКАНЕВЫЕ РЕАКЦИИ ОРГАНОВ КРОВЕТВОРЕНИЯ НА ВОЗДЕЙСТВИЕ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ (обзор литературы)

А. А. Чешик

Республиканский научно-практический центр  
радиационной медицины и экологии человека, г. Гомель

Проведен детальный анализ отечественных и зарубежных публикаций по вопросам, касающимся тканевых реакций органов кроветворения на воздействие ионизирующей радиации. Проанализированы связь катастрофы на ЧАЭС и радиационного канцерогенеза, роль государственной системы регистрации заболеваемости и смертности населения, пострадавшего в результате воздействия ионизирующей радиации.

Ключевые слова: эффективная доза, гемопоэз, Государственный регистр.

## TISSUE REACTIONS OF BLOOD FORMATION ORGANS TO IONIZING RADIATION EFFECT (literature review)

A. A. Cheshyk

Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The review gives a detailed analysis of the national and foreign publications on the questions concerning tissue reactions of blood formation organs to ionizing radiation effect, such as the relation of the Chernobyl Accident to radiation carcinogenesis, a role of the national system of incidence registration and mortality of the population affected by ionizing radiation.

Key words: efficient dose, hemogenesis, National register.