

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

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

ЦНИИ гастроэнтерологии
НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН

ДИФИНИЦИЯ СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА

Спонтанный бактериальный перитонит — воспаление висцеральной и париетальной брюшины, характеризующееся инфицированием асцитической жидкости (АЖ), развивающееся без нарушения целостности внутренних органов. Это грозное, трудно распознаваемое осложнение декомпенсированного цирроза печени (ЦП).

Термин впервые предложен известным американским гепатологом Гарольдом О'Конном в 1964 г., опубликовавшим в журнале «Анналы внутренней медицины» 5 случаев описания спонтанного бактериального перитонита. Работа была названа «Спонтанный перитонит и бактериемия при лаэннековском циррозе, вызванный кишечными микроорганизмами. Относительно частый, но редко диагностируемый синдром». Автор отмечал, что к 1964 г. это тяжелое, часто смертельное заболевание было диагностировано всего лишь в 40 случаях на протяжении последних 200 лет. В период с 1964 по 1974 г. в этой же клинике уже наблюдалось 50 больных СБП. В дальнейшем появившееся «вдруг» новое заболевание стало общепризнанным [2].

В настоящее время, по данным различных авторов, частота СБП у стационарных больных с декомпенсированным ЦП варьирует от 10% до 31% [3, 4]. Диагностируемые во время госпитализации эпизоды СБП составляют примерно половину общего количества случаев СБП, преимущественно у пациентов с ЦП класса С по Child-Pugh [5].

ПАТОГЕНЕЗ СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА

Патогенетические механизмы СБП изучены недостаточно. Большинство исследователей считают, что в основе патогенеза СБП лежит феномен бактериальной транслокации микроорганизмов из кишки [4, 5, 6].

Основной причиной бактериальной транслокации служит нарушение целостности эпителия кишки, поступление микроорганизмов и эндотоксинов

в лимфу с последующим инфицированием мезентериальных лимфатических узлов, портальной крови, печени и АЖ [5, 7].

В кишечнике человека находится до 500 видов микроорганизмов [8, 9]. При декомпенсированном ЦП развивается как синдром избыточного бактериального роста [10], 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) [9, 11]. При ЦП резко снижаются защитные свойства организма, активность ретикуло-эндотелиальной системы печени и барьерная функция клеток Ито, оказываются нарушенными фагоцитарная функция нейтрофилов и защитные механизмы самой АЖ [12, 13]. Все это приводит к развитию СБП.

Теоретически все микроорганизмы нормальной флоры могут вызвать развитие СБП, однако в клинической практике при данной патологии наиболее часто выделяются *E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Staph. aureus*, *Streptococcus faecium*, *Enterobacter spp.* [9, 11, 12, 14, 24].

ДИАГНОСТИКА СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА

В клинической практике диагностика СБП основывается на количественном определении содержания нейтрофилов в АЖ. Согласно рекомендациям Международного клуба по изучению асцита, в отсутствие первичного источника внутрибрюшного инфицирования диагноз СБП устанавливается при повышении содержания нейтрофилов в АЖ более 250 кл./мм³, независимо от результатов посева [15]. К недостаткам этого метода относится отсутствие специфичности, поскольку он не позволяет идентифицировать микроорганизмы, определить их количественный состав и провести подбор соответствующей терапии.

До недавнего времени «золотым стандартом» диагностики СБП считался способ определения возбудителей инфекционного процесса с использованием

посева АЖ на питательные среды для выявления роста микроорганизмов с последующей идентификацией в чистой культуре (в аэробных, анаэробных условиях). Основным недостатком этого метода является невысокая частота выделения культуры и, как следствие, его низкая чувствительность [16]. Даже при использовании последних достижений биотехнологии с использованием высокочувствительных анализаторов гемокультур и многокомпонентных питательных сред рост культуры можно получить 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 [17, 18, 19]. Вторым недостатком способа является невозможность идентификации и определения концентрации химических субстанций бактериального происхождения. Согласно современным представлениям, последние играют ведущую роль в инициации воспалительных реакций при септических состояниях различной этиологии [5]. Кроме того, длительные сроки исполнения анализов отдают начало адекватной терапии.

Применяемый в последние годы способ ДНК-гибридизации обладает высокой чувствительностью, но является узко специфичным и может лишь подтвердить или исключить одну из предполагаемых версий об этиологии инфекции, но не позволяет идентифицировать микроорганизмы при неизвестном возбудителе инфекционного процесса [16, 20, 21].

Успешно используется диагностика СБП методом газожидкостной хроматографии, основанная на определении содержания короткоцепочечных жирных кислот, являющихся метаболитами анаэробных и аэробных популяций микроорганизмов. Его достоинством является достаточно высокая точность диагностики инфицированности содержимого, верификации анаэробных и аэробных популяций микроорганизмов [18, 19]. К недостаткам этого способа следует отнести низкую специфичность, невозможность количественной оценки содержания отдельных видов микроорганизмов.

В последние годы находят все большее применение методы дифференциации микроорганизмов, основанные на определении их химических маркеров. Они являются более быстрыми и универсальными. Так, газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС) позволяет получить информацию о наличии в биологическом материале мономерных химических компонентов микробной клетки и ее метаболитов [22]. Выявление возбудителя осуществляется без предварительного посева исследуемого биологического материала. Последний подвергается химическому анализу методом газовой хроматографии — масс-спектрометрии в режиме масс-фрагментографии (ГХ-МС-МФ), с целью

обнаружения химических компонентов — маркеров потенциальных возбудителей, содержащихся в биологическом субстрате. Идентификация микроорганизмов, взаимодействующих с иммунной системой макроорганизма, производится по наличию единичных маркеров, специфичных для данного таксона (рода, вида, группы), а также по их комбинации, количественному соотношению и материальному балансу отдельных химических веществ. При идентификации составляющих микст-инфекции и определении их концентрации используют математический алгоритм анализа суперпозиций части липидных профилей. Анализ проводится по данным состава липидных компонентов чистых культур микроорганизмов с учетом их доли в микробной клетке, наложения вкладов от разных микроорганизмов и фона биологической жидкости. 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. Выбор групп селективных ионов, детектируемых при ГХ-МС-исследовании, и последовательность измерений осуществляют таким образом, чтобы учесть определенные маркеры и избежать измерения интенсивных фоновых веществ в АЖ [16].

В настоящее время описаны примеры обнаружения микроорганизмов при инфекционных процессах методом ГХ-МС [11, 23].

Цель работы — разработка новых подходов к диагностике и терапии спонтанного бактериального перитонита у больных циррозом печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включили 30 больных ЦП алиментарной этиологии с асцитом. Пациентам проводился анализ жалоб, анамнеза, объективного статуса, данных лабораторных и инструментальных методов исследования. У всех больных отсутствовали маркеры вирусных гепатитов. Клинические проявления СБП носили стертый характер, однако в процессе обследования у большинства больных (23) 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.

Функциональное состояние печени оценивали по активности аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), содержанию билирубина, холестерина, общего белка и белковых фракций, креатинина, мочевины, глюкозы, С-реактивного белка, содержанию электролитов (калия, натрия, хлора).

Для оценки состояния органов желудочно-кишечного тракта использовались рентгенологические, ультразвуковые и эндоскопические методы диагностики. При УЗИ оценивалась акустическая однородность АЖ, наличие взвеси, нитей фибрина.

Контрольную группу составили 20 здоровых лиц.

В соответствии с рекомендациями Международного клуба асцита [15] при поступлении всем больным проводился диагностический лапароцентез с последующим подсчетом абсолютного числа нейтрофилов в АЖ. У 17 (57%) больных выполнен посев АЖ на стерильность классическим микробиологическим методом на селективные среды.

Всем больным проводилось исследование количественного содержания и качественного состава химических компонентов — маркеров потенциальных возбудителей инфекции АЖ — с помощью метода газовой хроматографии — масс-спектрометрии в режиме масс-фрагментографии (ГХ-МС МФ).

Образцы АЖ, полученной при парацентезе, обрабатывали сразу после отбора. При невозможности немедленного анализа их замораживали при -18°C . Пробы в количестве 0,05 мл высушивали и подвергали кислому метанолизу в 1 М HCl в метаноле в течение одного часа при 80°C . Фракцию полученных таким образом метиловых эфиров жирных кислот, оксикислот, производных жирных альдегидов, жирных спиртов, стеринов 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 — БСТФА — бис-(триметилсилил)-трифторацетамида для получения летучих производных оксикислот, спиртов и стеринов.

Полученную 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 интегриро-

вали автоматически и заносили данные в протокол. Затем эти результаты вводили в программу расчета, подготовленную в электронных таблицах Excel. При выявлении компонентов микст-инфекции 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 данные 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, инварианта для данного образца АЖ. В результате расчета получали усредненный эффективный состав микст-инфекции и концентрацию микробных фрагментов с «привязкой» к возможным микроорганизмам.

У 20 здоровых лиц проводилось исследование крови для определения усредненной нормы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 30 обследованных было 24 мужчины и 6 женщин, средний возраст которых составил 47 ± 12 лет. У 7 больных (23%) клинические признаки СБП отсутствовали — эти пациенты составили 1-ю группу. Остальные 23 (77%) составили когорту больных, имевших те или иные клинические проявления СБП.

Клинические проявления характеризовались местными признаками (боль в животе — у 5 (22%) больных, рвота, диарея — у 14 (61%) и системными проявлениями инфекции: лихорадка — у 6 (26%) больных, лейкоцитоз — у 13 (57%). Энцефалопатия и быстро нарастающая печеночная недостаточность наблюдалась у 8 (35%) пациентов, гепаторенальный синдром диагностирован у 5 (22%).

В когорте пациентов с наличием клинических проявлений СБП, состоящей из 23 человек, у 7 больных (30%), составивших 2-ю группу в АЖ, выявлен нейтрофилез > 250 кл./мм³. В то время как у других — 16 (70%) больных нейтрофилы в АЖ обнаружены в незначительном количестве (< 250 кл./мм³), что позволило выделить 3-ю группу пациентов с анейтрофильным асцитом и клиническими проявлениями СБП.

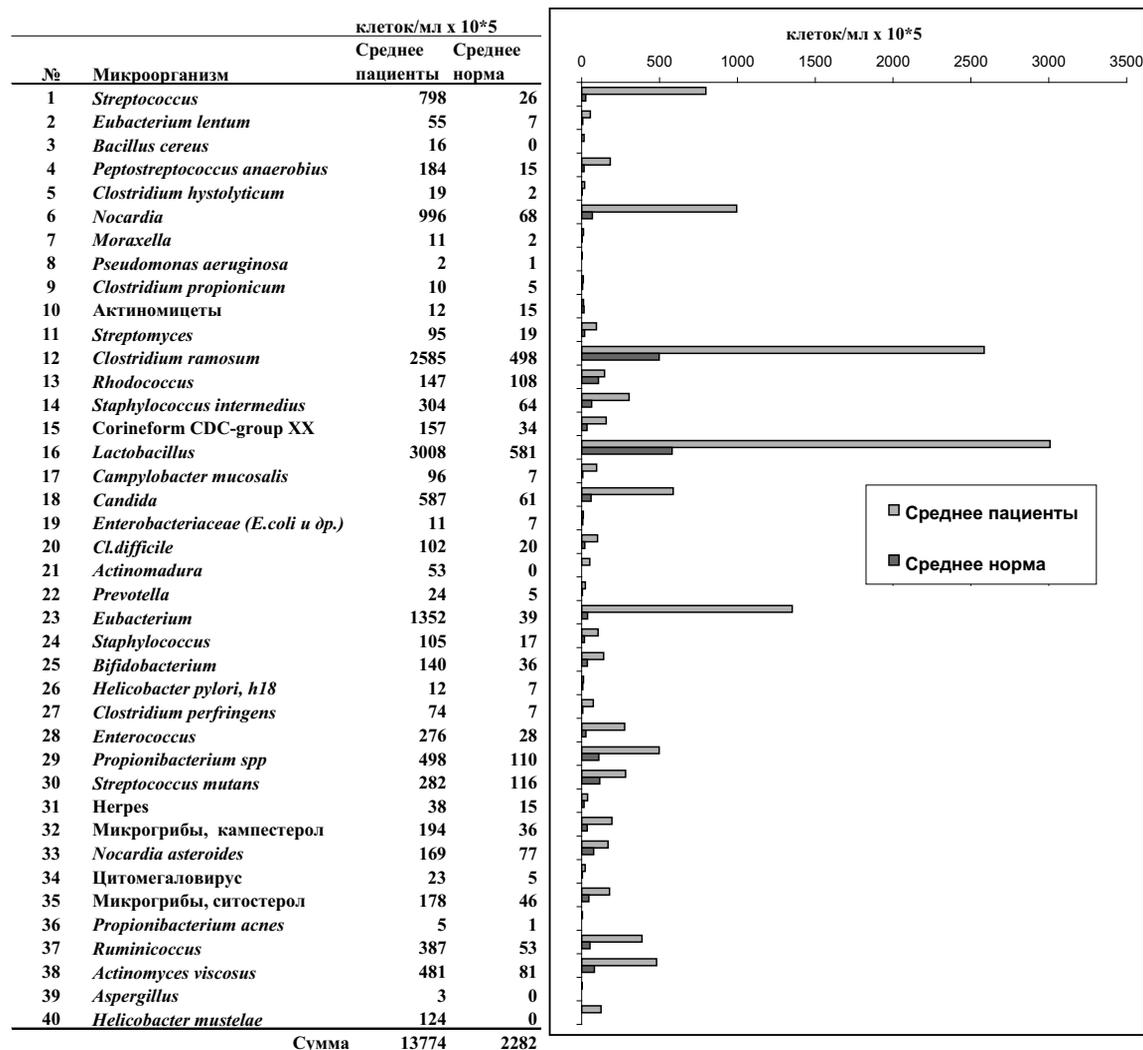
В 1-й группе без клинических признаков СБП количество нейтрофилов в АЖ составляло менее 100 кл./мм³.

Всем больным было проведено исследование АЖ с помощью метода ГХ-МС.

В АЖ больных обнаружены разветвленные жирные кислоты, гидрокси-кислоты, специфические

Таблица 1

Средние значения численности микроорганизмов в АЖ больных с клиническими проявлениями СБП, вычисленные по концентрации микробных маркеров, в сопоставлении с нормой, в качестве которой использовались показатели АЖ больных ЦП без клинических проявлений и нейтрофилеза



ненасыщенные и циклопропановые кислоты, характерные для клеточных стенок и мембран микроорганизмов. У большей части обследованных пациентов отмечено более чем двукратное (до двух порядков по сумме и по отдельным видам) превышение концентраций маркеров кишечных анаэробов: клостридий группы *Clostridium ramosum*, лактобацилл, зубактерий (род *Eubacterium*) и пропионобактерий. Менее выражено участие в инфекционном процессе других анаэробов: *Actinomyces viscosus*, *C. perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Prevotella*. В смешанной инфекции принимают участие грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* (*E. coli*, *Proteus*, *Klebsiella* и другие — 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. Несколько меньше было аэробов — стафилококков, стрептококков, энтерококков, руминококков, актинобактерий (*Nocardia*) и дрожжей кандиды (табл. 1). На эти микроорганизмы приходится и основной прирост численности по сравнению с пациентами без признаков СБП.

При сравнении количественных показателей маркеров 1-й группы с данными, полученными в двух других, выявлено статистически значимое ($< 0,005$) преобладание химических маркеров микроорганизмов в группе с нейтрофильным асцитом (2-я группа) и анейтрофильным асцитом (3-я группа), что свидетельствует о массивном поступлении

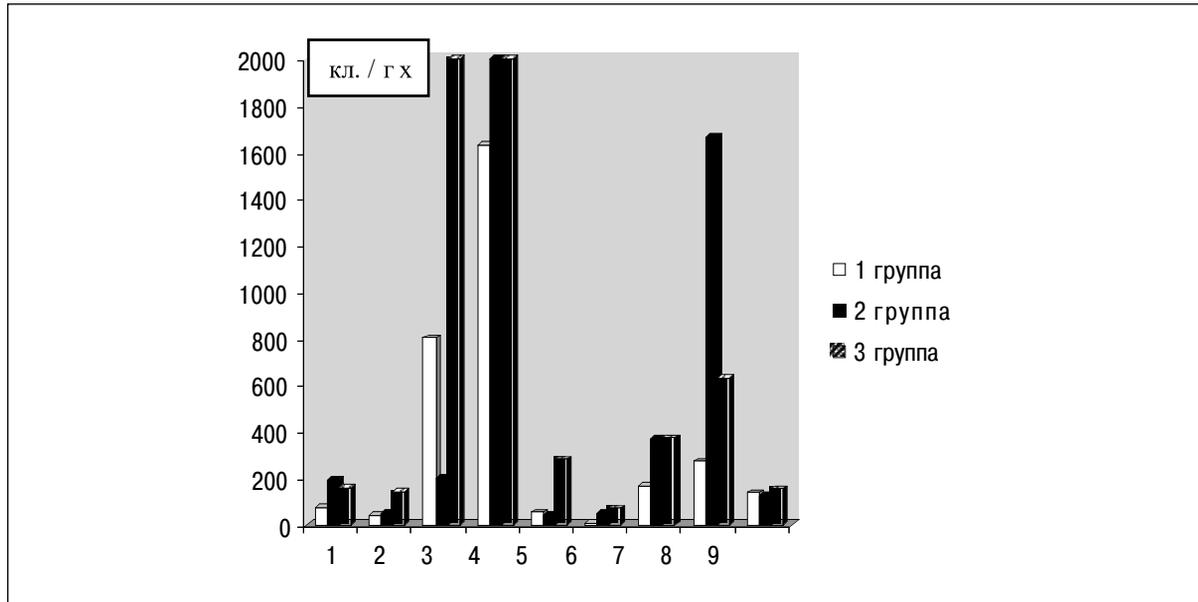


Рис. 1. Распределение микроорганизмов в количественном соотношении по группам: 1-я группа — без клинических признаков СБП с анейтрофильной АЖ, 2-я группа — с клиническими признаками СБП и нейтрофильной АЖ, 3-я группа — с клиническими признаками АЖ и анейтрофильной АЖ. Виды идентифицируемых микроорганизмов: 1. Corineform CDC-grupXX, 2. Eubacterium lentum, 3. Clostridium ramosum, 4. Lactobacillus, 5. Bifidobacterium, 6. Clostridium perfringens, 7. Ruminicoccus, 8. Nocardia, 14:1d11, 9. Rhodococcus

аэробных и анаэробных бактерий и / или их компонентов в кровь вследствие несостоятельности слизистого барьера и иммунореактивности. В этой связи обращает внимание существенное повышение концентрации в АЖ маркеров *Nocardia 14:1d11*, *Moraxela*, *Pseudomonas*, *Streptomyces*, *Clostridium ramosum*, *Staph. Intermed.*, *Corineform CDC-grupXX*, *Eubacterium lentum*, *Campilobacter*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Enterococcus sp.*, *Ruminicoccus*, *Rhodococcus* у целого ряда больных 2-й и 3-й групп (рис. 1). В то же время статистически достоверное различие между 2-й и 3-й группами больных отсутствовало.

Полученные данные 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 — системную антибиотикотерапию, и обязательное назначение пробиотиков (бифиформ, линекс) с целью нормализации микробного состава кишечника.

В соответствии с международными рекомендациями в нашем исследовании антибактериальную терапию проводили цефалоспорином III поколения. Использовался наиболее хорошо изученный и часто применяемый препарат из этой группы цефотаксим, который назначался каждые 12 часов по 2 г в течение 5–7 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 неэффек-

тивности 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. С этой целью использовались бактериальные препараты (пробиотики). Препаратами выбора являлись линекс, бифидумбактерин, бифиформ, пробиформ, энтерол.

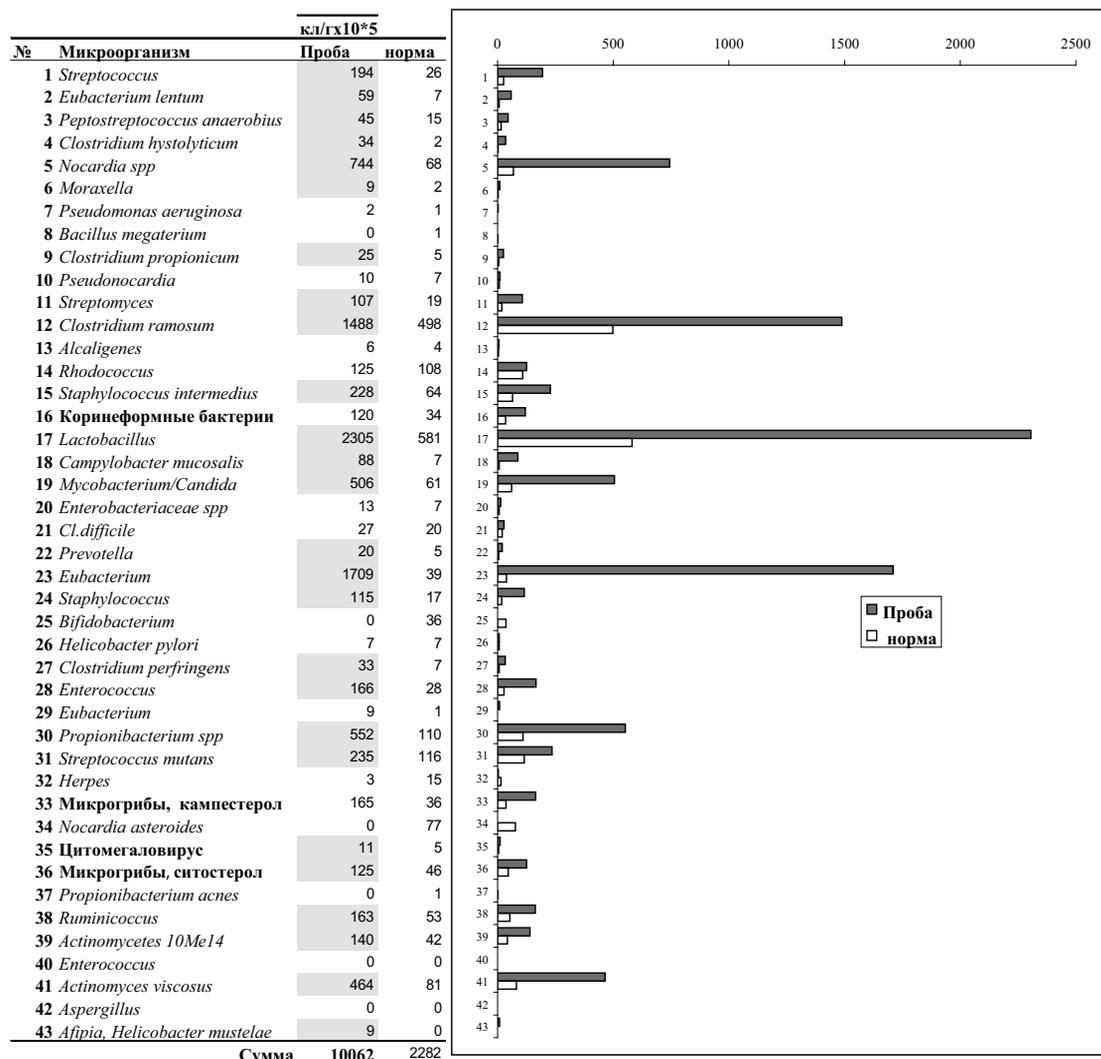
В связи с тем, что живые культуры нормальной микробной флоры выживают в кишечнике человека в количестве 1–10% и способны только частично поддерживать ее физиологическую функцию, терапия пробиотиками должна быть длительной.

Для коррекции дисбиоза выглядит перспективным применение жидких пробиотиков типа нормофлоринов или биовестингов. В них на два порядка больше живых бактерий ($N = 10^{10}$), кроме того, жидкая культуральная среда содержит естественный пул ростовых факторов микроорганизмов в качестве пребиотика. Иногда эта терапия бывает недостаточной для восполнения количественного дефицита лактобацилл или бифидобактерий. Можно предположить, что живые культуры бифидо- и лактобактерий вместе с частью культуральной среды содержат биокаталитические вещества, стимулирующие восстановление не только этих, но и других микробов. Следовательно, клинический эффект достигается, возможно, за счет восстановления кишечного микробиоценоза.

Особого внимания заслуживает 1-я группа больных ЦП и анейтрофильным асцитом без клини-

Таблица 2

Реконструкция микст-инфекции перитонеальной области по данным масс-спектрометрии микробных маркеров в асцитической жидкости больного Н. по сравнению с усредненной нормой для пациентов без признаков воспаления (проба GPF-05 Н)



ческих проявлений СБП, которая является, безусловно, угрожаемой по развитию СБП. В нашем исследовании пациенты этой группы получали профилактическую терапию повторными короткими курсами препаратами фторхинолонового ряда (ципрофлоксацин, офлоксацин, по 1,0 г х 2 раза в день по 5 дней).

В качестве иллюстрации способа и оценки эффективности терапии СБП приводим наше клиническое наблюдение.

Больной Н., 56 лет (и. б. № 8614) находился на лечении в отделении хронических заболеваний печени с 20.07 по 19.08.2005 г.

Клинический диагноз: цирроз печени алкогольной этиологии, активный, с холестазом. Класс С по Child-Pugh (16 баллов). Портальная гипертензия. Варикозное расширение вен пищевода II ст. Отечно-асцитический синдром. СБП. Энцефалопатия смешанного генеза.

Хронический калькулезный холецистит. Хронический панкреатит в стадии обострения. Мочекаменная болезнь. Хронический пиелонефрит в стадии ремиссии. Токсическая полинейропатия.

При поступлении предъявлял жалобы на слабость, дискомфорт в эпигастрии после еды, чувство тяжести. Клинически СБП проявлялся лихорадкой (до 38 °С), повышением уровня лейкоцитов (до 12 тыс. со сдвигом влево — п/я нейтрофилов-6). При УЗИ в АЖ выявлялись единичные нити фибрина, взвесь (рис. 2). При диагностическом парацентезе для анализа получено 40,0 мл АЖ. Абсолютное число нейтрофилов АЖ составило 700,0 кл./мм³. Посев АЖ и крови на специальные среды роста не дал.

Результаты исследования состава микробных маркеров в асцитической жидкости методом ГХ-МС МФ представлены в табл. 3. Выявлено



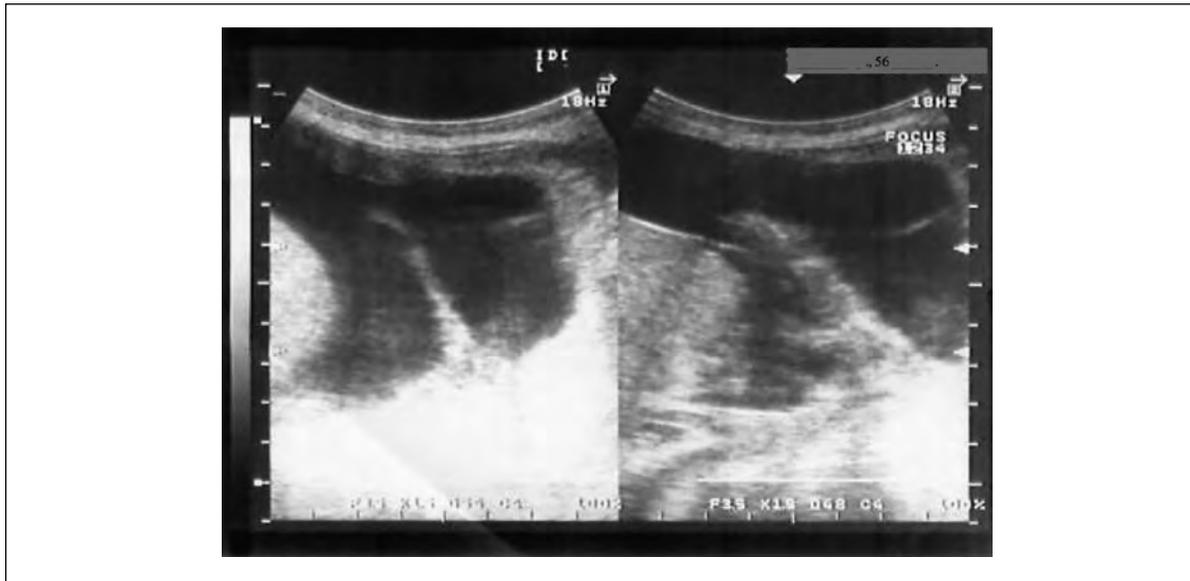


Рис. 2. Нити фибрина, взвесь в асцитической жидкости у больного с СБП

повышение численности *Clostridium ramosum*, *Lactobacillus*, *Nocardia*, *Ruminococcus*, *Eubacterium*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Ruminococcus*, актинобактерий *Nocardia* и дрожжей кандиды что свидетельствует об инфицированности АЖ. В целом, спектр инфекции повторяет усредненный вариант (табл. 1) с отличиями в количественном соотношении членов сообщества.

Больному была проведена терапия: цефотаксим (суточная доза 4 г, курсовая — 28 г), последующие 7 дней бактисубтил по 1 к. х 3 раза в день, затем линекс по 2 к. х 3 раза в день — 21 день. Диуретическая терапия (верошпирон 400 мг/сут., фуросемид 20–40 мг в сутки) проводилась под контролем веса, диуреза и содержания электролитов.

На фоне проводимой терапии получили положительную динамику — нормализовалась температура, снился уровень лейкоцитов (до 6,0 тыс.), исчезли палочкоядерные нейтрофилы, уменьшилась выраженность отечно-асцитического синдрома. При контрольном диагностическом парацентезе количество нейтрофилов соответствовало 100,0 кл./мм³. Больной был поставлен на очередь в лист ожидания на трансплантацию печени, выписан с рекомендациями проведения повторных профилактических курсов терапии офлоксацином.

Полученные данные подтверждают концепцию полимикробной этиологии развития СБП, с которой согласуются данные многих современных исследователей [14, 24]. Обращает внимание наличие высокого уровня микробных маркеров АЖ в группе больных не только с нейтрофильным, но и анейтрофиль-

ным асцитом, что не совпадает с общепризнанным представлением об анейтрофильном асците [15]. Наши результаты подтверждают данные ряда исследователей, полученные при обследовании больных с СБП и анейтрофильным асцитом с использованием посева АЖ на специальные среды [25].

Инфицирование АЖ при СБП у больных ЦП не вызывает сомнения, однако вопрос о колонизации АЖ микроорганизмами является дискуссионным [21] и требует проведения дополнительных исследований. По современным представлениям, микроорганизмы способны существовать в активной форме лишь в условиях иммобилизации, т.е. в состоянии биопленки. Следовательно, обнаружение живых микроорганизмов и их химических маркеров АЖ надо рассматривать как свидетельство вегетации соответствующих микроорганизмов на слизистых оболочках и тканях близлежащих органов.

На наш взгляд, предлагаемый способ диагностики СБП достаточно информативен, позволяет достигать высокой точности при верификации инфицированности АЖ, определять разновидности микроорганизмов из малого количества исследуемого материала при значительном сокращении времени для получения результатов, а также позволяет контролировать эффективность проводимого лечения в краткие сроки.

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

Работа выполнена при поддержке Российского гуманитарного научного фонда, грант № 06-06-00692а.

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. *Conn, H.O.* The hepatic coma syndromes and lactulose / H.O. Conn, M.M. Lieberthal: Baltimore: Williams & Wilkins, 1979.
3. *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.
4. *Strauss, E.* Spontaneous bacterial peritonitis: a therapeutic update / E. Strauss, W. Cally // *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* 2006. Vol. 4(2). P. 249–260.
5. *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.
6. *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.
7. *Cirera, I.* Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. / I. Cirera, T. Bauer, M. Navasa et al. // *J. Hepatol.* 2001. Vol. 31. P. 32–37.
8. *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.
9. *Парфенов, А.И.* Энтерология на рубеже 20 и 21 веков / А.И. Парфенов // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.: Научно-практический журнал.* 2004. № 14 (3). С. 41–44.
10. *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.
11. *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.
12. *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.
13. *Ghassemi, S.* Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. / S. Ghassemi, G. Garsia-Tsao // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007. Vol. 21(1). P. 77–93.
14. *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. and Hepatol.* 2006. Vol. 21 (Suppl. 2). A. 226 p.
15. *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.
16. *Осипов, Г.А.* Способ выявления возбудителя инфекционного процесса в стерильных биологических средах макроорганизма. / Г.А. Осипов, Н.В. Белобородова // Патент РФ по заявке № 97117426 / 14 (018498). Приоритет от 21.10.97 г.
17. *Джавец, Э.* Руководство по медицинской микробиологии, перевод с англ. под ред. д. м. н. Т.В. Перадзе / Э. Джавец, Д. Мельник, Э. Эйдельберг. — М.: Медицина, 1982. Т. 2. г. 26. С. 273–292.
18. *Ардатская, М.Д.* Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта / М.Д. Ардатская // *Авторыф. ... докт. мед. наук.* 2003.
19. *Ардатская, М.Д.* Способ определения инфицированного выпота брюшной полости и способ лечения заболеваний, сопровождающихся выпотом в брюшную полость / М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин, Н.С. Иконников // Патент на изобретение № 2002122771, приоритет от 26.08.2002.
20. *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.
21. *Viera, S.* Amplification of bacterial DNA does not distinguish patients with ascitic fluid infection from those colonized by bacteria / S. Viera, Silveira T., Matte U. et al. // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007. Vol. 44(5). P. 603–607.
22. *Митрука, Б.М.* Применение газовой хроматографии в микробиологии и медицине / Б.М. Митрука. — М.: Медицина, 1978.
23. *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. № 16 №7. С. 25–31.
24. *Haghighat, M.* Organisms causing spontaneous bacterial peritonitis in children with liver disease and ascites in Southern Iran / M. Haghighat, S. Dehghani, A. Alborzi et al. // *World J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 12 №36. P. 5890–5892.
25. *Федосьина, Е.А.* Особенности течения заболевания и прогноз жизни больных циррозом печени с резистентным асцитом. / Е.А. Федосьина // *Авторыф. ... канд. мед. наук.* 2006. — 32 с.

