

Асцит и перитонит в практике терапевта и гастроэнтеролога

М.Д.Ардатская

Кафедра гастроэнтерологии УНЦ МЦ УДПРФ, Москва

Асцит – это наличие разнообразных по происхождению жидкостей в брюшной полости, вызванное теми или иными заболеваниями, травмами или лечебными воздействиями (перitoneальный лаваж, химиотерапия и др.).

Асцит встречается как при болезнях самой брюшины, так и при болезнях других органов и систем.

Причины асцита

1. Первичные болезни брюшины:

- туберкулезный перитонит
- другие перитониты
- мезотелиома

2. Поражение брюшины при других болезнях:

- метастазы рака
- псевдомиксома

3. Портальная гипертензия:

- тромбоз печеночных вен
- тромбоз или стеноз нижней полой вены выше или в месте впадения печеночных вен

- обтурация или стеноз воротной вены и ее ветвей

- цирроз печени

- опухоль печени

- другие болезни печени (гемохроматоз, болезнь Вильсона, острая жировая печень беременных, поликистоз печени, первичный билиарный цирроз, хронический, в том числе аутоиммунный, гепатит) и ее сосудов

4. Болезни почек:

- нефротический синдром
- хронический нефрит

5. Болезни сердца и перикарда:

- констриктивный перикардит
- правожелудочковая сердечная недостаточность
- сердечная кахексия

6. Болезни ЖКТ:

- кишечная лимфангиэктомия
- болезнь Уиппла
- болезнь Крона и др.

7. Другие болезни:

- микседема

- синдром Мейгса

- панкреатит

Принципиально асцит может развиваться при любом воспалительном заболевании брюшины, но вследствие быстротечности большинства болезней (например, при бактериальной или грибковой инфекции) **выраженный, длительный и изолированный** асцит наблюдается только при туберкулезном перитоните, который в большинстве случаев начинается незаметно.

Изолированный неудержимо нарастающий асцит является главным симптомом мезотелиомы – опухоли, возникающей из мезотелия сальника или брюшины. При этом жидкость в полости брюшины имеет желобобразную консистенцию.

Метастазы злокачественной опухоли в брюшину являются самой частой причиной развития асцита среди заболеваний брюшины. Первичная опухоль располагается обычно в же-

Таблица 1. Необходимые методы специального дообследования больных с асцитом, подтверждающие предположительный диагноз, основанный на анализе клинического и первичного лабораторного симптомокомплекса

Клинико-лабораторный симптомокомплекс, позволяющий сформулировать предположительный диагноз	Данные специального обследования, подтверждающие предположительный диагноз
Асцит, возникающий одновременно с печеночно-клеточной недостаточностью; часто выявляется увеличение печени и селезенки – цирроз печени	УЗИ Сканирование печени с ^{198}Au Данные лапароскопии Сканирование печени с ^{198}Au Реакция на α -фетопротеин Компьютерная томография Данные лапароскопии Данные веногепатографии УЗ-допплерография с оценкой кровотока по портальной, печеночной и селезеночной венам
Упорный, не поддающийся воздействию диуретиков асцит на фоне резкого похудания, болей в области печени, быстро увеличивающихся размеров печени – рак печени	Данные спленопортографии
Плохо поддающийся воздействию диуретиков асцит при умеренно увеличенной печени, сопровождающийся развитием коллатералей на передней брюшной стенке; в анамнезе часто указание на травму в области печени – болезнь Бадда-Киари	Данные рентгенографии, эхокардиографии
Асцит, сочетающийся со спленомегалией без увеличения печени, – хронический тромбоз воротной вены	Данные посева АЖ
Асцит, сочетающийся с высоким венозным давлением, увеличением печени, часто после травмы области сердца или туберкулеза; размеры сердца не увеличены, часто выслушивается трехчленный ритм – констриктивный перикардит	
Асцит, сопровождающийся спонтанной болью в животе, симптомами раздражения брюшины, – бактериальный перитонит	

Таблица 2. Причины асцита в зависимости от состава АЖ

Причина асцита	Показатель
Цирроз печени	СААГ>1,1 г/дл; ОБАЖ<2,5 г/дл
Сердечная недостаточность	СААГ>1,1 г/дл; ОБАЖ>2,5 г/дл
Карциноматоз брюшины	СААГ<1,1 г/дл; ОБАЖ>2,5 г/дл; атипичные клетки при цитологическом исследовании
Туберкулез брюшины	СААГ<1,1 г/дл; ОБАЖ>2,5 г/дл; лейкоциты более 500/мм с преобладанием лимфоцитов
Хилезный асцит	СААГ<1,1 г/дл; ОБАЖ<2,5 г/дл; триглицериды в АЖ более, чем содержание триглицеридов в сыворотке крови (обычно более 200 мг/дл)
Нефротический синдром	СААГ>1,1 г/дл; ОБАЖ<2,5 г/дл
Панкреатический асцит	СААГ<1,1 г/дл; ОБАЖ>2,5 г/дл; амилаза АЖ > амилазы СК (>1000 ЕД/л)

лудке, кишечнике, поджелудочной железе, печени, яичниках, матке. В брюшной полости **постепенно накапливается** серозная или геморрагическая жидкость, в которой иногда обнаруживаются опухолевые клетки.

Постепенно нарастающий изолированный асцит также является доминирующим синдромом псевдомиксомы брюшины, которая наблюдается чаще при доброкачественной кисте червеобразного отростка и цистаденоме или цистаденокарциноме яичника. Значительно реже ее обнаруживают при других опухолях: фиброме и тератоме яичника, карциномах матки, обеих желчного протока, урахусе и др.

Асцитическая жидкость иногда по составу и внешнему виду не отличается от экссудатов другого происхождения, а иногда представляет собой студенистую массу, которая с трудом выделяется, а иногда не выделяется через отверстие троакара.

Наиболее частой причиной развития асцита при патологии других органов и систем являются **болезни сердца и перикарда**.

Асцит при **констриктивном перикардите**, как и при циррозе печени, синдроме Мейгса, часто встречается в сочетании со скоплением жидкости в одной или обеих плевральных полостях.

Асцит всегда сопутствует тяжелой **правожелудочковой недостаточности**, которая в изолированном виде встречается при легочном сердце, врожденных пороках трехстворча-

того клапана, легочной артерии, опухолях (например, миксоме) или метастазах опухолей (например, карциномой) в правых отделах сердца. Асцит при сердечной недостаточности всегда появляется позднее, чем отеки нижних конечностей, и всегда только в случаях тяжелой правожелудочковой недостаточности. Возникнув однажды, он обычно держится в течение длительного времени.

Асцит может быть единственным проявлением нарушений водно-электролитного обмена при **сердечной кахексии**.

Можно выделить две главные причины развития асцита при **болезнях почек**: гипопротеинемию и сердечную недостаточность. В случаях выраженного **нефротического синдрома** асцит оказывается одним из его признаков. Одновременно с асцитом у этих больных наблюдаются анасарка, большие потери белка с мочой и просвет желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Асцит в терминальной стадии **хронического нефрита** появляется одновременно с увеличением печени, повышением венозного давления, выраженной одышкой и другими признаками сердечной недостаточности. Отличительная особенность асцита при **нефротическом синдроме** заключается в том, что он развивается всегда одновременно или вслед за другими клиническими или лабораторными признаками этого синдрома (анасарка, гипопротеинемия, протеинурия и др.).

Асцит при остром нефrite может возникнуть и исчезнуть в течение быстрого (около 2 нед) времени.

Выраженные нарушения водно-электролитного обмена при **болезнях ЖКТ** (**болезнь Уиппла, эзонофильный гастроэнтерит, болезнь Крона, целиакия**) развиваются под влиянием диареи и гипопротеинемии, которая является следствием повышенных потерь белка в ЖКТ. Отеки при болезнях ЖКТ появляются всегда одновременно и в подкожной клетчатке, и в серозных полостях. Асцит при этом типе нарушений водно-электролитного обмена никогда не бывает изолированным.

Кишечная лимфангиэктомия часто осложняется отеками подкожной клетчатки и хилезным асцитом. Асцит и отеки при этой болезни всегда встречаются вместе с тяжелыми потерями белка в просвет кишки.

Кроме того, различают другие острые и хронические хилезные асциты. Острые хилезные асциты часто оказываются осложнением панкреатита, травмы; хронические развиваются вследствие сдавления или закупорки лимфатических сосудов опухолью, гематомой, рубцовой тканью, воспалением лимфатических узлов брыжейки.

Асцит может быть доминирующим, а иногда единственным клиническим синдромом **микседемы** (в данном случае асцит является изолированным и характеризуется выраженной рефрактерностью к мочегонным средствам, а купирует-

ся после назначения тиреоидина).

Нередко в сочетании с гидротораксом наблюдается при доброкачественных и других **опухолях яичников** (синдром Мейгса).

Изолированный асцит образуется в случаях деструктивного **панкреатита**, вследствие уклонения ферментов поджелудочной железы в брюшную полость.

Среди причин **портальной гипертонии (гипертензии)** и как следствие возникновения асцита особое место занимают тромбоз печеночных вен, изолированный и в сочетании с тромбозом или стенозом нижней полой вены; тромбоз, обтурация или стеноз воротной вены и ее ветвей, болезнь Бадда-Киари и др.

Однако характерное (часто острое) начало, наличие абдоминального болевого синдрома и, в ряде случаев, осложнений (кровотечений), врожденный характер патологии или развитие после рождения (в случае обтурации или стеноза воротной вены и ее ветвей) выносят данные причины асцита из круга терапевтической и гастроэнтерологической практики.

Необходимо помнить о том, что тромбоз печеночных вен очень часто оказывается одним из осложнений первичного рака печени, гипернефромы, полицитемии, распространенного тромбофлебита и длительного употребления эстрогенов противозачаточных средств.

Тромбозы и сужения воротной вены часто развиваются при метастазах злокачественных опухолей в лимфатические узлы, расположенные в воротах печени, при первичной гепатоме, раке поджелудочной железы, желудка, толстой кишки, а также при абсцессах в воротах печени, лимфогранулематозе (за счет сдавления лимфатическими узлами), полицитемии.

Более чем в 80% случаев в роли основной причины асцита выступают хронические заболевания печени, в частности цирроз печени (наряду с острым алкогольным гепатитом и гепатоцеллюлярной карциномой).

Патогенез асцита при циррозе печени многогранен и, по-видимому, до конца не расшифрован.

Основными звенями его являются:

1. Портальная гипертензия вызывает переполнение печеночных синусоидов, что ведет к повышению давления во внутрипеченочных лимфатических сосудах и проптеванию жидкости через капсулу печени в брюшную полость.
2. Нарушение катаболизма гормонов и других биологически активных веществ в печени обуславливает повышение концентрации в сыворотке крови ренина, альдостерона, ангиотензина, вазопрессина, в свою очередь ведущее к задержке в организме натрия и воды.
3. «Теория переполнения» предполагает действие некоторого фактора печеночного происхождения, увеличивающего объем плазмы

вследствие задержки почками натрия, в то время как «теория недостаточного наполнения» указывает на то, что накопление асцитической жидкости может начинаться вследствие сокращения внутрисосудистого пространства с увеличением онкотического давления плазмы и уменьшением портального венозного давления, что приводит к вторичной компенсаторной почечной задержке натрия.

4. «Теория периферической артериальной вазодилатации» представляет собой модификацию последней из изложенных теорий и предполагает, что при расширении периферических артериол возрастает емкость сосудов и снижается эффективный объем плазмы, что в свою очередь вызывает вторичную ретенцию натрия. Воспаление обусловливает экссудацию богатой белком жидкости в перitoneальное пространство вследствие повышенной сосудистой проницаемости.

Асцит при циррозе печени возникает одновременно с печеночно-клеточной недостаточностью, образуется заметно раньше, чем отеки подкожной клетчатки, но может сочетаться со скоплением жидкости в одной или обеих плевральных полостях.

Таким образом, асцит может встречаться при различных патологиях, однако самыми частыми причинами из всех являются циррозы печени, метастазы злокачественных опухолей в брюшину и сердечная недостаточность.

При этом в круг гастроэнтерологической и терапевтической деятельности входят асцита, обусловленные:

- воспалительными болезнями печени в стадии цирроза;
- заболеваниями сердца в стадии сердечной недостаточности;
- заболеваниями почек в стадии почечной недостаточности или с нефротическим синдромом;
- редкими заболеваниями.

В основу **современной классификации** асцита положены следующие критерии: количество жидкости, ее инфицированность, степень подверженности медикаментозному лечению.

С этих позиций асцит подразделяется:

1. По количеству жидкости на:
 - небольшой (до 4 л);
 - умеренный (4–6 л);
 - значительный (напряженный, массивный; более 6 л).
2. По инфицированности содержимого на:
 - стерильный,
 - инфицированный (в частности бактериальный перитонит).
3. По характеру жидкости на:
 - экссудативный,
 - транссудативный,
 - экссудативно-геморрагический,
 - геморрагический и др.

4. По медикаментозному ответу:

- поддающийся лекарственной терапии,
- рефрактерный.

Конечно, встречаются и смешанные асцита: транссудативно-экссудативные, экссудативно-геморрагические и др.

Диагностические мероприятия включают оценку клинических признаков (определеняемых визуально и физикально), ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и другие мероприятия, направленные на установление первичной патологии (печень, сердце, почки, онкология с метастазами по брюшине, редкие причины).

При не установлении причины впервые выявленного асцита проводят парапентез, лапароскопию (с прицельной биопсией брюшины, печени), лимфангиографию (при хилезном асците, сочетающимся с хилезным плевритом).

В табл. 1 приведены некоторые примеры необходимых методов специального дообследования больных с асцитом, подтверждающие предположительный диагноз, основанный на анализе клинического и первичного лабораторного симптомокомплекса.

Важнейшим диагностическим методом служит парапентез с биохимическим и цитологическим исследованием асцитической жидкости (АЖ).

Показания к выполнению диагностического парапентеза:

- 1) впервые выявленный асцит;
- 2) симптомы инфицирования АЖ (абдоминальная боль, лихорадка, лейкоцитоз, внезапное появление или усиление энцефалопатии или почечной недостаточности);
- 3) подозрение за злокачественную опухоль.

Кроме того, уменьшение количества АЖ при асците неясного генеза облегчает пальпацию живота и проведение необходимых процедур, таких как пункционная биопсия, сцинтиграфия, флегбография и т.д.

В АЖ определяют (табл. 2) количество лейкоцитов, эритроцитов, содержание общего белка (ОБ) и альбумина, глюкозы, триглицеридов, активность амилазы. Кроме того, осуществляется поиск атипичных клеток. Рекомендуется определение сывороточно-асцитического альбуминового градиента (СААГ), который представляет собой разницу содержания альбумина в сыворотке и содержания альбумина в АЖ. Значение СААГ $\geq 1,1$ г/л в 96,7% случаев свидетельствует об обусловленности асцита портальной гипертензией. Диагностическая значимость градиента возрастает при его оценке в совокупности с концентрацией ОБ в АЖ (ОБАЖ). Низкая концентрация белка в АЖ у больного циррозом печени указывает на принадлежность его к группе риска развития спонтанного бактериального перитонита

чение пропионовой (с 14%) и масляной кислот (с 10,4%) свидетельствует о наличии смешанной анаэробной флоры.

При аэробной флоре преобладают уксусная кислота и изомеры КЖК. При этом преобладание процента уксусной кислоты (>60%) и увеличение процентного содержания изокислот (>16%) доказывают наличие микроорганизмов родов *E. coli*, аэробных стрептококков и стафилококков.

О наличии в экссудате смешанной анаэробно-аэробной флоры свидетельствует сочетанное увеличение процента уксусной кислоты (>50%) и/или повышение содержания пропионовой (с 14%) и масляной (с 10,4%) кислот.

Антибактериальное средство выбирают согласно полученным данным изменения уровня и состава КЖК, свидетельствующих о наличии и характере популяций микроорганизмов.

Нами выработаны типы изменений качественного состава КЖК для индивидуального выбора антибактериальных препаратов для лечения спонтанного бактериального перитонита (табл. 4).

- При I – III типе изменений состава КЖК, характеризующемся появлением в АЖ анаэробных популяций микроорганизмов (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*), препа-

ратами выбора являются парентеральные цефалоспорины (цефотаксим), метронидазол (если преvalирует клостродиальная флора), а резервными антибиотиками – карбапенемы.

- При IV типе изменений состава КЖК, характеризующемся появлением в АЖ аэробных популяций микроорганизмов (*E. coli*, стрепто- и стафилококки и др.), препаратаами выбора являются амоксициллин (клавулант) при обнаружении стафилококков, *E. coli*, а также ампициллин при преобладании стрепто- и стафилококков.

- При V типе изменений состава КЖК, характеризующемся наличием в АЖ смешанной анаэробно-аэробной флоры, препаратаами выбора являются: клафоран (*E. coli*, фузобактерии, бактероиды), антибактериальные препараты пенициллинового ряда, а препаратаами резерва – тиенам, имипенем.

На фоне эффективной антибактериальной терапии происходит изменение количественного (снижение суммарного содержания) и качественного состава КЖК в АЖ (рис. 4).

Таким образом, исследование КЖК в АЖ может выявлять ее инфицированность, родовую принадлежность возбудителя и являться критерием выбора антибактериального средства. Кроме того, исследование КЖК методом газожид-

костной хроматографии, учитывая высокую скорость получения результата, относится к скрининговым методам и, следовательно, может быть использовано для массового обследования пациентов с подозрением на наличие у них СБП с целью своевременного и обоснованного назначения антибактериальной терапии.

Лечение СБП

Препаратом выбора для лечения СБП является антибиотик из группы цефалоспоринов III поколения – цефотаксим. В настоящее время оптимальной признана схема назначения препарата по 2 г 3 раза в сутки в течение 7 дней. Доказана равная эффективность данной схемы по сравнению с более высокими дозировками. Антибиотик обладает минимальной гепатотоксичностью. Положительный результат терапии цефотаксином наблюдается в 78–95% случаев. Сопоставимые результаты получены и для других препаратов этой же группы (цефлонидид, цефтизаксим, цефтриаксон, цефтазидим).

В качестве альтернативного метода лечения предлагается назначение комбинации 1 г амоксициллина и 0,2 г клавулановой кислоты каждые 6 ч в течение 14 дней; данная терапия эффективна у 85% больных.

Больным с неосложненным СБП, не получавшим профилактического

(СБП) и требует проведения других дополнительных методов исследования (см. «Диагностика СБП»).

Придерживаясь представленной диагностической программы, практически всегда можно установить патологию, приведшую к развитию асцита, и, следовательно, начать его лечение, основанное на этиологическом принципе, а также с учетом патогенетических факторов его развития.

Лечение асцита при циррозе печени включает в себя различные мероприятия (табл. 3).

Постельный режим (ограничение физической активности уменьшает количество метаболитов, образующихся в печени, а также в положении лежа усиливается портальный венозный и почечный кровоток).

Диета с низким содержанием натрия (<22 ммоль/сут) и ограничением приема жидкости (до 1 л/сут).

Назначение диуретиков

Дозировку и частоту приема препарата подбирают индивидуально для каждого больного.

Мочегонные препараты делятся на две основные группы. В первую группу входят тиазидовые диуретики, фуросемид, бутамид, мозолимин и этакриновая кислота. Это сильные петлевые калий- и натрий-уретики. Поэтому при лечении только этими диуретиками дополнительно назначают препараты, содержащие хлорид калия. Кроме того, диуретики длительного действия, такие как тиазиды и этакриновая кислота, менее показаны больным с заболеваниями печени, поскольку они действуют длительно и могут усугублять развившиеся электролитные нарушения, и даже после отмены препарата может продолжаться потеря калия с мочой и отмечаться нарастание алкалоза. Надо помнить о том, что фуросемид может быть неэффективен при выраженному гиперальдостеронизму, когда натрий, не реабсорбированный в петле Генле, абсорбируется в дистальном отделе нефрона.

Ко второй группе относятся спиронолактон (антагонист альдостерона), триамтерен и амилорид, являющиеся слабыми дистальными калийсберегающими натрийуретиками.

Обычно рекомендуется начинать лечение с одного из препаратов этой группы, а затем, при необходимости, добавлять препарат первой группы.

Перед назначением диуретических препаратов необходимо определить суточную экскрецию натрия, что облегчает их подбор и контроль за эффективностью лечения.

Так, при суточной экскреции натрия менее 5 ммоль лечение проводят калийсберегающими или петлевыми диуретиками, при 5–25 ммоль – только калийсберегающими диуретиками, при более 25 ммоль назначают только бессолевую диету.

Терапию мочегонными препара-

тами следует проводить под постоянным контролем диуреза. Уровень реабсорбции асцитической жидкости ограничен 700–900 мл в сутки. При усилении диуреза теряется значительное количество неасцитической внеклеточной жидкости, что приводит к уменьшению отеков и наполнения венозного русла. Это безопасно, пока существуют отеки; при этом диурез может превышать 2 л в сутки. Однако если стимуляция диуреза продолжается после исчезновения отеков и потеря жидкости превышает лимит реабсорбции асцита, то это приводит к уменьшению объема циркулирующей плазмы, снижению почечного кровотока, приводя к развитию функциональной почечной недостаточности (гепатorenальный синдром).

Диуретическая терапия неэффективна у больных с выраженной печеночно-клеточной недостаточностью; у этих больных приходится ее прекращать из-за прогрессирующей уремии, артериальной гипотонии и энцефалопатии.

К осложнениям диуретической терапии относят: азотемию, нарушение калиевого баланса, алкалоз, гиповолемию, гипонатриемию, энцефалопатию.

При необходимости проводят **комбинированную терапию**, включающую применение препаратов, улучшающих обмен печеночных клеток, и внутривенное введение белковых средств (20% раствор альбумина, нативной концентрированной плазмы).

Ряд авторов рассматривают целесообразность проведения **лечебного парентеза**. Показаниями к его проведению являются: напряженный асцит; сочетание асцита с отеками; асцит у больных циррозом печени класса В по Чайлд Пью; уровень протромбина выше 40%; уровень билирубина в сыворотке крови ниже 170 ммоль/л (10 мг/%), количество тромбоцитов более 40 000 в 1 мм³; уровень креатинина в крови менее 3 мг%; суточная экскреция натрия более 10 ммоль. При этом объем удаляемой жидкости составляет 5–10 л и сопровождается внутривенным введением бессолевого альбумина по 6 г на 1 л удаляемой жидкости.

Было доказано, что тотальный парентез (удаление 10 л жидкости с одновременным введением белковых препаратов) имеет свои преимущества (однократная процедура, короткий срок пребывания в стационаре), при этом не оказывает влияния на частоту рецидивов и выживаемость больных. Однако он противопоказан больным при терминальной стадии (класс С по Чайлд Пью) цирроза печени. Кроме того, проведение парентеза может явиться причиной развития спонтанного бактериального перитонита.

Нужно помнить о том, что удаление определенного количества жидкости приводит лишь к уменьше-

нию асцита, но не к его излечению. Парентез может проводиться на фоне адекватной бессолевой диеты и диуретической терапии.

По эффективности проводимое лечение подразделяется на эффективное (полное исчезновение асцита с последующим проведением поддерживающей терапии, направленной на снижение портальной гипертензии, поддержание нормального баланса электролитов, уровня белка и купирование вторичного гиперальдостеронизма) и неэффективное, которое позволяет рассматривать асцит как резистентный.

Резистентный асцит у больных с патологией печени не уменьшается или рецидивирует (например, после парентеза) несмотря на низкосолевую диету (50 ммоль натрия в сутки) и интенсивную диуретическую терапию (спиронолактон 400 мг/сут и фуросемид 160 мг/сут в течение 1 нед). При этом уменьшение массы тела не превышает 200 г в сутки, а суточная экскреция натрия – 50 ммоль. О резистентном асците говорят также в случаях, когда осложнения диуретической терапии не позволяют назначать диуретики в эффективных дозах. Печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия, выраженные электролитные нарушения могут являться противопоказаниями к назначению диуретической терапии.

В ряде случаев проводятся оперативные вмешательства, подразделяющиеся на:

- прямые (проведение парентеза, возможно с ультрафильтрацией и реинфузией асцитической жидкости, перitoneovenозного шунтирования – шунт Левина, частичную деперитонизацию стенок брюшной полости);
- косвенные (наложение спленоренальных, портокавальных, мезентериокавальных анастомозов, транслюлярное интрапеченочное портосистемное шунтирование, спленэктомию, перевязку или эмболизацию селезеночной артерии и ее ветвей, наложение лимфовенозного союзья, трансплантацию печени) методы лечения.

Прогноз у больных с циррозом печени при развитии асцита всегда неблагоприятный. Показатель 2-летней выживаемости больных при развитии асцита составляет лишь 40%. Многое зависит от причины асцита. При печеночно-клеточной недостаточности, сопровождающейся желтухой и печеночной энцефалопатией, болезнь протекает тяжело и прогноз гораздо хуже. Если основной причиной является выраженная портальная гипертензия, то лечение может оказаться эффективным. Прогноз также зависит от функции почек. Прогностически худшим является резистентный асцит, связанный с развитием СБП. Надо отметить, что СБП возникает не только у больных с циррозом печени, но мо-

жет встречаться, правда значительно реже, при нефротическом синдроме, системной красной волчанке на фоне лечения глюкокортикоидными гормонами, при хронической сердечной недостаточности.

Частота СБП у стационарных больных с циррозом печени варьирует от 4 до 32%, имея тенденцию к увеличению, что связывается не только с возросшим клиническим пониманием создающейся ситуации, но и с истинным ростом этого показателя, особенно в форме скрытого асцит-перитонита. Несмотря на успехи современной терапии, летальность при данном осложнении достигает 50%, а у 69% больных наблюдается рецидив в течение года, при котором общая смертность со временем уже достигает 61–78%.

Последнее в немалой степени обусловлено развитием данного осложнения на фоне декомпенсированного цирроза с высоким риском летального исхода от прогрессирующей печеночной недостаточности или кровотечения.

Подводя итог 16-летним исследованиям СБП, J.Correia и H.Conn писали: «Это заболевание будет продолжать встречаться с возрастающей частотой». К сожалению, эти опасения оправдались, и исследования D.William, Y.Carey и соавт. показывают, что СБП диагностируется у большинства больных с хроническими диффузными заболеваниями печени, поступающих для стационарного лечения.

Впервые СБП был описан более 100 лет назад W.Sonderman – речь шла о последних месяцах жизни композитора Бетховена: «...Бетховен страдал отсутствием аппетита, поносом, отеком лодыжек. У него были приступы озноба и лихорадки, сопровождаемые ужасной жаждой и болями в боку. После некоторого улучшения на несколько дней, наступил рецидив, затем возобновились рвота и понос, он стал желтушным, появился асцит. Бетховен корчился от боли, которая терзала его печень и кишечник. Огромное количество скопившейся воды требовало немедленной пункции, чтобы предотвратить опасность внезапного разрыва. Главный хирург больницы сделал пункцию с присущим ему мастерством. Бетховен, когда увидел поток воды, вскрикнул от радости, потому что операция напомнила ему Моисея, который ударил жезлом по скале и вытек из нее поток воды. Облегчение было почти мгновенным. Жидкость по весу доходила почти до 25 фунтов, несмотря на это в последующем пункция проводилась еще 5 раз. Бетховен слишком хорошо знал, что удаление жидкости путем пункции является только временным облегчением и, следовательно, примирился с дальнейшим накоплением воды. Причиной его болезни было хроническое заболевание печени. Умер Бетховен через 3 мес» (цит. по J.Correia и H.Conn).

Таблица 3. Основные принципы и этапы лечения асцита (Ш.Шерлок, Дж.Дули, 1999)

Постельный режим. Диетические мероприятия. Ограничение приема жидкости. Определяют уровень электролитов в сыворотке крови и моче. Ежедневно измеряют массу тела и диурез. Исследуют АЖ

При напряженном асците оценивают показания к парacentезу
Спиронолактон по 200 мг/сут (100–400 мг)

После 4 дней лечения рассматривают показания к добавлению фуросемида по 80 мг/сут.

Осуществляют контроль за уровнем электролитов в сыворотке крови

Показания для отмены диуретических препаратов: прекоматозное состояние, «хлопающий» трепор, гипокалиемия, азотемия или алкалоз

Продолжают измерение массы тела. При необходимости увеличивают дозу диуретиков

Согласно современному представлению СПБ по существу является одним из вариантов первичного бактериального перитонита и представляет собой одно из тяжелейших бактериальных осложнений асцита при отсутствии других интраабdomинальных причин инфекции.

Этиология и патогенез. Среди возбудителей СБП фигурируют: *Escherichia coli*, *Klebsiella*, бактерии родов *Pseudomonas*, *Enterobacter*, *Citrobacter* (от 2/3 случаев до 93%); аэробные кокки – стрептококки группы А и Д, пневмококки: *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pneumococcus* и др. (10–30%), анаэробы; бактероиды, клостридии и др. (до 14%). Реже встречаются золотистый стафилококк, менингококк, *Campylobacter foetus*, бактерии группы *Pasteurella*. Описаны единичные случаи заболевания туберкулезной и грибковой (*Cryptococcus neoformans*) этиологией.

У 89–90% больных СБП-инфекция представлена одним видом микроорганизмов, в 10–11% случаев выивается смешанная флора.

Основными факторами риска СБП являются: цирроз печени класса С по Чайлд Пью (причем этиология цирроза принципиального значения не имеет, хотя имеются отдельные указания на преобладание инфекции вирусами гепатита В и D); содержание белка в асцитической жидкости менее 1 г%; сывороточного билирубина более 2,5 мг%, сывороточного креатинина более 2 мг%.

Кроме того, к факторам, способствующим развитию СБП, относятся: нарушение питания при циррозе печени, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, склеротерапия, парacentез, катетеризация вен, бактериемия и бактериурия и т.д.

В патогенезе ведущую роль играет проникновение бактерий в АЖ из ЖКТ. При этом существенное значение имеет патологическое обсеменение микробами верхних отделов тонкой кишки. Именно такая транслокация микроорганизмов часто наблюдается у больных с циррозом печени. Непосредственное проникновение бактерий в АЖ может происходить через лимфоузлы, лимфатические сосуды, особенно при их разрыве. Бактерии могут проникнуть в АЖ вследствие инфекции органов дыхания и мочевых путей с бактери-

емией. Бактериальной инвазии способствует нарушение локальных защитных механизмов, ухудшение функции печеночной ретикулоэндотелиальной системы, снижение содержания белка (<15 г/л) и комплемента в АЖ, а также недостаточная стимуляция локальных макрофагов и иммиграции нейтрофильных клеток. Именно при ослаблении защитных механизмов, внедрение бактерий в брюшную полость приводит к развитию СБП, в частности, если подавлена опсонирующая и фагоцитарная функция нейтрофилов, представляющих последнюю, но существенную линию защиты. Так, в случае лишь умеренного подавления этой функции АЖ становится нейтрофильной, а при хорошей опсонизации АЖ остается стерильной.

Симптомы СБП могут появиться как при длительно существующем асците, так и во время его возникновения.

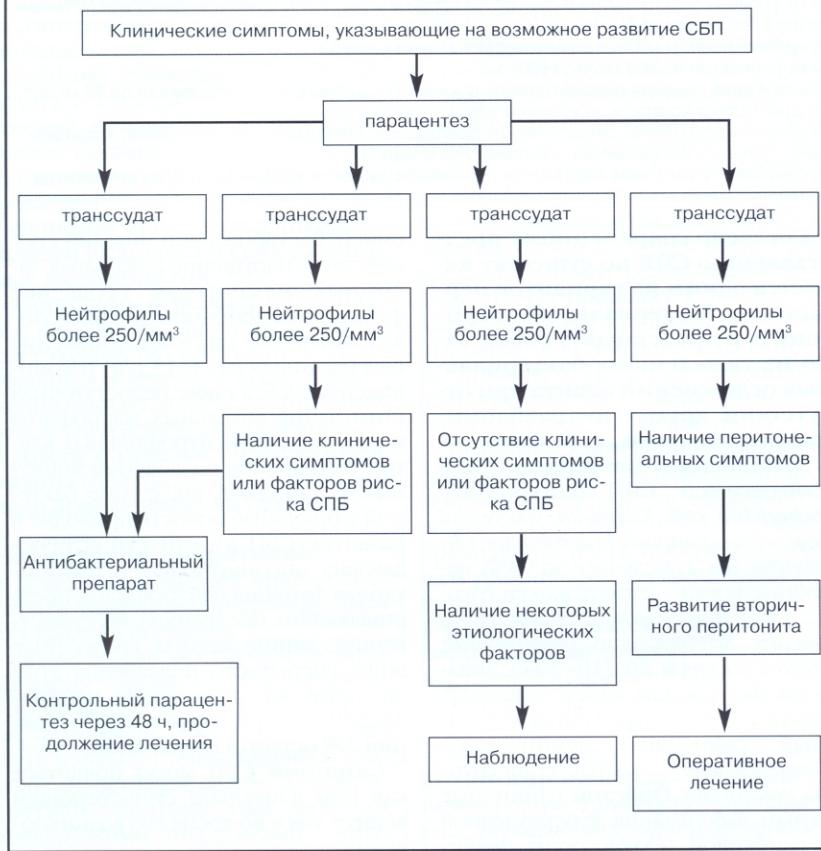
Клиническая картина СБП складывается из разлитой абдоминальной боли различной интенсивности (76–82%), лихорадки (69–82%), рвоты (10–14%), диареи (10–11%), признаков пареза кишечника (6–8%), у некоторых больных дебютирует картина септического шока (3–10%). У части больных развитие СБП манифестирует прогрессирующими ухудшением функциональных показателей печени (нарастание печеночной энцефалопатии) и почек. В ряде случаев (до 14%) начальная симптоматика стертая или отсутствует, и заболевание выявляется случайно при исследовании АЖ.

Наиболее грозным осложнением, в значительной мере определяющим **прогноз** СБП, является почечная недостаточность, развивающаяся у 1/3 больных. При перитоните, осложненном почечной недостаточностью, смертность повышается до 54–87%. Прогрессирующая почечная недостаточность отличается крайней резистентностью к терапии и приводит к летальному исходу, несмотря на ликвидацию инфекции. В то же время в 25% случаев наблюдается спонтанное восстановление функции почек.

Прогноз также определяет нарастание уровня билирубина и лейкоцитоз, а также он зависит от наличия недавнего желудочно-кишечного кровотечения, тяжести инфекции и степени печеночной недостаточности.

Основными методами диагностики СБП являются: бактериологическое исследование АЖ и количественное определение содержания нейтрофилов в АЖ.

Рис. 1. Дифференциальная диагностика СБП.



Бактериологическое исследование АЖ проводится с целью обнаружения микроорганизмов, их идентификации и определения чувствительности к антибактериальным средствам.

Для этого проводят посев АЖ на питательные среды. Выросшие колонии микроорганизмов подвергают родовой и видовой идентификации для определения их таксономической принадлежности и чувствительности к антибиотикам. Для этого оценивают возможность роста бактерий в аэробных и анаэробных условиях, их отношение к окраске по Граму, характер роста на селективных питательных средах и угнетение под действием антибактериальных препаратов и т.д.

Главным недостатком этого способа является длительность получения результата. Кроме того, существует опасность получения ложноотрицательных (до 60%) результатов, связанных с получением обязательного количества АЖ для исследования, специальных условий хранения и транспортировки образцов, трудностей анаэробного культивирования и т.д.

Например, установлено, что при посеве 1 мл АЖ на обычные среды, высыпаемость микроорганизмов составляет 43%, а при использовании специальных флаконов для посевов на среды, используемые для

Таблица 4. Типы изменения качественного состава КЖК, характеризующие видовой состав микрофлоры АЖ у пациентов с циррозом печени с СБП (n=55) и определяющие выбор группы фармакологических препаратов

Тип изменений состава КЖК	Уксусная кислота C_2	Пропионовая кислота C_3	Масляная кислота C_4	Изокислоты	Вид микрофлоры, определяемый при бактериологическом анализе (включая анаэробное культивирование)	Группа фармакологических препаратов
АЖ ($\Sigma \leq 0,9 \text{ г/г}$) I ($\Sigma \geq 0,9 \text{ г/г}$)	$83,1 \pm 1,3\%$	$9,8 \pm 1,1\%$ $\geq 25 \pm 2,0\%$	$7,4 \pm 1,0\%$	$11,9 \pm 1,0\%$ Минимальные изменения	– <i>Bacteroides</i>	– Препараты выбора: 1) цефалоспорины парентеральные (цефокситин, цефотетан) 2) метронидазол (если превалирует клоstrидиальная флора) 3) резервные антибиотики: карбапенемы (имипенем, тиенам)
II ($\Sigma \geq 0,9 \text{ мг/г}$)			$\geq 25 \pm 2,0\%$		<i>Clostridium</i> <i>Fusobacterium</i>	
III ($\Sigma \geq 0,9 \text{ мг/г}$)		$\geq 14,0 \pm 2,0\%$	$\geq 10,4 \pm 1,5\%$		Смешанная анаэробная флора	
IV ($\Sigma \geq 0,9 \text{ мг/г}$)	$\geq 60 \pm 2,0\%$			$\geq 16 \pm 1,1\%$	Аэробные популяции (<i>E. coli</i> , стрепто- и стафилококки и др.)	Препараты выбора 1) амоксициллина клавуланат – стафилококки, <i>E. coli</i> 2) ампициллина сульбактам – стрепто- и стафилококки
V ($\Sigma \geq 0,9 \text{ мг/г}$)	$\geq 50 \pm 2,0\%$	$\geq 14,0 \pm 2,0\%$		$< 15\%$	Смешанная анаэробно-аэробная флора	Препараты выбора: 1) цефотаксим (<i>E. coli</i> , фузобактерии, бактериоиды) 2) пенициллины (пиперациллин тазобактам) 3) препараты резерва – имипенем/циластатин, имипенем
				$\geq 10,4 \pm 1,5\%$		
				$< 15\%$		
		$\geq 50 \pm 2,0\%$				

определения стерильности крови в специальных для аэробов и анаэробов условиях, сливанием туда 10 мл АЖ результативность увеличивается до 93%.

Другой способ диагностики СБП, основанный на количественном определении содержания нейтрофилов в АЖ, дает важную информацию, но отличается неспецифичностью получаемых результатов в отношении идентификации возбудителя.

СБП характеризует наличие нейтрофилов в АЖ более 250 в 1 мл^3 , однако более специфичным является уровень 500 в 1 мл^3 .

У больных с геморрагическим характером АЖ (количество эритроцитов больше 10 000 в 1 мл^3), который наблюдается при травматическом повреждении в результате неосторожного прокола, канцероматозе или выраженной коагулопатии, оценивать количество лейкоцитов необходимо из расчета 1 лейкоцит на 250 эритроцитов, что является нормой соотношения форменных элементов в периферической крови.

Достоверная диагностика СБП основывается на положительном результате посева АЖ и количестве нейтрофилов больше 250 в 1 мм^3 (либо наличия более 500 нейтрофилов в 1 мм^3 независимо от результатов посева) и отсутствия интраабдоминального источника инфицирования. При данных результатах необходимо назначение антибактериальной терапии (см. далее).

Вариант СБП, при котором повышенное количество нейтрофилов в АЖ сочетается с отрицательным результатом посева, называется **культуронегативным лейкоцитопложительным асцитом**. Прогноз у больных с данным вариантом асцита мало отличается от прогноза всех пациентов с СБП.

На основании полученных двумя методами результатов исследования выделяется также **бактериальный асцит**. Этот термин используется для обозначения колонизации АЖ бактериями при отсутствии в ней воспалительной реакции. Диагноз бактериального асцита используется в случаях выделения культуры и при количестве нейтрофилов менее 250 мм^3 .

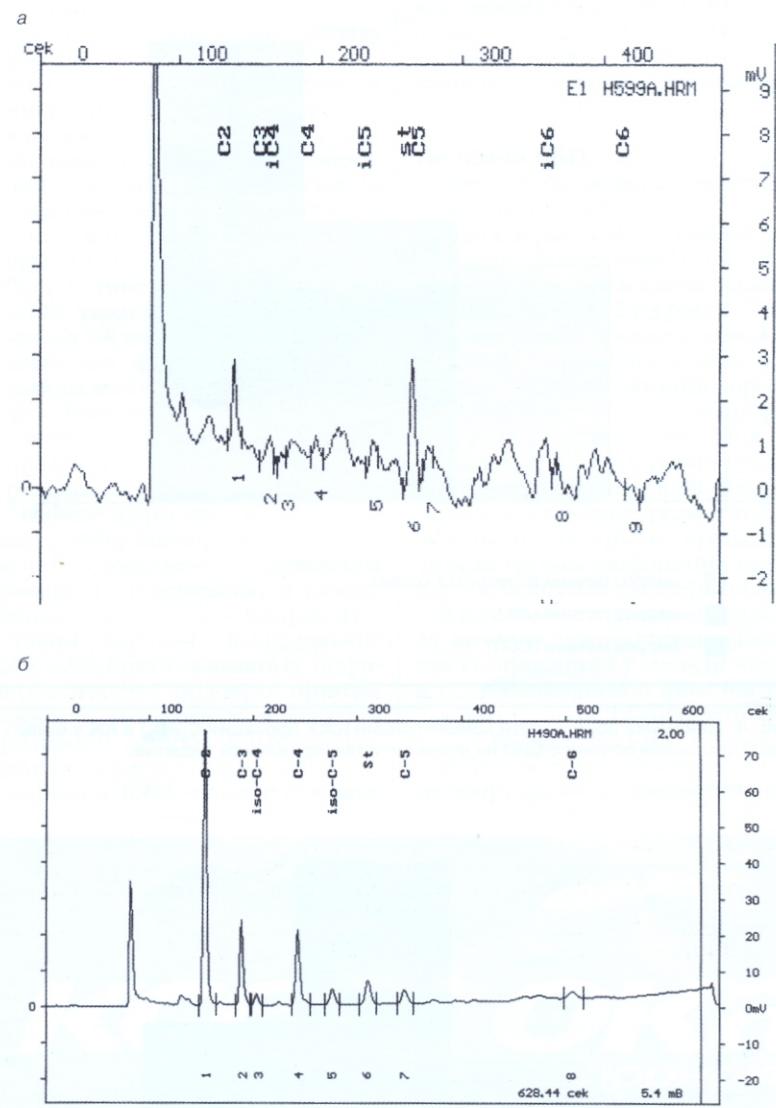
Однако данная группа пациентов весьма неоднородна. У больных, имеющих общие и местные признаки экстраперitoneальной инфекции, возможно вторичное инфицирование АЖ при попадании возбудителя из дыхательных путей и мочеполовой системы. Часто возбудитель, высеваемый из АЖ, соответствует бактериальному спектру первичного очага инфекции.

Течение бактериального асцита у нелеченых больных вариабельно. У пациентов, у которых отсутствует лихорадка и боль в животе, он имеет благоприятное течение. При клини-

Рис. 2. Хроматограмма разделения КЖК в АЖ:

а – больная С., 43 года. Хронический гепатит алиментарной этиологии в стадии цирроза печени. Асептический асцит.

б – больная П., 40 лет. Хронический гепатит смешанной этиологии (вирусной и алкогольной) в стадии цирроза печени. Бактериальный асцит-перитонит.



ческих симптомах болезни бактериальный асцит является первой стадией СБП.

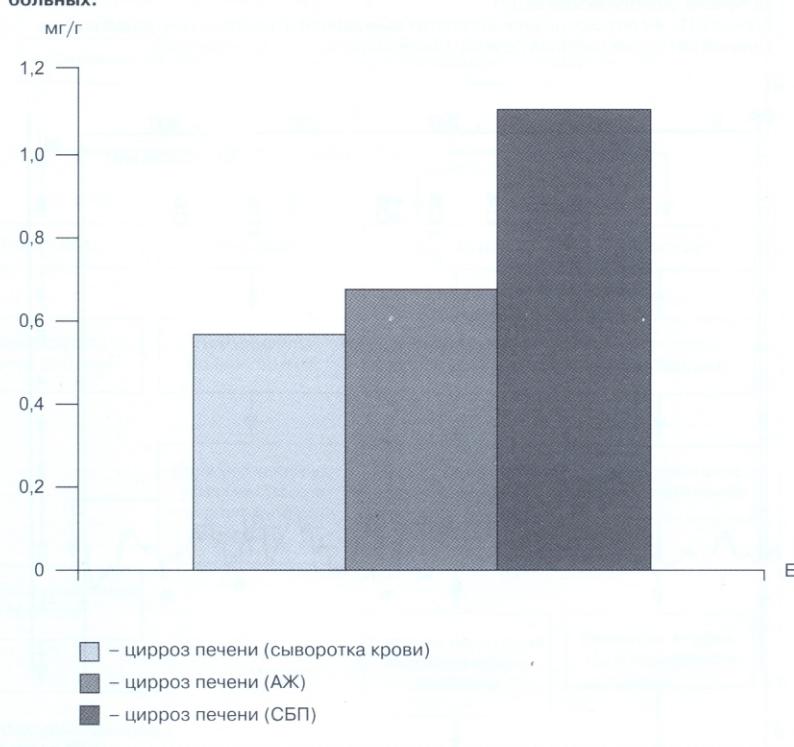
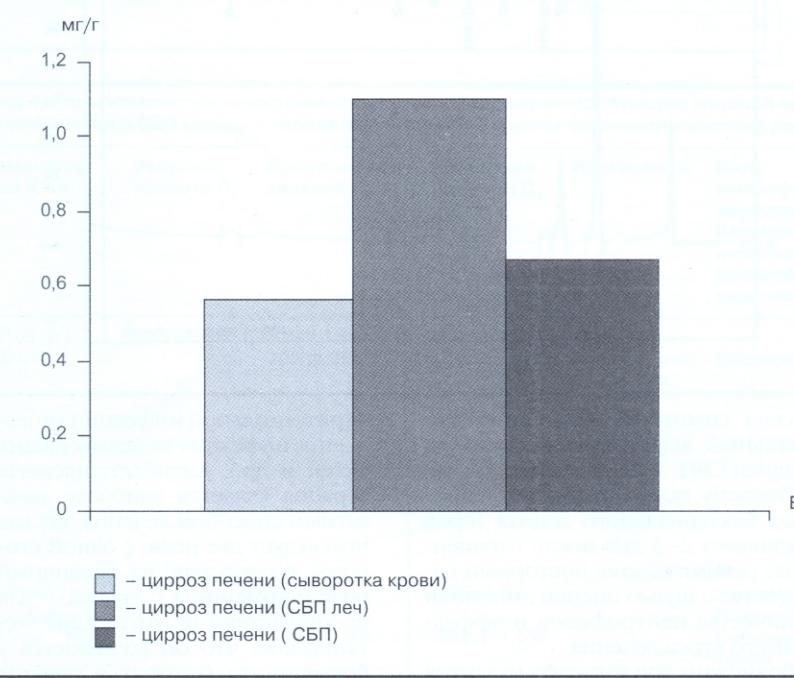
Поэтому после постановки диагноза бактериального асцита (срок составляет 2–3 дня после парентерального) рекомендуется повторный парапентез с целью оценки динамики количества нейтрофилов и эффективного курса лечения.

Возможны три варианта развития болезни:

1. В динамике количество нейтрофилов становится более 250/ мм^3 . Целесообразно начать антибактериальную терапию, так как высока трансформация бактериального асцита в СБП.
2. В динамике количество нейтрофилов остается менее 250/ мм^3 , при этом определяется положительная бактериальная культура и есть наличие симптомов экстра-
- перитонеальной инфекции (пневмония, инфекция мочевыводящих путей и др.). Антибактериальная терапия является наиболее адекватным способом лечения, так как преследует две цели: с одной стороны, воздействие на первичный очаг инфекции, а с другой – для профилактики развития СБП (установлено, что он развивается у большинства больных в течение последующих нескольких дней).
3. В динамике количество нейтрофилов составляет менее 250/ мм^3 и определяется отрицательная бактериальная культура. В данном случае проведение дальнейшего диагностического поиска нецелесообразно (можно рассматривать бактериальный асцит как разрешившийся спонтанно).

Встречаются случаи, когда бактериальный перитонит развивается

¹К КЖК (фракции C₂–C₆) с изомерами относят уксусную (C₂), пропионовую (C₃), изомаслянную (изоС₄), маслянную (C₄), изовалериановую (изоС₅), валериановую (C₅), изокапроновую (изоС₆) и капроновую (C₆) кислоты.

Рис. 3. Абсолютная концентрация КЖК (фракции C₂-C₆) в АЖ у обследованных больных.**Рис. 4. Динамика абсолютной концентрации КЖК (фракции C₂-C₆) в АЖ у больных с циррозом печени с СБП на фоне антибактериальной терапии.**

вторично в результате попадания инфекции из воспалительных очагов во внутренних органах или инфицирования при хирургических вмешательствах на органах брюшной полости. Исключение вышеуказанных причин вторичного перитонита свидетельствует в пользу диагноза СБП. В то же время необходимо помнить о возможности развития острой хирургической патологии, осложнением которой является вторичный перитонит. Напротив, хирургическое вмеша-

тельство при нераспознанном СБП может привести в декомпенсации цирроза печени.

Развитие вторичного перитонита необходимо исключать в случае отсутствия ответа на антибактериальную терапию и/или нарастании признаков воспаления в АЖ, установленных при повторных парентезах. При подозрении на вторичный перитонит антибактериальные препараты должны иметь широкий спектр действия (воздействие на аэробные и в основном анаэробные

микроорганизмы), а первичный очаг верифицирован.

Изложенный дифференциально-диагностический алгоритм СБП представлен на рис. 1.

Для улучшения диагностики и лечения СБП нами был разработан способ, основанный на определении короткоцепочечных жирных кислот (КЖК¹) в АЖ.

Материалом исследования послужили 45 больных с хроническим гепатитом вирусной (B, C, B+C) и алкогольной этиологии в стадии цирроза печени, с синдромом порталой гипертензии (гепатосplenомегалия, варикозно-расширенные вены пищевода, асцит). Их них у 23 пациентов подразумевалось наличие СБП: имелась соответствующая клиническая симптоматика и в связи с исключением других причин (гипоальбуминемия, некупируемые гиперальдостеронизм и электролитные нарушения), которые могут вызвать рефрактерность асцита. В исследование не включали пациентов с возможным развитием вторичного перитонита.

При верификации СБП проводили антибактериальную терапию.

Методом газожидкостного хроматографического анализа определяли количественное содержание КЖК в АЖ (время хроматографии составляет 10 мин) с дальнейшим анализом их качественного состава.

Забор АЖ проводили либо при проведении парентеза, либо пунктированием брюшной полости под контролем УЗИ (минимальное количество жидкости для исследования составляет 1 мл).

Результаты исследования КЖК в АЖ сопоставляли с результатами бактериологического посева, включающего анаэробное культивирование микроорганизмов.

На основании проведенной работы мы сделали следующие выводы.

Обнаружение в выпоте уровня КЖК < 0,9 мг/г (сопоставимых с концентрацией КЖК в сыворотке крови больных с циррозом печени) свидетельствует об асептическом характере АЖ (рис. 2; а, 3; табл. 3). Обнаружение в АЖ суммарного уровня КЖК > 0,9 мг/г свидетельствует об инфицированности выпота брюшной полости, т.е. о наличии спонтанного бактериального перитонита (рис. 2, б).

Изменения качественного состава КЖК отображают характер выделенного инфекта при бактериальном посеве.

Так, увеличение процента (доли) пропионовой и масляной кислот в качественном составе КЖК свидетельствует о наличии в АЖ анаэробных популяций микроорганизмов. Увеличение пропионовой кислоты более 25% свидетельствует о присутствии бактерий рода *Bacteroides*, увеличение масляной кислоты более 25% – бактерии рода *Clostridium* и *Fusobacterium*; сочетанное увели-

лечения, показано назначение офлоксацина в дозе 400 мг/12 ч.

Больным, у которых СБП развивается на фоне профилактического курса терапии хинолонами, показано лечение цефотаксимом.

Эффективность терапии оценивают динамическим наблюдением воспалительных тестов и результатов повторных парапентезов через 48 ч после начала курса лечения с определением количества нейтрофилов в АЖ. Лечение малоэффективно в случаях быстрого ухудшения состояния больного (в первые сутки начала лечения) или при отсутствии динамики количества нейтрофилов в АЖ при повторном парапентезе. Показателем неэффективной терапии считается количество нейтрофилов в АЖ, отличающееся менее чем на 25% от исходного уровня, что может быть обусловлено наличием резистентной флои к данному антибиотику.

В случае неэффективности терапии необходима быстрая замена препаратов с учетом чувствительности к ним выделенной микрофлоры. В частности, инфицирование анаэробами является показанием к назначению метронидазола.

При развитии почечной недостаточности применяются инфузии раствора альбумина и противощадковых жидкостей (полиглюкин) в комбинации с петлевыми диуретиками (фуросемид 80–160 мг/сут внутривенно), однако при прогрессирующем течении эффективность этой терапии сомнительна.

Повторные эпизоды СБП развиваются у 40% больных; они ассоциированы с существенно худшим прогнозом, в основном из-за высокой манифестации почечной недостаточности и печеночной энцефалопатии.

В последнее время большое внимание уделяется мерам по предупреждению развития СБП у больных, относящихся к группе риска. Наибольшее распространение получили препараты из группы фторхинолонов, обладающих низкой гепатотоксичностью и хорошей переносимостью при длительном применении.

Ципрофлоксацин, применяющийся в дозе 750 мг регос 1 раз в неделю в течение 6 мес, снижал частоту данного осложнения до 3,6% по сравнению с 22% в группе получающих плацебо.

При циррозе, осложнившемся желудочно-кишечным кровотечением, применение другого фторхинолона – норфлоксацина – в дозе 400 мг 2 раза в день снижало риск развития СБП на 62%.

Однако при этом следует учитывать ряд обстоятельств:

- длительное применение препаратов способствует формированию резистентных штаммов;
- фторхинолоны не эффективны в отношении грамположительных микроорганизмов, и при их длительном применении происходит

заселение кишечника преимущественно кокковой флорой, что повышает риск развития соответствующих инфекций;

- фторхинолоны не предупреждают развитие экстраперитонеальных инфекций.

Альтернативным средством для профилактики СБП является триметоприм/сульфаметоксазол в дозе 480 мг (1 таблетка) в сутки 5 раз в неделю. Побочные явления при его применении незначительны, при этом риск всех бактериальных осложнений (в том числе вызванных грамположительной флорой) снижается с 30 до 3%.

Отбор контингента больных для профилактики осуществляется на основе показателей белка АЖ (менее 1 г%), сывороточного билирубина (более 2,5 мг%) и креатинина (более 2 мг%).

В заключение хотелось бы отметить, что, несмотря на усовершенствование методов диагностики и лечения СБП, актуальность изучения этой проблемы на настоящий момент не стала меньше в связи с постоянным ростом патологии печени. На наш взгляд, необходимо продолжить исследование по данному вопросу для уточнения истинных цифр его распространенности, оценки возможностей диагностических процедур для его верификации и отработки тактики ведения пациентов, направленной в первую очередь на профилактику развития такого грозного и фатального осложнения патологии печени, как спонтанный бактериальный асцит-перитонит.

Литература

1. Аникеевич Ю.В. Проблема спонтанного бактериального перитонита в современной медицине. Тер. арх. 2000; 2: 69–70.
2. Ардатская М.Д., Минуцик О.Н., Иконников Н.С. Патент РФ на изобретение «Способ определения инфицированного выпота брюшной полости и способ лечения заболеваний, сопровождающихся выпотом в брюшную полость». № заявки 2002122771, приоритет от 26.08.02.
3. Буеверов А.О. Асцит и спонтанный бактериальный перитонит. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей. Под ред. В.Г.Ивашикова. М.: ООО Издат. дом «М-Вести», 2002; 156–61.
4. Буеверов А.О. Асцит как осложнение цирроза печени. Клин. перспективы гастроэнтэрол., гепатол. 2001; 6: 24–8.
5. Буеверов А.О. Бактериальная инфекция как осложнение цирроза печени. Рус. мед. журн. 2003; 6 (19): 1264–70.
6. Виноградов А.В. Дифференциальный диагноз внутренних болезней: Справочное руководство для врачей. 2-е изд. М: Медицина, 1987; 71–83.
7. Джексон Э., Мельник Дж., Эйтеберг Э.А. Руководство по медицинской микробиологии. Пер. под ред. д.м.н. Т.В.Переброде. М: Медицина, 1982; 273–92.
8. Диденко В.М., Бугаев С.А. Асцит-перитонит. Вестн. хир. 1996; 155 (2): 111–6.
9. Минуцик О.Н., Ардатская М.Д. Способ диагностики и выбора лечения спонтанного бактериального асцит-перитонита. Методическое пособие для врачей, руководителей организаций управления здравоохранением и лечебно-профилактических учреждений МЗ и соц. развития РФ. М, 2005.
10. Павлов Ч.С. Как выбрать антибиотик для лечения спонтанного бактериального перитонита? Клин. перспективы гастроэнтэрол., гепатол. 2002; 3: 816.
11. Подольская С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. М: Медицина, 1998; 84–93, 653–7.
12. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство. М: ГЭОТАР Медицина, 1999; 138–55.
13. Шапошников А.В. Асцит: современные подходы к классификации и лечению. Рос. журн. гастроэнтэрол., гепатол., колопроктол. 2001; 3: 19–23.
14. Arroyo V, Grebes AL, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology 1996; 23: 164–76.
15. Bac DJ. Spontaneous bacterial peritonitis: an indication for liver transplantation? Scand J Gastroenterol (Suppl). 1996; 31: 38–42.
16. Bernard B, et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding a meta-analysis. Hepatology 1999; 29: 1655–61.
17. Bernaud B, Cardenal J-F, Valla D, et al. Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: prospective study. Gastroenterology 1995; 108: 1828–34.
18. Bhutta M, Ganger D, Jensen D. Spontaneous bacterial peritonitis: an update on evaluation, management and prevention. Am J Med 1994; 97: 163–75.
19. Bonten MJ, Van Tiel FH, Van der Geest S, et al. Enterococcus faecalis pneumonia complicating antimicrobial prophylaxis. N Engl J Med 1993; 328: 209–10.
20. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections with cirrhosis. J Hepatol 1993; 18: 353–8.
21. Correia JP, Conn HO. Spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Endemic or epidemic? Med Clin N Am 1975; 59: 963–81.
22. Dupreyron C, Manganey N, Sedrati I, et al. Rapid emergency of quinolone resistance in cirrhotic patients treated with norfloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38: 340–4.
23. Follo A, Llovet JM, Navasa M, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis: incidence, clinical course and prognosis. Hepatology 1994; 20: 1495–501.
24. Hsieh W-J, et al. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding. Am J Gastroenterol 1998; 93: 962–6.
25. Kaymakoglu S, Eraksoy H, Oktens A, et al. Spontaneous ascitic infection in different cirrhotic groups: prevalence risk factors and the efficacy of cefotaxime therapy. Eur J Gastroenterol Hepatol 1997; 71–6.A.
26. Le Moine O, Deviere J, Devaster JM, et al. Interleukin-6: an early marker of bacterial infection in decompensated liver cirrhosis. J Hepatol 1994; 20: 819–24.
27. Len O, De Otero J, Almirante B, et al. Bacteremia caused by *Neisseria subflava* and *neutrotropic* ascites in a female patient with hepatic cirrhosis. Enferm Infect Microbiol Clin 1996; 14: 334–5.
28. Navasa M, et al. Randomized comparative study of oral cefotaxime versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. Gastroenterology 1996; 111: 1011–7.
29. Novella M, Sola R, Soriano G, et al. Continuous versus inpatient prophylaxis of the first episode of spontaneous bacterial peritonitis with norfloxacin. Hepatology 1997; 25: 532–6.
30. Pelletier K, Wong F, Liu P, et al. The effect of large volume paracentesis on total central blood volume, systemic and renal hemodynamics and renal sodium handling in cirrhosis. Am J Gastroenterol 1997; 92: 394–9.
31. Rimola A. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis a consensus document. J Hepatology 2000; 32: 142–53.
32. Rimola A, Salmeron JM, Clemente G, et al. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: result of a prospective randomized, multicenter study. Hepatology 1995; 21: 674.
33. Rimola A, Navasa M, Arroyo V, et al. Experience with cefotaxime in treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. Diag Microbiol Infect Dis 1995; 22: 141–5.
34. Rolachon A, Cordier L, Bacq Y, et al. Ciprofloxacin and long-term prevention of spontaneous bacterial peritonitis: results of a prospective controlled study. Hepatology 1995; 22: 1171–4.
35. Runyon BA, Montano AA, Akrivitidis EA, et al. The serum ascites albumin gradient is superior to the exudate/superior concept in the differential diagnosis of ascites. Ann Intern Med 1992; 117: 215–20.
36. Runyon BA. Approach to the patient with ascites. TYamada et al. (Eds.). Textbook of Gastroenterology. New York: Lippincott-Raven, 1995; p. 927–52.
37. Runyon BA. Management of adult patients with ascites caused by cirrhosis. Hepatology 1998; 27: 264–72.
38. Singh N, Gayowski T, Yu VL, et al. Trimetoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial. Ann Intern Med 1995; 122: 595–8.
39. Soriano G, Guarner C, Tomas A, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal haemorrhage. Gastroenterology 1992; 103: 1267–72.
40. Stauley AJ, Mc Gregor IR, Dillon JF, et al. Neutrophil activation in chronic liver disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8: 135–8.
41. Terg R, et al. Aerobic gram-negative fecal flora in patients with cirrhosis: results of short and long administration with daily and weekly dosages. Hepatology 1998; 29: 437–42.
42. William D, Carey et al. Spontaneous bacterial peritonitis: clinical and laboratory features with reference to hospital – acquired cases. Am J Gastroenterol 1986; 81: 1156–61.