

# Спонтанный бактериальный перитонит

 Е.А. Федосына, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов,  
А.А. Шептулин, В.Т. Ивашкин

*Кафедра преподавания внутренних болезней  
ММА им. И.М. Сеченова*

**Цирроз печени (ЦП)** относительно часто служит причиной вторичного иммунодефицита. **Спонтанный бактериальный перитонит (СБП)** – возможно, самое характерное инфекционное осложнение ЦП: его выявляют у 7–31% госпитализированных больных с ЦП и асцитом. Со времени первого описания СБП (Conn Н.О., Fessel J.M., 1964) было изучено множество аспектов этого заболевания.

## Клиническая картина и диагностика

Клиническая симптоматика СБП включает разлитую, без четкой локализации, боль в животе различной интенсивности, лихорадку и нарастание печеночной энцефалопатии без видимых провоцирующих факторов. У 8–10% пациентов определяется положительный симптом раздражения брюшины, а ригидность брюшных мышц редко встречается при напряженном асците. Возможны рвота, диарея, парез кишечника, у ряда больных СБП манифестирует признаками септического шока: выраженной гипотензией, тахикардией, олигурией.

**Частота клинических признаков СБП, %**  
(по Arroyo V. et al.):

боль в животе	7–82
лихорадка	69–82
нарушение сознания	15–20
летаргия	10–15
рвота	10–14
диарея	10–11
парез кишечника	6–8
шок	3–10

Вместе с тем у 10–33% больных начальная симптоматика отсутствует, и СБП вы-

являют случайно при исследовании **асцитической жидкости (АЖ)**. Это может быть связано с тем, что обычно у таких больных преобладает клиника печеночной энцефалопатии, затушевывающая другую симптоматику.

Ввиду того, что клинические проявления СБП неспецифичны, диагноз этого осложнения основывается на **исследовании АЖ** (таблица). Показаниями к выполнению диагностического парацентеза служат симптомы возможного инфицирования АЖ (боль в животе, лихорадка, лейкоцитоз, появление/нарастание энцефалопатии или

Классификация инфицированных асцитов (по Arroyo V. et al.)

Состояние	Количество нейтрофилов в 1 мкл АЖ	Результат посева АЖ
Спонтанный бактериальный перитонит	≥250	Положительный (обычно мономикробный)
Мономикробный ненейтрофильный бактериальный асцит	<250	Положительный
Культуронегативный нейтрофильный асцит	≥250	Отрицательный
Вторичный бактериальный перитонит	≥250	Положительный (полимикробный)
Полимикробный бактериальный асцит	<250	Положительный
Спонтанная эмпиема плевры	≥250	Положительный (мономикробный)

почечной недостаточности); желудочно-кишечное кровотечение или гипотензия. В АЖ подсчитывают количество лейкоцитов и эритроцитов, осуществляют поиск атипичных клеток, проводят окраску бактерий по Граму и посев на микрофлору (в том числе анаэробную), определяют уровень общего белка, альбумина, глюкозы, активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ). Разность между концентрациями альбумина в сыворотке крови и в АЖ называется сывороточно-асцитическим альбуминовым градиентом, при ЦП этот градиент обычно превышает 1,1 г/дл. Помимо собственно СБП, различают несколько **вариантов инфицирования АЖ** (см. таблицу).

**СБП** характеризуется положительным результатом посева АЖ (обычно это мономикробная культура), содержанием нейтрофилов в АЖ  $\geq 250$  в 1 мкл и отсутствием интраабдоминального источника инфекции. Несмотря на то что у 15% больных АЖ самостоятельно становится стерильной, лечение антибактериальными препаратами необходимо начинать как можно скорее.

**Мономикробный ненейтрофильный бактериальный асцит** характеризуется положительным результатом посева АЖ при низком содержании нейтрофилов. Этот вариант встречается у больных с менее тяжелым поражением печени. У 62% больных АЖ самопроизвольно становится стерильной, однако пациенты с клиническими проявлениями инфекции имеют неблагоприятный прогноз и требуют терапии как при СБП.

При **культуroneгативном нейтрофильном асците** результат посева АЖ отрицательный, а число нейтрофилов в АЖ повышено при отсутствии интраабдоминального источника инфекции. В этом случае необходимо исключать другие причины нейтрофильного асцита – карциноматоз брюшины, панкреатит, туберкулезный перитонит и др. Пациенты с доказанным культуroneгативным нейтрофильным асцитом должны наблюдаться как больные с СБП.

**Вторичный бактериальный перитонит** (полимикробная культура в сочетании с повышенным содержанием нейтрофилов в АЖ) возникает в случае перфорации кишки, этим пациентам требуется срочное хирургическое вмешательство. Биохимические характеристики АЖ следующие: уровень общего белка  $>1$  г/дл, глюкозы  $<50$  мг/дл, активность ЛДГ  $>225$  ЕД/мл (или больше верхней границы нормы ЛДГ в сыворотке). Кроме того, о вторичном перитоните можно думать, если при повторном парацентезе, проведенном через 48–72 ч после начала адекватной антибактериальной терапии, повышается количество нейтрофилов в АЖ.

**Полимикробный бактериальный асцит** – ятрогенное состояние, вызванное повреждением кишечника во время выполнения парацентеза. Результат посева положительный, но полимикробный бактериальный асцит обычно не вызывает увеличения содержания нейтрофилов в АЖ и разрешается самостоятельно. Таким больным целесообразно выполнить повторный парацентез через 6–12 ч для исключения вторичного перитонита.

**Спонтанная бактериальная эмпиема плевры** возникает у пациентов с гидротораксом в отсутствие пневмонии и по своим характеристикам и тактике ведения аналогична СБП.

### Этиология и патогенез СБП

Большинство эпизодов СБП вызывается **кишечными бактериями**. В 70% случаев возбудителями служат грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli* и *Klebsiella* spp.), 10–20% составляют грамположительные кокки (*Streptococcus pneumoniae*), часто встречается *Candida albicans*. Анаэробную флору высевают в 3–4% случаев. Описаны случаи, вызванные *Listeria monocytogenes*, а также туберкулезной и грибковой (*Cryptococcus neoformans*) этиологии заболелания.

Развитие СБП инициируется при **попадании микроорганизмов в АЖ**. Бактерии могут проникать в брюшную полость двумя путями: транслокационным и гематогенным. В настоящее время большее значение придается пассажу микроорганизмов из кишечника, хотя патогенез возникновения СБП до конца не ясен.

В патогенезе СБП (рисунок) существенную роль играет **синдром избыточного бактериального роста**, часто встречающийся у больных ЦП. Этому может способствовать употребление алкоголя больными с алкогольным ЦП, снижение секреции соляной кислоты в желудке из-за назначения антисекреторных препаратов, уменьшение секреции желчных кислот и увеличение времени кишечного пассажа. Отсюда следуют рекомендации некоторых авторов назначать желчные кислоты и прокинетики для профилактики СБП.

У пациентов с ЦП и портальной гипертензией были обнаружены макроскопические и ультраструктурные **изменения стенки кишечника**, которые могут объяснить ее повышенную проницаемость для бактерий. Циркулирующие в кровотоке эндотоксины также увеличивают проницаемость стенки кишечника и угнетают иммунную защиту.

Для транслокации бактерии должны связаться со специфическим рецептором, расположенным в эпителиальной клетке, что возможно под действием **факторов вирулентности микроорганизма**.

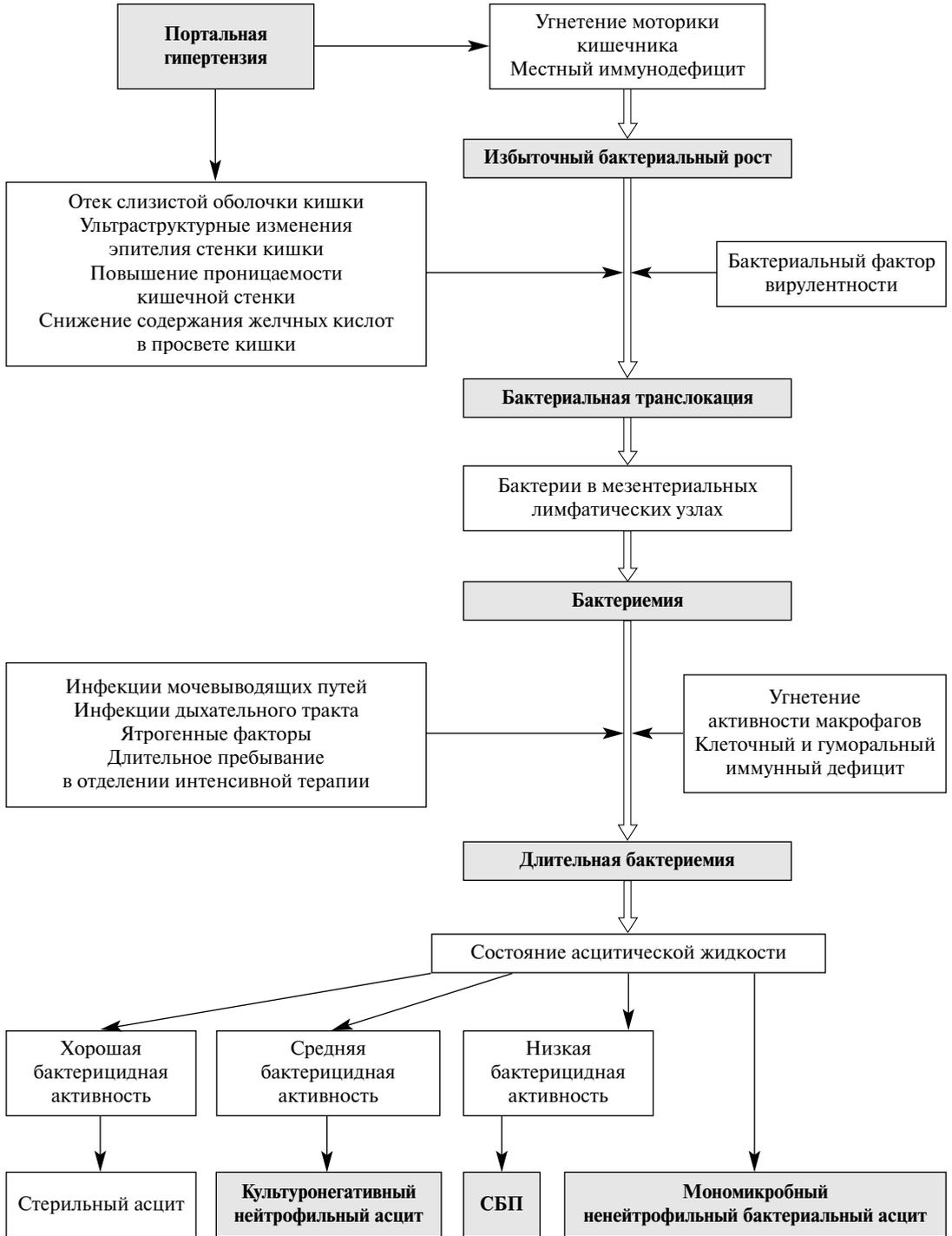
Когда бактерии попали в собственную пластинку, они могут быть нейтрализованы местной лимфоидной тканью либо поступить в мезентериальные лимфатические узлы. У пациентов с декомпенсированным ЦП происходит **колонизация мезентериальных лимфатических узлов** и нарушаются механизмы **фагоцитоза микроорганизмов** (хемотаксис, адгезия, дегрануляция, захват, инактивация; снижается внутриклеточное содержание бактерицидных ферментов и гликогена). Ухудшается и защитная функция нейтрофилов: уменьшается продукция

супероксида и других оксидантов, фактора активации тромбоцитов и лейкотриена  $V_4$ .

Бактериальная инфекция АЖ активирует **острофазовые белки**. В некоторых исследованиях выявлено, что у больных с СБП повышаются уровни интерлейкина-1, интерлейкина-6 и фактора  $\alpha$  некроза опухолей (ФНО- $\alpha$ ) в АЖ и в сыворотке крови, в других указывается, что повышение уровней интерлейкина-1 и ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови у пациентов с СБП статистически недостоверно. Интерлейкин-1 представляет собой провоспалительный цитокин с широким спектром иммунных и неиммунных эффектов, в частности, он активирует основные звенья неспецифического и адаптивного иммунитета. ФНО- $\alpha$ , как и интерлейкин-1, проявляет биологические эффекты классического провоспалительного цитокина: запускает цитокиновый каскад в очаге воспаления, стимулирует функциональную активность лейкоцитов и синтез острофазовых белков гепатоцитами. Основные функции интерлейкина-6 – это индукция острофазового ответа и активация эндотелия, стимуляция роста и дифференцировки В-лимфоцитов, гранулоцитов, моноцитов, тромбоцитов.

У здорового человека бактерии, попадающие в системную циркуляцию, уничтожаются **ретикулоэндотелиальной системой**, которая сосредоточена в основном в печени. У больных с ЦП функциональная активность этой важной бактерицидной системы угнетена.

Немаловажную роль в патогенезе СБП играют **защитные механизмы самой АЖ**. Развитие СБП зависит от концентрации в АЖ белков, факторов комплемента и активности опсонов. Предполагают, что при большом объеме АЖ уменьшение содержания в ней иммуноглобулинов и комплемента может быть обусловлено не только торможением их синтеза, но и механическим разведением. Эффективная диуретическая терапия повышает концентрацию



Патогенез инфицирования АЖ (по Arroyo V. et al.).

общего белка и бактерицидные возможности АЖ.

### Факторы риска развития СБП

Основным фактором, предрасполагающим к развитию инфицирования АЖ, служит тяжелое поражение печени. Ниже представлены **факторы риска инфицирования АЖ** (по Arroyo V. et al.):

- тяжелое поражение печени: уровень билирубина в сыворотке крови  $>3,2$  мг/дл, тромбоциты крови  $<98 \times 10^9$ /л;
- желудочно-кишечное кровотечение;
- концентрация в АЖ белка  $<1$  г/дл или  $C_3$ -компонента комплемента  $<13$  мг/дл;
- инфекция мочевыводящих путей;
- избыточный бактериальный рост;
- установленный мочевого или внутривенный катетер, пребывание в отделении интенсивной терапии;
- эпизоды СБП в анамнезе.

Среди больных СБП преобладают лица с ЦП класса С по Чайлду—Пью, чаще всего сочетающимся с **резистентным асцитом**. Недавние исследования показали, что вероятность развития первого эпизода СБП у пациентов с **гипербилирубинемией** ( $>3,2$  мг/дл) или **тромбоцитопенией** ( $<98 \times 10^9$ /л) составляет больше 50%.

Среди больных ЦП с **желудочно-кишечным кровотечением** у 20% брюшная полость инфицирована ко времени поступления в клинику, а у 30% таких пациентов бактериальная инфекция присоединяется в течение первых 3—4 дней госпитализации. Эксперименты на крысах показали, что желудочно-кишечное кровотечение повышает частоту транслокации бактерий из кишечника в мезентериальные лимфатические узлы, особенно у крыс с ЦП и асцитом. Острая кровопотеря снижает активность ретикулоэндотелиальной системы и повышает проницаемость кишечной стенки у крыс.

Основным биохимическим фактором риска СБП считают низкое содержание

белка и  $C_3$ -компонента комплемента в АЖ. Бактериурия и инфекция мочевыводящих путей часто встречаются у больных с ЦП и могут рассматриваться как предрасполагающий к развитию СБП фактор. От 4 до 20% случаев бактериемии у больных с ЦП связано с контаминацией катетеров и/или инфекцией мягких тканей. Эпизод СБП в анамнезе повышает риск нового случая инфицирования АЖ.

### Лечение и профилактика СБП

**Антибактериальная терапия** назначается пациентам с собственно СБП, культуронегативным нейтрофильным асцитом и мономикробным ненейтрофильным бактериальным асцитом с клиническими проявлениями инфекции.

Два рандомизированных контролируемых исследования показали, что препаратом выбора для лечения СБП служит цефотаксим, который назначается по 2 г каждые 8 ч в течение 5—7 дней. Такая доза обладает одинаковой эффективностью с более высокими дозами: положительный результат терапии наблюдается в 90% случаев. Из других цефалоспоринов применяются цефтриаксон по 2 г в сутки, цефоницид по 2 г 2 раза в сутки (эффективность этих препаратов составляет 100 и 90%). Комбинация аминогликозидов и  $\beta$ -лактамов антибиотиков в настоящее время применяется редко в связи с риском нефротоксичности.

В качестве альтернативного препарата предлагается назначение комбинации 1 г амоксициллина и 0,2 г клавулановой кислоты каждые 6 ч, данная терапия эффективна у 85% больных. Пациенты, находящиеся в относительно удовлетворительном состоянии, могут получать антибиотики перорально. У больных с неосложненным течением СБП (без признаков шока, пареза кишечника, желудочно-кишечного кровотечения, глубокой энцефалопатии, почечной недостаточности) офлоксацин (по 400 мг 2 раза в день per os) был так же эф-

фективен, как цефотаксим при внутривенном введении, при этом стоимость терапии офлоксацином значительно ниже. Пациентам, профилактически получавшим фторхинолоны, назначают цефотаксим.

О неэффективности антибактериальной терапии свидетельствует отсутствие клинического эффекта и уменьшения количества нейтрофилов в АЖ через 2 дня от начала лечения. Заменять антибиотик следует с учетом чувствительности выделенного микроорганизма. В случае неэффективности лечения необходимо помнить и о возможности развития вторичного перитонита.

Наиболее важным предиктором смертности при СБП является присоединение почечной недостаточности на этом фоне. Назначение альбумина в дозе 1,5 г/кг массы тела в день постановки диагноза и 1 г/кг в течение последующих 2 дней позволяет снизить смертность с 30 до 10%.

Ввиду того, что повторные эпизоды СБП отмечаются у 70% больных и служат основной причиной смерти этих пациентов, необходимо проводить профилактику инфицирования АЖ, а пациенты с СБП должны быть включены в лист ожидания трансплантации печени. Большинство случаев СБП связано с грамотрицательными бактериями кишечника, поэтому наибольшее распространение получили фторхинолоны (норфлоксацин, ципрофлоксацин). Хотя длительное применение норфлоксацина в дозе 400 мг/сут очень эффективно для вторичной профилактики, однако повторные эпизоды СБП могут быть вызваны уже резистентными к фторхинолонам микроорганизмами.

Профилактика СБП антибактериальными препаратами проводится и в случае кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта независимо от наличия асцита. Препаратом выбора служит норфлоксацин, который применяют в дозе 400 мг 2 раза в сутки перорально или через назогастральный зонд в течение минимум 7 дней.

## Рекомендуемая литература

- Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей / Под ред. Ивашкина В.Т. М., 2002.
- Arroyo V., Guevara M., Gines P. Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathogenesis and treatment // *Gastroenterology*. 2002. V. 122. P. 1658–1676.
- Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment / Ed. by Arroyo V., Gines P., Rodes J. et al. Malden, 2005.
- Chang C.S., Yang S.S., Kao C.H. et al. Small intestinal bacterial overgrowth versus antimicrobial capacity in patients with spontaneous bacterial peritonitis // *Scand. J. Gastroenterol*. 2001. V. 36. P. 92–96.
- Cirera I., Bauer T.M., Navasa M. et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis // *J. Hepatol*. 2001. V. 34. P. 32–37.
- Evans L.T., Kim W.R., Poterucha J.J. et al. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites // *Hepatology*. 2001. V. 37. P. 897–901.
- Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis: a historical perspective // *J. Hepatol*. 2004. V. 41. P. 522–527.
- Lorenzo-Zuniga V., Bartoli R., Planas R. et al. Oral bile acids reduce bacterial overgrowth, bacterial translocation, and endotoxemia in cirrhotic rats // *Hepatology*. 2003. V. 37. P. 551–557.
- Moreau R., Durand F., Poynard T. et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study // *Gastroenterology*. 2002. V. 122. P. 923–930.
- Pascual S., Such J., Esteban A. et al. Intestinal permeability is increased in patients with advanced cirrhosis and associated clinical complications // *Hepatogastroenterology*. 2003. V. 50. P. 1482–1486.
- Rimola A., Garcia-Tsao G., Navasa M. et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club // *J. Hepatol*. 2000. V. 32. P. 142–153.
- Souza M.H., Cunha F.Q., Martinelli A.L. Interleukin-6 concentration in ascitic fluid of cirrhotic

ic patients: relationship with previous episodes of spontaneous bacterial peritonitis // J. Gastroenterol. 2003. V. 38. P. 149–152.

- Such J., Guardiola J.V., de Juan J. et al. Ultrastructural characteristics of distal duodenum mucosa in patients with cirrhosis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2002. V. 14. P. 371–376.
- Such J., Hillebrand D.J., Guarner C. et al. Tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and nitric

oxide in sterile ascitic fluid and serum from patients with cirrhosis who subsequently develop ascitic fluid infection // Dig. Dis. Sci. 2001. V. 46. P. 2360–2366.

- Thuluvath P.J., Morss S., Thompson R. Spontaneous bacterial peritonitis in-hospital mortality, predictors of survival, and health care costs from 1988 to 1998 // Amer. J. Gastroenterol. 2001. V. 96. P. 1232–1236.

## Книги Издательского дома “Атмосфера”



### **Бронхиальная астма в таблицах и схемах** (автор С.Н. Авдеев)

В сжатой форме излагаются основные сведения о бронхиальной астме и принципах ее диагностики, профилактики и лечения. 48 с., ил.

*Для врачей-пульмонологов и терапевтов.*



### **Хронические заболевания желчевыводящих путей** (автор Р.А. Иванченкова)

В монографии изложено современное состояние проблемы желчеобразования и желчевыделения. Показана роль нарушений процессов желчеобразования и желчевыделения в развитии хронических заболеваний желчного пузыря. Описаны основные механизмы формирования хронического холецистита, желчнокаменной болезни, продемонстрирована определяющая роль липидов крови при формировании желчи. Рассмотрен патогенез такого малоизвестного, но широко распространенного заболевания, как холестероз желчного пузыря. В контексте современной клинической практики обсуждается так называемый постхолецистэктомический синдром. Особое внимание уделено патофизиологии симптомов и синдромов, патогномоничности биохимических показателей. Приведены дифференциально-диагностические таблицы, изложены новые подходы в лечении желчнокаменной болезни, холестероза желчного пузыря, представлены схемы лечения и обследования больных.

При изложении материала автор использовал в основном результаты собственных исследований, проводившихся в клинике пропедевтики внутренних болезней им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова на протяжении многих лет. 416 с., ил.

*Для клиницистов-гастроэнтерологов, врачей широкого профиля, слушателей ФПК, студентов медицинских вузов.*

**Информацию по вопросам приобретения книг можно получить на сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru) или по телефону (499) 973-14-16.**