

КОНКУРС ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ГЕПАТОЛОГИЯ», VIII СЪЕЗД НОГР (ПЕРВАЯ ПРЕМИЯ)

СПОНТАННЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПЕРИТОНИТ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

Винницкая Е. В.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

РЕЗЮМЕ

Обследовано 47 больных циррозом печени (ЦП) алкогольной этиологии, осложненным асцитом. Диагноз спонтанный бактериальный перитонит (СБП) устанавливался на основании повышения в асцитической жидкости (АЖ) количества полиморфноядерных нейтрофилов (ПЯЛ) ($> 250/\text{мм}^3$) и клинических данных. Исследована АЖ больных с определением микробных маркеров с помощью метода газовой хроматографии — масс-спектрометрии (ГХ-МС), проведено исследование уровня цитокинов (IL-1 β , IL-4, TNF- α , TFG- β) в сыворотке крови и АЖ.

Анализ полученных данных подтверждает информативность диагностического лапароцентеза, подсчета числа нейтрофилов, цитокинов в АЖ. 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.

Медицинская и социальная значимость алкогольной болезни печени (АБП) связана со значительным ростом хронических болезней печени в общей структуре заболеваемости и смертности. Исследования национального бремени болезней ВОЗ показали, что цирроз печени (ЦП) занимает 10-е место как причина смерти [1]. Алкогольный ЦП следует рассматривать как одно из проявлений алкогольной болезни (АБ), с характерным полиорганным поражением, включающим периферическую полинейропатию, энцефалопатию, миокардиодистрофию, хронический панкреатит, нефропатию и другие нозологические формы. Являясь финальной стадией АБП, алкогольный ЦП часто осложняется асцитом, нередко сопровождается его инфицированием — спонтанным бактериальным перитонитом. За последние годы частота этого осложнения значительно возросла и достигла 12–21% [2–4].

Применение ГХ-МС у больных алкогольным ЦП, осложненным асцитом, позволяет диагностировать СБП с учетом разновидностей определяемых микроорганизмов, расширяет возможности проведения адекватной терапии у больных с клиническими проявлениями СБП при низком содержании нейтрофилов. СБП у больных с декомпенсированным ЦП алкогольной этиологии сопровождается значительным изменением цитокинового статуса, а именно: повышением в сыворотке крови и асцитической жидкости концентрации цитокинов с различными функциональными свойствами, отражающим тяжесть клинического течения заболевания, интенсивность инфекционных, воспалительных процессов.

Ключевые слова: спонтанный бактериальный перитонит, алкогольный цирроз, асцит, цитокины, метод газовой хроматографии — масс-спектрометрии.

Спонтанный бактериальный перитонит — воспаление висцеральной и париетальной брюшины с последующей контаминацией АЖ без нарушения целостности внутренних органов у больного ЦП, осложненным асцитом в отсутствие очагов воспаления в брюшной полости.

Патогенетические механизмы СБП изучены недостаточно. Большинство исследователей считают, что в основе патогенеза СБП лежит бактериальная транслокация микроорганизмов из кишки [5–7]. Суть этого феномена заключается в проникновении жизнеспособных бактерий через эпителиальный барьер в экстраинтестинальные участки макроорганизма, часть из них через воротную вену попадает в печеночные синусы, где подвергается лизису макрофагами печени. Наряду с бактериями во внутреннюю среду проникают и эндотоксины. Развитие СБП могут вызывать практически любые микроорганизмы нормаль-

ной флоры. При декомпенсации ЦП развивается как синдром избыточного бактериального роста [8, 9], так и нарушение микробиоценоза кишечника: значительный рост численности микробов в просвете тонкой кишки, снижение микробного состава толстой кишки (увеличение численности микробно-патогенной микрофлоры, снижение количества бифидо- и лактобактерий) [10, 11]. При АБ происходит снижение защитных свойства организма, активности ретикуло-эндотелиальной системы печени и барьерной функции звездчатых клеток, оказываются нарушенными фагоцитарная функция нейтрофилов и защитные механизмы АЖ [12, 13]. Портальная гипертензия и асцит, сопровождающиеся повышением внутрибрюшного давления, снижением скорости кишечного пассажа, приводят к развитию гиподинамии кишки, ее отека и, как следствие, избыточному бактериальному росту и транслокации бактерий. При алкогольном ЦП нарушаются функции ЦК, которые, тесно взаимодействуя между собой, образуют универсальную сеть, запускающую и регулирующую каскад воспалительных процессов, направленных на нейтрализацию и элиминацию патогенных агентов. IL-1 β при действии патогенных факторов один из первых включается в ответную реакцию организма, инициируя синтез TNF- α , который играет доминирующую роль в развитии местных и общих патологических процессов. IL-4 ингибирует воспаление, угнетает синтез провоспалительных ЦК, образование высокоактивных метаболитов кислорода, азота, стимулирует пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, синтез иммуноглобулинов, антител, гуморальный иммунный ответ [14, 15]. Сниженный трофологический статус ведет к гипопроотеинемии, еще большему нарушению синтеза антител и более выраженному нарушению функции ЦК.

Диагностика СБП у больных алкогольным ЦП представляет большие трудности, что связано с отсутствием яркой клинической картины, которая маскируется проявлениями основного заболевания, поздней обращаемостью, наличием сопутствующих патологических состояний в виде хронического панкреатита и туберкулеза [16–18].

«Золотым стандартом» в диагностике СБП является метод культивирования АЖ на гемолитичес-

ких средах. Однако низкая чувствительность метода (25–45%) [19, 20] не позволяет при отрицательном результате посева АЖ на стерильность исключить диагноз СБП. В качестве теста на инфицированность АЖ используется также метод подсчета полиморфно-ядерных нейтрофилов (ПЯЛ), в соответствии с которым принято считать инфицированной АЖ в случае наличия в ней нейтрофилов в количестве ≥ 250 кл/мм³ [17, 18]. На основании использования этих двух методов была предложена современная классификация СБП, согласно которой выделяют три формы СБП [17] (табл. 1).

До настоящего времени открытым остается вопрос диагностики СБП у больных с клиническими проявлениями СБП, содержанием в АЖ ≤ 250 ПЯЛ/мм³ и отсутствием роста культуры на гемолитических средах. Логично было бы предположить, что если имеют право на существование II и III формы СБП, то низкая чувствительность культурального метода не позволяет исключить и существование IV формы СБП — культуронегативного анейтрофильного асцита (АЖ содержит ≤ 250 ПЯЛ/мм³, не дает роста культуры при высевании). Однако доказать это предположение до настоящего времени не удавалось из-за ограничения методических возможностей.

В последние годы появились 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) имеют столь высокую разрешающую способность, что позволяют получить информацию о наличии в биологическом материале мономерных химических компонентов микробной клетки и ее метаболитов в концентрации этих низкомолекулярных соединений на уровне $1 \cdot 10^9$ или нг/мл [19]. В настоящее время описаны примеры обнаружения микроорганизмов при инфекционных процессах методом ГХ-МС [20, 21]. Выявление возбудителя этим методом осуществляется без предварительного посева исследуемого клинического или другого биологического материала. В диагностике с применением ГХ-МС идентификация микроорганизмов производится по наличию единичных маркеров, специфичных для данного таксона (рода, вида, группы), а также по их комбинации,

Таблица 1

ФОРМЫ СБП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ КОЛИЧЕСТВА ПЯЛ/ММ ³ В АЖ И РОСТА КУЛЬТУРЫ ПРИ ВЫСЕВАНИИ			
	Формы СБП	ПЯЛ/мм ³	Рост культуры при высевании
I	Классический, полный вариант СБП	≥ 250	Дает рост культуры при высевании
II	Культуро-негативный нейтрофильный асцит	≥ 250	Не дает роста культуры при высевании
III	Культуро-позитивный с низким содержанием нейтрофилов («анейтрофильный» асцит)	≤ 250	Дает рост культуры при высевании

количественному соотношению и материальному балансу отдельных химических веществ. При идентификации составляющих микст-инфекции и определении их концентрации основой расчетов служат калибровочные кривые и банк химического состава микроорганизмов, колонизирующих макроорганизм или являющихся возбудителями инфекционных заболеваний. Банк данных создается однократно при построении алгоритма исследования, не требует повторных референтных тестов при последующих анализах, но допускает введение дополнительных параметров при обнаружении новых микроорганизмов [20].

Цель настоящего исследования — разработать патогенетически обоснованный подход к диагностике спонтанного бактериального перитонита у больных алкогольным циррозом печени с применением метода газовой хроматографии — масс-спектрометрии, оценить прогностическое значение ЦК при ЦП алкогольной этиологии, осложненным СБП, обосновать существование IV формы СБП — культуро-негативного «анейтрофильного» асцита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 47 больных циррозом печени алкогольной этиологии в возрасте 30–72 лет (мужчин — 28, женщин — 19) с наличием асцита. В соответствии с Рекомендациями Международного клуба асцита [18] в план обследования были включены оценка анамнеза, объективного статуса, лабораторные и инструментальные методы исследований. Всем больным при поступлении проводился диагностический лапароцентез с последующим подсчетом числа нейтрофилов в АЖ и посевом на культуральные среды. Приверженность к употреблению алкогольных напитков оценивалась с помощью опросника CAGE Европейской гастроэнтерологической ассоциации, а также анкеты ВОЗ. Проведено определение активности аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), содержания билирубина, холестерина, общего белка, белковых фракций, креатинина, мочевины, глюкозы, СРБ в сыворотке крови (СК). Все указанные показатели определялись также в АЖ.

47 больным проведено исследование АЖ с использованием ГХ-МС системы HP-5973, *Agilent Technologies* (USA).

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 кривой сопоставляли с концентрацией подходящего компонента клеточного материала организма-хозяина для конкретного данного образца АЖ. В результате расчета получали усредненный эффективный состав

и концентрацию микробных фрагментов с «привязкой» к возможным микроорганизмам (единицы измерения в кл/г $\times 10^5$).

У всех 47 больных выполнен посев АЖ на стерильность, в 22 (16,1%) случаях, при преобладании лимфоцитов — на специальные среды для исключения туберкулеза, а также проводилось определение ЦК (IL-1 β , IL-4, TNF- α , TFG- β) в СК и АЖ иммуноферментным методом с использованием тест-систем «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Для оценки состояния органов пищеварения использовались рентгенологические, ультразвуковые и эндоскопические методы диагностики. При ультразвуковом исследовании оценивались акустическая однородность асцитической жидкости, наличие взвеси, нитей фибрина. Контрольную группу составили 20 клинически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту.

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерной программы *Statistic 5.5 A*.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В зависимости от наличия клинических проявлений и содержания ПЯЛ в АЖ обследуемые больные были разделены на три подгруппы (табл. 2).

У больных без клинических признаков СБП, у всех пациентов отмечено низкое содержание ПЯЛ (≤ 250 кл/мм³) — 1-я подгруппа (17 больных).

Клинические проявления СБП у 30 пациентов носили стертый характер, однако в процессе обследования у большинства больных отмечено появление или усиление болевого абдоминального синдрома, напряжение передней брюшной стенки, изменение моторики желудочно-кишечного тракта в виде рвоты, диареи, появление системных проявлений инфекции (лихорадка, лейкоцитоз), что расценивалось как проявление СБП. Нарастание энцефалопатии без видимых причин, усиление выраженности печеночной недостаточности, гепаторенального синдрома также принимались во внимание при клинической оценке состояния больного и вынесении предварительного заключения о наличии СБП. Наиболее часто встречались такие признаки СБП, как лихорадка — 47% ($n = 14$), лейкоцитоз, незрелые формы лейкоцитов — 60% ($n = 18$), абдоминальные боли — 53% ($n = 16$), диспепсические явления — 50% ($n = 15$).

В когорте пациентов с наличием клинических проявлений СБП ($n = 30$) у 12 больных ПЯЛ в АЖ обнаружены в незначительном количестве

Таблица 2

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ АЛКОГОЛЬНЫМ ЦП, ОСЛОЖНЕННЫМ АСЦИТОМ					
			Подгруппы больных алкогольным ЦП с асцитом		
			1-я подгруппа	2-я подгруппа	3-я подгруппа
	Количество больных (n)		17	12	18
С и м п т о м ы	Нейтрофилы кл/мм ³ в АЖ		≤ 250	≤ 250	≥ 250
	Абдоминальные боли		0	6 (50)	10 (55%)
	Диспепсические явления (рвота, диарея)		0	7 (58%)	8 (44%)
	Лихорадка		0	5 (42%)	9 (50%)
	Лейкоцитоз, п/я сдвиг влево		0	6 (50%)	8 (44%)
	Нарастание энцефалопатии		0	8 (66,6%)	10 (55%)
Ц и т о к и н ы, пг/мл	TNF-α	СК	71,4 ± 8,6	62,3 ± 8,5	953,9 ± 142,1
		АЖ	36,5 ± 5,6	52,5 ± 7,5	315,3 ± 42
	IL-4	СК	42,2 ± 6,8	724,2 ± 81,3	604,5 ± 82,3
		АЖ	42,1 ± 6,8	424,0 ± 51,4	406,6 ± 52,0
	IL-1β	СК	98,2 ± 12,4	614,1 ± 82,4	678,6 ± 92,3
		АЖ	44,4 ± 7,2	323,6 ± 36,9	518,4 ± 84,1
	TFG-β	СК	52,4 ± 8,4	506,0 ± 71,1	534,4 ± 78,3
		АЖ	52,0 ± 8,4	628,0 ± 79,1	684,2 ± 88,3
М а р к е р ы м и к р о б ы, кл/ г × 10	<i>Streptococcus</i>		267,0 ± 54,4	1469,0 ± 284,8	1243,6 ± 241,1
	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>		15,0 ± 2,6	83,8 ± 15,6	3831,1 ± 753,
	<i>Clostridium histolyticum</i>		4,0 ± 0,3	12,6 ± 1,9	29,8 ± 5,6
	<i>Nocardia, 14:1d11</i>		289,5 ± 56,5	629,4 ± 111,8	1668,3 ± 332,5
	<i>Moraxella/Acinetobacter</i>		2,9 ± 0,4	10,6 ± 1,8	12,6 ± 2,1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		0,25 ± 0,045	1,6 ± 0,28	2,7 ± 9,46
	<i>Streptomyces</i>		32,1 ± 5,7	108,8 ± 20,7	117,7 ± 23,1
	<i>Clostridium ramosum</i>		773,5 ± 14,9	3449,4 ± 681,8	2572,7 ± 512,4
	<i>Staphylococcus intermedius</i>		101,3 ± 18,9	345,8 ± 68,8	352,4 ± 70,1
	<i>Corineform CDC-group XX</i>		60,6 ± 11,6	156,3 ± 31,0	25,0 ± 4,4
	<i>Lactobacillus</i>		1599,5 ± 31,0	3209,2 ± 641,5	2927,6 ± 574,1
	<i>Campylobacter mucosalis</i>		3,75 ± 0,6	11,3 ± 2,1	176,7 ± 34,3
	<i>Mycobacterium/Candida</i>		191,7 ± 36,6	331,3 ± 66,1	916,7 ± 179,1
	<i>Staphylococcus</i>		45,3 ± 9,0	108,6 ± 17,8	114,7 ± 22,7
	<i>Bifidobacterium</i>		52,5 ± 8,6	253,1 ± 21,6	28,6 ± 11,2

$p^* < 0,05$ — достоверное различие между показателями 1–2-й групп маркеров микробов.

$p^* < 0,05$ — достоверное различие между показателями 1–3-й групп маркеров микробов.

$p > 0,05$ — отсутствие достоверных различий для 2-й и 3-й групп по маркерам микробов.

(≤ 250 кл/мм³), что позволило выделить группу пациентов с анейтрофильным асцитом (2-я подгруппа), у остальных 18 больных АЖ носила нейтрофильный характер (ПЯЛ ≥ 250 кл/мм³) — 3-я подгруппа.

При изучении цитокинового спектра в 1-й подгруппе с отсутствием клинических проявлений СБП и низким содержанием ПЯЛ в АЖ повышенная циркуляция ЦК в СК отмечена в 33–52%, содержание в среднем составило 40–98 пг/мл. Во 2-й

подгруппе с декомпенсированным ЦП, асцитом, с наличием клинических проявлений перитонита и содержанием ПЯЛ в АЖ менее 250 кл/мм³ повышение уровня ЦК имело место в 66–100 раз.

Изменения цитокинового статуса у больных 3-й подгруппы с клиническими (местными и системными) проявлениями перитонита и содержанием более 250 нейтрофилов в 1 мм³ асцитической жидкости сопровождались значительным увеличением содержания ЦК в СК и АЖ в 67–83% случаев.

Особенностью цитокинового статуса в этой подгруппе больных являлось резкое возрастание в СК и АЖ содержания TNF- α ($953,9 \pm 142,4$ и $315,3 \pm 42,1$ пг/мл), в то время как концентрация IL-1 и IL-4 была несколько снижена ($p > 0,05$) по сравнению с показателями 2-й подгруппы. Распределение количественных показателей по группам представлено в табл. 2.

Анализ полученных результатов позволяет охарактеризовать последовательность в изменении содержания ЦК и соотношения между ними в зависимости от фазы формирования СБП. Так, при развитии начальных признаков СБП нарастает концентрация цитокинов, преимущественно IL-1, TNF- α и IL-4, как в СК, так и АЖ, достигая максимальной интенсивности при наличии выраженной клинической симптоматики перитонита и увеличении содержания нейтрофилов в АЖ (выше 250 в мм³). Обращает на себя внимание тот факт, что по мере дальнейшего прогрессирования СБП происходит повышение уровня провоспалительных IL-1 и TNF- α , в то время как концентрация противовоспалительного IL-4 снижается. Следует подчеркнуть, что значительное превышение уровня провоспалительных ЦК (IL-1, TNF- α) над противовоспалительными (IL-4) в прогностическом отношении неблагоприятно. В терминальном состоянии у больных СБП уровень IL-4 как в СК, так и АЖ снижается до 20 пг/мл и ниже. Следовательно, при развитии СБП на ранних сроках развития патологических процессов прежде всего возрастает содержание IL-1 β и IL-4, в то время как концентрация TNF- α достигает максимальных значений в период развернутой клинической симптоматики и повышения содержания нейтрофилов в АЖ (более 250 мм³). Концентрация про- и противовоспалительных цитокинов в АЖ соответствует уровню цитокинов в СК, за исключением TFG- β , характеризующего интенсивность фиброзных процессов, уровень которого выше в АЖ.

Классическим микробиологическим методом при посеве АЖ на селективные среды только у 4 больных из 47 с признаками СБП обнаружены *E. coli*, *Peptostreptococcus sp.*, *Staphylococcus sp.*, что подтверждает низкую чувствительность метода при его высокой специфичности.

В АЖ всех 47 обследованных больных с помощью метода ГХ-МС обнаружены мономерные химические компоненты микробной клетки и ее метаболитов — маркеры потенциальных возбудителей инфекции АЖ, характерные для клеточных стенок и мембран микроорганизмов.

При сравнении количественных показателей маркеров 1-й подгруппы с данными, полученными в двух других, выявлено статистически значимое ($< 0,005$) преобладание химических маркеров микроорганизмов в группе с анейтрофильным асцитом с клиническими проявлениями СБП (2-я подгруппа)

и нейтрофильным асцитом (3-я подгруппа). Статистически значимого различия в показателях 2-й и 3-й подгрупп получено не было, что может свидетельствовать о массивном поступлении маркеров аэробных и анаэробных бактерий в АЖ не только в 3-й, но и во 2-й подгруппе (табл. 2).

Данные, полученные в результате исследования, позволили расценить их как подтверждение существования IV формы СБП — культуро-негативного анейтрофильного асцита (АЖ содержит ≤ 250 ПЯЛ/мм³, не дает роста культуры при высевании, сопровождается статистически достоверным повышением содержания микробных маркеров в АЖ и имеет клинические проявления СБП).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования указывают на информативность диагностического лапароцентеза, подсчета числа нейтрофилов, определения уровня белка, глюкозы, амилазы, цитокинов в АЖ. Анализ полученных данных позволяет заключить, что СБП, развивающийся при декомпенсированном ЦП алкогольной этиологии, сопровождается увеличением содержания ЦК как в сыворотке крови, так и асцитической жидкости, выраженным в различной степени в зависимости от стадии заболевания, проявлений клинической симптоматики, содержания ПЯЛ/мм³ в АЖ. Максимальные показатели концентрации ЦК (в пг/мл) получены при декомпенсированном ЦП алкогольной этиологии с выраженными клиническими проявлениями СБП и содержанием клеток выше 250 в 1 мм³. Снижение уровня IL-4 как в СК, так и АЖ на фоне стойкого продолжающегося увеличения концентрации провоспалительных ЦК может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе.

Изучение маркеров потенциальных возбудителей инфекции АЖ, характерных для клеточных стенок и мембран микроорганизмов, полученных с использованием метода ГХ-МС, подтверждает возможность существования предложенного к рассмотрению IV варианта СБП, представляющего культуро-негативный асцит с низким содержанием нейтрофилов и клиническими проявлениями СБП. 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 диагностики, расширяет возможности проведения ранней адекватной антибактериальной терапии и контроля эффективности проводимого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Таплина, В. С. Качество жизни населения и потребление алкоголя в современной России/В. С. Таплина//ЭКО. — 2005. — Т. 9. — С. 15–29.
2. 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.
3. Strauss, E. Spontaneous bacterial peritonitis: a therapeutic update/E. Strauss, W. R. Caly//Expert. Rev. Anti Infect. Ther. — 2006. — Vol. 4, № 2. — P. 249–260.
4. 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.
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. 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.
7. 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.
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. Парфенов, А. И. Теоретические и прикладные вопросы дисбактериоза кишечника/А. И. Парфенов, Г. А. Осипов, И. Н. Ручкина//Consilium medicum. — 2003. — Т. 5, № 6. — С. 43–46.
10. Парфенов, А. И. Энтерология на рубеже XX и XXI веков/А. И. Парфенов//Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2004. — Т. 14, № 3. — С. 41–44.
11. Шендеров, Б. А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. 1; Микрофлора человека и животных и ее функции/Б. А. Шендеров. — М.: Грант, 1998. — 288 с.
12. 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.
13. Kiyici, M. Lymphocyte subsets and cytokines in ascitic fluid of decompensated cirrhotic patients with and without spontaneous ascites infection/M. Kiyici, S. G. Nak, F. Budak et al.//J. Gastroenterol. Hepatol. — 2006. — Vol. 21, № 6. — P. 963–969.
14. Царегородцева, Т. М. Цитокины в гастроэнтерологии/Т. М. Царегородцева, Т. И. Серова. — М.: Анахарсис, 2003. — 96 с.
15. Kim, J. K. Changes in serum and ascitic monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1) and IL-10 levels in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis/J. K. Kim, C. Y. Chon, J. H. Kim et al.//J. Interferon. Cytokine Res. — 2007. — Vol. 27, № 3. — P. 227–230.
16. 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.
17. Kuntz, E. Hepatology: Principles and Practice/E. Kuntz, H.-D. Kuntz. — Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2002. — 825 p.
18. 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.
19. Митрука, Б. М. Применение газовой хроматографии в микробиологии и медицине/Б. М. Митрука. — М.: Медицина, 1978.
20. Патент РФ № 97117426/14 (018498). Способ выявления возбудителя инфекционного процесса в стерильных биологических средах макроорганизма/Осипов Г. А., Белобородова Н. В.// Приоритет от 21.10.97 г.
21. Белобородова, Н. В. Гомеостаз малых молекул микробного происхождения и его роль во взаимоотношениях микроорганизмов с хозяином/Н. В. Белобородова, Г. А. Осипов//Вестник РАМН. — 1999. — Т. 16, № 7. — С. 25.
22. Хаитов, Р. М. Иммунология/Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. — М.: Медицина, 2000. — 432 с.
23. Джавет, Э. Руководство по медицинской микробиологии/Э. Джавет, Дж. Л. Мельник, Э. А. Эйдельберг; пер. с англ. под ред. Т. В. Перадзе. — М.: Медицина, 1982. — Т. 2, гл. 26. — С. 273–292.