

Резистентный асцит: этиология, диагностика и лечение

М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин
УНМЦ

Асцит — это наличие разнообразных по происхождению жидкостей в брюшной полости, вызванное теми или иными заболеваниями, травмами или лечебными воздействиями.

Асцит у терапевтических больных обусловлен наличием заболеваний почек (нефротический синдром, хронический нефрит), сердца и перикарда (констриктивный перикардит, правожелудочковая сердечная недостаточность, сердечная кахексия), болезнями желудочно-кишечного тракта: патологией печени, в частности циррозом печени, поджелудочной железы (панкреатит), кишечника (болезнь Уиппла), другой патологией (микседема, синдром Мейгса и др.) [4].

В основу современной классификации асцита положены следующие критерии: количество жидкости, её инфицированность, степень подверженности медикаментозному лечению [8, 9].

С этих позиций асцит подразделяется:

1. По количеству жидкости:

- небольшой (до 4 литров),
- умеренный (4–6 литров),
- значительный (напряженный, массивный) более 6 литров;

2. По инфицированности содержимого:

- стерильный,

- инфицированный (в частности бактериальный перитонит);

3. По характеру жидкости:

- экссудативный,
- транссудативный,
- экссудативно-геморрагический,
- геморрагический,
- транссудативно-экссудативный и др.

4. По медикаментозному ответу:

- поддающийся лекарственной терапии,
- рефрактерный.

Диагностика включает:

- оценку клинических признаков (определяемых визуально и физикально);

- ультразвуковое исследование: брюшной полости (определение жидкости и ее количества); печени (структура, размер, состояние сосудов); селезенки (размер, объем, диаметр селезеночной вены); почек (размер, структура); состояния брюшины (толщина париетальных и висцеральных листков); состояния сосудов брюшной полости (вен, в т.ч. и нижней полой вены с поиском тромбоза);

- если патология установлена, то составляется и реализуется программа по уточнению характера патологии: ее стадии и курабельности;

Причины асцита в зависимости от состава асцитической жидкости

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 > 500/мм с преобладанием лимфоцитов
Хилезный асцит	СААГ < 1,1 г/дл; ОБАЖ < 2,5 г/дл; триглицериды в асцитической жидкости больше содержания триглицеридов в сыворотке крови (обычно > 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)

– если причина не установлена, то изучаются сердце, перикард с возможностью констрикции;

– парацентез с изучением характера жидкости (при хилезном асците в сочетании с жидкостью в плевральных полостях, лимфоангиография);

– биохимическое исследование асцитической жидкости;

– цитологическое исследование асцитической жидкости.

В асцитической жидкости – АЖ (табл. 1) определяют 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) [12], который представляет собой разницу содержания альбумина в сыворотке и содержания альбумина в асцитической жидкости. Значение СААГ больше или равно 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 общего белка в асцитической жидкости (ОБАЖ).

Лечение асцита должно быть основано на этиологическом принципе с учетом патогенетических факторов его развития.

Среди существующих методов лечения асцита, обусловленного циррозом печени, можно выделить следующие [8, 9]: медикаментозные, включающие назначение антагонистов альдостерона, петлевых диуретиков, препаратов альбумина, электролитных смесей, и оперативные, подразделяющиеся на прямые (проведение парацентеза, перитонеовенозного шунтирования, частичная деперитонизация стенок брюшной полости) и косвенные (наложение спленоренальных, портокавальных, мезентерико-кавальных анастомозов, трансюгулярное интрапеченочное портосистемное шунтирование, спленэктомия, перевязка или эмболизация селезеночной артерии и ее ветвей, наложение лимфопортокавальных анастомозов, трансплантация печени).

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);

– неэффективное, которое позволяет рассматривать асцит как резистентный.

Резистентный асцит у больных с патологией печени уменьшается или рецидивирует (например, после парацентеза), несмотря на проводимые терапевтические мероприятия [9].

В последние годы резистентность асцита у данной категории пациентов связывают с развитием спонтанного бактериального асцит-перитонита (СБП). Частота СБП у стационарных больных данной группы варьирует от 4 до 30% [1, 3, 9], 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 [7]. Летальность при данном осложнении достигает 50%, а у 69% больных наблюдается рецидив в течение года.

Подводя итог 16-летним исследованиям СБП, J.P. Correia и H.O. Conn [10] писали: «это заболевание будет продолжать встречаться с возрастающей частотой». К сожалению, эти опасения оправдались, и исследования William D., Carey Y. с соавт. [14] 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. И. 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 месяца» – цитата по J.P. Correia и H.O. Conn [10].

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

Среди возбудителей СБП фигурируют: *Escherichia coli* (в 2/3 случаев); аэробные кокки (*Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae* и др.), анаэробы (бактероиды, клостридии и др.). В 10% случаев высевается смешанная флора.

К факторам, способствующим развитию СБП, относятся [3, 8, 9, 14]: нарушение питания при алкогольном циррозе печени, кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, склеротерапия, парацентез, катетеризация вен, бактериемия и бактериурия и т.д.

В патогенезе ведущую роль играет проникновение бактерий в АЖ из желудочно-кишечного тракта. При этом существенное значение имеет патологическое обсеменение микробами верхних отделов тонкой кишки. Именно такая транслокация микроорганизмов часто наблюдается у больных цирро-

Анаэробные микроорганизмы, продуцирующие КЖК

Бактерии кишечника	Основные карбоновые кислоты	Дополнительно продуцируемые кислоты
<i>Bifidobacterium</i> (G+), <i>Lactobacillus</i> (G+), (<i>Actinomyces</i>), <i>Ruminococcus</i> (G+)	Уксусная	Молочная
<i>Veillonella</i> (G-), <i>Propionibacterium</i> (G+), <i>Arachnia</i> (G+), <i>Anaerovibrio</i> (polar flagella)	Пропионовая	Уксусная
<i>Acidaminococcus</i> (G-), <i>Bacteroides</i> (G-), <i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium</i> (G+), <i>Lachnospira</i> (G+), <i>Butyrivibrio</i> (polar flagella), <i>Gemmiger</i> (G-), <i>Coprococcus</i> (G+), <i>Clostridium</i> (G-) <i>Fusobacterium</i> (G-) <i>Clostridium difficile</i> (!)	Масляная УК, МК, иМК, ВК, иВК, иКК	Уксусная Без изомаляной
<i>Streptococcus</i> (G+), <i>Leptotrichia buccalis</i> (G-), <i>Peptococcus</i> (G-)	Молочная	Уксусная
<i>Megasphaera</i> (G-)	Масляная, изомаляная, валериановая, капроновая, изо- валериановая, изокапроновая.	

зом 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 бактериемией. 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 миграции нейтрофильных клеток. Именно при ослаблении защитных механизмов внедрение бактерий в брюшную полость приводит к развитию СБП, в частности, если подавлена опсонизирующая и фагоцитарная функция нейтрофилов, представляющих последнюю, но существенную линию защиты.

Симптоматика СБП весьма разнообразна и вариабельна (может проявляться болями, повышением температуры тела и т.д.), однако она часто неспецифична и у ряда больных может отсутствовать. Симптомы СБП могут появиться как при длительно существующем асците, так и во время его возникновения.

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

Бактериологическое исследование АЖ проводится с целью обнаружения микроорганизмов, их идентификации и определения чувствительности к антибактериальным средствам [6].

Для этого проводят посев асцитической жидкости 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 угнетения под действием антибактериальных препаратов и т.д.

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

Например, установлено, что при посеве 1 мл асцитической жидкости на обычные среды высеваемость составляет 43%, при использовании специальных флаконов для посевов с вливанием туда 10 мл АЖ результативность увеличивается до 93%.

Другой способ диагностики СБП основан на количественном определении содержания нейтрофилов в АЖ.

СБП характеризует наличие нейтрофилов в АЖ более 250 в 1 мл³. Достоверная диагностика СБП основывается на положительном результате посева АЖ и количестве нейтрофилов больше 250 в 1 мм³ (либо наличия более 500 нейтрофилов в 1 мм³ независимо от результатов посева) и отсутствия интраабдоминального источника инфицирования.

Основным недостатком метода, основанного на исследовании нейтрофилов в АЖ, является неспецифичность получаемых результатов в отношении идентификации инфекта.

Вышеизложенное сказывается на своевременности и адекватности лечения, основным принципом которого является назначение антибактериальных препаратов.

В ряде случаев (например, при наличии явной клинической симптоматики) лечение назначают сразу, но подбор антибактериального средства у таких пациентов осуществляется эмпирическим путем, без учета характера бактериальных агентов, вызывающих инфицирование АЖ.

С другой стороны, необоснованное включение в терапию антибиотиков может приводить к ухудшению течения ос-

новного заболевания, так как многие из них оказывают гепатотоксическое действие.

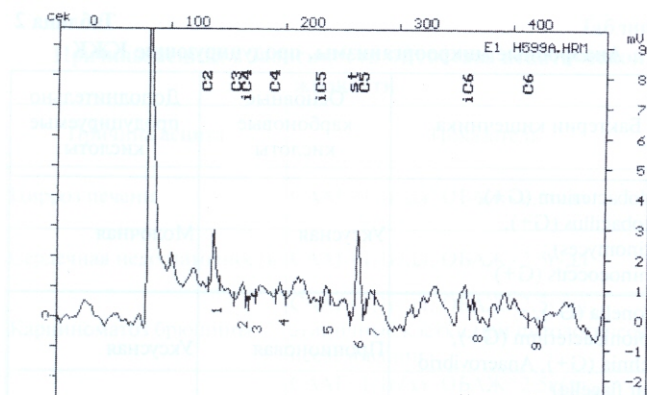
Для облегчения диагностики и контроля за лечением СБП нами был разработан способ, основанный на определении короткоцепочечных жирных кислот (КЖК¹) в асцитической жидкости [2].

Как известно, короткоцепочечные монокарбоновые кислоты и их соли являются продуктами жизнедеятельности облигатных анаэробных сахаролитических микроорганизмов (табл. 2) и факультативных аэробов [5, 13]. Некоторые виды анаэробных и в большей степени аэробных микроорганизмов обладают протеолитической способностью. Конечным продуктом деградации белков микрофлорой являются изомеры короткоцепочечных жирных кислот [5, 13]. Кишечные палочки, фекальные стрептококки, некоторые бациллы рассматриваются как сильнейшие протеолитики.

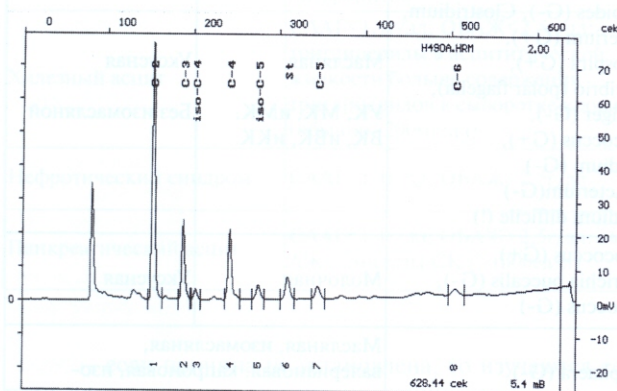
Кроме того, пропионовая и масляная кислоты продуцируются в основном анаэробными бактериями рода *Bacteroides* и *Clostridium*, а уксусная кислота и изомеры КЖК — факультативными и условно-патогенными аэробными микроорганизмами.

Материалом исследования послужила асцитическая жидкость 45 больных хроническим гепатитом вирусной (В, С, В+С) и алкогольной этиологии в стадии цирроза печени, с синдромом портальной гипертензии (гепатоспленомегалия, ВРВП, асцит). У 23 пациентов в связи с резистентностью лечения предполагалось наличие СБП в связи с исключением других причин (гипоальбуминемии, некупируемых гиперальдостеронизма и электролитных нарушений), способных вызвать рефрактерность асцита. При его верификации проводилась антибактериальная терапия.

¹ К короткоцепочечным жирным кислотам (фракции С2-С6) с изомерами относят уксусную (С2), пропионовую (С3), изомаляную (изоС4), масляную (С4), изовалериановую (изоС5), валериановую (С5), изокапроновую (изоС6) и капроновую (С6) кислоты.



А



Б

Рис. 1. Хроматограмма разделения КЖК в асцитической жидкости: А – больная С., 43 года. Хронический гепатит алиментарной этиологии в стадии цирроза печени. Асептический асцит; В – больная П., 40 лет. Хронический гепатит смешанной этиологии (вирусной и алкогольной) в стадии цирроза печени. Бактериальный асцит-перитонит.

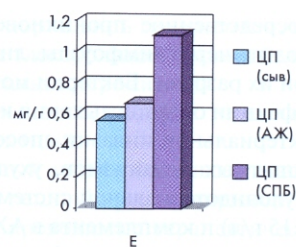


Рис. 2. Абсолютная концентрация КЖК (фракции С2-С6) в асцитической жидкости у обследованных больных.

Методом газожидкостного хроматографического анализа проводилось определение количественного содержания короткоцепочечных жирных кислот в асцитической жидкости (время анализа 10 минут).

Забор асцитической жидкости проводился либо при проведении парацентеза, либо пунктированием брюшной полости под контролем УЗИ (минимальное количество жидкости для исследования составляет 0,5 мл).

Результаты исследования КЖК в асцитической жидкости сопоставлялись с результатами бактериологического посева, включающего анаэробное культивирование микроорганизмов.

На основании проведенной работы мы сделали следующие выводы.

Обнаружение содержания короткоцепочечных жирных кислот в выпоте менее 0,9 мг/г (сопоставимых с концентрацией КЖК в сыворотке крови больных ЦП) свидетельствует об асептическом характере экссудата (рис. 1А, 2; табл. 3). Обнаружение в асцитической жидкости суммарного уровня короткоцепочечных жирных кислот, превышающих содержание 0,9 мг/г, свидетельствует об инфицированности выпота брюшной полости, т.е. о наличии спонтанного бактериального асцит-перитонита (см. рис. 1Б, 2; табл. 3).

Изменения качественного состава КЖК отображают характер выделенного инфекта при бакпосеве (см. табл. 3).

Таблица 3

Типы изменения качественного состава КЖК, характеризующие видовой состав микрофлоры асцитической жидкости, у пациентов ЦП с СБП (N= 55) и определяющие выбор группы фармпрепаратов

Типы 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 фарм-препаратов
Асептическая жидкость (Σ ≤ 0,9 г/г)	83,1 ± 1,3%	9,8 ± 1,1%	7,4 ± 1,0%	11,9 ± 1,0%	—	—
I (Σ ≥ 0,9 г/г)		≥ 25 ± 2,0%		Минимальные изменения	Bacteroides	Препараты выбора: 1) цефалоспорины парентеральные (цефокситин, цефотетан) 2) метрогил (если превалирует клостридиальная флора) 3) резервные а/б: карбапенемы (имипенем, тиенам)
II (Σ ≥ 0,9 мг/г)		≥ 25 ± 2,0%	Clostridium Fusobacterium			
III (Σ ≥ 0,9 мг/г)		≥ 14,0 ± 2,0%	≥ 10,4 ± 1,5%		Смешанная анаэробная флора	
IV (Σ ≥ 0,9 мг/г)	≥ 60 ± 2,0%			≥ 16 ± 1,1%	Аэробные популяции (E. coli, стрепто- и стафилококки и др.)	Препараты выбора 1) амоксициллин (клавуланат), стафилококки, E.coli 2) ампициллин (сульбактам) стрепто- и стафилококки
V (Σ ≥ 0,9 мг/г)	≥ 50 ± 2,0%	≥ 14,0 ± 2,0%		Менее 15%	Смешанная анаэробно-аэробная флора	Препараты выбора: 1) клафоран (E. coli, фузобактерии, бактериоды) 2) пенициллины (пиперациллин тазобактам) 3) препараты резерва – тиенам, имипенем
	≥ 50 ± 2,0%		≥ 10,4 ± 1,5%			

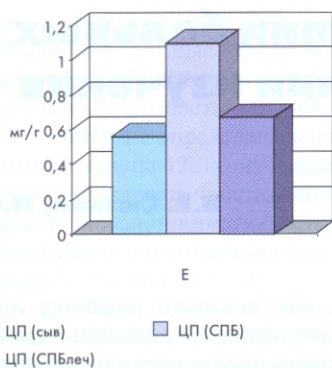


Рис. 3. Динамика абсолютной концентрации КЖК (фракции С2-С6) в асцитической жидкости у больных ЦП с СБП на фоне АБТ.

Так, увеличение процента пропионовой и масляной кислот в качественном составе короткоцепочечных жирных кислот свидетельствует о наличии в экссудате анаэробных популяций микроорганизмов. При увеличении процента пропионовой кислоты более 25% присутствуют бактерии рода *Bacteroides*, при увеличении процента масляной кислоты более 25% – бактерии рода *Clostridium* и *Fusobacterium*; сочетанное увеличение пропионовой (более 14,0%) и масляной кислот (более 10,4%) свидетельствует о наличии смешанной анаэробной флоры.

Об аэробной флоре свидетельствует преобладание уксусной кислоты и изомеров короткоцепочечных жирных кислот. При этом преобладание процента уксусной кислоты (более 60%) и увеличение процентного содержания изоокислот (более 16%) свидетельствует о наличии микроорганизмов родов *E. coli*, аэробных стрептококков и стафилококков.

О наличии в экссудате смешанной анаэробно-аэробной флоры свидетельствует сочетанное увеличение процента уксусной кислоты (более 50%) и/или повышение содержания пропионовой (более 14,0%) и масляной (более 10,4%) кислот.

Выбор антибактериального средства может осуществляться согласно полученным данным изменения уровня и состава короткоцепочечных жирных кислот, свидетельствующих о наличии и характере популяций микроорганизмов.

Нами выработаны типы изменений качественного состава КЖК для индивидуального выбора антибактериальных препаратов для лечения СБП (см. табл. 3).

Так, при первом–третьем типе изменений состава короткоцепочечных жирных кислот, характеризующемся появлением в экссудате анаэробных популяций микроорганизмов (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*), препаратами выбора являются парентеральные цефалоспорины (цефотаксим), метронидазол (если превалирует клостридиальная флора), а резервными антибиотиками – карбапенемы;

– при четвертом типе изменений состава короткоцепочечных жирных кислот, характеризующемся появлением в экссудате аэробных популяций микроорганизмов (*E. coli*, стрепто- и стафилококки и др.), препаратами выбора являются амоксициллин (клавуланат) при обнаружении стафилококков, *E. coli* и ампициллин при преобладании стрепто- и стафилококков;

– при пятом типе изменений состава короткоцепочечных жирных кислот, характеризующемся наличием в экссудате смешанной анаэробно-аэробной флоры, препаратами выбора являются клафоран (*E. coli*, фузобактерии, бактероиды), антибактериальные препараты пенициллинового ряда, а препаратами резерва – тиенам, имипенем.

На фоне эффективной антибактериальной терапии происходит изменение количественного (снижение суммарного содержания) и качественного состава короткоцепочечных жирных кислот в экссудате (рис. 3).

Таким образом, можно констатировать, что повышенное содержание КЖК в асцитической жидкости может свидетельствовать об ее инфицированности, а изменение их состава позволяет предполагать родовую принадлежность возбудителя, и, следовательно, послужить критерием выбора антибактериального средства.

Кроме того, исследование КЖК методом ГЖХ-анализа, учитывая высокую скорость получения результата, может относиться к скрининговым методам.

Литература

1. Аншелевич Ю.В. // *Терапевтический архив*. – 2000. – № 2. – С. 69–70.
2. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н., Иконников Н.С. Патент РФ на изобретение «Способ определения инфицированности вытока брюшной полости и способ лечения заболеваний, сопровождающихся выпотом в брюшную полость», № заявки 2002122771, приоритет от 26.08.02.
3. Буевров А.О. // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2001. – № 6. – С. 24–28.
4. Виноградов А.В. *Дифференциальный диагноз внутренних болезней: Справочное руководство для врачей. 2-е изд.* – М.: Медицина, 1987. – С. 71–83.
5. Готтшалк Г. *Метаболизм бактерий*. / Пер. с англ. – М.: МИР, 1982. – 285 с.
6. Джавец Э., Мельник Дж.Л., Эйдельберг Э.А. *Руководство по медицинской микробиологии*. / Пер. с англ. под ред. д.м.н. Т.В. Перадзе. – М.: Медицина, 1982. – Т. 2. – № 26. – С. 273–292.
7. Диденко В.М., Бугаев С.А. // *Вестник хирургии*. – 1996. – Т. 155. – № 2. – С. 111–116.
8. Шапошников А.В. // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2001. – № 3. – С. 19–23.
9. Шерлок Ш. *Заболевания печени и желчных путей: практическое руководство*. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999 – С. 138–155.
10. Correid J.P., Conn H.O. // *Med. Clin. N. Amer.* – 1975. – Vol. 59 – P. 963–981.
11. Rimola A., Salmeron J.M., Clemente G. et al. // *Hepatology*. 1995. – Vol. 21. – P. 674.
12. Runyon B.A. Montano A.A. Akriviadis E.A. et al. // *Ann. Intern. Med.* – 1992. – Vol. 117. – P. 215–220.
13. *Short Chain Fatty Acids. Congress Short Report Falk Symposium, comp. by Scheppach W., Strasbourg – 1993. – 50 p.*
14. William D., Carey et ai. // *Amer. J. Gastroenterol.* – 1986. – Vol. 81. – P. 1156–1161.