

ОЦЕНКА ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

¹Д. И. Гавриленко (zmicer80@rambler.ru), ²Н. Н. Силивончик (silivonschik_nn@mail.ru), ³Е. Г. Малаева (dr-malaeva@mail.ru), ⁴Е. В. Шулькина, ⁴Ю. П. Шпаковский, ⁴Л. А. Кобрусева

¹Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

²УО "Белорусская медицинская академия последипломного образования", Минск, Беларусь

³УО "Гомельский государственный медицинский университет", Гомель, Беларусь

⁴УЗ "Гомельская городская клиническая больница № 3", Гомель, Беларусь

Введение. Для диагностики спонтанного бактериального перитонита (СБП) ведется поиск дополнительных методов исследования.

Цель исследования – уточнение диагностической значимости методов подсчета полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) в автоматическом гематологическом анализаторе (АГА) и определения ПЯЛ с помощью индикаторных тест-полосок для анализа мочи для диагностики СБП.

Материалы и методы. Исследование асцитической жидкости (АЖ) проведено 57 пациентам с циррозом печени и асцитом. Подсчет ПЯЛ проводился при микроскопии АЖ ручным методом, в АГА (NIHON KOH DEN 6410K, Япония), определялись ПЯЛ с помощью индикаторных тест-полосок для исследования мочи (URlстик А10, Китай и Мульти Тест10, Республика Беларусь).

Результаты. Метод подсчета ПЯЛ для диагностики СБП с помощью АГА NIHON KOH DEN 6410K демонстрирует низкую чувствительность (50,0%). Установлена сильная статистически значимая корреляция ($r=0,880$, 95% ДИ 0,804-0,928, $p<0,001$) между общим числом лейкоцитов (ОЧЛ), подсчитанных АГА, и числом ПЯЛ (в 1 мкл), подсчитанных при микроскопии ручным методом. Для диагностики СБП определение ОЧЛ в АЖ в АГА оптимальным соотношением чувствительность (Ч)/специфичность (С) обладала точка отсечения 400 клеток в 1 мкл, наиболее точным пороговым уровнем – 900 клеток в 1 мкл. При исследовании ПЯЛ в АЖ с помощью тест-полосок оптимальным пороговым значением по соотношению Ч/С для тест-полосок URlстик А10 было 2, для Мульти Тест10 – 1; максимальной диагностической точностью обладали значения >3 для обоих наборов.

Заключение. Диагностика СБП может осуществляться наряду с подсчетом ПЯЛ при микроскопии методами подсчета ОЧЛ в АГА и с помощью тест-полосок.

Ключевые слова: спонтанный бактериальный перитонит, диагноз.

ASSESSMENT OF ADDITIONAL METHODS OF SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

¹N. N. Silivontchik, ²D. I. Haurilenka, ³E. G. Malaeva, ⁴E. V. Shulкина, ⁴Yu. P. Shpakouski, ⁴L. A. Kobruseva

¹Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

²Educational Institution "Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education", Minsk, Belarus

³Educational Institution "Gomel State Medical University", Gomel, Belarus

⁴Healthcare Institution "Gomel City Clinical Hospital № 3", Gomel, Belarus

Background. Additional research methods are being sought to diagnose spontaneous bacterial peritonitis (SBP).

Objective – to clarify the diagnostic significance of methods of counting polymorphonuclear leukocytes (PNL) in the automatic hematological analyzer (AHA) and definitions of PNL by using indicator test strips for urine analysis to diagnose SBP.

Materials and methods. The study of ascitic fluid (AF) was conducted in 57 patients with liver cirrhosis and ascites. PNL counting is performed using microscopy of AF by the manual method, in AHA (6410K NIHON KOH DEN, Japan), PNL was determined with indicator test strips for urine analysis (URlстик А10, China and Multi Tecm10, Republic of Belarus).

Results. Method of PNL calculation for the diagnosis of SBP using AHA NIHON KOH DEN 6410K demonstrates a low sensitivity (50.0%). A strong statistically significant correlation ($r=0.880$, 95% CI 0.804-0.928, $p<0.001$) between the total number of leukocytes (TNL) calculated by AHA and the number of PNL (in 1 μ l) calculated by manual microscopy was established. For the diagnosis of SBP, the determination of TNL in AF by AHA an optimal sensitivity (Se)/specificity

(Sp) ratio had a cut-off point of 400 cells in 1 μ l, the most accurate threshold level was 900 cells in 1 μ l. In the study of PNL in AF by using test strips, an optimal threshold value for the ratio Se/Sp for test strips UR1stik A10 was 2, for Multi Tecm10 – 1; maximum diagnostic accuracy had a value >3 for both sets.

Conclusion. Diagnosis of SBP can be carried out in combination with the PNL calculation in microscopy with methods of the TNL counting in AHA and with the help of test strips.

Keywords: spontaneous bacterial peritonitis, diagnosis.

Введение

Бактериальные инфекции рассматриваются в числе наиболее важных осложнений поздней стадии цирроза печени (ЦП) по частоте, тяжести и неблагоприятным исходам, обусловленным развивающейся на фоне инфекционного процесса острой декомпенсацией заболевания [1, 2]. Уникальными ЦП являются спонтанные инфекции – спонтанный бактериальный перитонит (СБП), эмпиема плевры, бактериемия [3, 4]. Наибольшее внимание уделяется СБП, так что другие инфекции при ЦП стали определяться как инфекции не-СБП [5]. СБП определяется как инфицирование АЖ в отсутствие очевидного интраабдоминального источника инфекции во время эпизодов транзиторной бактериемии на фоне снижения иммунитета [3, 4]. Несмотря на существование надежного, относительно дешевого метода диагностики СБП путем подсчета полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) при микроскопии продолжается поиск более простых и быстрых методов анализа АЖ.

Цель исследования – уточнение диагностической значимости методов подсчета ПЯЛ в автоматическом гематологическом анализаторе (АГА) и определения ПЯЛ с помощью индикаторных тест-полосок для анализа мочи для диагностики СБП.

Материалы и методы

Дизайн исследования – одномоментное (поперечное) сравнительное исследование. В исследование включены 60 пациентов с ЦП и асцитом 2 или 3 степени (35 мужчин и 25 женщин) в возрасте 27-71 (медиана 55 лет), последовательно поступавших в отделение гастроэнтерологии 3-й городской клинической больницы г. Гомеля в 2009-2011 гг. Диагностика СБП производилась на основании подсчета ПЯЛ в 1 мкл АЖ ручным методом при световой микроскопии (референтный метод) в соответствии со стандартными критериями [6]. Бактериологическое исследование АЖ выполнялось на базе УЗ «Гомельский областной центр гигиены и эпидемиологии». В коммерческий флакон для исследования крови вводили АЖ объемом не менее 10 мл. В качестве дополнительных методов диагностики СБП изучали подсчет ПЯЛ в АГА (NIHON KONDEN 6410K, Япония) и полуколичественное определение ПЯЛ с помощью индикаторных тест-полосок для исследования мочи (тест-полоски UR1stik A10, Китай и Мульти Тест10, Ре-

спублика Беларусь). Статистическую обработку результатов выполняли в операционной среде «Windows-XP» с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 6.0» (Stat Soft, GS-35F-5899H; США) и «MedCalc» (version 9.6.2.0; Бельгия). Описание бинарных признаков осуществлялось с помощью относительных частот (%) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ). Взаимосвязь количественных признаков оценивали с помощью ранговой корреляции по Кендаллу с определением коэффициента ранговой корреляции (τ). Для определения информативности методов исследования выполнялось построение характеристических кривых (ROC-кривых). Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Из числа 60 пациентов, включенных в исследование, трое были исключены: у двух по результатам исследования АЖ, а также последующего инструментального обследования наряду с ЦП были установлены признаки злокачественного новообразования с канцероматозом брюшины, еще у одного по техническим причинам не было выполнено культуральное исследование АЖ. На основании результатов исследования АЖ (подсчет числа ПЯЛ ручным методом) диагноз СБП (все варианты) установлен у 6 пациентов (10,5% 95% ДИ 2,6-18,5, $n=57$). Исследователи проблемы определяют частоту СБП у пациентов с поздней стадией ЦП как 10-30% [7]. Результаты исследования АЖ референтным и дополнительными методами представлены в таблице.

Классический вариант СБП (число ПЯЛ в АЖ, превышающее 250 в 1 мкл, в сочетании с положительными культурами АЖ – в нашем случае *Raoultella terrigena*, представителем *Klebsiella spp.*) имел место у одного пациента. У трех отмечалось повышенное число ПЯЛ в отсутствие культур АЖ – культуронегативный нейтрофильный асцит (КНА), у двух – только положительные культуры без повышенного числа ПЯЛ – мономикробный бактериальный асцит (МБА). Выявленные при МБА микроорганизмы *Streptococcus ruogenes* и *Staphylococcus xylosus* традиционно не относят к патогенам высокого уровня, но в последних публикациях их называют новыми нозокомиальными патогенами [8, 9]. Следует отметить, что еще у двух пациентов был получен представитель микробиоценоза

Таблица – Результаты исследования асцитической жидкости

Условные номера пациентов	Число клеток в 1 мкл					Культуры АЖ	Варианты СБП
	ПЯЛ при микроскопии	Анализатор		Тест-полоски			
		ПЯЛ	Общее число лейкоцитов	Uristik A10	Мульти Тест		
1	290	-	500	125 (3+)	70 (2+)	<i>Raoultella terrigena</i>	Классический
2	1360	960	2100	500 (4+)	500 (4+)	Не получены	КННА
3	798	660	1200	500 (4+)	500 (4+)	Не получены	КННА
4	680	540	1400	125 (3+)	125 (3+)	Не получены	КННА
5	17	-	200	70 (2+)	15 (1+)	<i>Streptococcus pyogenes</i>	МБА
6	4	-	100	15 (1+)	0	<i>Staphylococcus xylosus</i>	МБА
7-57	2-200	-	100-900	0-125 (3+)	0-125 (3+)	Не получены	нет

кожи – *Staphylococcus saprophyticus*. Учитывая клинические данные (отсутствие лейкоцитоза в АЖ и признаков ССВО), эпидемиологические условия (у обоих пациентов парацентез с отбором образцов АЖ выполнялся в один день), результаты исследования были расценены как контаминация из окружающей среды.

Проведен анализ результатов подсчета ПЯЛ в АЖ с помощью АГА. Как видно из представленных в таблице данных, из шести случаев СБП в АГА количество ПЯЛ подсчитано в трех (пациенты № 2, № 3, № 4, все – вариант КННА) и только при превышении 250 клеток/мкл. Таким образом, по сути, имело место совпадение результатов исследования двумя методами, хотя значения ПЯЛ различались в каждом случае существенно. У пациента с классическим СБП (пациент № 1) и относительно невысоким, но диагностически значимым числом ПЯЛ, с помощью АГА последние не выявлены (ложноотрицательный результат). В двух случаях (пациенты № 5 и № 6), когда ручным методом выявлялись единичные ПЯЛ, АГА их не выявил.

Общее число лейкоцитов (ОЧЛ) при использовании АГА было подсчитано во всех 57 образцах АЖ. При количестве ОЧЛ <500 клеток в 1 мкл ПЯЛ подсчитаны не были. Учитывая данное обстоятельство, дополнительно была предпринята попытка оценить метод подсчета ОЧЛ с помощью АГА на предмет возможности диагностики СБП, для чего проведено изучение корреляционной связи ОЧЛ в АГА и ПЯЛ ручным методом. Получена сильная статистически значимая корреляция ($r=0,880$, 95% ДИ 0,804-0,928, $p<0,001$), что давало основание исследовать возможность использования подсчета ОЧЛ для диагностики СБП (рис. 1).

Выполнено построение характеристической кривой (ROC-кривая) с целью определения точки отсечения, оптимально отражающей соотно-

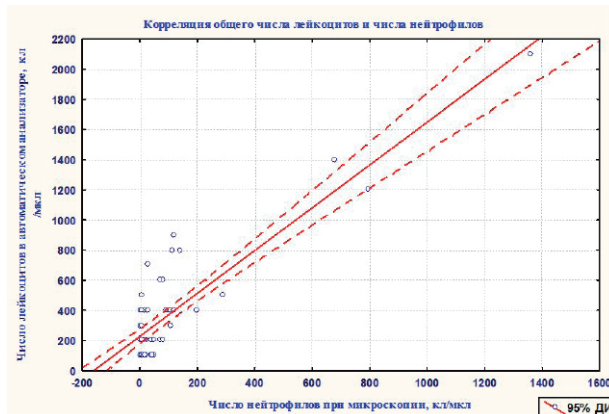


Рисунок 1. – Корреляция общего числа лейкоцитов, подсчитанных в автоматическом анализаторе, и числа полиморфноядерных лейкоцитов при микроскопии ручным методом ($n=57$)

шение чувствительность (Ч)/специфичность (С) для положительных значений подсчета ОЧЛ в АГА (рис. 2).

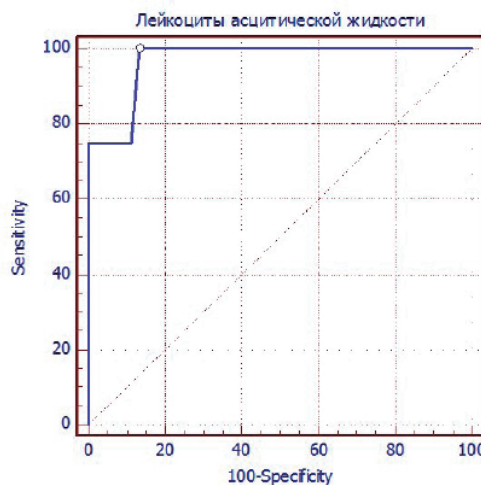


Рисунок 2. – Диагностическая значимость подсчета общего числа лейкоцитов асцитической жидкости в гематологическом анализаторе для диагностики спонтанного бактериального перитонита

Получены следующие характеристики: оптимальным соотношением Ч/С обладала точка отсечения 400 лейкоцитов в 1 мкл с Ч = 100% (95% ДИ 40,2-100,0), С = 86,8% (95% ДИ 74,7-94,5), отношение правдоподобия положительного результата (ОППР) = 7,57 (95% ДИ 6,8-8,4), отношение правдоподобия отрицательного результата (ОПОР) = (-), положительная прогностическая ценность (ППЦ) = 36,4% (95% ДИ 11,2-69,1), отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ) = 100,0% (95% ДИ 92,2-100,0), при диагностической точности (ДТ) = 87,7%. Используя точку отсечения ОЧЛ 400 клеток в 1 мкл (оптимальное соотношение Ч/С), при меньшем количестве ОЧЛ диагноз СБП можно было исключить у 46 пациентов (80,7%; 95% ДИ 68,1-90,0) с ЦП и асцитом уже через 2-3 минуты. В данных образцах было обнаружено полное соответствие результатов с использованием референтного метода (истинно-отрицательные результаты). Шанс пропустить СБП при использовании критерия <400 клеток в 1 мкл чрезвычайно маловероятен (ОПЦ – 100%). В то же время при использовании в качестве диагностического критерия ОЧЛ >400 клеток в 1 мкл следовало бы назначить эмпирическую антибактериальную терапию 7 пациентам с ЦП без СБП. Наиболее точным пороговым уровнем ОЧЛ являлась точка отсечения в 900 клеток в 1 мкл: Ч – 75% (95% ДИ 20,3-95,9), С – 100% (95% ДИ 93,2-100,0), ОППР – (0), ОПОР – 0,25 (-), ППЦ – 100% (95% ДИ 30,5-100,0), ОПЦ – 98,1% (95% ДИ 90,1-99,7), ДТ – 98,2%. Такой уровень свидетельствует о высокой вероятности наличия СБП (ППЦ=100%). В то же время, используя в качестве диагностического критерия точки отсечения ≥ 900 клеток в 1 мкл, мы могли пропустить один случай СБП. И лишь одному пациенту без СБП потребовалось бы назначить антибактериальное лечение (ложноположительный результат). Эта проблема может быть преодолена следующим образом. При использовании подсчета ОЧЛ в АГА образцы АЖ с числом клеток от 500 до 900 в 1 мкл следует подвергать дополнительной микроскопии ручным методом. Это означает, что при использовании двух пороговых критериев, из которых значение ниже 400 клеток в 1 мкл надежно исключает СБП, а значение ≥ 900 клеток в 1 мкл надежно подтверждает данный диагноз, более трудоемкой процедуре подсчета ПЯЛ при микроскопии следовало бы подвергнуть лишь образцы АЖ с ОЧЛ >400 и <900 клеток в 1 мкл (6 из 57 случаев; 10,5%; 95%ДИ 4,0-21,5). Остальные образцы АЖ (n=51) могли не подвергаться дополнительному исследованию. Таким образом, для диагностики СБП достаточно определять ОЧЛ в АГА и лишь образцы АЖ с ОЧЛ >400 и <900 клеток в 1 мкл требуют дополнительного микроскопического исследования.

При сравнении стоимости двух методов (подсчет ОЧЛ с помощью АГА и ПЯЛ при микроско-

пии) оказалось, что исследование одного образца АЖ микроскопическим методом дешевле и составляет 1.70-2.04 белорусских рублей против 2.40-2.94 при использовании АГА (прайс-лист на 01.09.2017 г.). Однако помимо прямых, необходимо учитывать косвенные затраты: использование АГА позволяет значительно быстрее принять решение об иницировании антибактериальной терапии – через 2-3 минуты после обработки образца АЖ.

Проведено исследование ПЯЛ в АЖ с помощью индикаторных тест-полосок для исследования мочи в сравнении с референтным методом (результаты исследования с использованием тест-полосок URlстик A10 и МультиТест, имеющих градацию, соответствующих 25, 75, 125, 500 ПЯЛ в 1 мкл, представлены в таблице). Как показал анализ, оба вида тест-полосок выявляли ПЯЛ в АЖ, причем наиболее высокие показатели (3+ и 4+) соответствовали наибольшему количеству ПЯЛ, определенных методом ручной микроскопии. Выполнено построение характеристических кривых (ROC-кривые) (рис. 3 и 4). Оптимальным пороговым значением по соотношению Ч/С для тест-полосок URlстик A10 была шкала >2, для Мульти Тест10 – шкала >1, максимальной диагностической точностью обладали значения шкалы >3 для обоих наборов.

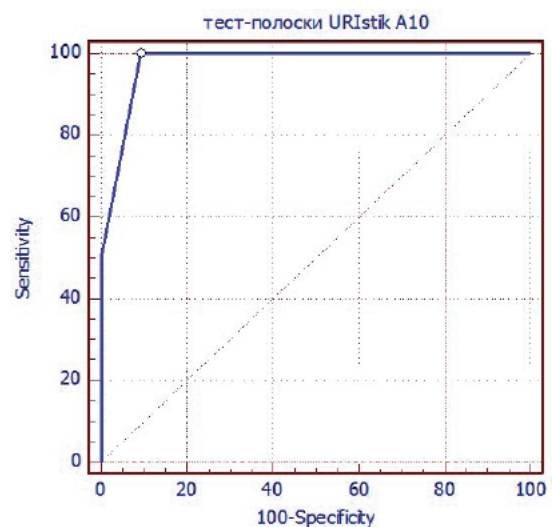


Рисунок 3. – Диагностическая значимость определения ПЯЛ с использованием тест-полосок URlстик A10

Таким образом, хорошая точность тест-полосок URlстик A10 и МультиТест для определения ПЯЛ наряду с простотой и скоростью получения результата (2 минуты), делает данный способ многообещающим диагностическим инструментом для ранней инициации антибактериального лечения СБП. Стоимость исследования одного образца АЖ с использованием тест-полоски значительно ниже в сравнении с референтным методом и составляет от 0,13 до 0,30 бел. рубля

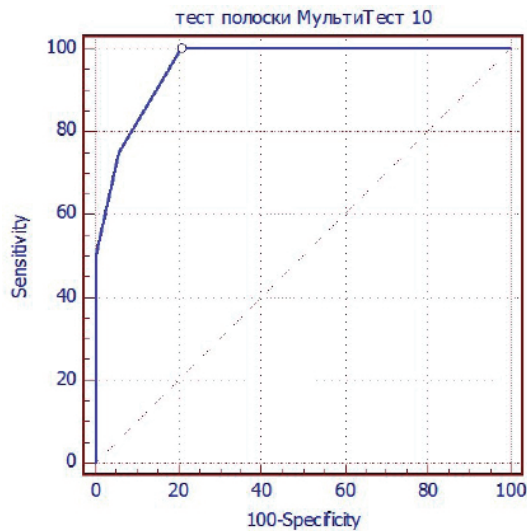


Рисунок 4. – Диагностическая значимость определения ПЯЛ с использованием тест-полосок МультиТест 10

(тест-полоски URlстик A10, КНР и Мульти Тест 10, РБ, прайс-лист на 01.09.2017).

На точность результатов при использовании тест-полосок могут повлиять примеси крови в АЖ и при количестве эритроцитов более 10000 в 1 мкл (геморрагический характер АЖ) оценка изменения интенсивности окраски аналитической зоны тест-полоски значительно затруднена. В таком случае следует предварительно осажждать эритроциты центрифугированием в течение 10 минут при 1500 об/мин, после чего погружать тест-полоску в надосадочную область образца АЖ.

На основании полученных результатов создан алгоритм диагностики СБП.

Этап I. Экспресс-диагностика у постели пациента с помощью индикаторных тест-полосок для анализа мочи. Проводится врачами-терапевтами и врачами-хирургами в приемных отделениях больниц без участия лабораторных работников. Выполняется с помощью тест-полосок, используемых для исследования мочи (определение ПЯЛ в АЖ полуколичественным способом). Протокол исследования – 2 минуты.

Этап II. Диагностика способом подсчета ПЯЛ или ОЧЛ в АЖ (исследование может быть в качестве I этапа). Проводится фельдшерами-лаборантами и/или врачами лабораторной диагностики районных, городских, областных больниц. Исследование осуществляется одним из способов: 1) подсчет ПЯЛ в счетной камере; 3) подсчет количества ПЯЛ или ОЧЛ в АГА.

Этап III. Микробиологическое исследование АЖ. Проводится фельдшерами-лаборантами и/или врачами лабораторной диагностики районных, городских, областных больниц культуральным способом.

Дополнительные или альтернативные подходы к диагностике СБП широко обсуждаются в литературе и включают как основанные на под-

счете ПЯЛ, так и на использовании других биомаркеров (ОЧЛ, лактоферрина, кальпротектина) методы. В исследованиях АЖ с помощью АГА исследователями получены неоднозначные данные, однако подчеркнуты важные достоинства (высокая скорость и низкая стоимость), что позволяет заменить ручной анализ, прежде всего для мониторинга лечения, хотя отмечено, как и в нашем исследовании, что большей специфичностью обладает точка отсечения 500 ПЯЛ в 1 мкл [10, 11]. Метод исследования с помощью индикаторных тест-полосок основан на выявлении эстеразной активности ПЯЛ. Позволяет сократить время анализа и не требует участия лабораторного работника. Выполнен ряд исследований с разными коммерческими тест-полосками, результаты которых подытожены в систематическом обзоре (J. V. Nousbaum et al., 2007 г.; 19 наиболее крупных исследований) [12]. Несмотря на низкую чувствительность и высокий риск ложноотрицательных результатов, особенно у пациентов с малым содержанием ПЯЛ, всеми исследователями показана высокая корреляция с результатами исследования стандартным ручным методом, низкая стоимость, простота и надежность исключения СБП, особенно у амбулаторных пациентов. Ограничением для использования тест-полосок является особенность большинства из них – отсутствие градации в 250 клеток в 1 мкл. Появление новых калиброванных для АЖ тест-полосок с наличием значения 250 ПЯЛ в 1 мкл увеличило возможность данного метода диагностики СБП.

Известны попытки использования определения ОЧЛ в АЖ: по мнению G. Garcia-Tsao (2016), число лейкоцитов >500 клеток в 1 мкл может указывать на СБП [13]. Вместе с тем отмечено, что АГА может не подсчитать количество ПЯЛ при их относительно низком, но патологическом уровне (<500 в 1 мкл), была показана недостаточная надежность метода АГА при небольшом количестве ПЯЛ в АЖ [14, 15].

В качестве альтернативы подсчету ПЯЛ предложены методы определения лактоферрина и кальпротектина в АЖ. Обоснованием использования этих биомаркеров являются данные о том, что лактоферрина и кальпротектина продуцируются активированными ПЯЛ, их содержание в биологических жидкостях пропорционально уровню ПЯЛ. Литературные сведения о результатах использования данных методов ограничены небольшим числом публикаций [16, 17].

Выводы

1. Метод подсчета ПЯЛ для диагностики СБП с помощью АГА NIHON KONDEN 6410K демонстрирует низкую чувствительность (50,0%).

2. Установлена сильная статистически значимая корреляция ($r=0,880$, 95% ДИ 0,804-0,928,

$p < 0,001$) между ОЧЛ, подсчитанных АГА, и числом ПЯЛ (в 1 мкл), подсчитанных при микроскопии ручным методом.

3. При использовании для диагностики СБП показателя ОЧЛ в АЖ с помощью АГА оптимальным соотношением Ч/С обладала точка отсечения 400 клеток в 1 мкл, наиболее точным пороговым уровнем – 900 клеток в 1 мкл.

4. При исследовании ПЯЛ в АЖ с помощью индикаторных тест-полосок для анализа мочи оптимальным пороговым значением шкалы по соотношению Ч/С для тест-полосок URlstick A10 было 2, для Мульти Тест10 – 1; максимальной диагностической точностью обладали значения шкалы >3 для обоих наборов.

References

1. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, Stadlbauer V, Gustot T, Bernardi M, Canton R, Albillos A, Lammert F, Wilmer A, Mookerjee R, Vila J, Garcia-Martinez R, Wendon J, Such J, Cordoba J, Sanyal A, Garcia-Tsao G, Arroyo V, Burroughs A, Gines P. Bacterial infections in cirrhosis. A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J. Hepatol.* 2014;60(6):1310-1324. doi: 10.1016/j.jhep.2014.01.024.
2. Fernandez J, Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2012;56(Suppl 1):S1-12. doi: 10.1016/S0168-8278(12)60002-6.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J. Hepatol.* 2010;53(3):397-417. doi: 10.1016/j.jhep.2010.05.004.
4. Runyon BA. AASLD Practice Guideline. Introduction to the Revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline. Management of Adult Patients With Ascites Due to Cirrhosis 2012. *Hepatology.* 2013;57(4):1651-1653. doi: 10.1002/hep.26359.
5. Fernandez J, Acevedo J, Prado V, Mercado M, Castro M, Pavesi M, Arteaga M, Sastre L, Juanola A, Gines P, Arroyo V. Clinical course and short-term mortality of cirrhotic patients with infections other than spontaneous bacterial peritonitis. *Liver Int.* 2017;37(3):385-395. doi: 10.1111/liv.13239.
6. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, Salinas F, Dona S, Faggioli S, Sticca A, Zanusi G, Cillo U, Frasson I, Destro C, Gatta A. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology.* 2007;45(1):223-229. doi: 10.1002/hep.21443.
7. Gu C, Song MY, Sun WJ, Xu XY, Yang CQ, Chen DF. Advances in basic and clinical research on liver cirrhosis in 2016. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2017;25(1):5-8. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.01.003.
8. Shaikh, MM, Morgan M. Sepsis caused by *Raoultella terrigena*. *JRSM Short Rep.* 2011;2:49-51. doi: 10.1258/shorts.2011.010127.
9. Carrillo ER, Tellez MA, Salinas RS. *Staphylococcus xylosum*: una bacteria emergente. *Rev. Med. Hosp. Gen. Mex.* 2000;63(2):107-111.
10. Riggio O, Angeloni S, Parente A, Leboffe C, Pinto G, Aronne T, Merli M. Accuracy of the automated cell counters for management of spontaneous bacterial peritonitis. *World J. Gastroenterol.* 2008;14(37):5689-5694. doi: 10.3748/wjg.14.5689.
11. Angeloni S, Nicolini G, Merli M, Nicolao F, Pinto G, Aronne T, Attili AF, Riggio O. Validation of automated blood cell counter for the determination of polymorphonuclear cell count in the ascitic fluid of cirrhotic patients with or without spontaneous bacterial peritonitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2003;98(8):1844-1848.
12. Noursbaum JB, Cadranet JF, Nahon P, Khac EN, Moreau R, Thevenot T, Silvain C, Bureau C, Nouel O, Pilette C, Paupard T, Vanbiervliet G, Oberti F, Davion T, Jouannaud V, Roche B, Bernard PH, Beaulieu S, Danne O, Thabut D, Chagneau-Derode C, de Ledinghen V, Mathurin P, Pauwels A, Bronowicki JP, Habersetzer F, Abergel A, Audigier JC, Sapay T, Grange JD, Tran A. Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 2007;45(5):1275-1281. doi:10.1002/hep.21588.
13. Garcia-Tsao, G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Dig. Dis.* 2016;34(4):382-386. doi: 10.1159/000444551.
14. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. *J. Hepatol.* 2000;32(1):142-153.
15. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut.* 2006;55(Suppl 6):1-12. doi: 10.1136/gut.2006.099580.
16. Lutz P, Pfarr K, Nischalke HD, Krämer B, Goeser F, Glässner A, Wolter F, Kokordelis P, Nattermann J, Sauerbruch T, Hoerauf A, Strassburg CP, Spengler U. The ratio of calprotectin to total protein as a diagnostic and prognostic marker for spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis and ascites. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2015;53(12):2031-2039. doi: 10.1515/cclm-2015-0284.
17. Lee SS, Min HJ, Choi JY, Cho HC, Kim JJ, Lee JM, Kim HJ, Ha CY, Kim HJ, Kim TH, Kim JH, Lee OJ. Usefulness of ascitic fluid lactoferrin levels in patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol.* 2016;16(1):132. doi:10.1186/s12876-016-0546-9.

Поступила: 25.04.2018

Принята к печати: 10.05.2018