

СПОНТАННЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПЕРИТОНИТ: НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Лазебник Л.Б.¹, Винницкая Е.В.¹, Дроздов В.Н.¹, Осипов Г.А.², Петраков А.В.¹

¹ ГУ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

² Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН

Винницкая Елена Владимировна
 111123, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86
 E-mail: evinn@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Представлены результаты собственных исследований в сопоставлении с данными литературы по вопросам этиологии, патогенеза и диагностики спонтанного бактериального перитонита (СБП) при циррозе печени (ЦП), осложненном асцитом. На основе полученных данных предложена дефиниция СБП. Выделены критерии ранней диагностики СБП на основе клинических проявлений бактериального перитонита, системного воспалительного ответа, результатов исследования асцитической жидкости (АЖ) с применением газовой хроматографии — масс-спектрометрии (ГХ-МС). В соответствии с предложенными критериями разработана схема диагностики, лечения и профилактики СБП. Приведены данные по эффективности терапии и профилактики СБП. Обозначены возможные основные перспективные направления в лечении СБП при циррозе печени.

Ключевые слова: спонтанный бактериальный перитонит; цирроз печени; системная воспалительная реакция; сепсис; патогенез; критерии диагностики; лечение; профилактика.

SUMMARY

We presented the results of our research in comparison with the literature on the etiology, pathogenesis and diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis (SBP) at liver cirrhosis (LC), complicated by ascites. Based on these data, was proposed a classification of SBP. Were identified criteria for early diagnosis of SBP on the basis of clinical manifestations of bacterial peritonitis, systemic inflammatory response, results of studies of ascitic fluid (AF) using gas chromatography — mass spectrometry (GC–MS). In accordance with the proposed criteria was proposed a scheme for the diagnosis, treatment and prevention of STDs. Presents data on the effectiveness of therapy and prevention of SBP. Denote the potential major long-term trends in the treatment of SBP in cirrhosis.

Keywords: spontaneous bacterial peritonitis; cirrhosis; systemic inflammatory response; sepsis; pathogenesis; diagnostic criteria; treatment; prevention.

ДЕФИНИЦИЯ

Спонтанный бактериальный перитонит — прогностически тяжелое полиэтиологическое осложнение декомпенсированного цирроза печени, развивающееся в результате транслокации кишечной флоры, на фоне портальной гипертензии и избыточного бактериального роста, характеризующееся воспалением брюшины и контаминацией асцитической жидкости, синдромом системной воспалительной реакции (ССВР) с последующим развитием сепсиса и полиорганной недостаточности. Основной отличительной характеристикой СБП является воспаление висцеральной и париетальной брюшины без нарушения целостности внутренних органов и тяжелых воспалительных процессов брюшной

полости и малого таза, не требующее хирургического вмешательства [1].

Данные по частоте этого осложнения ЦП противоречивы: по различным наблюдениям, СБП составляет от 8 до 31% общего числа больных ЦП, наблюдающихся стационарно [1–6].

В 1960-е годы, когда СБП впервые был описан Гарольдом Конном [1], летальность при этом осложнении составляла около 90%. Отсутствие правильной диагностики, своевременной и адекватной терапии приводило к неоправданно высокой смертности. В последующие годы смертность от СБП в условиях стационара снизилась, по данным разных авторов, до 20–38% [3; 5; 7].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ СБП

В основе патогенетических механизмов СБП лежит теория бактериальной транслокации. Суть этого явления заключается в проникновении жизнеспособных бактерий (представителей резидентной флоры) через эпителиальный барьер желудочно-кишечного тракта в экстраинтестинальные, обычно стерильные, ткани макроорганизма, например мезентериальные лимфоузлы, селезенку, где часть из них подвергается лизису макрофагами, часть — через воротную вену попадает в печеночные синусы и лизируется макрофагами печени [8]. Наряду с бактериями во внутреннюю среду проникают эндотоксины и частицы микробных клеток. В патогенезе СБП, как и любого другого инфекционного процесса, ведущую роль играет взаимодействие трех факторов: болезнетворных качеств микроба, количества микробов и защитных механизмов организма.

РОЛЬ ПАТОГЕННОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ

Особое значение в развитии болезни имеют факторы патогенности и вирулентности аэробных и анаэробных микроорганизмов. Резидентную флору относят к слабопатогенной. Для процессов, вызываемых нормальной микрофлорой, характерны или отклонения от типичной клинической картины заболевания, или трудности при определении нозологической формы, к которой его можно отнести. Это положение в особенности применимо к СБП.

Этиологическая структура. В литературе имеются описания СБП, вызванные почти всеми известными бактериями. Согласно многочисленным клиническим микробиологическим исследованиям, наиболее часто при СБП в АЖ выявляются следующие микроорганизмы: *Escherichia coli* (по данным ряда авторов, до 70% случаев), несколько реже — *Streptococci*, *Staphylococci*, реже — *Klebsiella oxytoca*, *Salmonella enteritidis*, *Enterococcus faecium*, *Acinetobacter anitratus*. Описаны единичные случаи заболевания туберкулезной и грибковой (*Cryptococcus neoformans*) этиологии.

РОЛЬ КОЛИЧЕСТВА МИКРОБОВ (ИЗБЫТОЧНОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО РОСТА)

Количество микроорганизмов, необходимых для развития заболевания, называют «критическим числом». В медицинской практике данные о «критическом числе» как при клинически выраженных проявлениях, так и при невыраженных инфекциях отсутствуют. Доказана прямая зависимость уровня транслокации бактерий от уровня их популяции в кишечнике. С этой точки зрения особенно велика роль синдрома избыточного бактериального роста при ЦП.

СОСТОЯНИЕ МАКРООРГАНИЗМА

При декомпенсированном ЦП класса В и С по Child-Pugh возникает целый ряд взаимосвязанных механизмов, нарушающих нормальные функции организма и способствующих бактериальной кишечной транслокации и развитию СБП. Это портальная гипертензия, асцит, повышение внутрибрюшного давления, замедление пассажа содержимого по кишечнику, синдром избыточного бактериального роста, снижение белково-синтетической функции печени, белковое голодание, снижение общей иммунореактивности, энтеральной недостаточности, эндотоксемии, а также локальные изменения слизистой кишки в виде нарушения микроциркуляции и проницаемости [4; 9; 10].

Важную роль в развитии СБП играет **внутрибрюшная гипертензия** (ВБГ), которая возрастает при декомпенсации ЦП за счет портальной гипертензии и асцита, с одной стороны, и **развития синдрома избыточного бактериального роста** — с другой. Увеличение ВБГ замедляет кровоток по нижней полой вене и уменьшает венозный возврат, способствует снижению лимфооттока по грудному лимфатическому протоку, замедлению обратного всасывания АЖ.

Наличие ЦП, класса В и С по Child-Pugh, с нарушением функции печени, сопровождается как снижением белково-синтетической функции, так и нарушением функции ретикуло-эндотелиальной системы, что приводит к снижению способности к образованию антител и формированию вторичного иммунодефицита.

Доказано, что активированные микроорганизмами нейтрофилы, моноциты, макрофаги и клетки эндотелия продуцируют провоспалительные медиаторы — цитокины (ЦК), кинины, метаболиты арахидоновой кислоты, фактор активации тромбоцитов и оксид азота, которые инициируют и поддерживают воспалительную реакцию, вызывают вторичное выделение аналогичных медиаторов с повреждением эндотелия и снижением органной перфузии и доставки кислорода. В этих условиях печень вместо синтеза альбумина, который и так резко снижен при декомпенсированном ЦП, начинает продуцировать белки острой фазы, такие как гликопротенины, α_1 -антитрипсин, С-реактивный белок, церулоплазмин, факторы свертывания, компоненты комплемента, ферритин — вещества, которые, обладая различным действием, способствуют усилению процессов свертывания, воспаления, нарушению метаболизма [4; 9–11].

Кроме того, при СБП в итоге происходит снижение функции нейтрофилов, нарушение синтеза лейкотриена, супероксидного аниона, тромбоцитактивирующего фактора.

Контроль за реализацией иммунной и воспалительной реактивности осуществляется системой



цитокинов: провоспалительными интерлейкинами — IL-1, IL-6, IL-8, фактором некроза опухоли — TNF, а также их эндогенными антагонистами, такими как IL-4, IL-10, IL-13, растворимыми рецепторами к TNF и др. (антивоспалительными медиаторами). При нарушении баланса цитокиновой системы превалируют деструктивные эффекты медиаторов воспаления. Концентрация отдельных провоспалительных цитокинов в крови, которая в норме обычно не превышает 5–20 пкг/мл, может возрасти в 5–10 и более раз [12; 13], все это приводит к нарушению проницаемости и функции эндотелия капилляров, запуску синдрома ДВС, формированию системного воспаления, развитию органной дисфункции.

Такие явления, как лихорадка, выход нейтрофилов в циркуляцию из сосудистого и костномозгового депо, усиление лейкоцитопоза в костном мозге, гиперпродукция белков острой фазы в печени, развитие генерализованных форм иммунного ответа, относят к системным адаптационным изменениям при воспалении. По мнению В. А. Черешнева [11], принципиальные отличия системного от «классического» воспаления выражаются в развитии ответа на системную альтерацию, когда провоспалительные механизмы теряют свою протективную основу по сдерживанию факторов повреждения и сами становятся главной движущей силой патологического процесса. Очевидно, что для больных декомпенсированным ЦП этот процесс развивается значительно быстрее, чем для пациентов с сохраненной функцией печени и иммунной системы.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ СБП

Согласно данным многих исследований, СБП представляет собой трудноразрешимую диагностическую задачу для клинициста и является одним из наиболее тяжелых и трудно распознаваемых осложнений декомпенсированного ЦП. Клиническая картина СБП, как правило, носит неяркий характер и складывается из разлитой абдоминальной боли различной интенсивности, лихорадки, рвоты, диареи, признаков пареза кишечника, в ряде случаев отмечают быстро нарастающую печеночную энцефалопатию (ПЭ) и гепаторенальный синдром (ГРС).

У многих больных СБП преимущественно проявляется синдромом системной воспалительной реакции (ССВР). Диагностика ССВР базируется на основании регистрации по крайней мере двух из четырех клинико-лабораторных параметров: 1) температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$; 2) ЧСС > 90 ударов/мин; 3) ЧД > 20 дыхательных движений/мин или $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт. ст.; 4) лейкоциты периферической крови $> 12 \times 10^9/\text{л}$ или $< 4 \times 10^9/\text{л}$ либо число палочкоядерных форм более 10 [14; 15].

По данным наших исследований, среди клинико-лабораторных признаков наиболее часто встречаются: лейкоцитоз с палочкоядерным сдвигом (62,1%),

повышение температуры (51,7%), абдоминальный болевой синдром (41,0%), тахикардия (41,4%), диспепсические явления — тошнота, рвота (34,5%), диарея (20,7%), ГРС (10,3%), немотивированное нарастание ПЭ (20,7%) [3]. Почечная недостаточность является одним из наиболее грозных осложнений, в значительной степени определяющих прогноз. В связи с этим любое клиническое ухудшение у больного ЦП, осложненным отечно-асцитическим синдромом, может являться следствием СБП [2; 3].

ДИАГНОСТИКА СБП

Обязательным в диагностике СБП считается проведение диагностического парацентеза с исследованием асцитической жидкости (АЖ), подсчетом числа полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ), определением содержания белка, концентрации альбумина, посева АЖ на культуральные среды.

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Перед диагностическим парацентезом, как правило, проводится ультразвуковое исследование при котором в АЖ могут быть визуализированы нити фибрина, взвесь. При бактериальном перитоните *вне зависимости* от этиологии увеличивается количество и калибр взвешенных частиц, выявляются множественные нити фибрина, свободно колеблющиеся в АЖ в такт дыхательным движениям, лоцирующиеся преимущественно в малом тазу, в подпеченочном и надпеченочном пространствах, в грыжевых выпячиваниях.

Результаты наших исследований показали, что при УЗИ у больных ЦП как при спонтанном, так и при вторичном бактериальном перитоните наиболее часто выявляется акустическая неоднородность АЖ в виде взвеси, нитей фибрина и шварт (специфичность 79,8%, чувствительность 86%) (рис. 1–4). Это позволяет предложить использование акустической неоднородности АЖ в качестве одного из дополнительных критериев перитонита [3].

ПОСЕВ АСЦИТИЧЕСКОЙ ЖИДКОСТИ НА СПЕЦИАЛЬНЫЕ СРЕДЫ

«Золотым стандартом» диагностики СБП считается способ определения возбудителей инфекционного процесса с использованием посева АЖ на питательные среды для выявления роста микроорганизмов с последующей идентификацией в чистой культуре. Бесспорным достоинством метода является его абсолютная специфичность. Однако чувствительность культурального метода не превышает 25–42% [3; 4; 16], естественно, что отрицательные результаты посева не могут гарантировать отсутствия бактериемии. Кроме того, длительные сроки исполнения часто настолько велики, что лишают исследование смысла.



Рис. 1. Значительное количество мелкодисперсной взвеси в АЖ больного М с циррозом печени, низконефтрофильной культуронегативной формой проявления СБП, трансформировавшегося в течение суток в нейтрофильный вариант. Больному успешно проведена антибактериальная терапия

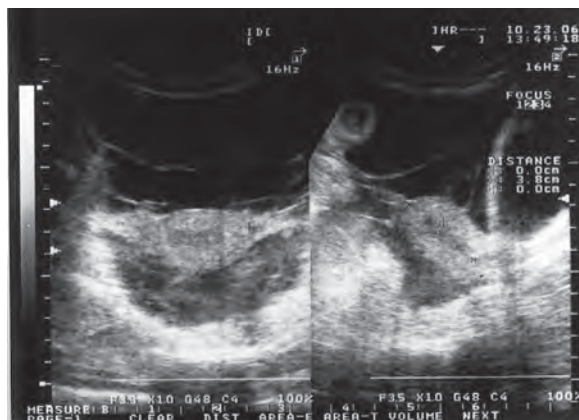


Рис. 2. Множественные фибриновые наложения в малом тазу у больной у больной декомпенсированным циррозом печени с отечно-асцитическим синдромом, осложнившимся острым гангренозным аппендицитом, асцитом, перитонитом

МЕТОД ПОДСЧЕТА ЧИСЛА НЕЙТРОФИЛОВ В АЖ

В общепринятой клинической практике диагностика СБП основывается на количественном определении содержания ПЯЛ в АЖ и результатах культурального метода [6].

В соответствии с Международными рекомендациями достаточным для постановки диагноза СБП является количество ПЯЛ, равное 250 кл/мм^3 .

В зависимости от числа ПЯЛ в АЖ и идентификации возбудителей инфекции выделяют 3 формы проявления СБП:

I — классический, полный вариант СБП. АЖ содержит более 250 ПЯЛ/мм^3 , дает рост культуры при высевании.

II — культуронегативный нейтрофильный асцит. АЖ содержит более 250 ПЯЛ/мм^3 , не дает роста культуры при высевании (классический неполный вариант).

III — культуропозитивный асцит с низким содержанием нейтрофилов. АЖ содержит менее 250 ПЯЛ/мм^3 , дает рост культуры при высевании.

Собственный опыт клинических наблюдений за больными, у которых клинически можно было бы диагностировать СБП, но отсутствовал нейтрофилез в АЖ, а посев АЖ и крови не давал роста, привел к необходимости тщательного изучения этой категории больных, поскольку низкая чувствительность метода культивирования АЖ на средах не позволяла исключить ложно культуронегативный вариант течения СБП с низким содержанием ПЯЛ [3].

Это обстоятельство заставило нас обратиться к новым методам диагностики, использовать биомаркеры микробной инфекции.

МАРКЕРЫ МИКРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Термин биомаркер определяют как лабораторный показатель, который может быть объективно оценен и измерен как индикатор

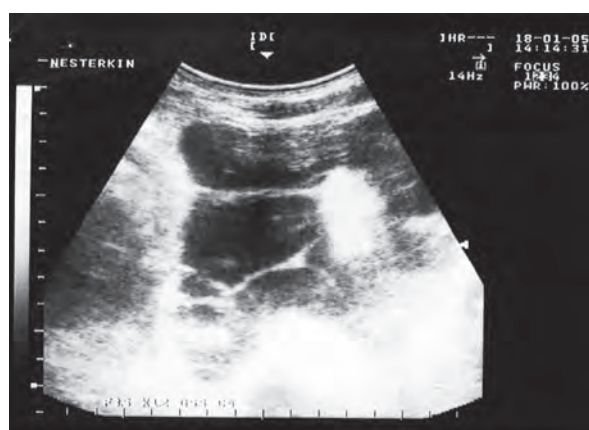


Рис. 3. Обширные фибриновые наложения в АЖ больного Н. с алкогольным циррозом печени и асцитом, абдоминальной формой туберкулеза. После верификации диагноза больной переведен в специализированное учреждение

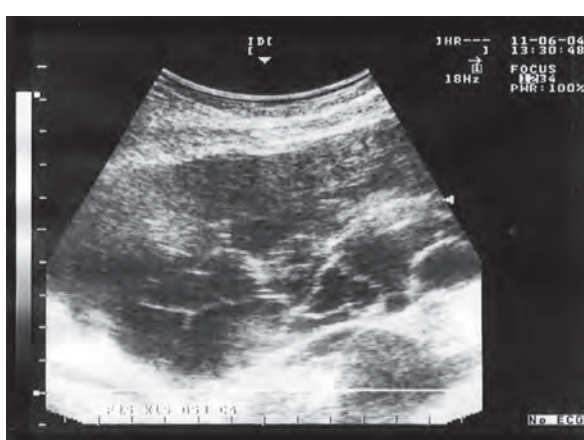


Рис. 4. Множественные нити фибрина в АЖ больного М. на с циррозом печени, спонтанным бактериальным перитонитом, приведшим к сепсису, полиорганной недостаточности и смерти в результате отсутствия своевременной профилактики и антибактериальной терапии

биологических процессов в норме, при патологических процессах и при мониторинге проводимой терапии [16].

Значительный интерес представляют работы по изучению методов выявления и дифференциации микроорганизмов, основанных на определении их **химических маркеров**. Нами был использован метод газовой хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС), позволяющий получить информацию о наличии в биологическом материале микроорганизмов по концентрации мономерных химических компонент микробной клетки и ее метаболитов [17; 3]. В основе метода лежит детерминированность в ДНК строго специфичного для каждого микроорганизма состава жирных кислот. На основе этого принципа построена хемодифференциация микроорганизмов, которая широко используется как метод их идентификации и подтверждения таксономического положения [17].

В наших исследованиях [3] 65 больным ЦП с асцитом было проведено определение количественного содержания и качественного состава химических компонентов — маркеров потенциальных возбудителей инфекции АЖ с помощью метода ГХ-МС. Кроме того, в АЖ проводилось определение С-реактивного белка в качестве теста, позволяющего получить объективную информацию о наличии воспаления, изучение цитокинового статуса.

Изучение микробного спектра АЖ больных СБП с применением ГХ-МС достоверно показало достаточно широкий спектр микроорганизмов, концентрации микробных маркеров которых многократно (от двух до двадцати раз) были выше, чем в АЖ больных без клинических проявлений бактериального перитонита и признаков воспаления. Использование ГХ-МС в нашем исследовании не выявило различий в количественных показателях микробных маркеров в группах больных ЦП с клиническими признаками БП как с низким, так и высоким числом ПЯЛ, статистически значимо отличавшихся от группы сравнения (ЦП без клинических проявлений БП). Более того, в наших клинических наблюдениях у 3 пациентов из группы риска в сравнительно короткие сроки отмечено развитие классического варианта СБП, что явилось иллюстрацией того, что среди больных группы риска процесс формирования СБП возможен в более ранние сроки, до повышения числа нейтрофилов до критических цифр ($250/\text{мм}^3$) [3].

С учетом Международной классификации и результатов данного исследования нами была предложена модификация классификации СБП, что позволило выделить помимо известных трех вариантов IV вариант СБП, а именно: низконефтрофильный культуронегативный вариант СБП (АЖ содержит ПЯЛ $< 250/\text{мм}^3$, при микробиологическом исследовании микроорганизмы не выявляются, имеются признаки системного воспаления и/или клинические проявления БП, а также повышение уровня

СРБ, изменение цитокинового статуса, акустическая неоднородность АЖ при УЗИ, повышенное содержание химических маркеров инфицирования АЖ по данным ГХ-МС) [3].

Наиболее важными признаками СБП являются наличие клинических проявлений (не менее 2 признаков), повышение уровня СРБ, ЦК, акустическая неоднородность АЖ (см. табл.), что свидетельствует в пользу целесообразности их введения в алгоритм диагностики (рис. 5).

На основании проведенного исследования частота СБП оказалась в два раза выше, чем это представлялось в начале исследования, и составила 21,0% против 10,0%, когда учитывались только признаки классических вариантов СБП.

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА

В соответствии с Рекомендациями Международного клуба по изучению асцита схема лечения больного с СБП при ЦП может быть представлена следующим образом:

- антибактериальная терапия;
- парацентез с возмещением объема плазмы альбумином;
- лечение про- и пребиотиками.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

С 2000 года до получения результатов посева АЖ всем больным при превышении числа ПЯЛ более $250 \text{ кл}/\text{мм}^3$ рекомендуется проводить эмпирическую антибактериальную терапию [6].

Антибактериальную эмпирическую терапию проводят цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтизоксим, цефтазидим, цефоницид) [6]. Цефотаксим, наиболее хорошо изученный и часто применяемый препарат из этой группы, назначается каждые 12 часов в течение 5 дней внутривенно, минимальная разовая доза 2 г [6].

Амоксициллин/клавулат по эффективности сравним с цефотаксимом, применяется внутривенно по 0,5 г каждые 6 часов в течение 5–7 дней.

В соответствии с Рекомендациями Международного клуба по изучению асцита эффективность проведения адекватной антибактериальной терапии достигает 90%, оценивается по снижению содержания ПЯЛ менее 250 клеток на мл в асцитической жидкости, исчезновением местных и системных проявлений инфекции. Оптимальным критерием эффективности считается снижение числа ПЯЛ в АЖ через два дня от начала антибактериальной терапии по сравнению с исходными показателями [6]. В связи с этим в ходе терапии рекомендуется проводить хотя бы один повторный парацентез через 48 часов от начала терапии [6].

Критериями неэффективности считается ухудшение состояния в течение первых часов

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СБП	
Классические критерии СБП	
1	Выявление микроорганизмов классическим микробиологическим методом
2	ПЯЛ АЖ > 250/мм ³
Критерии системного воспалительного ответа	
1	Температура > 37–38 °С или < 36 °С
2	Лейкоциты периферической крови > 12 x 10 ⁹ /л или < 4 x 10 ⁹ /л и/или число палочкоядерных форм более 10
3	Тахикардия — ЧСС > 90 уд./мин
4	Одышка — ЧД > 20 дыхательных движений /мин
5	СРБ АЖ > 5,0 г/л
6	Повышение уровня ЦК в СК и АЖ
Местные критерии СБП	
1	Абдоминальные боли (при пальпации или самостоятельные)
2	Диспепсические явления (тошнота, рвота)
3	Диарея
Общие критерии	
1	«Необъяснимое» нарастание энцефалопатии
2	Гепаторенальный синдром
3	ЦП класс В и С по Child-Pugh, печеночно-клеточная недостаточность
Дополнительные критерии	
1	Акустическая неоднородность АЖ (взвесь, нити фибрина)
2	Определение специфических химических маркеров, по данным ГХ-МС, короткоцепочечных жирных кислот методом газовой хроматографии
3	Выявление ДНК методом ПЦР-диагностики

антибактериальной терапии, а также снижение числа ПЯЛ в АЖ менее чем на 25%. При отсутствии эффекта от антибактериальной терапии рекомендуется смена антибиотика с учетом чувствительности микрофлоры или эмпирически (при отрицательных результатах посева), необходим дифференциальный диагноз с вторичным перитонитом.

В наших собственных наблюдениях антибактериальная эмпирическая терапия была проведена 29 больным с классической формой СБП (группа I) и 30 больным группы II с анейтрофильной формой СБП — четвертый вариант СБП в соответствии с предлагаемой классификацией. В качестве первой линии терапия проводилась цефалоспорины III поколения. Цефотаксим назначался каждые 12 часов, внутривенно, минимальная разовая доза составила 2,0 г, суточная доза — 4,0 г, продолжительностью от 5 до 14 дней. Амоксициллин/клавулат калия применялся двум больным внутривенно 0,5 г каждые 6 часов в течение 5–7 дней в связи с неэффективностью терапии цефотаксимом.

При проведении антибактериальной терапии на фоне лечения отмечалась положительная

динамика в виде снижения уровня нейтрофилов в АЖ и исчезновения клинических проявлений БП.

За время наблюдения в условиях стационара умерло 6 больных из группы I и 5 больных из группы II.

Полученные результаты продемонстрировали сходство в клинических проявлениях и исходах в обеих группах, что свидетельствует о необходимости своевременной антибактериальной терапии не только у пациентов с классическими проявлениями СБП, но и на более ранних этапах в выделенной нами группе больных (четвертый вариант СБП) [3].

ПРИМЕНЕНИЕ АЛЬБУМИНА

Парацентез с возмещением объема плазмы альбумином часто применяется при лечении рефрактерных асцитов. Взгляд на эффективность и безопасность этой методики у пациентов со спонтанным бактериальным перитонитом остается спорным. С. Н. Choi и соавт. провели исследование эффективности введения альбумина у больных с СБП

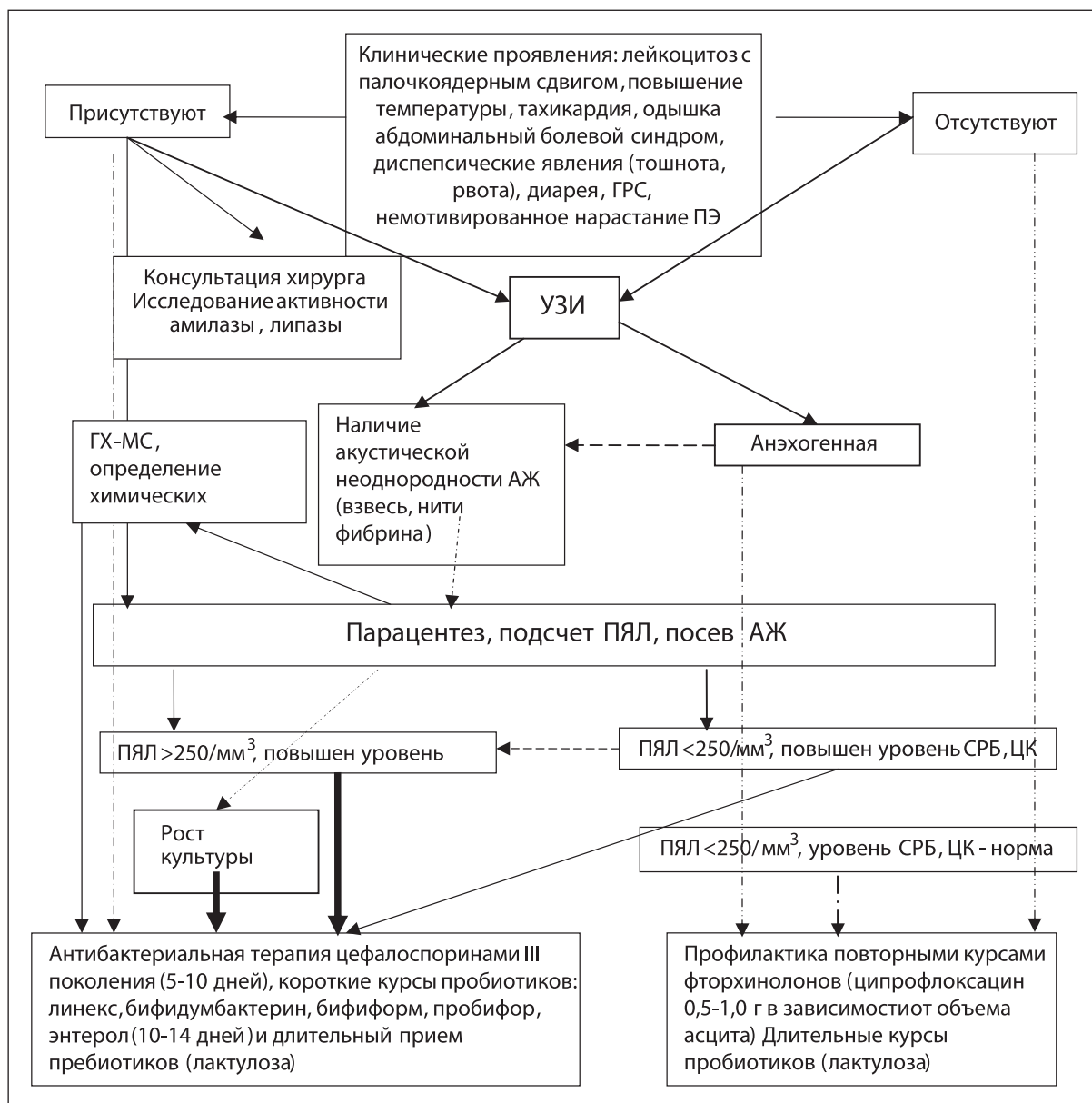


Рис. 5. Схема диагностики, лечения и профилактики СБП у больных декомпенсированным циррозом печени.

на фоне цирроза печени. 42 больных СБП были рандомизированы в две группы: в первую группу включен 21 больной, получавший стандартную терапию, 21 пациент второй группы лечился с использованием альбумина и диуретиков. Остальная терапия проводилась по общепринятым стандартам с использованием антибактериальных средств. Общие показатели выживаемости были низкими и составили 42,5% и 22,5% через 6 месяцев и 12 месяцев после лечения соответственно. Авторами отмечено, что обе лечебные схемы продемонстрировали одинаковую эффективность в лечении СБП. Тем не менее исследователи считают, что применение большеобъемного парацентеза с внутривенной инфузией альбумина целесообразно включать в комплексную терапию напряженного или рефрактерного асцита и присоединять к обычной терапии асцита у пациентов с циррозом печени и СБП [3; 18].

ПРИМЕНЕНИЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

В связи с расширением представлений о патогенезе СБП, позволяющим оценить роль избыточного бактериального роста, процессов микробной транслокации, совершенно обоснован интерес гепатологов к бактериальным препаратам (про- и пребиотики, эубиотики) в аспекте применения в лечении и профилактике СБП.

В качестве заместительной терапии среди множества *пробиотиков* наиболее часто применяют препараты, содержащие несколько групп микроорганизмов, комплексно воздействующих на микрофлору, способствующих восстановлению биоценоза [3]. Таким является, например, линекс, содержащий три компонента: $1,2 \times 10^7$ живых лиофилизированных бактерий *Bifidobacterium infantis* v. *liberorum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Sireptococcus faecium*, устойчивых к антибиотикам и химиотерапевтическим средствам. Входящие в его состав бифидобактерии,

лактобациллы, нетоксигенный молочнокислый стрептококк группы D поддерживают и регулируют микробиоценоз, обеспечивают антимикробную, витаминную, пищеварительную функции. Попадая в кишечник, компоненты линекса создают неблагоприятные условия для размножения патогенных микроорганизмов, участвуют в синтезе витаминов группы B, C, PP, K, E, фолиевой кислоты, способствуют снижению pH кишечного содержимого, создают условия для благоприятного всасывания железа и кальция, витамина D.

В наших наблюдениях вторая линия терапии была направлена на восстановление нормальной микробной флоры кишечника. С этой целью использовались непродолжительные (до 14 дней) курсы бактериальных препаратов (линекс по 2к × 2), длительное применение пробиотиков (лактолоза 15 мл сиропа 3 раза в сутки). Терапия про- и пребиотиками была продолжена 20 больным (11 больным с классической формой СБП и 9 больным из группы риска). Двое больных из группы с классической формой СБП погибли от пищеводно-желудочного кровотечения, у всех остальных отмечена положительная динамика в состоянии в виде улучшения общего состояния, снижения проявлений энцефалопатии, исчезновения клинических проявлений БП.

ПРОФИЛАКТИКА СПОНТАННОГО БАКТЕРИАЛЬНОГО ПЕРИТОНИТА

Необходимость проведения мероприятий, направленных на предупреждение и лечение осложнений ЦП, являющихся факторами риска СБП, является неоспоримой [6].

ФТОРХИНОЛОНЫ КАК СРЕДСТВО ПРОФИЛАКТИКИ СБП

В качестве средства профилактики СБП наиболее часто применяются фторхинолоны.

В настоящее время фторхинолоны рассматриваются как важная самостоятельная группа химиотерапевтических препаратов в составе класса хинолонов — ингибиторов ДНК-гиразы, которые характеризуются высокой клинической эффективностью широкими показаниями к применению и составляют серьезную альтернативу β-лактамам антибиотикам широкого спектра действия. Основными особенностями фторхинолонов являются высокая биодоступность при приеме внутрь, большой объем распределения, низкое связывание с сывороточными белками, хорошее проникновение в органы, ткани и клетки макроорганизма, длительная циркуляция в организме, элиминация почечными и внепочечными механизмами [5; 6].

Несмотря на отсутствие клинических проявлений перитонита, больным с длительно существующим декомпенсированным или субкомпенсированным, резистентным к терапии асцитом рекомендуется профилактика повторными курсами

фторхинолонов (ципрофлоксацин 0,5–1,0 г в зависимости от объема асцита) в сочетании или последовательно с короткими курсами пробиотиков (линекс или бифидумбактерин, бифиформ, пробифор, энтерол (10–14 дней)) и длительный прием пребиотиков (лактолозы).

Профилактику СБП рекомендуется проводить всем больным циррозом печени, осложнившимся желудочно-кишечным кровотечением, а также перенесшим СБП в связи с высоким риском развития тяжелых бактериальных инфекций, с применением фторхинолонов (норфлоксацин, ципрофлоксацин, офлоксацин) 400 мг внутрь каждые 12 часов не менее 7 дней.

Большие рандомизированные исследования показали высокую эффективность *непрерывной* антибиотикопрофилактики у больных циррозом печени, перенесших спонтанный бактериальный перитонит норфлоксацином по 400 мг/сутки. В связи с низкой выживаемостью после первого эпизода спонтанного перитонита, которая в течение первого года составляет 30–50%, а в течение второго года — всего 25–30%, рекомендуется рассматривать таких пациентов в качестве кандидатов на трансплантацию печени.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований служат научным подтверждением инфекционной природы СБП, его полиэтиологичности, а также позволяют рассмотреть различные варианты СБП в качестве клинико-лабораторных проявлений единого патогенетического процесса.

Анализируя полученные данные, удается проследить взаимосвязь между СБП и SIRS (синдромом системной воспалительной реакции или ССВР), что открывает возможности для понимания роли СБП как одного из этапов в развитии синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и сепсиса у больных ЦП при естественном течении болезни. Больные циррозом печени, осложненным СБП, часто погибают от пищеводно-желудочных кровотечений и не доживают до СПОН и сепсиса. Однако развитие гепаторенального, гепатопульмонального синдромов в сочетании с печеночно-клеточной недостаточностью максимально приближает СБП к этому состоянию. Развитие СПОН может рассматриваться как конечный и необратимый момент в течении СБП.

Наличие клинических проявлений перитонита и/или неоднородность АЖ диктуют необходимость проведения парацентеза, с последующим биохимическим анализом АЖ, определением содержания ПЯЛ, СРБ и ЦК, а также посевом АЖ на среды. В наиболее сложных для диагностики случаях показано проведение ГХ-МС. Подсчет числа нейтрофилов в АЖ является, безусловно,



важным критерием, который позволяет в современных условиях диагностировать СБП даже в отсутствие результатов культурального метода. Но не менее значимой является оценка общего состояния организма и выявление признаков ССВР еще до повышения ПЯЛ. Вполне вероятно, что повышение ПЯЛ до критического уровня может занимать короткий период. Полученные данные требуют критического подхода к оценке «критического числа 250 для ПЯЛ» и диктуют необходимость поиска новых методов и критериев диагностики СБП.

Независимо от числа ПЯЛ при клинических проявлениях БП, повышении уровня СРБ, цитокинов, необходима незамедлительная последовательная антибактериальная терапия цефалоспорином III поколения (5–10 дней) в сочетании или последовательно с короткими курсами пробиотиков (линекс или бифидумбактерин, бифиформ, пробиформ, энтерол (10–14 дней)) и длительным приемом пребиотиков (лактолозы). На основе полученных данных разработана схема диагностики, лечения и профилактики СБП при ЦП (рис. 5).

ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Возникает необходимость дальнейших исследований в направлении изучения тонких механизмов патогенеза, решения задач по профилактике и лечению СБП.

Одним из наиболее реальных и перспективных направлений является профилактическая коррекция синдрома избыточного бактериального роста, применения рифаксимины, пре- и пробиотиков на ранних этапах формирования цирроза печени.

Совершенствование методов молекулярной диагностики открывает новые возможности в диагностике и определении этиологии микробных инфекций. Применение ПЦР-диагностики микроорганизмов позволяет не только выявить этиологию бактериемии при СБП. В последнее время появились первые сообщения о клиническом применении коммерческих тестов с целью выявления этиологии бактериемии. Применение тест-систем основано на идентификации микробной клетки и ее дифференциации от человеческой ДНК. Так, например, уже существует тест Septi/Fast, позволяющий выявить ДНК целого ряда условно патогенных микробов, наиболее часто встречающихся. Применяемый способ обладает высокой чувствительностью. Новая технология диагностики бактериемии уже нашла применение в передовых научных исследованиях зарубежных ученых. Так, например, R. Frances и соавт. исследовали наличие ДНК бактерий в АЖ и сыворотке крови больных циррозом печени методом ПЦР. Из 28 больных в 32% случаев и в АЖ, и в СК была выявлена бактериальная ДНК. Методом секвенирования у 7 больных была идентифицирована

ДНК *Escherichia coli* и у 2 больных — *Staphylococcus aureus*, что подтверждает теорию транслокации [20]. В дальнейшем использование количественного метода определения молекул ДНК и РНК с применением метода ПЦР может позволить дифференцировать микробную колонизацию и инфекцию.

В будущем патогенетически обоснованным и перспективным в профилактике и лечении СБП при ЦП может являться применение генно-инженерных цитокинов (препаратов рекомбинантных альфа- и гамма-интерферонов, рекомбинантных колониестимулирующих факторов, некоторых рекомбинантных интерлейкинов — rIL-2, rIL-12). Это обусловлено тем, что в процессах генерализации воспаления пусковым звеном формирования ранней полиорганной несостоятельности при вялотекущих гнойно-воспалительных заболеваниях, как и при СБП, ведущую роль играет несостоятельность работы иммунной системы [19]. Совершенствование алгоритмов клинко-лабораторной оценки эффектов цитокиновых препаратов и определение показаний к назначению цитокинотерапии являются теми направлениями развития клинической иммунологии, движение по которым позволит решать многие проблемы комплексного лечения больных ЦП.

Последовательная и целенаправленная работа в этом направлении, практическая реализация алгоритма лечения и профилактики применительно к СБП при ЦП, его дальнейшая разработка и усовершенствование, а также использование новых препаратов и возможностей для лечения позволят создать стройную систему оказания специализированной помощи этой крайне тяжелой категории больных.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АЖ — асцитическая жидкость
 БП — бактериальный перитонит
 ВБГ — внутрибрюшная гипертензия
 ГРС — гепаторенальный синдром
 ГХ-МС — газовая хроматография — масс-спектрометрия
 ПГ — портальная гипертензия
 ПОЛ — полиорганная недостаточность
 ПЯЛ — палочкоядерные лейкоциты
 ПЭ — печеночная энцефалопатия
 СБП — спонтанный бактериальный перитонит
 ССВР — синдром системной воспалительной реакции
 СК — сыворотка крови
 СРБ — с-реактивный белок
 УЗИ — ультразвуковое исследование
 ЦК — цитокины
 ЦП — цирроз печени
 IL — интерлекин
 rIL — рекомбинантный интерлекин

ЛИТЕРАТУРА

1. Conn H. O. Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. A relatively common but rarely recognized syndrome // *Ann. Intern. Med.* — 1964. — Vol. 60. — P. 568–580.
2. Conn H. O., Rodés J., Navasa M. Spontaneous bacterial peritonitis: The disease, pathogenesis, and treatment // *Informa Health Care.* — 2000. — 311 p.
3. Винницкая Е. В., Осипов Г. А., Дроздов В. Н. и др. Диагностика спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2008. — № 3. — С. 18–24.
4. Лазебник Л. Б., Винницкая Е. В. Спонтанный бактериальный перитонит: проблемы патогенеза // *Тер. арх.* — 2009. — № 2. — С. 83–87.
5. Rodríguez V. M. et al. Prognostic value of a spontaneous bacterial peritonitis episode in cirrhotic patients in clinical practice // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 31, № 9. — P. 560–565.
6. Rimola A. et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club // *J. Hepatol.* — 2000. — Vol. 32. — P. 142–153.
7. Jepsen P. et al. Prognosis of patients with liver cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis // *Hepatogastroenterology.* — 2003. — Vol. 50. — P. 2133–2136.
8. Berg R. D. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract // *J. Med.* — 1992. — Vol. 23 — P. 217–244.
9. Сунотницкий М. В. Микроорганизмы, токсины и эпидемии. — 2-е изд. — М.: Вузовская книга, 2005. — 376 с.
10. Гаин Ю. М. и др. Иммунный статус при перитоните и пути его патогенетической коррекции. — Минск: Юнипресс, 2001. — 256 с.
11. Черешнев В. А., Гусев Е. Ю., Юрченко Л. Н. Системное воспаление — миф или реальность? // *Вестник РАН.* — 2004. — Vol. 74, № 3. — С. 219–225.
12. Souza M. N., Cunha F. Q., Martinelli A. L. Interleukin 6 concentration in ascitic fluid of cirrhotic patients: relationship with previous episodes of spontaneous bacterial peritonitis // *J. Gastroenterol.* — 200338, № 2. — P. 149–152.
13. Винницкая Е. В., Серова Т. И., Царегородцева Т. М. Цитокиновый статус при спонтанном бактериальном перитоните у больных с декомпенсированным циррозом печени // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2008. — № 6. — С. 42–45.
14. Bone R. C., Bone R. S. Gram-negative sepsis: a dilemma of modern medicine // *Clin. Microbiol. Rev.* — 1993. — Vol. 6, № 1. — P. 57–68.
15. Руднов В. А., Вишинский Д. А. Сепсис на пороге XXI века: основные итоги, новые проблемы, ближайшие задачи // *Анестезиол. и реаниматол.* — 2000. — № 3. — С. 64–69.
16. Белобородова Н. В., Осипов Г. А. Гомеостаз малых молекул микробного происхождения и его роль во взаимоотношениях микроорганизмов с хозяином // *Вестник РАМН.* — 1999. — Т. 16, № 7. — С. 25–31.
17. Осипов Г. А., Демина А. М. Хромато-масс-спектрометрическое обнаружение микроорганизмов в анаэробных инфекционных процессах // *Вестник РАМН.* — 1996 — Т. 13, № 2. — С. 52–59.
18. Choi C. H. et al. Long-term clinical outcome of large volume paracentesis with intravenous albumin in patients with spontaneous bacterial peritonitis: A randomized prospective study // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 20, № 8. — P. 1215–1222.
19. Козлов В. К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. — СПб.: Диалект, 2008. — 296 с.
20. Francés R. et al. Bacterial DNA activates cell mediated immune response and nitric oxide overproduction in peritoneal macrophages from patients with cirrhosis and ascites // *Gut.* — 2004. — Vol. 53. — P 860–864.

