

DIAGNOSTICUL PERITONITEI BACTERIENE SPONTANE

Cătălina OLARU-STĂVILĂ, Eugen TCACIUC,
Denis ARDELEANU
Disciplina de gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu, Chișinău,
Republica Moldova

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).06](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).06)

Rezumat

Introducere. Peritonita bacteriană spontană (PBS) reprezintă o complicație severă a cirozei hepatice decompensate. Cu toate că diagnosticul standardizat, tabloul clinic sunt bine cunoscute, se atestă o întârziere în depistarea PBS care sporește riscul de mortalitate în rândul pacienților. Ne-am propus elaborarea unei revizii de literatură cu relevarea metodelor moderne și clasice utilizate în diagnosticul PBS. **Material și metode.** Pentru realizarea scopului propus au fost analizate lucrări naționale și internaționale privind diagnosticul PBS, folosind motorul de căutare Google Academic, bazele de date PubMed și ScienceDirect (Elsevier). **Rezultate.** Diagnosticul standardizat este bazat pe determinarea >250 polimorfonucleare/ mm^3 (PMN) în lichidul de ascită cu sau fără cultură pozitivă. Vigilența clinică este esențială în identificarea pacienților cu risc sporit de PBS, precum cei cu proteina scăzută în lichidul de ascită, istoric de hemoragie digestivă superioară (HDS), administrarea inhibitorilor pompei de protoni. Se recomandă efectuarea paracentezei diagnostice în primele 6 ore de la spitalizare tuturor pacienților cu ciroză și ascită, cu precădere bolnavilor cu istoric recent de HDS, encefalopatie, injurie renală acută, cu progresia insuficienței hepatice. Au fost propuse un șir de scoruri simple și markeri utili în depistarea PBS, precum procalcitonina, IL-6, lactoferina, calprotectina, testul cu reagent de esterază leucocitară cu perspectivă în simplificarea și accelerarea diagnosticului. **Concluzii.** Paracenteza diagnostică și numărarea PMN reprezintă standardul de aur pentru confirmarea PBS. În pofida performanțelor bune, markerii non-invazivi și testele rapide nu și-au demonstrat aplicabilitatea în diagnosticul PBS. Este necesară continuarea studiilor clinice pentru validarea acestora.

Cuvinte-cheie: peritonită bacteriană spontană, ciroză hepatică, paracenteză

Summary

Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis

Introduction. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is a common, severe complication of decompensated liver cirrhosis. Despite a standardized diagnostic protocol, detection of SBP is usually delayed, which increases the risk of mortality in these patients. This article is a literature review intended to highlight the appropriate diagnosis of SBP. **Materials and methods.** We have reviewed papers on the diagnosis of SBP, using the Google Academic search engine, the PubMed and ScienceDirect (Elsevier) databases. **Results.** Gold standard in the diagnosis of SBP is based on the counting of polymorphonuclears (PMN) with a cutoff of >250 cells/ mm^3 in the ascitic fluid with or without a positive culture. Clinical awareness is essential in identifying candidates at increased risk of SBP, such as those with low protein in ascitic fluid, history of

upper gastrointestinal bleeding, administration of proton pump inhibitors. It is recommended to perform diagnostic paracentesis in the first 6 hours after hospitalization for all patients with cirrhosis and ascites, especially those with a recent history of upper bleeding, encephalopathy, acute kidney injury, progression of liver failure. Several simple scores and useful markers in the detection of SBP have been evaluated, such as procalcitonin, IL-6, lactoferrin, calprotectin, leukocyte esterase reagent test with the prospect of simplifying and speeding up the diagnosis. **Conclusions.** Diagnostic paracentesis and PMN counting represents the standard technique for SBP confirmation. Although with good performance, non-invasive markers have not proved their applicability. Further clinical studies are necessary for their validation.

Keywords: spontaneous bacterial peritonitis, liver cirrhosis, paracentesis

Резюме

Диагноз спонтанного бактериального перитонита

Введение. Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) является частым осложнением декомпенсированного цирроза печени. Несмотря на стандартизированный диагностический протокол, выявление СБП обычно происходит с задержкой, что увеличивает риск летального исхода у этих пациентов. Эта статья представляет собой обзор литературы, предназначенный для освещения классических и современных методов диагноза СБП. **Материалы и методы.** Мы исследовали документы по диагностике СБП, используя поисковую систему Google Academic, базы данных PubMed и ScienceDirect (Elsevier). **Результаты.** Золотой стандарт в диагностике СБП основан на подсчете полиморфных клеток (ПМК) с порогом >250 клеток/ мм^3 в асцитической жидкости с положительным или отрицательным посевом. Повышенным риском для появления СБП является низкое содержание белка в асцитической жидкости, недавнее желудочно-кишечное кровотечение, прием ингибиторов протонной помпы. Рекомендуется выполнять диагностический парацентез в первые 6 часов после госпитализации всем больным с циррозом печени и асцитом, особенно при желудочно-кишечном кровотечении, энцефалопатии, острой почечной недостаточности, прогрессирующей печеночной недостаточности. Также были рассмотрены несколько перспективных маркеров для выявления СБП, таких как прокальцитонин, ИЛ-6, лактоферрин, кальпротектин, тест-полоски измерения лейкоцитарной эстеразы с целью упрощения и ускорения диагностики. **Выводы.** Диагностический парацентез и подсчет ПМК представляют собой стандартный метод подтверждения

СБП. Несмотря на хорошую эффективность, неинвазивные маркеры не доказали свою эффективность и требуют дальнейших клинических исследований.

Ключевые слова: спонтанный бактериальный перитонит, цирроз печени, парацинтез

Introducere

Ciroza hepatică constituie o patologie cronică, progresivă, caracterizată printr-o rată sporită de mortalitate. Impactul global asupra sănătății publice este semnificativ, cu distribuție neuniformă în întreaga lume, cu o prevalență crescută în țările în curs de dezvoltare. Conform datelor recente oferite de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS), ciroza hepatică constituie a zecea cauză de mortalitate la nivel global și a cincea cauză de deces în rândul persoanelor din categoria de vârstă cuprinsă între 50 și 69 de ani [49].

Povara cirozei hepatice în spațiul Europei de Est, inclusiv în România, este impunătoare, determinată de prevalența crescută a infecțiilor virale hepatice, consumul excesiv de alcool. În Republica Moldova, conform OMS, în anul 2019 s-au înregistrat 70,9 de decese la 100 000 de locuitori cauzate de ciroza hepatică, clasându-se pe locul 3 în cauza de mortalitate în țară, precedată de patologia cardiovasculară și accidentele cerebrovasculare. Datele din România pentru același an arată că principala cauză de mortalitate în bolile digestive a fost ciroza hepatică, înregistrând 45,9 de decese la 100.000 de locuitori [45, 49]. Conform Biroului Național de Statistică al Republicii Moldova, 7,5% din totalul deceselor din anul 2022 au fost atribuite bolilor aparatului digestiv [50].

Ciroza hepatică decompensată constituie un paradox imunologic, caracterizat de un statut hiperinflamator la nivel clinic și biologic, care coexistă cu o profundă pareză a sistemului imunitar, crescând susceptibilitatea la infecții [47]. Practic o treime dintre pacienții spitalizați cu ciroză hepatică decompensată sunt diagnosticați cu un anumit tip de infecție, fie comunitară, fie nosocomială. Acestea au impact negativ asupra ratei de supraviețuire prin precipitarea insuficienței hepatice acute pe cronice (ACLF), dezvoltarea sepsisului, insuficienței multiorganice. Cel mai frecvent tip de infecție întâlnit la pacienții cu ciroză hepatică este peritonita bacteriană spontană (PBS), care reprezintă între 10% și 30% dintre toate cazurile, urmată de infecțiile urinare (14-41%), pneumonie (8-17%), bacteriemie (8-21%) și infecții ale țesuturilor moi (8-16%) [8, 20]. Prevalența PBS la pacienții din ambulatoriu este de 1,5-3,5 % [3]. Într-un studiu prospectiv, multicentric cu participarea a 1300 de pacienți, aproximativ jumătate dintre aceștia au suportat o infecție comunitară, 25% infecții asoci-

ate îngrijirilor medicale și 25% infecții nosocomiale. Prevalența PBS a fost de 27% [8, 47, 38].

Peritonita bacteriană spontană este definită ca infectare a bacteriană a lichidului ascitic în absența unei surse contagioase sau intrabdominale de infecție, care poate fi rezolvată chirurgical. Această infecție agravează evoluția cirozei hepatice și precipită apariția complicațiilor, precum hemoragia digestivă superioară, encefalopatia hepatică, insuficiența renală și hepatică acută. Pacienții diagnosticați cu PBS prezintă un prognostic rezervat și o rată de mortalitate de 17-37% la primul episod și până la 40% după primul an de monitorizare medicală [31].

Tabloul clinic este bine cunoscut, iar diagnosticul său standardizat prin consensus internațional. Cu toate acestea, un studiu retrospectiv din SUA care a avut ca obiectiv analiza aderenței specialiștilor la protocoale privind managementul PBS a arătat că în doar în 52,4% dintre cazuri pacienții au fost corect diagnosticați, iar tratamentul adecvat a fost administrat în doar 67,3% dintre aceștia [35].

Standardul de aur în diagnosticul PBS constă în identificarea a >250 neutrofile/mm³ la cercetarea microscopică sau automatizată a lichidului ascitic. Dificultățile în diagnostic sunt motivate de tabloul asimptomatic la 1/3 din pacienți, sensibilitatea scăzută a markerilor inflamatori clasici, precum leucocitele, proteina C reactivă (PCR), viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), temporizarea paracentezei din motive tehnice și obținerea tardivă a rezultatelor la lichidul ascitic [3, 6, 8].

În cadrul acestui reviu de literatură, ne-am propus abordarea a două aspecte principale. Primul aspect se referă la evaluarea și prezentarea metodelor de diagnostic standard și rapid al PBS, bazat pe markerii surogat de infecție. Cel de-al doilea aspect analizat urmărește reliefaarea perspectivelor pentru viitor implicate în îmbunătățirea diagnosticului precoce, respectiv creșterea șanselor de supraviețuire a pacienților cu PBS.

Scopul cercetării a fost elaborarea unei revizii de literatură cu relevarea metodelor moderne și clasice utilizate în diagnosticul peritonitei bacteriene spontane prin prisma performanței și aplicabilității acestora în contextul medicinei actuale.

Materiale și metode. Pentru realizarea scopului propus, a fost cercetată literatura de specialitate internațională și locală, utilizând motorul de căutare Google Academic, precum și bazele de date PubMed și ScienceDirect (Elsevier). S-au utilizat cuvintele-cheie: „diagnosticul peritonitei bacteriene spontane la adulți”, „diagnosticul precoce al peritonitei bacteriene spontane”. Sursele bibliografice identificate au fost supuse filtrelor de căutare avansată cu includerea articolelor publicate în perioada 2018-2023,

cu text integral, în limba engleză, franceză, rusă și română. Publicațiile ce nu erau disponibile în acces liber, duplicate și nu erau accesibile la biblioteca științifică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” au fost excluse din cercetare. În ultimă instanță, au fost selectate publicațiile originale, articole de sinteză narativă și sistematică, precum și studii de meta-analiză, care aduceau contribuții relevante și inovative în diagnosticul peritonitei bacteriene spontane. La necesitate, au fost consultate și alte surse de informare pentru a explica și concretiza anumite noțiuni.

La finele procedurii de prelucrare a informației conform normelor enunțate anterior, au fost identificate 190 de publicații. În urma analizei primare a titlurilor și textelor privind diagnosticul PBS, au fost selectate 78 de lucrări relevante pentru studiul nostru. După o analiză minuțioasă a articolelor, în revizia literaturii au fost incluse 50 de referințe bibliografice.

Rezultate

Ciroza hepatică decompensată reprezintă stadiul final al bolii hepatice, o patologie sistemică, însoțită de disfuncții multiple de organ și susceptibilitate crescută la infecții microbiene. Deși frecventă, o formă unică a infecției o reprezintă peritonita bacteriană spontană, care constă în infectarea microbiană a lichidului ascitic în absența unei surse contagioase sau intrabdominale de infecție, care poate fi rezolvată chirurgical [6, 8]. PBS survine în contextul disfuncției imune din ciroza hepatică, caracterizată de paralizia sistemului imun înăscut, însoțită de un răspuns hiperinflamator biologic dăunător care, în același timp, este incapabil să apere împotriva agenților bacterieni patogeni. Alterarea barierelor înăscute din intestin și peritoneu, prezența disbiozei intestinale compromite funcția acesteia prin apariția edemului submucos, dezorganizării joncțiunilor interepiteliale, inflamației subclinice a peretelui intestinal și duc nemijlocit la translocarea produselor bacteriene și bacteriilor în circulația sistemică, promovând inflamația continuă și apariția infecțiilor [34, 47].

Diagnosticul PBS constituie un proces complex și laborios, impunând analiza detaliată a anamnesticii și a factorilor de risc, evaluarea simptomatologiei pacientului, datelor de laborator și examinarea obligatorie a lichidului ascitic. Tabloul clinic specific este caracterizat prin prezența simptomelor locale și/sau date de peritonită: durere abdominală, sensibilitate la palpare cu sau fără defans muscular, ileus, greață, vome; semne de inflamație sistemică: hipo/hipertermie, tahicardie, tahipnee, leucocitoză; progresia insuficienței hepatice; encefalopatie hepatică; șoc; injurie renală [6, 41]. Cercetările recente subliniază că durerea abdominală și febra, în pofida faptului

că pacienții cirofici sunt, de obicei, hipotermici, sunt cele mai specifice simptome din cele menționate anterior. Cu toate acestea, până la o treime dintre pacienți pot fi complet asimptomatici, paucisimptomatici sau cu manifestări izolate, cum ar fi encefalopatia hepatică și/sau injuria renală acută. Într-un studiu observațional prospectiv efectuat la 144 de pacienți admiși în unitatea de urgență cu suspiciune PBS, istoricul de febră în ultimele 24 de ore a fost în 81% specific pentru infecție, dar nu indica tipul și sursa acesteia, iar absența durerii abdominale a avut o sensibilitate de 94% pentru a exclude patologia. Raționamentul clinic al medicului a demonstrat o sensibilitate limitată de 77% și o specificitate de 34% pentru detectarea PBS [11]. Astfel, riscăm întârzierea suspiciunii de PBS sau oricare altă infecție la pacientul cu ciroză hepatică decompensată.

Există mai mulți factori de risc declanșatori care contribuie la dezvoltarea peritonitei bacteriene spontane la pacienții cu ciroză și ascită. Printre aceștia se numără hemoragia digestivă superioară, concentrația scăzută de proteine în lichidul de ascită ($<1,5$ g/dL) și un episod de PBS în antecedente, care impun antibioticoterapia profilactică [31].

Apariția infecțiilor după episodul de hemoragie digestivă superioară (HDS) are loc la aproape 50% dintre pacienți [6; 31]. Pe lângă aceasta, prezența PBS în 20% de cazuri poate fi un trigger al HDS. Astfel este bine argumentată antibioticoterapia profilactică la acești pacienți cu ceftriaxon intravenos 1 g/24 h timp de minim 7 zile [16]. Martinez J. și coautorii arată incidența PBS la pacienții cu HDS pe fundal de antibioticoterapie de 7,9% [32].

Un alt factor de risc, recunoscut de către experți, este nivelul scăzut de proteină totală în lichidul de ascită. O valoare a proteinei totale din lichidul de ascită $< 1,5$ g/dL asociată cu unul din elementele: scorul Child-Pugh > 9 ; disfuncție renală caracterizată de creatinina serică $> 1,2$ mg/dL sau porțiunea azotată a ureei (BUN)³ 25 mg/dL; sodiu seric ≤ 130 mEq/L este asociată cu un risc sporit de PBS. Proteina totală din lichidul de ascită $< 1,0$ g/dL și valoarea bilirubinei serice $> 2,5$ mg/dL au fost determinate a fi factori de risc independenți pentru dezvoltarea PBS [3, 21, 24, 31]. Tratamentul profilactic cu norfloxacină la pacienții din acest grup de risc a redus incidența primului episod de PBS comparativ cu administrarea placebo, cu o rată de 60% versus 7%. Riscul de recurență a peritonitei bacteriene spontane la un an după primul episod variază în jurul valorilor de 20-60% [21].

Implicarea tratamentului cu inhibitorii pompei de protoni (IPP) în apariția peritonitei bacteriene spontane rămâne a fi controversată. Un mecanism propus de cercetători este legat de sporirea pH-ului,

hipoclorhidria cu modificarea ulterioară a microbiomului intestinal și facilitarea translocării bacteriene. Unele studii de analiză multivariată arată că tratamentul îndelungat cu IPP crește susceptibilitatea pacienților în a dezvolta PBS [15, 36]. De exemplu, într-o analiză retrospectivă a unei cohorte de 377420 de pacienți din Statele Unite ale Americii pe o perioadă de 20 de ani, s-a determinat o incidență anuală PBS de 3,54% la pacienții fără IPP versus 12% la cirozicii cu administrare de IPP. Inhibitorii pompei de protoni și encefalopatia hepatică au fost identificați drept factori de risc independenți [10]. Kim JH și coautorii, în 2017, au raportat lipsa asocierii dintre utilizarea IPP și riscul sporit de PBS [28]. Un alt studiu de meta-analiză arată o asociere minimală, dar statistic semnificativă între PBS și utilizarea IPP [4]. La momentul actual, nu există recomandări internaționale specifice privind întreruperea IPP, profilaxia PBS la această categorie de pacienți, dar se sugerează o utilizare judicioasă a acestor medicații cu administrarea lor doar pacienților cu indicații bine definite.

Într-un studiu retrospectiv care a inclus o cohortă de 1282 de pacienți danezi cu ciroză hepatică din perioada 2000-2014, au fost identificați 133 de bolnavi cu PBS. La analiza comparativă a cohortei cu și fără peritonită bacteriană spontană nu au fost identificate diferențe statistic semnificative de vârstă, sex, comorbidități, modificări ale examenului biochimic: albumină serică și din lichidul ascitic, sodiu seric, valoare MELD-Na [17]. Un alt studiu a determinat o creștere liniară a riscului de PBS la MELD-Na³ 17, cu o valoare predictiv pozitivă în prezicerea primului episod de PBS de 69% [26]. Cu siguranță, aceste descoperiri necesită cercetări ulterioare cu efectuarea unor studii multicentrice internaționale care să cuprindă un lot mult mai mare de pacienți.

Factorii de risc implicați în apariția infecțiilor nosocomiale includ internarea în spital cu o infecție comunitară, pacienți cu scorul MELD-Na > 20, antibioticoterapia profilactică primară și secundară în PBS, administrarea lactulozei, rifaximinei, inhibitorilor pompei de protoni, istoric de spitalizare în ultimele 6 luni. Infecțiile nosocomiale sunt asociate cu dezvoltarea insuficienței hepatice acute pe fundal de cronică (ACLF) la nivel global [8, 20].

În ultimă instanță, toți pacienții cu ciroză hepatică și ascită au riscul de a dezvolta PBS. Datele anamnestice, prezența sau absența simptomatologiei specifice și constatarea sindromului inflamator sistemic în examenul de laborator nu sunt suficiente pentru stabilirea diagnosticului de PBS. Semne precum leucocitoza, simptome de injurie renală acută și hiperbilirubinemia pot spori suspiciunea cu privire la prezența peritonitei spontane [43]. Conform Asociației Europene pentru Studiul ficatului (EASL),

susținută de Asociația Americană pentru Studiul bolilor hepatice (AASLD), paracenteza diagnostică constituie metoda standard de diagnostic și se recomandă pentru toți pacienții spitalizați cu ciroză hepatică și ascită fie la internare pentru a exclude PBS, fie în cazul pacienților care au suportat hemoragie digestivă superioară, cu semne de șoc, febră, indicatori ai inflamației sistemice, progresarea insuficienței hepatice, apariția sau progresia injuriei renale [6, 8].

Efectuarea la timp a paracentezei constituie în sine un element primordial în sporirea șanselor de supraviețuire a pacientului cu PBS. Un studiu multicentric din Statele Unite ale Americii, care a analizat 195083 de pacienți cu ascită și 47383 de paracenteze efectuate, a constatat că durata medie până la efectuarea procedurii a fost de 2,73 zile în timpul săptămânii și 2,96 zile în weekend [13]. Conform EASL, paracenteza diagnostică trebuie efectuată în primele 6 ore de la spitalizare. Kim și coautorii au arătat că întârzierea efectuării paracentezei mai mult de 12 ore după internare crește riscul de mortalitate de 2,7 ori la pacienții cu PBS. [6, 27]. Pentru evitarea complicațiilor, care pot surveni în timpul procedurii de paracenteză, precum sângerarea, punctarea peretelui intestinal și a altor organe se recomandă ghidarea ultrasonografică a acestei practici [13].

Diagnosticul PBS este confirmat prin analiza lichidului ascitic cu prezența obligatorie a >250 polimorfonucleare/mm³ (PMN, neutrofile) prin numărătoare manuală sau automatizată, cutoff cu cea mai mare sensibilitate de diagnostic cu sau fără cultură pozitivă și în absența altor cauze cunoscute de peritonită [6, 8]. În contextul factorilor de risc prezentați anterior și pentru diagnostic diferențiat, analiza lichidului ascitic presupune și determinarea gradientului albumină serică- lichid ascitic (SAAG), a proteinei totale. Un SAAG cu valori $\geq 1,1$ g/dL indică cu o acuratețe de 97% că lichidul de ascită este rezultatul hipertensiunii portale [27]. Deși istoric, numărătoarea neutrofilelor se efectua prin microscopie manuală, automatizarea procesului bazat pe citometria în flux a arătat o sensibilitate și specificitate diagnostică de aproape 100%. Proba de lichid ascitic este inoculată în eprubete care conțin tetra-acetat de etilendiamid (EDTA), precum în cazul probelor de sânge la efectuarea hemoleucogramei [3, 46].

Cu toate că diagnosticul se stabilește prin analiza citologică a lichidului ascitic, determinarea agentului patogen este esențială și trebuie efectuată înainte de inițierea antibioticoterapiei empirice. Inocularea lichidului ascitic la patul pacientului, în cantitate de - 10 ml, în eprubete pentru hemocultură aerobe și anaerobe, crește sensibilitatea culturii pentru diagnosticul PBS la >90%, sporește procentul de izolare a microbului și scurtează durata de creștere

[31, 50]. Cu toate acestea, rata de identificare a microorganismului din lichidul ascitic este relativ mică, între 40 și 60% chiar și în cazul pacienților cu simptome clasice de PBS [41]. Ghidurile EASL pentru managementul pacienților cu ciroză decompensată și ale Societății britanice de Gastroenterologie recomandă efectuarea concomitentă a hemoculturii la pacienții cu suspiciune PBS pentru a îmbunătăți rata de succes în izolarea bacteriei [3, 6]. Într-un studiu recent, multicentric prospectiv, care a implicat 1300 de pacienți cu diferite tipuri de infecții și ciroză, rata generală a determinării unei culturi pozitive a reprezentat 57% [38].

În acest context, trebuie menționată și noțiunea de „bacteriascită”, definită ca prezența culturii pozitive la un număr de PMN < 250 celule/mm³. Bacteriascitatea reprezintă o translocare bacteriană tranzitorie și potențial reversibilă la pacienții cu ciroză hepatică și ascită, care, în lipsa simptomatice și sindromului inflamator sistemic, nu necesită tratament. Societatea britanică de Gastroenterologie sugerează comunicarea rezultatelor obținute specialiștilor în microbiologie pentru a lua o decizie comună privind necesitatea tratamentului. Din altă perspectivă, acest fenomen, mai ales la pacienții simptomatici, poate constitui prima etapă în dezvoltarea PBS prin colonizarea bacteriană a lichidului de ascită din surse extraperitoneale de infecție [3, 6, 31]. Acestui grup de pacienți i se va efectua paracenteza de follow-up la 48h. La eventuala creștere a PMN > 250 celule/mm³ sau persistența microbiologiei pozitive trebuie inițiată antibioticoterapia [6, 41].

O nouă perspectivă în determinarea agentului patogen constituie identificarea fragmentelor de ADN bacterian prin secvențiere din lichidul ascitic. Această tehnică și-a demonstrat eficacitatea în diagnosticul altor tipuri de infecție și este fezabilă în decurs de câteva ore, comparativ cu metoda tradițională a culturii. Reacția de polimerizare în lanț (PCR) convențională cu determinarea genei 16S ARN ribozomal are o acuratețe scăzută și rezultatele trebuie interpretate cu precauție [32]. Detectarea ADN-ului bacterian prin PCR digitală cu picături a demonstrat o sensibilitate de 80,5% și o specificitate de 94,7% în diagnosticul PBS. Această tehnică a fost utilă și în cuantificarea eficacității tratamentului [48].

Efectuarea paracentezei diagnostice și analiza lichidului ascitic prin numărătoarea neutrofilelor și cultură la pacienții din ambulator constituie un subiect de dezbatere, motivat de considerente legate de cost-eficacitate, lipsa simptomatice la aceștia și incidența scăzută. Într-un reviu sistematic și studiu de meta-analiză din 2022, cu analizarea a 504 publicații originale, ce a inclus 1532 de pacienți și 4016 paracenteze, s-a determinat că incidența PBS

în rândul bolnavilor cu ciroză decompensată și ascită în ambulator a fost de doar 2% [5].

Diagnosticul diferențial este efectuat cu peritonita bacteriană secundară, datorată abcesului, perforației gastrointestinale. Conform unui studiu, în 96% din cazurile de peritonită bacteriană secundară au fost prezente cel puțin 2 dintre criteriile Runyon și/sau existența mai multor bacterii identificate în lichidul ascitic. Criteriile Runyon sunt proteina totală >1 g/dL, glucoza <50 mg/dL, lactat dehidrogenază >225 U/ml [44]. Astfel, conform EASL, la pacienții cu izolat polimicrobian, identificarea unui număr exagerat de PMN, nivelul crescut al proteinei totale în lichidul de ascită și lipsa eficacității la tratamentul obișnuit, trebuie să se suspecteze această afecțiune. Acești pacienți trebuie consultați de o echipă medicală multidisciplinară, cu participarea chirurgilor și efectuarea unei tomografii computerizate pentru identificarea focarului primar [6].

Laparocenteza reprezintă o procedură invazivă, cu o complianță scăzută, iar evaluarea lichidului ascitic în laborator necesită cel puțin 48 de ore, fapt care a trezit interesul cercetătorilor în simplificarea și accelerarea procesului de diagnostic. Astfel, în ultimii ani, a fost propus un șir de scoruri simple, noi markeri de diagnostic, potențial utili în depistarea PBS.

Procalcitonina reprezintă un reactant al fazei acute a inflamației, secretat ca răspuns la TNF în infecțiile bacteriene, utilizat pe larg în cadrul spitalicesc. Abdel R. și coautorii au identificat o sensibilitate de 94,3% și specificitate de 91,8% la valori cutoff a procalcitoninei 0,94 ng/ml pentru diagnosticul PBS [2]. Evaluarea procalcitoninei din lichidul de ascită nu a demonstrat relevanța acesteia pentru subiectul în cauză și rămâne a fi controversată [18].

TNF- α și interleukina-6, endocanul sunt semnificativ mai mari în lichidul ascitic al pacienților cu PBS decât în cayul celor cu ascită sterilă [42]. Lactoferina constituie o proteină din familia transferinelor și în prezența sindromului inflamator este secretată de către PMN și eventual corelează cu numărul acestora. Nivelul crescut al lactoferinei, cu valoare cutoff 51,4 ng/mL, a arătat o sensibilitate de 74,4% și o specificitate de 95,8% în diagnosticul PBS [29]. Un alt studiu a confirmat corelația lactoferinei crescute și a complementului C3a cu PBS, dar nu a identificat o asociere între IL-6, IL-8, IL-10, TNF și PBS [42]. Datele disponibile sunt limitate și necesită studii suplimentare pentru confirmarea rezultatelor.

Și calprotectina constituie un marker promițător în diagnosticul PBS, care și-a demonstrat utilitatea în alte boli inflamatorii precum boala Crohn și Colita ulcerosă. S-a raportat corelația calprotectinei cu numărul PMN > 250 celule/mm³ și prezența unei concentrații mai sporite comparativ pacienților cu

ascită sterilă. Un cutoff de 445 ng/mL oferă o sensibilitate de 95,4% și o specificitate de 85,2%. Aceste cercetări au fost ulterior consolidate prin studii de meta-analiză, care au obținut rezultate similare [2, 23]. Raportul calprotectină- proteină totală din lichidul de ascită este considerat a fi mai eficient în diagnosticul PBS, iar valori mari au fost asociate cu o rată sporită de mortalitate [33].

Raportarea simplă a neutrofilelor la limfocite (NLR) constituie un biomarker care îmbină două părți componente ale sistemului imun: imunitatea înăscută și cea dobândită. Acest raport are valoare prognostică și corelează independent cu mortalitatea în populația generală, în diverse afecțiuni precum sepsis, pneumonie, COVID-19 și cancer [9]. Abdel-Razik și colaboratorii au demonstrat că vârsta³ 55 ani, volumul mediu al trombocitelor (MPV)³ 8,5 fL, NLR³ 2,5 și proteina C reactivă³ 40 mg/l constituie factori independenți, predictorii pentru PBS. Combinația acestora, în care fiecărui criteriu se oferă câte 1 punct și PCR- 2 puncte se numește scorul Mansoura. La un scor³ 4 puncte, valoarea predictiv pozitivă pentru diagnosticul de PBS a fost de 88,1%, iar specificitatea de 98,2%. La un scor de 1 punct s-a obținut o sensibilitate de 92,9% și o valoare predictiv negativă 97,5%. A fost explorată utilitatea și eficacitatea NLR la pacienții cu infecții și ciroză hepatică cu determinarea unei corelații pozitive, dar există mai puține studii prospective privind utilitatea acestuia în peritonita bacteriană spontană, cu discrepanțe în valorile de cutoff, care necesită validare [1, 39].

Testul rapid la PBS efectuat la patul pacientului constituie o metodă atractivă pentru screening și diagnosticul bolii, în special în instituțiile medicale în care nu se efectuează număratoarea neutrofilelor. Pe parcursul ultimilor 10 ani, s-a cercetat eficacitatea benzilor cu reagent de esterază leucocitară, utilizate pe larg în screeningul infecțiilor urinare. Principiul de lucru constă în detectarea leucocitelor din lichidul de ascită, care corelează cu o concentrație sporită a esterazei leucocitare. Un studiu prospectiv din 2019, care a analizat 635 de lichide ascitice prin metoda clasică și cu ajutorul benzilor urinare, a identificat 40 de pacienți cu PBS. Testul cu esterază leucocitară a avut o valoare predictiv negativă de 99%, ceea ce stabilește importanța și utilitatea acestuia ca metodă de screening și de excludere a PBS [12]. Un reviu sistematic și o meta-analiză care au evaluat 31 de studii la acest subiect a constatat că benzile cu reagent de esterază leucocitară au o eficacitate bună în diagnosticul și excluderea PBS, dar au menționat diferențe semnificative în performanța testelor de la un producător la altul [37]. În prezent, conform protocolului EASL din 2018, nu se recomandă utilizarea benzilor cu rea-

gent de esterază leucocitară pentru diagnosticul PBS sau a altor teste rapide [6].

Există dovezi pentru valoarea diagnostică a altor markeri serologici și din lichidul de ascită, inclusiv proteina inflamatorie macrofagală de tip 1 Beta, proteina C reactivă de înaltă sensibilitate, amiloid A, lipocalinul asociat gelatinazei neutrofile. Este necesară continuarea studiilor pentru validarea acestor potențiali markeri de diagnostic [7, 14, 25, 30].

Concluzii

Peritonita bacteriană spontană reprezintă una din principalele complicații ale pacienților cu ciroză hepatică și ascită. Pilonii de bază în managementul acestor pacienți sunt conștientizarea clinică, diagnosticul precoce și inițierea promptă a tratamentului, toate contribuind la îmbunătățirea prognosticului și reducerea mortalității. Paracenteza, cu evaluarea numărului de neutrofile la un cutoff > 250 celule/mm³ din lichidul de ascită cu sau fără cultură pozitivă, reprezintă metoda standard și recomandată pentru diagnosticul PBS. Paracenteza diagnostică în primele 6 ore de la spitalizare este recomandabilă tuturor pacienților cu ascită, precum și celor cu istoric de HDS, encefalopatie hepatică sau decompensare recentă a cirozei hepatice. Având în vedere mortalitatea sporită în rândul pacienților cu PBS, dezvoltarea în continuare a metodelor neinvazive, cost-eficiente și mai puțin laborioase de diagnostic rămâne esențială. Deși au fost efectuate multiple tentative de a identifica markeri noi pentru determinarea PBS, rezultatele sunt controversate și aceste metode este încă în curs de validare.

Bibliografie

1. Abdel-Razik Ahmed et al. Mansoura simple scoring system for prediction of spontaneous bacterial peritonitis: lesson learnt. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2019, 31.8: 1017-1024.
2. Abdel-Razik Ahmed et al. Ascitic fluid calprotectin and serum procalcitonin as accurate diagnostic markers for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut and liver*, 2016, 10.4: 624.
3. Aithal Guruprasad P. et al. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut*, 2021, 70.1: 9-29.
4. Alhumaid Saad et al. Proton pump inhibitors use and risk of developing spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A systematic review and meta-analysis. *Gut Pathogens*, 2021, 13: 1-10.
5. Alotaibi Ammar et al. Incidence of spontaneous bacterial peritonitis among asymptomatic cirrhosis patients undergoing outpatient paracentesis: a systematic review and meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2022, 33.1: e851-e857.
6. Angeli Paolo et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, 2018, 69.2: 406-460.

7. Badawi Rehab et al. Amyloid a in serum and ascitic fluid as a novel diagnostic marker of spontaneous bacterial peritonitis. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)*, 2020, 19.2: 140-148.
8. Biggins Scott W. et al. Diagnosis, evaluation, and management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis and hepatorenal syndrome: 2021 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2021, 74.2: 1014-1048.
9. Buonacera Agata et al. Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. *International journal of molecular sciences*, 2022, 23.7: 3636.
10. Boustany Antoine et al. Cirrhotic patients on proton pump inhibitors are at a twofold risk of spontaneous bacterial peritonitis independently of gastrointestinal bleeding: a population-based retrospective study. *Annals of Gastroenterology*, 2023, 36.3: 327.
11. Chinnock Brian et al. Sensitivity of a bedside reagent strip for the detection of spontaneous bacterial peritonitis in ED patients with ascites. *The American Journal of Emergency Medicine*, 2019, 37.12: 2155-2158.
12. Chinnock Brian et al. Physician clinical impression does not rule out spontaneous bacterial peritonitis in patients undergoing emergency department paracentesis. *Annals of emergency medicine*, 2008, 52.3: 268-273.
13. Cho Joel et al. Recommendations on the use of ultrasound guidance for adult abdominal paracentesis: a position statement of the Society of Hospital Medicine. *Journal of hospital medicine*, 2019, 14: E7.
14. Cullaro Giuseppe et al. Ascites neutrophil gelatinase-associated lipocalin identifies spontaneous bacterial peritonitis and predicts mortality in hospitalized patients with cirrhosis. *Digestive Diseases and Sciences*, 2017, 62: 3487-3494.
15. Dam Gitte et al. Effect of proton pump inhibitors on the risk and prognosis of infections in patients with cirrhosis and ascites. *Liver International*, 2019, 39.3: 514-521.
16. De Franchis Roberto et al. Baveno VII—renewing consensus in portal hypertension. *Journal of hepatology*, 2022, 76.4: 959-974.
17. Deleuran Thomas et al. Spontaneous bacterial peritonitis has no effect on the long-term prognosis of cirrhosis patients with ascites. *Annals of hepatology*, 2022, 27.4: 100711.
18. Elshayeb Elsayed I. et al. Serum and ascitic procalcitonin as a marker for early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*, 2019, 31: 208-213.
19. Enomoto Hirayuki et al. Amplification of bacterial genomic DNA from all ascitic fluids with a highly sensitive polymerase chain reaction. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 18.2: 2117-2123.
20. Fernández Javier et al. Management of bacterial and fungal infections in cirrhosis: The MDRO challenge. *Journal of Hepatology*, 2021, 75: S101-S117.
21. Fernández Javier et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology*, 2007, 133.3: 818-824.
22. Gupta Kamesh et al. Weekend admissions with ascites are associated with delayed paracentesis: A nationwide analysis of the 'weekend effect'. *Annals of hepatology*, 2020, 19.5: 523-529.
23. Hadjivasilis Alexandros et al. The diagnostic accuracy of ascitic calprotectin for the early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 2021, 33.3: 312-318.
24. Huang Chien-Hao, Lee Chen-Hung, Chang Ching. Spontaneous Bacterial Peritonitis in Decompensated Liver Cirrhosis—A Literature Review. *Livers*, 2022, 2.3: 214-232.
25. Kadam Nakul et al. Ascitic fluid high sensitive C-reactive protein (hs-CRP). A prognostic marker in cirrhosis with spontaneous bacterial peritonitis. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2016, 10.4: OC20.
26. Khan Rashid et al. Model for end-stage liver disease score predicts development of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier, 2019. p. 1799-1806.
27. Kim John J. et al. Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG*, 2014, 109.9: 1436-1442.
28. Kim Jung Hee et al. Proton pump inhibitors do not increase the risk for recurrent spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2017, 32.5: 1064-1070.
29. Lee Sang Soo et al. Usefulness of ascitic fluid lactoferrin levels in patients with liver cirrhosis. *BMC gastroenterology*, 2016, 16: 1-7.
30. Lesińska Magdalena et al. Procalcitonin and macrophage inflammatory protein-1 beta (MIP-1 β) in serum and peritoneal fluid of patients with decompensated cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Advances in Medical Sciences*, 2014, 59.1: 52-56.
31. Marciano Sebastián et al. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies. *Hepatic medicine: evidence and research*, 2019, 13-22.
32. Martínez Javier et al. Bacterial infections in patients with acute variceal bleeding in the era of antibiotic prophylaxis. *Journal of hepatology*, 2021, 75.2: 342-350.
33. Mohammed Mansour et al. The ratio of calprotectin to total protein as a diagnostic marker for spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis and ascites. *Egyptian Journal of Hematology and Bone Marrow Transplantation*, 2019, 6.7: 1-10.
34. Muñoz Leticia et al. Intestinal immune dysregulation driven by dysbiosis promotes barrier disruption and bacterial translocation in rats with cirrhosis. *Hepatology*, 2019, 70.3: 925-938.
35. Numan Laith et al. Spontaneous bacterial peritonitis: We are still behind. *Cureus*, 2020, 12.4.
36. O'Leary Jacqueline G. et al. Long-term use of antibiotics and proton pump inhibitors predict development of infections in patients with cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2015, 13.4: 753-759. e2.
37. Patel Kishan P. et al. Performance of leukocyte esterase reagent strips in the detection of spontaneous

- bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 2022, 12.2: 519-532.
38. Piano Salvatore et al. Epidemiology and effects of bacterial infections in patients with cirrhosis worldwide. *Gastroenterology*, 2019, 156.5: 1368-1380. e10.
 39. Popoiag Roxana-Emanuela et al. Predictors of spontaneous bacterial peritonitis in Romanian adults with liver cirrhosis: Focus on the neutrophil to lymphocyte ratio. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021, 22.3: 1-6.
 40. Qayed Emad, Shahnava, Nikrad (ed.). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Review and Assessment E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2020.
 41. Rimola Antoni et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *Journal of hepatology*, 2000, 32.1: 142-153.
 42. Scherm Sophia et al. Innovative potential biomarkers in spontaneous bacterial peritonitis from ascitic fluid. *alcohol*, 2019, 4: 90.
 43. Shizuma Toru. Spontaneous bacterial and fungal peritonitis in patients with liver cirrhosis: A literature review. *World journal of hepatology*, 2018, 10.2: 254.
 44. Soriano Germán et al. Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: a retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. *Journal of Hepatology*, 2010, 52.1: 39-44.
 45. Trifan Anca et al. High prevalence of liver fibrosis among general population: a Romanian population-based study. *Hepatology Communications*, 2023, 7.2.
 46. Van de Geijn, Gert-Jan M. et al. A new flow cytometric method for differential cell counting in ascitic fluid. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*, 2016, 90.6: 506-511.
 47. Van dDer Merwe, Schalk et al. The multifactorial mechanisms of bacterial infection in decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*, 2021, 75: S82-S100.
 48. Wu Hao-Xin et al. Clinical evaluation of bacterial DNA using an improved droplet digital PCR for spontaneous bacterial peritonitis diagnosis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2022, 12: 876495.
 49. Global health estimates: Leading causes of death. World Health Organization, 2023. [citat 16.07.2023]. Disponibil pe: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>.
 50. Mortalitatea generală după principalele clase ale cauzelor de deces în anul 2022. *Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova*, 24.05.2023. [citat 16.07.2023]. Disponibil pe: https://statistica.gov.md/ro/mortalitatea-general-a-dupa-principalele-clase-ale-cauzelor-de-deces-9696_60426.html.

Autor corespondent:

Cătălina Olaru-Stăvilă, studentă doctorandă,
medic rezident anul IV,
Disciplina de gastroenterologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu
tel.: 069 485 474
e-mail: colaru38@yahoo.com.