

ДИАГНОСТИКА СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Винницкая Е. В., Осипов А. Г., Дроздов В. Н., Петраков А. В., Лазебник Л. Б.*

ЦНИИ гастроэнтерологии, г. Москва

НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, г. Москва *

РЕЗЮМЕ

Разработаны новые подходы к диагностике и терапии спонтанного бактериального перитонита (СБП) у больных циррозом печени (ЦП).

Исследована асцитическая жидкость (АЖ) у 35 больных ЦП с определением количества полиморфно-ядерных нейтрофилов (ПЯЛ) и методом газовой хроматографии – масс-спектрометрии (ГХ-МС).

Получены данные, свидетельствующие об инфицированности АЖ на основании определения количественного содержания и качественного состава химических компонентов – маркеров потенциальных возбудителей инфекции (как аэробов, так и анаэробов) методом ГХ-МС у больных с клинической картиной СБП.

Применение ГХ-МС у больных ЦП, осложненным асцитом, позволяет диагностировать СБП с учетом разновидностей определяемых микроорганизмов, расширяет возможности проведения адекватной терапии.

Ключевые слова: цирроз печени, спонтанный бактериальный перитонит, бактериальная транслوكация, хроматография – масс-спектрометрия.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность данного исследования обусловлена трудностями адекватной и своевременной диагностики СБП у больных декомпенсированным циррозом печени (ЦП), тяжестью течения. Следует отметить, что клинические проявления СБП, как правило, не имеют яркой клинической картины, часто маскируются проявлениями основного заболевания. Кроме того, трудности диагностики СБП у больных ЦП обусловлены значительными сдвигами в иммунной системе, поздней обращаемостью, наличием сопутствующих патологических состояний, таких как хронический панкреатит и туберкулез [1, 2, 4].

Согласно данным многочисленных исследований, факторами, определяющими развитие СБП у больных ЦП, являются: портальная гипертензия, избыточный бактериальный рост в просвете кишечника, а также повышение проницаемости

ABSTRACT

Working out of the new methodical approaches of diagnostics and treatment of spontaneous bacteriological peritonitis (SBP) in the patients with cirrhosis of the liver (CL).

The ascitic liquid (AL) was examined in 35 patients with CL by the method of gas chromatography — mass-spectrometry (GCH-MS).

The results of quantitative and qualitative examination of the chemical components — markers of potential infection (aerobe and anaerobe) with the GCH-MS method testify to the infected AL.

The proposed method demonstrates the high precision revealing of infected abdominal cavity in the patients with CL and proposes the proper treatment according to the varieties of microorganisms.

Key words: cirrhosis of the liver, spontaneous bacterial peritonitis, bacterial translocation, chromatography — mass-spectrometry.

кишечной стенки, транслукация бактерий из просвета кишечника в регионарные лимфоузлы, лимфу и кровотоки. Кроме того, доказана значительная роль в формировании СБП замедления кишечного транзита, снижения местного иммунного ответа, фагоцитарной активности ретикулоэндотелиальной системы печени, снижения защитных свойств асцитической жидкости [5, 6, 7, 8, 9].

Понимание механизмов развития СБП привело к внедрению в практику целого ряда методов, применяемых в диагностике СБП. Длительное время считалось, что «золотым стандартом» в диагностике СБП является метод культивирования АЖ на гемолитических средах. Дальнейшее изучение этой проблемы позволило в качестве теста на инфицированность АЖ использовать метод подсчета полиморфно-ядерных нейтрофилов (ПЯЛ), в со-

ответствии с которым было принято считать АЖ инфицированной, в случае наличия в ней нейтрофилов в количестве ≥ 250 кл./мм³ [2, 4]. На основании использования этих двух методов была предложена современная классификация СБП, согласно которой выделяют:

I – классический, полный вариант СБП (АЖ содержит ≥ 250 ПЯЛ/мм³, дает рост культуры при высевании).

II – культуру-негативный нейтрофильный асцит (АЖ содержит ≥ 250 ПЯЛ/мм³, не дает роста культуры при высевании).

III – культуру-позитивный с низким содержанием нейтрофилов (АЖ ≤ 250 ПЯЛ/мм³, дает рост культуры при высевании) [2].

Дальнейшее изучение проблемы показало достаточно низкую чувствительность культурального метода при исследовании АЖ [10]. При использовании последних достижений биотехнологии (высокочувствительных анализаторов гемокультур и сложнокомпонентных питательных сред) получение роста культуры возможно лишь при наличии в исследуемом материале жизнеспособных бактерий, не поврежденных естественными факторами иммунной защиты или лекарственными препаратами, в частности антибиотиками. Концентрация жизнеспособных бактерий для их определения должна быть достаточно высокой [10, 11, 12].

В связи с этим остается открытым вопрос диагностики СБП у больных с клиническими проявлениями СБП, с содержанием в АЖ ≤ 250 ПЯЛ/мм³ и отсутствием роста культуры на гемолитических средах. Нет четких представлений о том, возможно ли существование формы СБП, т. н. культуру-негативного СБП с низким содержанием нейтрофилов. Отсутствуют данные о факторах, оказывающих влияние на низкий уровень ПЯЛ при СБП.

Значительный интерес представляют работы по изучению методов дифференциации микроорганизмов, основанных на определении их химических маркеров. Так, газовая хроматография и газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС) позволяют получить информацию о наличии в биологическом материале мономерных химических компонентов микробной клетки и ее метаболитов [13, 14]. Метод сходен с генетическим, поскольку состав жирных кислот детерминирован в ДНК и воспроизводится путем репликации участка генома транспортными РНК и последующего синтеза ЖК в митохондриях по матричным РНК. Профиль жирных кислот является их визитной карточкой, или фингерпринтом, как отпечатки пальцев людей [13].

По этому принципу построена хемодифференциация микроорганизмов, которая широко используется в качестве метода идентификации и подтверждения их таксономического положения.

В настоящее время описаны примеры обнаружения микроорганизмов при инфекционных

процессах методом ГХ-МС [14, 15]. В предлагаемом способе выявление возбудителя осуществляется без предварительного посева исследуемого клинического или другого биологического материала. Использование ГХ-МС является одним из методов, позволяющих определить инфицированность АЖ, качественный состав микроорганизмов — потенциальных возбудителей СБП, в каждом конкретном случае найти адекватные подходы к антибактериальной терапии.

Цель исследования — разработать клинически и патогенетически обоснованные подходы к диагностике и лечению СБП на основании оценки значимости особенностей клинической картины СБП, дифференциации микроорганизмов с помощью определения их химических маркеров методом ГХ-МС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включили 35 больных декомпенсированным ЦП алкогольной этиологии с наличием асцита (класс Child-Pugh C).

Обследование пациентов проводилось по единому плану, включающему в соответствии с поставленными задачами проведение оценки жалоб, анализ данных анамнеза, объективного статуса, лабораторные (клинический, биохимический анализы крови, коагулограмма) и инструментальные методы исследований (УЗИ, ЭГДС, КТ). Клиническое состояние оценивалось по наличию местных и системных проявлений СБП. Приверженность к употреблению алкогольных напитков исследовалась с помощью вопросника SAGE Европейской гастроэнтерологической ассоциации, а также анкеты ВОЗ.

Функциональное состояние печени оценивалось по активности аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), липазы, амилазы, содержанию билирубина, холестерина, глюкозы, общего белка, белковых фракций, креатинина, мочевины. Указанные показатели определялись как в сыворотке крови, так и в АЖ.

В соответствии с рекомендациями Международного клуба асцита [4] при поступлении всем больным проводился диагностический лапароцентез с последующим подсчетом абсолютного числа полиморфно-ядерных нейтрофилов (ПЯЛ) в АЖ. У 17 (57 %) больных выполнен посев АЖ на стерильность классическим микробиологическим методом на селективные среды.

С помощью ГХ-МС в режиме масс-фрагментации (ГХ-МС МФ) у всех больных определялись количественное содержание и качественный состав химических компонентов — маркеров потенциаль-



ных возбудителей инфекции АЖ. Исследование проводилось д. м. н. Г. А. Осиповым с использованием системы HP-5973, ADGILENT TECHNOLOGY (USA) (группа академика Исакова Ю. Ф. НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, директор — академик РАМН Л. А. Бокерия).

Образцы АЖ, полученной при парацентезе, обрабатывали сразу после отбора. При отсутствии возможности немедленного выполнения анализа образцы замораживали при температуре 5 °С. Пробы в количестве 0,05 мл высушивали и подвергали обработке 1 М HCl в метаноле в течение одного часа при 80 °С. Фракцию метиловых эфиров жирных кислот, оксикислот, производных жирных альдегидов, жирных спиртов, стерина и других липидных мономеров извлекали из реакционной смеси двумя порциями гексана по 0,2 мл. Объединенный экстракт высушивали и обрабатывали 0,02 мл силилирующего агента — бис-(триметилсилил)-трифторацетамида (БСТФА) — для получения летучих производных оксикислот, спиртов и стерина.

Исследуемую пробу анализировали на хромато-масс-спектрометре в режиме фрагментографии. При этом по специальной программе последовательно, по мере выхода компонентов пробы из хроматографической колонки, включали измерение сигнала от специфических ионов — маркеров микроорганизмов и выключали измерение маркеров фона биологической жидкости в момент их появления в масс-спектрометре. Площади пиков маркеров интегрировали автоматически и заносили данные в протокол. Затем эти результаты вводили в программу расчета, подготовленную в электронных таблицах Excel.

При выявлении множества компонентов в отличие от известного способа использовали фрагменты липидных профилей, содержащих ключевую специфическую информацию для составления математического алгоритма расчета и вычисления средних эффективных концентраций микроорганизмов, соответствующих измеренному количеству маркера. Для количественного расчета использовали показатели калибровки по чистой культуре одного из микроорганизмов, которые дают соотношение между числом клеток и содержанием липидных компонентов в пробе. Данные калибровочной кри-

вой сопоставляли с концентрацией подходящего компонента клеточного материала организма-хозяина для конкретного образца АЖ. В результате расчета получали усредненный эффективный состав и концентрацию микробных фрагментов с «привязкой» к возможным микроорганизмам (единицы измерения в кл/г $\times 10^5$).

В соответствии с международными рекомендациями всем больным с диагнозом СБП проводилась терапия «Цефотаксимом» каждые 12 часов по 2 г в течение пяти-семи дней внутривенно (суточная доза 4–6 г). В дальнейшем — терапия пробиотиками («Линексом», «Пробиформ») в стандартных дозах продолжительностью до двух месяцев.

Статистический анализ данных осуществлялся сотрудником кафедры медицинской кибернетики и информатики РГМУ в. н. с. С. П. Олимпиевой с помощью программы для персонального компьютера, позволяющей сравнивать организованные пользователем группы данных с применением статистических непараметрических критериев, не зависящих от характера распределения: точного метода Фишера и критерия «хи-квадрат».

Программа автоматически для каждого признака (из числа включенных в анализ) производила попарное сравнение заданных групп пациентов (реализаций), выявляла достоверные различия между ними и результаты выводила в выходной файл в удобном для визуального анализа, редактирования текстовыми редакторами и распечатки на бумажном носителе виде.

Использовались следующие уровни значимости различий: $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализированы результаты комплексного обследования, включавшего клинические, биохимические, иммунологические и вирусологические методы, 35 больных с предварительным диагнозом ЦП, осложненный асцитом, среди которых 24 (68,6%) мужчины и 11 (31,4%) женщин в возрасте от 33 до 78 лет. Достоверных отличий по возрасту у мужчин и женщин не отмечено.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ СБП У 35 БОЛЬНЫХ ЦП, ОСЛОЖНЁННЫМ АСЦИТОМ		
Клинические признаки	n	%
Абдоминальные боли	20	57
Диспепсические явления (рвота, диарея)	14	40
Лихорадка	10	29
Лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг влево	21	60
Нарастание энцефалопатии	9	26
ГРС	5	14

Таблица 2

**РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ СБП
И СОДЕРЖАНИЯ ПЯЛ В АЖ**

Наличие клинических проявлений СБП	ПЯЛ ≤ 250	ПЯЛ ≥ 250
С клиническими проявлениями СБП, $n = 24$	$n = 17$ (70,8 %),	$n = 7$ (29,2 %)
Без клинических проявлений СБП, $n = 11$	$n = 11$ (100 %)	–

В процессе обследования у 20 больных (57 %) отмечено появление или усиление болевого абдоминального синдрома, у 14 (40 %) – изменение моторики желудочно-кишечного тракта в виде рвоты и диареи. Появление системных проявлений инфекции, таких как лихорадка и лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом влево, у 10 (29 %) и 21 (60 %) больного соответственно расценивалось как проявление СБП. Нарастание энцефалопатии без видимых причин (у 9, 26 %), гепаторенального синдрома (ГРС) (у 5, 14 %) также принималось во внимание при клинической оценке состояния обследуемых и вынесении предварительного заключения о наличии СБП (табл. 1).

Наиболее часто встречались такие признаки СБП, как лихорадка – 29 % ($n = 10$), лейкоцитоз с появлением незрелых форм лейкоцитов – 60 % ($n = 21$), диспепсические явления – 40 % ($n = 14$ %).

На основании клинических признаков СБП все пациенты с ЦП были разделены на две группы: с наличием $n=24$ (68,5 %) и без клинических признаков $n=11$ (31,5 %) СБП.

С учетом международных рекомендаций проводился подсчет количества ПЯЛ на мм^3 . В группе пациентов с наличием клинических проявлений СБП ($n = 24$) у 7 (29,2 %) больных АЖ носила нейтрофильный характер (ПЯЛ ≥ 250 кл/ мм^3), в то время как у других (17, 70,8 %) больных ПЯЛ в АЖ обнаружены в незначительном количестве (≤ 250 кл/ мм^3), что позволило выделить подгруппу пациентов с анейтрофильным асцитом.

В группе больных без клинических признаков СБП у всех 11 пациентов отмечено низкое содержание ПЯЛ (≤ 250 кл/ мм^3). Распределение больных в зависимости от клинических проявлений СБП

и количества нейтрофилов в АЖ представлено в табл. 2.

Классическим микробиологическим методом при посеве АЖ на селективные среды только у 2 из 23 больных с признаками СБП обнаружены *E. coli*, *Staphylococcus sp.*

В соответствии с международными рекомендациями и учетом клинических проявлений СБП нами были выделены следующие варианты СБП:

I — классический, полный вариант с клиническими проявлениями СБП (АЖ ≥ 250 ПЯЛ/ мм^3 , дает рост культуры при высевании);

II — культуро-негативный нейтрофильный асцит с клиническими проявлениями СБП (АЖ ≥ 250 ПЯЛ/ мм^3 , не дает роста культуры при высевании);

III — культуро-позитивный анейтрофильный асцит с клиническими проявлениями СБП (АЖ ≤ 250 ПЯЛ/ мм^3 , дает рост культуры при высевании);

IV — культуро-негативный асцит с низким содержанием нейтрофилов и клиническими проявлениями СБП (АЖ ≤ 250 ПЯЛ/ мм^3 , не дает роста культуры при высевании).

У остальных 11 больных отсутствовали клинические проявления СБП и рост культуры на средах, определялось низкое содержание нейтрофилов в АЖ.

Варианты СБП, выделенные на основании содержания ПЯЛ в АЖ, результатов посева АЖ на специальные среды и наличия клинических проявлений СБП, представлены в табл. 3.

Таблица 3

ВАРИАНТЫ СБП, ВЫДЕЛЕННЫЕ НА ОСНОВАНИИ СОДЕРЖАНИЯ ПЯЛ В АЖ, РЕЗУЛЬТАТОВ ПОСЕВА АЖ НА СПЕЦИАЛЬНЫЕ СРЕДЫ И НАЛИЧИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ СБП

Группы, n	ПЯЛ/ мм^3		Рост культуры на специальных средах		Клинические проявления СБП	
	≥ 250	≤ 250	позитивный	негативный	есть	нет
I ($n = 1$)	+	–	+	–	+	–
II ($n = 6$)	+	–	–	+	+	–
III ($n = 1$)	–	+	+	–	+	–
IV ($n = 16$)	–	+	–	+	+	–
V ($n = 11$)	–	+	–	+	–	+

Наибольший интерес представляли пациенты с IV вариантом СБП, которые (по данным международных рекомендаций) не нуждались в антибактериальной терапии, но в связи с наличием клинических проявлений СБП вызвали серьезные опасения у клиницистов.

В связи с этим всем пациентам было проведено исследование АЖ с помощью метода ГХ-МС. В зависимости от наличия клинических проявлений и содержания ПЯЛ в АЖ обследуемые больные были разделены на три группы:

1 группа — больные без клинических проявлений СБП и низким содержанием ПЯЛ;

2 группа — с клиническими проявлениями СБП и высоким содержанием ПЯЛ;

3 группа — с клиническими проявлениями СБП и низким содержанием ПЯЛ. Во всех случаях культуральный рост АЖ отсутствовал.

Исследование также было проведено еще двум пациентам (I и III варианты), где была высеяна культура ЕС, SS.

В АЖ всех обследованных больных с помощью метода ГХ-МС обнаружены мономерные химические компоненты микробной клетки и ее метаболитов — маркеров потенциальных возбудителей инфекции АЖ, характерных для клеточных стенок и мембран микроорганизмов.

При сравнении количественных показателей маркеров 1 группы с данными, полученными в двух других, выявлено статистически значимое ($< 0,05$)

преобладание химических маркеров микроорганизмов в группах с нейтрофильным (2 группа) и анейтрофильным асцитом с клиническими проявлениями СБП (3 группа).

Статистически значимого различия в показателях 2 и 3 групп получено не было, что может свидетельствовать о массивном поступлении аэробных и анаэробных бактерий и/или их компонентов в кровь и АЖ вследствие несостоятельности слизистого барьера и иммунореактивности.

В табл. 4 представлено распределение средних значений микроорганизмов в АЖ, вычисленных по концентрации микробных маркеров, в зависимости от содержания ПЯЛ в АЖ и клинических проявлений СБП.

Для большей части обследованных пациентов отмечено более чем двукратное (до двух порядков по сумме и по отдельным видам) превышение концентраций маркеров, в частности коков, бацилл, коринебактерий (*Streptococcus*, *Staphylococcus*, Corineform CDC-group XX), а также кишечных анаэробов (кlostридий: *Clostridium histolyticum*, *Clostridium ramosum*), анаэробных стрептококков (*Peptostreptococcus anaerobius*), а также *Nocardia*, 14:1d11, *Moraxella*/*Acinetobacter* *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptomyces*, *Staphylococcus intermedius*, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*.

Менее выражено участие в инфекционном процессе других анаэробов: *Actinomyces viscosus*,

Таблица 4

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ МИКРООРГАНИЗМОВ АЖ ПРИ СБП				
№	Микроорганизмы, кл/г $\times 10^5$	Группы		
		1	2	3
1	<i>Streptococcus</i>	267,0 $\pm$ 54,4	1469,0 $\pm$ 284,8	1243,6 $\pm$ 232,1
2	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	15,0 $\pm$ 2,6	83,8 $\pm$ 15,6	3831,1 $\pm$ 753,2
3	<i>Clostridium histolyticum</i>	4,0 $\pm$ 0,3	12,6 $\pm$ 1,9	29,8 $\pm$ 5,6
4	<i>Nocardia</i> , 14:1d11	289,5 $\pm$ 56,5	629,4 $\pm$ 111,8	1668,3 $\pm$ 332,5
5	<i>Moraxella</i> / <i>Acinetobacter</i>	2,9 $\pm$ 0,4	10,6 $\pm$ 1,8	12,6 $\pm$ 2,1
6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0,25 $\pm$ 0,045	1,6 $\pm$ 0,28	2,7 $\pm$ 9,46
7	<i>Streptomyces</i>	32,1 $\pm$ 5,7	108,8 $\pm$ 20,7	117,7 $\pm$ 23,1
8	<i>Clostridium ramosum</i> 3,5	773,5 $\pm$ 14,9	3449,4 $\pm$ 681,8	2572,7 $\pm$ 512,4
9	<i>Staphylococcus intermedius</i>	101,3 $\pm$ 18,9	345,8 $\pm$ 68,8	352,4 $\pm$ 70,1
10	Corineform CDC-group XX	60,6 $\pm$ 11,6	156,3 $\pm$ 31,0	25, $\pm$ 4,4
11	<i>Lactobacillus</i>	1599,5 $\pm$ 31,0	3209,2 $\pm$ 641,5	2927,6 $\pm$ 574,1
12	<i>Campylobacter mucosalis</i>	3,75 $\pm$ 0,6	11,3 $\pm$ 2,1	176,7 $\pm$ 34,3
13	<i>Mycobacterium</i> / <i>Candida</i>	191,7 $\pm$ 36,6	331,3 $\pm$ 66,1	916,7 $\pm$ 179,1
14	<i>Staphylococcus</i>	45,3 $\pm$ 9,0	108,6 $\pm$ 21,0	114,7 $\pm$ 22,7
15	<i>Bifidobacterium</i>	52,5 $\pm$ 8,6	253,1 $\pm$ 21,6	28,6 $\pm$ 11,2

$p^* < 0,05$ — достоверное различие между показателями 1–2;

$p^* < 0,05$ — достоверное различие между показателями 1–3;

$p > 0,05$ — отсутствие достоверных различий для 2 и 3 групп.

C. perfringens, *Prevotella*. При смешанной инфекции выявлены грамотрицательные микроорганизмы семейства Enterobacteriaceae (EC, Proteus, Klebsiella и др. — у них общие маркеры в ранге семейства), бактерии родов *Moraxella*/*Acinetobacter*, *Fusobacterium*/*Haemophilus*, *Helicobacter*. Однако их численность на два порядка ниже, чем у доминирующей группы. Другие грамотрицательные бактерии, такие как представители родов *Stenotrophomonas*, *Neisseria*, *Bacteroides*, *Burkholderia*, не превышали уровня клинической значимости или предела детектирования. Полученные данные позволяют предполагать, что у пациентов с IV вариантом СБП, которые, по данным международных рекомендаций, не нуждаются в антибактериальной терапии, имеются проявления воспалительного процесса. Результаты исследования дают основание для изменения тактики лечения больных с клиническими проявлениями СБП независимо от количества нейтрофилов в АЖ при ЦП, и обосновывают необходимость проведения терапии СБП препаратами первой линии (системная антибиотикотерапия) и требуют обязательного назначения пробиотиков («Бифиформа», «Линекс») с целью нормализации микробного состава кишечника.

В соответствии с международными рекомендациями в нашем исследовании антибактериальную терапию проводили цефалоспорины III поколения. Использовался наиболее хорошо изученный и часто применяемый препарат из этой группы «Цефотаксим», который назначался каждые 12 часов по 2 г в течение пяти-семи дней внутривенно (суточная доза 4–6 г).

В качестве критерия эффективности определяли снижение числа нейтрофилов в АЖ через два дня от начала антибактериальной терапии по сравнению с исходными показателями.

Критериями неэффективности считали ухудшение состояния в течение первых часов антибактериальной терапии, а также снижение числа нейтрофилов в АЖ менее чем на 25 %. При отсутствии эффекта от терапии осуществляли смену антибиотика.

Вторая линия терапии была направлена на восстановление нормальной микробной флоры кишечника в виде применения пребиотиков и пробиотиков для нормализации флоры, снижения эндотоксикоза, уменьшения внутрибрюшного давления.

С этой целью использовались бактериальные препараты (пробиотики). Препаратами выбора являлись «Линекс», «Бифидумбактерин», «Бифиформ», «Пробифор», «Энтерол» в стандартных дозах в течение месяца (с дальнейшими рекомендациями длительного, до двух месяцев, применения). Это связано с тем, что живые культуры нормальной микробной флоры выживают в кишечнике человека в количестве 1–10 % и способны только час-

точно поддерживать ее физиологическую функцию.

У всех пациентов, получавших адекватную терапию, отмечена положительная клиническая динамика: исчезновение общих и местных симптомов; при повторном исследовании — снижение количества ПЯЛ ≤ 250 кл/мм³.

Полученные результаты подтверждают концепцию полимикробной этиологии развития СБП, с которой согласуются данные многих современных исследователей [16, 17].

Обращает внимание наличие высокого уровня микробных маркеров АЖ не только в группе больных с нейтрофильным, но и в группе больных с анейтрофильным асцитом, что не совпадает с общепризнанными представлениями об анейтрофильном асците [4], поскольку отсутствие аэробов при высевании на культуральные среды не является доказательством их отсутствия в АЖ в силу низкой чувствительности метода и сложности соблюдения всех условий его выполнения.

Наши результаты согласуются с данными ряда исследователей, полученными при изучении особенностей течения СБП у пациентов с анейтрофильным асцитом, которым удалось получить в ряде случаев рост культуры микроорганизмов на специальные среды из анейтрофильной АЖ [18].

Вопрос о колонизации АЖ микроорганизмами является дискуссионным [19]. По современным представлениям, микроорганизмы способны существовать в активной форме лишь в условиях иммобилизации, т. е. в состоянии микробиоты. Следовательно, обнаружение живых микроорганизмов и их химических маркеров АЖ можно рассматривать как свидетельство вегетации соответствующих микробов на слизистых оболочках и тканях близлежащих органов, что требует проведения дополнительных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ГХ-МС у больных ЦП, осложненным асцитом, позволяет диагностировать СБП с учетом разновидностей определяемых микроорганизмов из малого количества исследуемого материала, что значительно сокращает сроки распознавания микроорганизмов, расширяет возможности проведения адекватной антибактериальной терапии и контроля эффективности проводимого лечения.

Предварительные результаты исследования позволяют расширить наши представления об этиологии и патогенезе СБП при ЦП, свидетельствуют о необходимости дальнейших изысканий в данном направлении.



ЛИТЕРАТУРА

1. Conn, H. O. Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. A relatively common but rarely recognized syndrome / H. O. Conn // *Ann. Intern. Med.* 1964. Vol. 60. P. 568–580.
2. Kuntz, E. *Hepatology: Principles and Practice* / E. Kuntz, H.-D. Kuntz. — Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2002. P. 825.
3. Wong, F. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club / F. Wong, M. Bernardi, R. Balk et al. // *Gut*. 2005. Vol. 54. № 5. P. 718–725.
4. Rimola, A. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document / A. Rimola, G. Garsia-Tsao, M. Navasa et al. // *J. Hepatol.* 2000. Vol. 32. P. 142–153.
5. Frances, R. Bacterial DNA activates cell mediated immune response and nitric oxide overproduction in peritoneal macrophages from patients with cirrhosis and ascites / R. Frances, C. Munoz, P. Zapater et al. // *Gut*. 2004. Vol. 53. P. 860–864.
6. Cirera, I. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis / I. Cirera, T. M. Bauer, M. Navasa et al. // *J. Hepatol.* 2001. Vol. 31. P. 32–37.
7. Song, H. G. Clinical and microbiological characteristics of spontaneous bacterial peritonitis (SPB) in a recent five year period / H. G. Song, H. C. Lee, Y. H. Joo et al. // *Taehan. Kan. Hakhoe Chi*. 2002. Vol. 8. P. 61–70.
8. Chang, C. S. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis / C. S. Chang, G. H. Chen, H. C. Lien et al. // *Hepatology*. 1998. Vol. 28. P. 1187–1190.
9. Osterberg, J. Microbial translocation and inflammatory response in patients with acute peritonitis / J. Osterberg, M. Ljungdahl, M. Lundholm et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 7. P. 657–662.
10. Джавец, Э. Руководство по медицинской микробиологии; пер. с англ. под ред. Т. В. Перадзе / Э. Джавец, Дж. Л. Мельник, Э. А. Эйдельберг. — М.: Медицина, 1982. Т. 2. С. 273–292.
11. Ардатская М. Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта / М. Д. Ардатская // Автореф. дисс. ... д-ра. мед. наук. 2003.
12. Патент 2002122771 РФ. Способ определения инфицированного выпота брюшной полости и способ лечения заболеваний, сопровождающихся выпотом в брюшную полость / М. Д. Ардатская, О. Н. Минушкин, Н. С. Иконников // Приоритет от 26.08.02.
13. Митрука, Б. М. Применение газовой хроматографии в микробиологии и медицине / Б. М. Митрука. — М.: Медицина, 1978.
14. Патент 97117426/14 (018498) РФ. Способ выявления возбудителя инфекционного процесса в стерильных биологических средах макроорганизма / Г. А. Осипов, Н. В. Белобородова // Приоритет от 21.10.97.
15. Парфенов, А. И. Теоретические и прикладные вопросы дисбактериоза кишечника / А. И. Парфенов, Г. А. Осипов, И. Н. Ручкина // *Consilium medicum*. 2003. Vol. 5. № 6. P. 43–46.
16. Sharma, V. Ascitic bacterial spectrum and antimicrobial susceptibility in patients with spontaneous bacterial peritonitis (SPB) in North India tertiary care center / V. Sharma, S. Sachdeva, V. Saraswat et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 21 (Suppl. 2), A226.
17. Haghighat, M. Organisms causing spontaneous bacterial peritonitis in children with liver disease and ascites in Southern Iran / M. Haghighat, S. M. Dehghani, A. Alborzi et al. // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12. № 36. P. 5890–5892.
18. Федосына, Е. А. Особенности течения заболевания и прогноз жизни больных циррозом печени с резистентным асцитом / Е. А. Федосына // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. 2006.
19. Viera, S. M. Amplification of bacterial DNA does not distinguish patients with ascitic fluid infection from those colonized by bacteria / S. M. Viera, T. R. Silveira, U. Matte et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007. Vol. 44. № 5. P. 603–607.