

BOLILE FICATULUI

the last 20 years, the mortality from hepatic cirrhosis is in a continuous rise. The Republic of Moldova occupies 3rd place in mortality rates from liver cirrhosis among other causes of death. Patients with hepatic cirrhosis, develop bacterial infections in 23-34%, one-fourth of which lead to patients' lethality. The most frequent infectious complication in patients with hepatic cirrhosis is spontaneous bacterial peritonitis which represents one-third of all bacterial infections. Moreover, bacterial infections represent a frequent cause of repeated hospitalizations, low quality of life and increasing costs of medical services in patients who suffer from liver cirrhosis.

The article constitutes a review concerning the key etiological moments, clinical and laboratory criteria, pathogenetic mechanisms and prognosis of hepatic cirrhosis complicated with spontaneous bacterial peritonitis.

Keywords: liver cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis

Резюме**Спонтанный бактериальный перитонит**

Цирроз печени является финальной стадией множества хронических диффузных заболеваний печени. Данная патология занимает ведущее место в структуре заболеваемости населения Республики Молдова. Анализ заболеваемости циррозом печени в нашей стране на 100 000 случаев населения демонстрирует непрерывный и стабильный рост данных показателей в период 2002–2012 г., с выраженным подъемом в 2007 – 323,9, и невыраженным снижением в 2014 – 281,3. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения, за последние 20 лет заболеваемость цирроза печени неуклонно растет. В Республике Молдова данное заболевание занимает 3 место среди других причин смертности населения. У пациентов с циррозом печени в 32-34% случаев развиваются бактериальные инфекции, которые в четверти случаев приводят к летальному исходу. Самое частое инфекционное осложнение у пациентов с циррозом печени это спонтанный бактериальный перитонит, который составляет третью часть из всех бактериальных инфекций. Кроме того, бактериальные инфекции это частая причина повторных госпитализаций, нарушения качества жизни и роста затрат медицинского обслуживания у пациентов с циррозом печени.

Данная статья отражает обзор литературы, учитывая основные этиологические моменты, клинические и лабораторные критерии, патогенетические механизмы и прогноз цирроза печени, осложненного спонтанным бактериальным перитонитом.

Ключевые слова: цирроз печени, спонтанный бактериальный перитонит

Introducere

Ciroza hepatică reprezintă stadiul final al multor maladii cronice ale ficatului. Această patologie ocupă un loc de frunte în morbiditatea populației Republicii Moldova. Prevalența cirozei hepatice în țara noastră la 100 000 cazuri populație este în creștere continuă

PERITONITA BACTERIANĂ SPONTANĂ

Vlada-Tatiana DUMBRAVA^{1,3}, Vladimir CAZACOV²,
Iulianna LUPAȘCO³, Nicolae PROCA², Iurie MOSCALU¹,
Gheorghe HAREA³, Marina IONASCU^{3,1},

¹Disciplina Gastroenterologie, Departamentul
Medicină Internă, USMF Nicolae Testemitanu,

²Catedra Chirurgie nr. 2, USMF Nicolae Testemitanu,

³Laboratorul Gastroenterologie,
USMF Nicolae Testemitanu

Summary**Spontaneous bacterial peritonitis**

Hepatic cirrhosis represents the final stage of many chronic liver diseases. This disease has a leading role in the morbidity of the population from Republic of Moldova. The prevalence of liver cirrhosis in Republic of Moldova shows a continuous and stable increase during 2002–2012, having a peak in 2007 with estimate data 323.9, and with a slight decrease in 2014 – 281.3 for 100 000 cases. According to the World Health Organization reports, during

și stabilă, în 2002 – 202,2, în 2007 – 323,9 (vârful), în 2014 – 281,3 [7]. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, pe parcursul ultimilor 20 de ani, mortalitatea prin ciroza hepatică este în creștere continuă. În Republica Moldova, mortalitatea se situează pe locul 3 printre cauzele de deces. Pacienții cu ciroză hepatică în 32-34% cazuri dezvoltă infecții bacteriene, care la o pătrime din cazuri induc decesul pacienților.

Infecțiile bacteriene reprezintă factorul de progresare a insuficienței hepatice, inducând dezvoltarea complicațiilor și mortalitate crescută la pacienții cu ciroză hepatică. De asemenea, infecțiile bacteriene reprezintă un factor trigger pentru dezvoltarea hemoragiilor gastrointestinale, encefalopatiei hepatice, insuficienței renale și hepatice acute. Mai mult decât atât, infecțiile bacteriene sunt cauza frecventă a spitalizărilor repetate, de afectare a calității vieții și de creștere a costurilor asistenței medicale la pacienții cu ciroză hepatică [2]. Datele din literatură specifică că 25% din infecțiile bacteriene sunt reprezentate de **peritonita bacteriană spontană** (PBS), 20% – infecții urinare, 15% – pneumonia, 12% – bacteriemia [15].

Cu toate ca Laennec, de prin 1800, vorbea despre ciroza hepatică, peritonita bacteriana spontană a fost evidențiată ca entitate de **Harold Conn** abia în 1964 [4, 9]. Lucrările lui Kere și Conn descriu infectarea lichidului ascitic, în absența unei surse contagioase de infecție sau a unei surse intraabdominale de infecție [1]. Cercetările ulterioare, care au pus bazele diagnosticului timpuriu și ale tratamentului, au trasformat PBS dintr-o patologie cu mortalitate de 90% într-o complicație tratabilă a cirozei hepatice decompensate. Cu toate acestea, nu poate fi neglijat faptul ca PBS are o prevalență stabilă și o recurență înaltă până în prezent [14]. La 30% din pacienții cu ciroză hepatică, PBS se manifestă ca o complicație, rata de mortalitate spitalicească fiind estimată la 20%. Prevalența PBS la nivel de ambulatoriu este de 1,5-3,5%, iar la nivel spitalicesc – de 10%. Recurența PBS în decurs de un an este de 40-70%; astfel, după primul episod de PBS, pacienții sunt evaluați pentru un eventual transplant hepatic [5, 6]. PBS nu are specificitate de rasă sau de sex [14].

Așadar, peritonita bacteriană spontană reprezintă infectarea primară a lichidului ascitic la pacienți cu ciroza hepatică decompensată, în absența unei evidente surse intraabdominale de infecție, care poate fi rezolvată chirurgical [19, 20].

Pentru un diagnostic sigur e necesar de efectuat laparocenteza de diagnostic, cu analiza lichidului ascitic. Diagnostic „clinic” pentru PBS nu există [3].

Factorii predispozanți (V. Arroyo) [11, 19, 20, 21]:

- ciroza hepatică decompensată: nivelul bilirubinei serice >3,2 mg/dl, trombocite < 98 mii/ml;

- hemoragie gastrointestinală;
- proteina în lichidul ascitic < 1 g/dl sau fracția C3 a complementului <13 mg/dl;
- infecția căilor urinare;
- suprapopulare bacteriană intestinală;
- manipulații medicale: introducerea cateterului urinar sau venos sau tratament în secția ATI;
- episoade de PBS în anamneză;
- creatinina serică >2 mg/d.

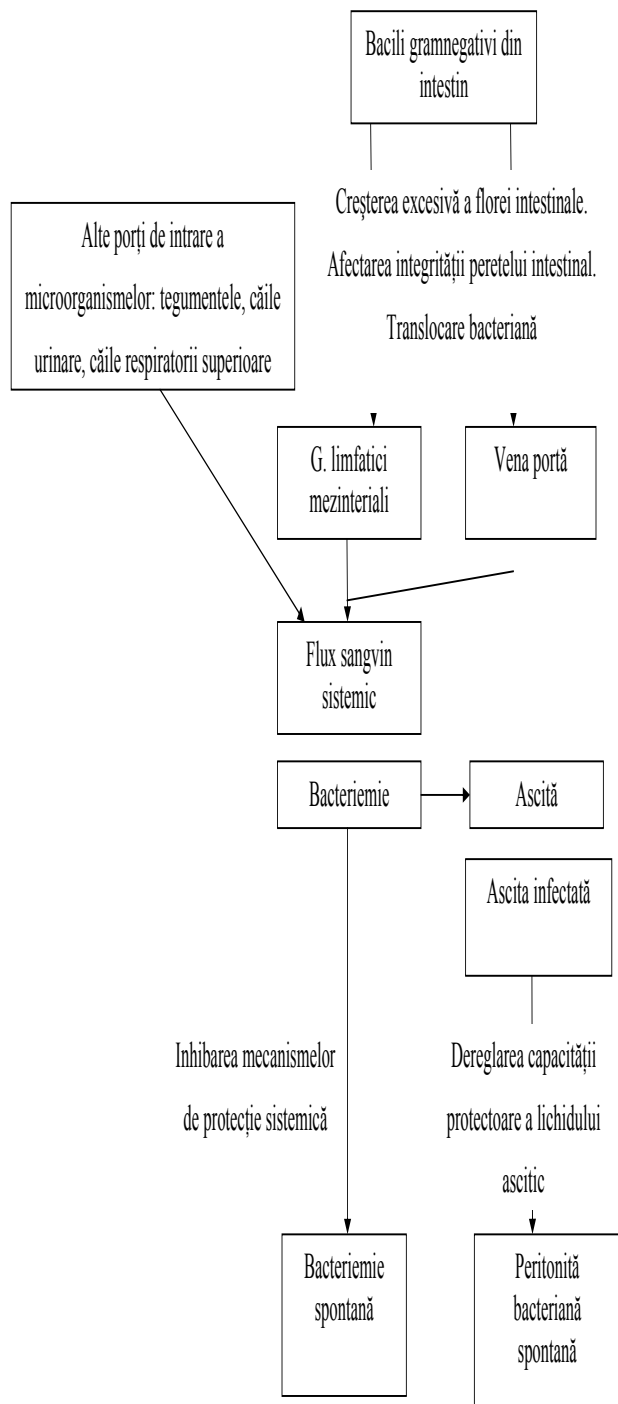
Patogeneza

Ipoteza cea mai utilizată în patogeneza PBS este infectarea lichidului ascitic în urma unui episod de bacteriemie. Având în vedere faptul că la analiza bacteriologică a lichidului ascitic se depistează bacteriile florei normale intestinale (cel mai frecvent *Escherichia coli*), au fost propuse un șir de mecanisme patogenetice care explică modul de translocare a florei intestinale prin peretele intestinal în fluxul sangvin. Fenomenul de translocare bacteriană posibil apare în urma creșterii excesive a microflorei intestinale și a dereglării permeabilității peretelui intestinal sub influența hipertensiunii portale (micșorându-se fluxul sangvin la nivelul membranei mucoase).

Alterarea funcțiilor sistemului reticulo-endotelial al ficatului permite translocarea microorganismelor din intestin în fluxul sangvin sistemic prin vena portă, astfel se menține și crește bacteriemia. Tegumentele, căile urinare și cele respiratorii superioare pot fi „porți de intrare” pentru microorganisme în fluxul sangvin sistemic. În ciroza hepatică, dezvoltarea bacteriemiei și PBS sunt în legătură directă cu disfuncția sistemului reticulo-endotelial (90% în ficat – celule Kupffer, endoteliocitele sinusoidelor).

Mecanismul scăderii capacității de fagocitare a sistemului reticulo-endotelial în ciroza hepatică include formarea șuntului intrahepatic, ce duce la scăderea contactului dintre celulele SRE și sânge, cu scăderea capacității de fagocitare a celulelor SRE. Activitatea opsonică a lichidului ascitic este direct proporțională cu concentrația proteinei și a factorilor de protecție, ca imunoglobuline, complement și fibronectina în lichidul ascitic. În ciroza hepatică acești factori protectori sunt scăzuți, respectiv activitatea nespecifică antibacteriană a lichidului ascitic este redusă, ceea ce corelează cu riscul apariției PBS. În ciroza hepatică de asemenea scade capacitatea fagocitară și bactericidă a neutrofilelor, se observă scăderea chimotacsismului leucocitelor (posibil cresc factorii inhibitori ai chimotacsismului în ser – mecanismul nu este descris complet) [19, 22].

Schema patogenezei dezvoltării PBS



Tabloul clinic

Simptomele și semnele mai frecvente ale PBS sunt reflectate în tabelul 1.

Tabelul 1

Simptome și semne frecvente ale PBS (frecvența în %) [1]

	PBS	BANN	ANCN
Febră	68	57	50
Durere abdominală	49	32	72
Sensibilitate abdominală	39	32	44
Recidivare	10	5	0
Encefalopatie hepatică	54	50	61
Asimptomatici	13	10	10

Alte semne clinice pot fi: diaree (32%), ileus (30%), șoc (21%), hipotermie (17%). Având în vedere că semnele clinice în PBS sunt deseori nespecifice, standardul de aur în stabilirea diagnosticului este analiza lichidului ascitic obținut prin laparocenteza de diagnostic [19].

Diagnosticul diferențial al ascitei, cunoscând parametrii de diferențiere între transudat și exudat ai lichidului ascitic, este esențial în stabilirea diagnosticului de PBS (tabelul 2).

Tabelul 2

Diagnosticul diferențial între transudat și exudat [10]

Parametri	Transudat	Exudat
Densitatea relativă	<1016 g/l	>1016 g/l
Concentrația totală a proteinelor	< 3g/dl	>3 g/dl
GAS-ALA	>1,1 g/dl	<1,1 g/dl
Diagnostic diferențial	Ascită portală cardiacă (80%)	Ascită inflamatorie, malignă, pancreatică, hipoalbuminică

Examenul citologic și cel bacteriologic ale lichidului ascitic sunt de asemenea concludente pentru stabilirea diagnosticului de PBS (tabelul 3).

Tabelul 3

Clasificarea ascit-peritonitelor (după P. Gines) [18, 21]

Tipul	Nr. neutrofilelor în mm ³ de lichid ascitic	Examenul bacteriologic
PBS	>=250	Pozitiv (monomicrobian)
BANN	<250	pozitiv
ANCN	>=250	negativ
Bacteriascită nonneutrofică polimicrobiană	<250	pozitiv
PB secundară	>=250	Pozitiv (polimicrobian)
Empiemă pleurală spontană	>=250	Pozitiv (monomicrobian)

Totuși rămâne concludent diagnosticul diferențial dintre PB secundară și PBS. Chiar dacă la pacienți cu ciroză ascitogenă frecvența PB secundară este joasă (circa 5-10%), mortalitatea este mult mai mare în comparație cu PBS (66% vs 10%) [13].

Pentru diagnosticul diferențial se utilizează examenul biochimic al lichidului ascitic (tabelul 4).

Tabelul 4

Criteriile lui Runyon [8, 12]

Criterii	PBS	PB secundară
Glucosa în LA	>50 mg/dl	<50 mg/dl
Proteina totală	<=10 g/dl	>10 g/dl
LDH (limita superioară în sânge)	<225 Mu/L	>225 Mu/L

Microorganismele provocatoare de PBS în aproximativ 40-60% cazuri sunt izolate din lichidul ascitic sau hemocultură (tabelul 5) [8].

Tabelul 5

Factorii patogeni (frecvența %) [1, 15, 16]

Microorganismul	PBS	Bacteriascita
<i>Escherichia coli</i>	37	27
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	17	11
Pneumococci	12	9
<i>Streptococcus viridans</i>	9	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	7
Alte bacterii gramnegative	10	14
Alte bacterii grampozitive	14	30

Pe fundal de tratament specific cu antibiotice din grupul cefalosporinelor de generația III (cefotaxim 2 g la fiecare 8 h timp de 5-7 zile – efect pozitiv în 90% cazuri), societatea europeană recomandă paracenteza cu analiza lichidului ascitic peste 2 zile de tratament. Eficacitatea antibioterapiei se apreciază prin dispariția simptomelor clinice și scăderea PMN în lichidul ascitic mai mult de 25% [8, 19, 21].

În cazul tratamentului neefectiv, trebuie de menționat faptul dezvoltării unei posibile peritonite bacteriene secundare.

După un episod suportat de PBS, rata de supraviețuire a pacientului cirotic în primul an de viață constituie 40%, în al 2-lea an – 25-30%, în prezența terapiei profilactice adecvate; cu alte cuvinte, prognosticul este nefavorabil. Se evaluează posibilitatea unui transplant hepatic [8, 21].

Concluzii

1. Peritonita bacteriană spontană este una din cele mai frecvente complicații ale cirozei hepatice (32-34%).

2. Din factorii etiologici ai PBS se evidențiază *Escherichia coli* (37%) și *Klebsiella pneumoniae* (17%).

3. Patogeneza peritonitei bacteriene spontane este multilaterală: creșterea excesivă a microflorei intestinale, dereglarea permeabilității peretelui intestinal, translocarea microorganismelor în fluxul sangvin și în lichidul ascitic, dereglarea mecanismelor protectoare sistemice și locale.

4. În tactica de diagnostic al PBS se includ datele clinice și paraclinice, totuși standardul de aur este analiza completă a lichidului ascitic, cu aprecierea GAS-ALA, și examenul biochimic, citologic și bacteriologic al lichidului ascitic

5. Se poate afirma că diagnosticul timpuriu și tratamentul prompt ridică pe termen scurt rata de supraviețuire a pacienților cu ciroză hepatică și PBS.

6. Riscul dezvoltării insuficienței renale și/ sau hepatice cu final letal rămâne major, în pofida

tratamentului timpuriu utilizat, ceea ce necesită diagnosticarea PBS la stadiile inițiale.

Bibliografie

- Anastasios Koulaouzidis, Shivaram Bhat, Athar A. Saeed. *Spontaneous bacterial peritonitis*. In: World J. Gastroenterol., 2009, March 7; nr. 15(9).
- Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference*, 2013. In: Journal of Hepatology, 2014, vol. 60, p. 1310–1324.
- Bruce A. Runyon. *AASLD PRACTICE GUIDELINE. Management of Adult Patient with Ascites due to Cirrhosis: update 2012*.
- Conn H.O. *Spontaneous peritonitis and bacteremia in laennec's cirrhosis caused by enteric organisms*. In: A relatively common but rarely recognized syndrome, 1964; nr. 60, p. 568-580.
- EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis*. In: Journal of Hepatology, 2010, vol. 53, p. 397–417.
- Erica Horinek, Doug Fish. *Spontaneous Bacterial Peritonitis*. In: AACN Advanced Critical Care, Vol. 20, nr. 2, 2009, p. 121–125.
- Iuliana Lupasco. *Hepatitele cronice și alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului*. 2014, p. 22.
- Javier Fernandes, Thierry Gustot. *EASL Management of bacterial infections in cirrhosis*. In: Journal of Hepatology, 2012, p. S1-S12.
- Kerr D.N., Pearson D.T., Read A.E. *Infection of ascitic fluid in patients with hepatic cirrhosis*. In: Gut., 1963; nr. 4, p. 394-398.
- Lankisch P.G., Lubbers H., Mahlke R.C. Muller. *Gastroenterology from symptom to Diagnosis, a Guide from Hospital and Practice*. 2014, p. 51-53.
- Pere Ginès, Vicente Arroyo, Juan Rodés, and Robert W. Schrier. *Malden, Mass., Blackwell, Ascites and Renal Dysfunction in Liver Disease: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. 2005, 450 p.
- Protocol clinic național. *Ascita în ciroza hepatică la adult*. 2008, p. 24-25.
- Rajiv Jalan, Javier Fernandez, Reiner Wiest. *Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference*. 2013.
- Recognition and Management of Spontaneous Bacterial Peritonitis* © Hepatitis C. Online PDF created, April 8, 2015.
- Scott L. Friedman. *Clinical Hepatology principles and practice of hepatobiliary diseases*. Vol. 2, In: Bacterial Infections, 2010, p. 994-998.
- Stephan Vavricka, Martin Wilhelmi. *Essentials in Gastroenterology and Hepatology*. In: Ascites SBP-HRS, 2014, p. 206-207.
- Tieranu C. *Peritonita bacteriană spontană (PBS)*. In: Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей. Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд., М.: Изд. дом М-Вести, 2005, 536 с.
- V. Cazacov, V. Hotineanu, A. Hotineanu, V.T. Dumbravă, E. Darii, C. Țămbală. *Opțiuni terapeutice în managementul ascit-peritonitei. Aspecte medico-chirurgicale*. În: Art Medica, nr. 1(52), 2014.
- V.T. Dumbrava. *Bazele hepatologiei*. Vol. II, 2010 (Peritonita bacteriană spontană), p. 316-325.
- V.T. Dumbrava. *Hepatologie bazată pe dovezi*. 2005 (Peritonita bacteriană spontană), p. 237-244.

21. *Гастроэнтерология и гепатология*. Под ред. В.Т. Ивашкина, журнал № 1(5), 2014.
22. Юджин Р. Шифф, Майкл Ф. Соррел, Уиллис С. Мэддрей. *Болезни печени по Шиффу*. 2012, с. 270-274.

Marina Ionașcu,
Disciplina Gastroenterologie,
Tel. 060173144
e-mail: marytrif07@gmail.com