

Бактериальные инфекции у пациентов с циррозом печени

Литвинчук Д.В., Данилов Д.Е., Соловей Н.В., Карпов И.А.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

Контактный адрес:

Дмитрий Вадимович Литвинчук
Эл. почта: dmitry.litvinchuk@gmail.com

Ключевые слова: бактериальные инфекции, цирроз печени, спонтанный бактериальный перитонит, пневмония, инфекция мочевых путей, антибактериальная терапия.

У пациентов с циррозом печени значительно повышен риск развития бактериальных инфекций. Бактериальные осложнения являются причиной более 30% госпитализаций пациентов с циррозом и вносят значительный вклад в летальность. Наиболее распространенными формами бактериальных инфекций у пациентов с циррозом печени являются спонтанный бактериальный перитонит, пневмония, инфекции мочевых путей, инфекции кожи и мягких тканей. В данной статье описаны ключевые патофизиологические механизмы, лежащие в основе повышенной восприимчивости к бактериальным инфекциям при циррозе печени. Представлена этиологическая структура отдельных форм бактериальных инфекций у пациентов с циррозом. Рассмотрены особенности воспалительного ответа и антимикробного иммунного ответа у пациентов с циррозом, а также клинико-лабораторные особенности бактериальных инфекций. Приведены схемы эмпирической антибактериальной терапии, а также принципы проведения первичной и вторичной антибиотикопрофилактики спонтанного бактериального перитонита.

Bacterial infections in patients with liver cirrhosis

Litvinchuk D.V., Danilov D.E., Solovey N.V., Karpov I.A.

Belorussian State Medical University, Minsk, Belarus

Contacts:

Dmitry V. Litvinchuk
E-mail: dmitry.litvinchuk@gmail.com

Key words: bacterial infections, liver cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis, pneumonia, urinary tract infection, antibacterial therapy.

Patients with liver cirrhosis are at substantial risk of bacterial infections. Bacterial complications account for more than 30% of hospitalizations and contribute significantly to mortality among cirrhotic patients. The most common bacterial infections in that patient population are spontaneous bacterial peritonitis, pneumonia, urinary tract infection, and skin and soft tissue infections. This article describes the key underlying pathophysiologic mechanisms predisposing cirrhotic patients to bacterial infections. Etiology of bacterial complications is presented. Specific inflammatory and immune responses in liver cirrhosis as well as clinical and laboratory signs of bacterial infections in cirrhotic patients are considered. Empiric antibacterial treatment regimens and principles of antimicrobial prophylaxis in patients with spontaneous bacterial peritonitis are also provided.

Введение

Бактериальные инфекции у пациентов с циррозом представляют собой одну из наиболее частых причин печеночной декомпенсации, провоцируют развитие осложнений и вносят значительный вклад в летальность при декомпенсированном циррозе печени [1-3]. Наличие цирроза печени повышает риск развития бактериальных осложнений в 4-5 раз по сравнению с общей популяцией [4, 5].

Наиболее частыми клиническими формами инфекций у пациентов с циррозом являются спонтанный бактериальный перитонит (СБП) (25%), инфекции мочевых путей (ИМП) (20%), пневмония (15%); оставшаяся доля приходится на другие инфекции, среди которых ведущее место занимают инфекции кожи и мягких тканей (ИКМТ) [1, 2, 6].

У трети всех госпитализируемых больных с циррозом печени причиной госпитализации являются бактериальные осложнения [1], заканчивающиеся смертью у 30-50% таких пациентов [7, 8]. Риск летального исхода среди пациентов с циррозом, госпитализированных по поводу бактериальной инфекции, выше в 2-4 раза по сравнению с такими же пациентами, госпитализи-

рованными по другим причинам. Декомпенсация цирроза с последующим развитием органной недостаточности наиболее часто происходит при СБП и пневмонии [9].

Однолетняя летальность у пациентов с циррозом после эпизода бактериальной инфекции может достигать 63%. Большинство бактериальных инфекций обусловлены грамотрицательными возбудителями, реже – грамположительными микроорганизмами, являющимися основной причиной нозокомиальных инфекций у таких пациентов. Кроме того, наличие цирроза ассоциировано с повышенным числом инвазивных манипуляций, как лечебных, так и диагностических, что также вносит вклад в характеристику спектра потенциальных возбудителей. В случае бактериальной инфекции у больных с циррозом печени существенно повышается риск кровотечения из варикозно расширенных вен, усугубления печеночной энцефалопатии и развития шока [10].

При бактериальных инфекциях у пациентов с циррозом и асцитом, сопровождающихся бактериемией, в одной трети случаев развивается острая почечная недостаточность [11].

Литвинчук Д.В. и соавт.

Среди больных с декомпенсированным циррозом наиболее угрожаемыми по риску летального исхода являются пациенты с вновь возникшей органной недостаточностью, а бактериальные инфекции, в свою очередь, являются наиболее частым провоцирующим фактором. Наиболее неблагоприятной в прогностическом плане формой почечной недостаточности у пациентов с циррозом печени является гепаторенальный синдром, частым провоцирующим фактором которого служат бактериальные инфекции [12].

С риском развития бактериальных инфекций у пациентов с циррозом ассоциированы низкий белок асцитической жидкости, кровотечения из варикозно расширенных вен, предыдущие эпизоды бактериальных инфекций и повторные госпитализации в анамнезе [4, 5].

Бактериальные инфекции сами по себе провоцируют развитие кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта у таких пациентов, выступая предиктором раннего повторного кровотечения, несостоятельности гемостаза и ранней летальности [6]. Большинство ассоциированных с кровотечением бактериальных инфекций обусловлены грамотрицательными возбудителями, реже – грамположительными микроорганизмами, являющимися основной причиной нозокомиальных бактериальных инфекций у таких пациентов. Среди больных, поступающих по поводу кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода, распространенность СБП достигает 45% [2, 13].

По причине высокой летальности при бактериальных инфекциях у пациентов с циррозом печени, важными аспектами ведения таких пациентов являются ранняя диагностика, своевременная адекватная антибактериальная терапия и профилактики.

Особенности патогенеза бактериальных инфекций при циррозе печени

Бактериальная транслокация

Бактериальная транслокация может происходить у здоровых людей, не приводя к клинически значимым последствиям, однако при развитии цирроза она существенно усиливается и является важным звеном патогенеза, как самого цирроза, так и его осложнений [14-16]. Под бактериальной транслокацией подразумевается миграция бактерий и их компонентов из просвета тонкой кишки в мезентериальные лимфатические узлы. В нормальных условиях рост бактериальной флоры кишечника находится под контролем кишечник-ассоциированной лимфоидной ткани. У лиц без иммунодефицита, бактерии, попадающие в лимфатические узлы при физиологической бактериальной транслокации, обречены на нейтрализацию иммунными клетками [17]. Кроме того, физиологическая бактериальная транслокация способствует стимуляции иммунной системы, и, в частности, купферовских клеток [18].

Бактериальная транслокация у пациентов с циррозом имеет как минимум два клинически важных последствия – повышение риска развития бактериальных инфекций и потенцирование системного воспалительного ответа, что, в свою очередь, приводит к усугублению портальной гипертензии, нарушениям гемостаза и микроциркуляции [7, 19]. То есть транслокация имеет клиническое значение не только по причине повышения риска инфекций, но и из-за постоянного поступления эндотоксина и других бактериальных компонентов в кровоток, кото-

рые в итоге приводят к прогрессированию портальной гипертензии [20, 21].

У пациентов с циррозом печени происходит изменение состава бактериальной флоры кишечника, характеризующееся снижением количества анаэробов, а также увеличением количества грамотрицательных палочек и грамположительных кокков. За пределы локальных барьеров кишечника путем бактериальной транслокации у пациентов с циррозом печени проникают преимущественно грамотрицательные палочки [22-24].

Причиной избыточного бактериального роста являются множество факторов, включающих непосредственно портальную гипертензию, изменение качественного состава желчи, замедление моторики кишечника [25, 26]. Часто назначаемые при циррозе печени ингибиторы протонной помпы и блокаторы гистаминовых рецепторов вносят определенный вклад в развитие избыточного бактериального роста из-за развития гипохлоргидрии. Бактериальная транслокация более выражена, а связанные с ней инфекции встречаются чаще у тех пациентов с циррозом печени, у которых присутствует избыточный рост бактериальной флоры кишечника [27].

Подавление роста микробной флоры неабсорбируемым антибиотиком рифаксимин, помимо снижения выраженности энцефалопатии, снижает интенсивность эндотоксинемии у пациентов с циррозом печени, а также уменьшает риск возникновения бактериальных осложнений [28-30]. Кроме того, рифаксимин *in vitro* демонстрирует активность против *S. difficile*, сравнимую с таковой у ванкомицина и метронидазола [31].

Дисфункция кишечного барьера

Увеличение проницаемости кишечной стенки встречается у пациентов с тяжелыми стадиями фиброза печени и при септических осложнениях. В норме запирающая зона между эпителиальными клетками кишечника ограничивает проницаемость, и поэтому предотвращает патологическую бактериальную транслокацию. Слизистый секрет вместе с плотными соединениями по типу запирающей зоны между эпителиоцитами образуют защитный барьер, избирательно проницаемый только для небольшого количества бактериальных клеток и их компонентов [22].

Одним из главных биологических медиаторов, регулирующих функцию запирающей зоны и выраженность транслокации, является фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α). У пациентов с декомпенсированным циррозом печени содержание ФНО- α в ткани кишечника увеличивается [32].

Высокое давление в системе воротной вены способствует межклеточному отеку стенки тонкого кишечника, расширению межклеточных промежутков и ослаблению соединений по типу запирающей зоны [17]. При циррозе печени также происходит изменение состава белков в запирающей зоне, что, вероятно, приводит к повышению проницаемости кишечной стенки [33]. Проникновение жизнеспособных бактерий через кишечный барьер может происходить путем транцитоза, однако данный механизм недостаточно изучен [34].

Снижение количества специализированных клеток кишечника, выделяющих в просвет катионные белки, приводящие к нарушению целостности мембран бактериальных клеток, является одним из факторов избыточной колонизации и транслокации бактерий [25]. Кроме этого, экспрессия антибактериального белка Reg3g, который связывается с пептидогликанами

клеточной стенки грамположительных бактерий, снижается у пациентов с хроническим поражением печени [26, 35].

Дисфункция иммунной системы

Важную роль в повышении риска бактериальных осложнений играет дисфункция иммунной системы, которая является неотъемлемым проявлением цирроза печени. Цирроз – одна из наиболее часто встречаемых причин приобретенного иммунодефицита. Результирующим эффектом различных звеньев патогенеза иммунной дисфункции при циррозе печени является неспособность противостоять проникновению бактерий и эндотоксинов в кровь, а также эффективно элиминировать их из системного кровотока.

Дисфункция иммунной системы, ассоциированная с циррозом печени, характеризуется одновременным наличием у пациента иммунодефицита и постоянной активации иммунных клеток и продукцией провоспалительных цитокинов [36, 37]. Помимо нарушения функциональной активности ретикулоэндотелиальной системы, снижается фагоцитарная активность нейтрофилов [38, 39]. Нейтрофилы постоянно подвергаются активации из-за присутствия бактериального липополисахарида в системном кровотоке, что с течением времени приводит к истощению их функционального резерва и снижению выраженности хемотаксиса и фагоцитоза. Нейтропения, обусловленная гиперспленизмом, усугубляется снижением средней продолжительности циркуляции нейтрофилов ввиду усиления апоптоза [40]. Кроме того, персистирующая стимуляция иммунной системы поступающими из кишечника бактериями может привести к «параличу иммунитета», при котором ещё больше повышается восприимчивость к бактериальным инфекциям у пациентов с циррозом [37]. Сниженная фагоцитарная активность клеток иммунной системы усугубляется снижением количества бактерицидных белков и способности к опсонизации бактерий. В сыворотке крови у пациентов с циррозом снижено общее количество иммуноглобулинов IgM, IgG, IgA, компонентов системы комплемента. Кроме того, в асцитической жидкости количество вышеуказанных защитных факторов ещё ниже, чем в сыворотке [41].

Снижение концентраций трансферрина на слизистых оболочках по причине синтетической недостаточности печени обуславливает восприимчивость пациентов с циррозом к колонизации бактериальной флорой ввиду повышения количества свободных ионов железа, доступных для бактерий. Нарушения в клеточном иммунном ответе и избыток железа благоприятствуют развитию инфекций, вызванных *Escherichia coli*, *Vibrio* spp. и *Listeria monocytogenes* [42, 43]. Накопление железа в печени, характерное для некоторых видов цирроза, отрицательно влияет на иммунную систему. Перегрузка железом снижает способность к пролиферации как у T-, так и B-клеточного звена лимфоцитов [44]. Определенный вклад в восприимчивость к бактериальным инфекциям вносят генетические полиморфизмы, обуславливающие дефекты в системе распознавания бактериальных антигенов. К ним относятся дефекты генов NOD2, TLR, лектина [45-47].

Гипераммониемия и гипонатриемия способны приводить к снижению объема нейтрофилов и способности к фагоцитозу [48].

Роль порто-системного шунтирования в персистенции бактериемии и эндотоксинемии

Порто-системное шунтирование крови при портальной гипертензии снижает способность печени задерживать ми-

кробные тела до их поступления в системный кровоток, а нарушение белоксинтезирующей функции при циррозе печени способствует снижению выработки факторов врожденного иммунитета, например, белков системы комплемента и секретруемых паттерн-распознающих рецепторов [49]. В физиологических условиях печень выступает в роли фильтра для бактерий, поступающих в кровоток из кишечника. Ключевая роль в элиминации микробных тел и их компонентов (в первую очередь, эндотоксина) отводится клеткам Купфера, количество которых при циррозе печени снижено. После попадания *E. coli* и *Pseudomonas aeruginosa* в системный кровоток, до 70% и 96% микробных тел, соответственно, через 10 минут задерживаются в печени [50]. В результате порто-системного шунтирования большая часть кровотока перенаправляется в обход печени, таким образом, снижается эффективность элиминации бактерий и эндотоксина из крови [3]. Бактериемия сопровождается избыточным синтезом провоспалительных цитокинов и оксида азота, что приводит к дальнейшим структурным изменениям в кишечном эпителии и повышает его проницаемость. Длительная бактериемия лежит в основе повышенного риска развития СБП, эндокардита, менингита и сепсиса [17].

Клинико-лабораторные особенности воспалительного ответа у пациентов с циррозом печени

Постоянная стимуляция иммунной системы бактериальными компонентами приводит к усилению выработки провоспалительных цитокинов, в том числе интерлейкина-6 и -12, ФНО- α , интерферона- γ , оксида азота [51, 52], поэтому пациенты с циррозом печени могут соответствовать критериям синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) и при отсутствии бактериальной инфекции из-за присутствия у них гипердинамической циркуляции, печеночной энцефалопатии, гиперспленизма. С другой стороны, проявления ССВО могут скрываться как циррозом, так и его базисным лечением: часто используемые бета-блокаторы могут маскировать тахикардию, а гиперспленизм обуславливает отсутствие явного лейкоцитоза [53]. Таким образом, стандартные критерии ССВО имеют меньшую чувствительность и специфичность у пациентов с циррозом, что ограничивает их ценность в диагностике септических состояний у таких пациентов [54].

У пациентов с циррозом при развитии бактериальной инфекции уровень прокальцитонина (ПКТ) и особенно С-реактивного белка (СРБ) может быть ниже таковых, чем у пациентов без цирроза [55]. Несмотря на такие наблюдения, диагностическая ценность СРБ и ПКТ у пациентов с циррозом примерно такая же, как у пациентов без цирроза [56, 57]. Постоянно повышенный уровень СРБ у пациентов с декомпенсированным циррозом печени (класс тяжести В или С) ассоциирован с высоким риском летального исхода, при этом прогностический эффект СРБ не зависит от других оценочных шкал, например, MELD [58].

ПКТ является надежным маркером бактериальных инфекций у пациентов с циррозом, хотя его верхний порог, вероятно, должен корректироваться в соответствии с уровнем билирубина [59-61]. Следует учитывать, что по причине сниженного клиренса, у пациентов с инфекционным осложнением и почечной недостаточностью, ПКТ на фоне адекватной антибактериальной терапии может снижаться медленно [62].

У части пациентов с циррозом печени первые проявления бактериальных осложнений могут быть слабовыраженными или неспецифическими, поэтому при госпитализации или в слу-

чае ухудшения состояния уже госпитализированного пациента следует проводить клинико-лабораторный поиск признаков бактериальной инфекции [4].

Инфекции асцитической жидкости и плевральной полости

Бактерицидная активность сыворотки выше бактерицидной активности асцитической жидкости, поэтому последняя является более благоприятной средой для роста микроорганизмов [63]. Инфекции асцитической жидкости у пациентов с циррозом представлены культуroneгативным нейтрофильным асцитом и СБП.

СБП развивается в результате инфицирования асцитической жидкости при условии отсутствия очагов в брюшной полости, по отношению к которым перитонит будет вторичным [64]. СБП выступает в роли наиболее частого вида инфекционных осложнений при циррозе печени и развивается у 10-30% госпитализированных пациентов с асцитом [65, 66]. Риск развития СБП зависит от степени тяжести хронической печеночной недостаточности и наличия осложнений. Очень высокий риск СБП отмечается у пациентов с билирубином выше 55 мкмоль/л и тромбоцитопенией менее $98 \times 10^9/\text{л}$, а также при наличии кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода или желудка в ближайшем анамнезе. Низкий уровень общего белка (менее 15 г/л) или высокий уровень липополисахарид-связывающего белка в асцитической жидкости также являются независимыми предикторами развития СБП [67, 68]. При посеве асцитической жидкости у пациентов со СБП во флаконы для гемокультуры в 90% случаев удается идентифицировать возбудитель. Использование 10 мл асцитической жидкости на каждый флакон для посева (аэробы и анаэробы) повышает вероятность обнаружения культуры. Использование двух наборов флаконов позволяет ещё больше повысить вероятность [69].

В структуре возбудителей наблюдается незначительный перевес в сторону грамотрицательной флоры (до 55% всех случаев СБП), с тенденцией в сторону увеличения доли грамположительных кокков. Грамположительная флора высевается в 43% случаев. Анаэробные бактерии и другие возбудители составляют не более 2%. Среди грамотрицательных бактерий ведущей является *E. coli*, а на долю *P. aeruginosa* приходится около 1%. В настоящее время среди грамотрицательных возбудителей наблюдается увеличение числа резистентных штаммов [69].

Клиническая картина СБП разнообразна и может протекать в виде изолированного ухудшения почечной функции или усугубления энцефалопатии без явной перитонеальной симптоматики, выявляясь только после лабораторного исследования асцитической жидкости, либо сразу манифестируя с септического шока. Тем не менее, у большинства пациентов с СБП присутствуют характерные симптомы вовлечения брюшины (абдоминальные боли, изменение моторики кишечника), а также лихорадка [70].

У всех госпитализированных пациентов с асцитом при наличии симптомов раздражения брюшины, клинико-лабораторных признаков активной бактериальной инфекции, выраженной печеночной энцефалопатии, внезапного ухудшения почечной функции следует выполнить парацентез. Количество нейтрофилов в асцитической жидкости более 250/мкл является диагностическим для СБП [70].

Осложнения СБП включают в себя кишечную непроходимость, желудочно-кишечное кровотечение, септический шок, усугубление печеночной энцефалопатии вплоть до комы, а также острую почечную недостаточность. Летальность при первом эпизоде СБП составляет 10-46%, а риск рецидива среди выживших находится в пределах 40-69% в течение первого года [64].

Культуронегативный нейтрофильный асцит при количестве нейтрофилов более 250/мкл характеризуется отрицательным результатом посева асцитической жидкости. При данной форме первичного перитонита наблюдаются схожие клиническое течение и исходы. При культуroneгативном нейтрофильном асците без антибактериальной терапии впоследствии бактериальная культура будет высеваться в 35% случаев [70, 71].

Существует несколько видов экспресс-тестов для диагностики СБП, основанных на определении лейкоцитарной эстеразы. Тем не менее, широкое использование данного метода ограничено ввиду частых ложноотрицательных результатов, особенно при СБП с числом нейтрофилов в асцитической жидкости менее 1000/мкл [72, 73].

Отсрочка начала антибактериальной терапии или неэффективность эмпирической терапии ассоциирована с низкой 30-дневной выживаемостью, которая, в таком случае, не превышает 20% [74]. Стандартом лечения внебольничного СБП является цефотаксим (2 г каждые 8 часов внутривенно). В случае жизнеугрожающей инфекции кратность введения может быть увеличена до 6 раз в сутки [75].

Острая почечная недостаточность на фоне СБП встречается у каждого третьего пациента с декомпенсированным циррозом печени [76]. Использование внутривенного альбумина в дозе 1,5 г/кг в первый день и 1,0 г/кг на 3 день у пациентов с адекватной антибактериальной терапией СБП дополнительно снижает риск острой почечной недостаточности и летального исхода, в том числе у пациентов после парацентеза [75, 77]. Предполагается, что кроме повышения объема циркулирующей крови, альбумин связывает и инактивирует эндотоксин, а также провоспалительные цитокины [78]. Наибольший клинический ответ на внутривенный альбумин наблюдался у пациентов с креатинином более 88 мкмоль/л и билирубином более 68 мкмоль/л [79]. Альтернативными антибиотиками для лечения СБП являются цефтриаксон, эртапенем, цiproфлоксацин. Цiproфлоксацин не должен использоваться для лечения СБП у пациентов, у которых ранее проводилась профилактика СБП фторхинолонами, и в регионах с высокой распространенностью штаммов, резистентных к цiproфлоксацину [75].

Средняя продолжительность лечения должна составлять не менее 5 дней и может быть увеличена в зависимости от клинической ситуации (при замедленном клиническом ответе или положительной гемокультуре) [67, 75]. В таком случае сроки антибактериальной терапии устанавливаются индивидуально в зависимости от уменьшения симптоматики, нормализации биомаркеров воспаления (CRP) и количества нейтрофилов в асцитической жидкости [70].

Неэффективность эмпирической антибактериальной терапии наблюдается преимущественно при нозокомиальном СБП и чаще всего обусловлена ванкомицинорезистентными энтерококками [80]. Прогноз у пациентов с энтерококковым СБП неблагоприятный, поэтому при выделении ванкомицинорезистентных энтерококков или подозрении на нозокомиальный генез СБП в условиях стационара с высокой распространенностью ванкомицинорезистентных энтерококков, метицилли-

норезистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) или штаммов, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL), оптимальная эмпирическая антибактериальная терапия должна включать: даптомицин в высокой дозе (8-12 мг/кг в сутки), меропенем (1,0 г каждые 8 часов) и активный в отношении MRSA бета-лактам [74, 81]. Использование линезолида у таких пациентов, особенно более 14 дней, ассоциировано с миелотоксичностью и тромбоцитопенией в 15% случаев. Исходно присутствующая тромбоцитопения, нарушение почечной функции и доза линезолида более 22 мг/кг/сут являются независимыми факторами риска развития тромбоцитопении на фоне лечения линезолидом [82]. Вне зависимости от степени выраженности хронической печеночной недостаточности применение аминогликозидов у пациентов с циррозом ассоциировано с развитием острой почечной недостаточности [83].

При отсутствии клинического ответа и снижения количества нейтрофилов в асцитической жидкости более 25% от начального в течение 72 часов на фоне лечения следует пересмотреть схему антибактериальной терапии и исключить вторичную природу перитонита [75].

Риск рецидива СБП в течение 6 и 12 месяцев при отсутствии профилактики составляет 43% и 69% соответственно [84]. После первичного эпизода СБП пациентам показана антибиотикопрофилактика фторхинолонами, которая снижает риск повторного эпизода СБП до 20% [85]. Требуемая длительность профилактики и возможность её отмены в настоящее время остаются неизвестными. У пациентов с декомпенсированным циррозом первичная антибиотикопрофилактика СБП при отсутствии кровотечения показана при наличии асцита с низким уровнем белка асцитической жидкости (менее 15 г/л) и как минимум одного из следующих признаков: креатинин >106 мкмоль/л, мочевины >8,93 ммоль/л, натрий <130 ммоль/л, оценка по шкале Чайлд-Пью >9 баллов или билирубин >51 мкмоль/л [86, 87].

Вторичный перитонит у пациентов с циррозом печени составляет не более 5% от всех инфекций с вовлечением брюшины. В отличие от вышеперечисленных инфекций, вторичный перитонит развивается в результате перфорации кишечника или развития абсцессов без перфорации. Вторичный перитонит наиболее вероятен в том случае, когда асцитическая жидкость пациента соответствует двум или более следующим лабораторным признакам: глюкоза менее 50 мг/дл, белок выше 1 г/дл, лактатдегидрогеназа больше нормального значения в сыворотке. Кроме того, при вторичном перитоните характерен высев двух или более видов бактерий из асцитической жидкости.

Летальность при вторичном перитоните как минимум в 6 раз выше, чем при СБП (66% против 10%) [88]. В отличие от СБП, при вторичном перитоните часто требуется хирургическое лечение. Оперативное лечение у пациентов с СБП может быть ассоциировано с серьезным ухудшением клинического течения и неблагоприятным исходом [89].

На фоне цирроза печени гораздо чаще могут встречаться внелегочные формы туберкулеза, в частности, туберкулезный перитонит. Наибольший риск развития туберкулезного перитонита наблюдается у пациентов с алкогольным циррозом печени [90, 91]. В 15% случаев у пациентов с туберкулезным перитонитом имеется активный очаг туберкулеза в легких [92]. Туберкулезный перитонит, в отличие от СБП, чаще развивается у пациентов с компенсированным циррозом и характеризуется меньшим числом нейтрофилов и лейкоцитов в асцитической жидкости с преобладанием моноцитов, более высоким

содержанием белка и высокой активностью аденозиндезаминазы [91, 93]. Активность аденозиндезаминазы асцитической жидкости у пациентов с циррозом ниже, чем у пациентов без цирроза, тем не менее, аденозиндезаминазы может использоваться как маркер туберкулезного перитонита у пациентов с циррозом. Высокий уровень СА-125 у пациентов с асцитом, чаще у женщин, может указывать на туберкулезный характер процесса [94-96]. Как правило, туберкулезный перитонит хорошо отвечает на специфическую терапию, однако у пациентов с циррозом гепатотоксичность лекарственных средств, входящих в схему лечения, всегда является серьезным вопросом [97].

Спонтанная бактериальная эмпиема при циррозе печени возникает в случае инфицирования предсуществующего плеврального выпота. Механизм развития очень похож на таковой при СБП. Спонтанная бактериальная эмпиема развивается у 2,4% пациентов с циррозом, а у пациентов с гидротораксом частота повышается до 16%. Как и при гидротораксе, ассоциированном с циррозом печени, спонтанная бактериальная эмпиема чаще всего имеет правостороннюю локализацию. Идентифицировать возбудитель удается примерно в 65% случаев. Ведущим возбудителем, как и при СБП, является *E. coli*. Более чем в половине случаев спонтанная бактериальная эмпиема сопровождается СБП [98].

Антибактериальная терапия проводится по тем же принципам, что и при СБП. Дренирование плевральной полости при спонтанной бактериальной эмпиеме ассоциировано с высокой летальностью, в связи с чем не должно применяться [99, 100].

Инфекции мочевых путей

ИМП встречаются у 20% госпитализированных пациентов с циррозом печени, причем часто протекают бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями. Высокая частота ИМП у пациентов с циррозом, особенно при наличии асцита, может обуславливаться наличием остаточного объема мочи и часто встречаемой у данных пациентов дисфункцией мочевого пузыря [101]. Среди амбулаторных пациентов с тяжелым циррозом или среди пациентов, ожидающих трансплантацию печени, ИМП могут быть источником бактериемии и провоцирующим фактором для утяжеления печеночной энцефалопатии [102], а вероятность обнаружить ИМП при отсутствии клинических проявлений и симптомов составляет примерно 5% [103].

Наиболее характерным возбудителем являются грамотрицательные бактерии, среди них доминирует *E. coli*. До трети всех случаев обусловлено грамположительными кокками, в том числе энтерококками [104]. Факторами риска развития ИМП у пациентов с циррозом является установка мочевых катетеров и сопутствующий сахарный диабет. ИМП встречаются чаще у женщин, чем у мужчин [105].

Эмпирическая терапия неосложненных ИМП у гемодинамически стабильных пациентов с циррозом подразумевает применение фосфомицина 3,0 г однократно перорально, фторхинолонов (ципрофлоксацин 250 мг каждые 12 часов п/о или левофлоксацин 250 мг каждые 24 часа) или ко-тримоксазола (800/160 мг) (роль последнего ограничена, если резистентность циркулирующих изолятов *E. coli* в регионе превышает 20%) [106]. Альтернативные режимы включают амоксициллин/клавуланат или цефалоспорины III поколения (цефотаксим или цефтриаксон) [4].

После получения результатов бактериологического исследова-

дования мочи этиотропное лечение должно быть скорректировано в соответствии с антибиотикограммой. В настоящее время наблюдается тенденция в сторону увеличения числа штаммов, резистентных к ко-тримоксазолу и фторхинолонам. Моксифлоксацин не должен применяться для лечения ИМП из-за его низких концентраций в моче [106, 107].

В случае рецидивирующих ИМП, по поводу которых пациент получал антибактериальную терапию, следует ожидать появления штаммов, резистентных к антибиотикам первого ряда. Кроме того, при использовании фторхинолонов для профилактики СБП, они не должны использоваться для лечения ИМП [108]. Следует учитывать, что ESBL-продуцирующие штаммы могут быть причиной внебольничных ИМП [109].

Пневмония

У пациентов с циррозом печени пневмония является третьей по частоте формой бактериальных инфекций (до 15%). Кроме того, риск летального исхода в данной категории пациентов существенно выше, чем в общей популяции [110]. *S. pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* являются преобладающими возбудителями инфекций нижних дыхательных путей у пациентов с циррозом печени. Другими характерными, но реже встречаемыми возбудителями являются *Legionella pneumophila* и *P. aeruginosa* [111]. Повышенная восприимчивость к пневмониям, вызванным *S. pneumoniae*, обуславливается нарушением механизмов пре-нейтрофильного и нейтрофильного киллинга бактерий, связанного с дефицитом компонентов системы комплемента и лизоцима на эпителиальной выстилке альвеол у пациентов с циррозом. Кроме того, пневмококковый фактор патогенности пневмолизин вызывает активацию комплемента и потенцирует ещё большее снижение его количества у пациентов с циррозом печени [112, 113]. У пациентов с циррозом и внебольничной пневмонией чаще, чем у пациентов без цирроза, наблюдается бактериемия [111, 114].

Рекомендации по антибактериальной терапии внебольничных пневмоний у пациентов с циррозом печени не отличаются от рекомендаций у пациентов без цирроза [115].

НСV инфекция, являющаяся одной из главных причин развития цирроза печени, может выступать в качестве независимого фактора риска развития инвазивной пневмококковой инфекции, а также ассоциированной с ней летальности [116, 117]. Пациентам с циррозом печени показана вакцинация против пневмококковой инфекции [118].

Нозокомиальная пневмония у пациентов с циррозом чаще всего вызывается *P. aeruginosa* и *Staphylococcus* spp. [119]. У таких пациентов эмпирическая терапия должна включать ванкомицин 15-20 мг/кг каждые 8-12 часов внутривенно и меропенем 1,0 г каждые 8 часов внутривенно. У пациентов с высоким риском летального исхода или с риском нозокомиальной пневмонии, вызванной *P. aeruginosa*, помимо вышеприведенных антибактериальных средств, добавляется левофлоксацин или ципрофлоксацин. У пациентов с вентилятор-ассоциированной пневмонией не должен использоваться дорипенем [120]. Для этиотропной терапии пневмоний, вызванных карбапенеморезистентными штаммами, может быть использован колистин [120].

В каждом отдельном случае выбор эмпирической терапии должен основываться на данных локального эпидемиологического мониторинга, сведений о возможной колонизации полирезистентной флорой, а также данных о тяжести хронической

печеночной патологии и ранее использованных курсах антибактериальной терапии или антибиотикопрофилактики [121]. Следует учитывать вероятность того, что у пациентов с циррозом печени, особенно алкогольного генеза, под клинической картиной внебольничной пневмонии может маскироваться туберкулез легких [90].

Инфекции кожи и мягких тканей

В структуре бактериальных инфекций у пациентов с циррозом печени ИКМТ составляют 11% и характерны для пациентов с циррозом печени, которые имеют периферические отеки и/или асцит. При наличии сопутствующего сахарного диабета риск таких бактериальных инфекций выше [122, 123].

По сравнению с общей популяцией, где преобладающими возбудителями ИКМТ являются грамположительные кокки, у пациентов с циррозом грамотрицательные возбудители встречаются чаще. Кроме того, грамотрицательная флора вносит наибольший вклад в летальность у пациентов с циррозом и ИКМТ, манифестируя в виде геморрагических и буллезных форм [124-126]. ИКМТ осложняются целлюлитом в 2-11%, при этом более чем в 20% случаев он носит рецидивирующий характер [127].

Предположительно, ИКМТ, вызванные *E. coli* или *Klebsiella pneumoniae*, развиваются ввиду бактериальной транслокации из кишечника и гематогенной диссеминации [128]. У пациентов с циррозом с бактериальной ИКМТ, вызванной грамотрицательными возбудителями, наблюдается раннее развитие септического шока [125].

Неэффективность эмпирической антибактериальной терапии внебольничных ИКМТ, которая в большинстве случаев ориентирована только на грамположительную флору, либо развитие буллезного целлюлита, указывает на высокую вероятность грамотрицательного возбудителя ИКМТ [129, 130]. Поэтому в качестве эмпирической антибактериальной терапии ИКМТ у пациентов с циррозом следует использовать антибиотики, обладающие активностью как против грамположительных, так и против грамотрицательных микроорганизмов, например, амоксициллин/клавуланат или моксифлоксацин.

Следует учитывать повышенный риск развития ИКМТ, вызванных *Aeromonas* spp. и *Vibrio vulnificus* [123, 131]. Факторами риска инфекций, вызванных *Aeromonas* spp., являются контакт поврежденной кожи с речной или морской водой, присасывание пиявок и гирудотерапия [132]. Быстрое развитие целлюлита у пациентов с циррозом после травмы мягких тканей может быть обусловлено *Aeromonas hydrophilia*. Этиотропная терапия целлюлита и бактериемии, вызванной *A. hydrophilia*, заключается в применении ципрофлоксацина 400 мг каждые 12 часов внутривенно, или левофлоксацина 750 мг каждые 24 часа (первый ряд), или ко-тримоксазола 8-10 мг/кг/сут каждые 6-8 часов внутривенно, или цефепима 2,0 г каждые 6 часов внутривенно (альтернативный режим) [133, 134].

У пациентов с циррозом печени возможно развитие зоонозных бактериальных инфекций кожи и целлюлита, вызванных *Pasteurella multocida* без характерных входных ворот в виде травм, причинённых животными [135].

Инфекционный эндокардит

Риск развития инфекционного эндокардита среди пациентов с циррозом выше в 2 раза, чем в общей популяции (0,34%

vs. 0,17%) [136]. Инфекционный эндокардит является довольно редким вариантом бактериальных инфекций у пациентов с циррозом, тем не менее, летальность у таких пациентов значительно выше, чем в популяции без цирроза печени, и составляет, по некоторым данным, до 50% от всех случаев. Наиболее частым возбудителем является *S. aureus*, тем не менее, у пациентов с циррозом инфекционный эндокардит часто вызывается бета-гемолитическими стрептококками (*S. pyogenes*, *S. agalactiae*) [137].

Факторами риска, ассоциированными с внутрибольничным инфекционным эндокардитом, являются инвазивные лечебно-диагностические манипуляции, часто осуществляемые у данной категории пациентов, такие как, например, установка центрального венозного катетера, установка мочевого катетера, фиброгастродуоденоскопия и биопсия печени [75].

Летальность при инфекционном эндокардите у пациентов с циррозом печени, даже при адекватной антибиотикотерапии, составляет 27% и зависит от степени выраженности печеночной патологии [138]. Кроме того, у пациентов с декомпенсированным циррозом печени очень высока периоперационная летальность [137].

Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, в том числе эмпирическая, у пациентов с циррозом основывается на тех же принципах, что и у пациентов без цирроза печени. До идентификации возбудителя антибактериальная терапия проводится ванкомицином 15-20 мг/кг каждые 8-12 часов и цефтриаксоном 2,0 г каждые 24 часа. Длительность антибактериальной терапии зависит от возбудителя, но, в среднем, длится не менее 4 недель [139].

Менингит

Несмотря на то, что бактериальный менингит относительно редкое осложнение у пациентов с циррозом, предрасположенность к развитию менингита и частота осложнений у таких пациентов гораздо выше, чем в общей популяции, а летальность достигает 40-50%. Риск бактериального менингита почти в два раза выше у пациентов с алкогольным циррозом печени, чем у пациентов с любой другой этиологией цирроза [140, 141].

Ведущими возбудителями у пациентов с циррозом являются *Neisseria meningitidis*, пневмококк и *L. monocytogenes* [141, 142]. Летальность при бактериальном менингите, вызванном *K. pneumoniae*, практически в 2 раза выше у пациентов с циррозом, чем у пациентов без цирроза печени [143, 144]. Цирроз печени является независимым фактором риска внебольничного менингита, вызванного *E. coli* [142].

Бактериальные менингиты при циррозе печени протекают агрессивно, с быстрым ухудшением состояния пациентов, часто наблюдаются расстройства сознания, судороги и шок. У половины пациентов отсутствуют менингеальные знаки. В 39% присутствует очаг вне ЦНС, при этом наиболее часто встречается средний отит, вызванный пневмококком [141]. При отсутствии у пациентов с циррозом печени других признаков поражения ЦНС, кроме снижения уровня сознания, клинико-лабораторный поиск в том числе должен быть направлен на исключение менингита [142]. Ранняя диагностика и своевременное начало лечения критически важно у таких пациентов.

Эмпирическая антибактериальная терапия бактериального менингита у пациентов с циррозом должна включать ампициллин 2,0 г каждые 4 часа и цефтриаксон 2,0 г каждые 12 ч

внутривенно. Вместо цефтриаксона может быть использован цефотаксим 2,0 г каждые 6 ч внутривенно [145].

Для пациентов с циррозом характерно затяжное течение, примерно у 17% пациентов происходят рецидивы менингита [142]. Кроме летальности, обусловленной непосредственно бактериальным менингитом, у таких пациентов возрастает риск дальнейшего ухудшения печеночной функции и развития гепатологических осложнений, например, гепаторенального синдрома [146].

Повышенный по сравнению с общей популяцией риск развития абсцессов головного мозга при циррозе печени обусловлен гематогенным распространением микроорганизмов. Чем более выражена хроническая печеночная недостаточность, тем выше риск бактериальных абсцессов головного мозга [147]. Основными этиологическими агентами при абсцессах головного мозга у пациентов с циррозом являются *Streptococcus* spp. В 20% случаев возбудителями являлись анаэробы. Для эмпирической терапии используется комбинация цефалоспоринов (цефотаксим, цефтриаксон или цефепим) и метронидазола. Альтернативный режим эмпирической терапии включает меропенем. При высокой клинической вероятности *S. aureus* в виде основной причины патологического процесса (у пациентов с бактериемией, после травмы или нейрохирургического вмешательства) в схему лечения должен быть добавлен ванкомицин или линезолид [148]. У пациентов с поздними стадиями фиброза или цирроза печени хирургическое лечение абсцессов головного мозга не всегда оправдано ввиду высокого риска усугубления печеночной декомпенсации [149].

Бактериальные осложнения при кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода

Более чем у 90% пациентов с циррозом печени в течение жизни формируются варикозные узлы вен пищевода. Примерно у трети всех пациентов с циррозом развивается по крайней мере один эпизод кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода [66]. Кровотечение из варикозно расширенных вен практически всегда сопровождается стойкой бактериемией и является независимым фактором риска бактериальных инфекций, в первую очередь СБП, вне зависимости от наличия или отсутствия асцита. Частота бактериальных инфекций выше у тех пациентов с циррозом, которые госпитализированы по причине кровотечения из варикозно расширенных вен [150]. С другой стороны, бактериальные осложнения являются факторами риска повторных кровотечений. Этот факт может быть обусловлен потенцированием цитокинового каскада с последующим выделением вазоактивных медиаторов, что впоследствии приводит к повышению давления в портальной системе и нарушениям гемостаза [19].

Антибиотикопрофилактика снижает количество микроорганизмов и бактериальных компонентов в кишечнике и предотвращает бактериемию с эндотоксинемией, а это, в свою очередь, предотвращает усугубление портальной гипертензии [151]. Кроме того, антибиотикопрофилактика позволяет снизить риск последующих бактериальных осложнений и повторных эпизодов кровотечения. Таким образом, у пациентов с декомпенсированным циррозом, осложненным желудочно-кишечным кровотечением, следует проводить антибиотикопрофилактику ципрофлоксацином 400 мг или норфлоксацином 400 мг каждые 12 часов п/о (препараты выбора) либо цефтри-

аксоном 1,0 г каждые 24 часа внутривенно (альтернатива). Длительность профилактики составляет 5-7 дней [152, 153].

Хотя антибиотикопрофилактика снижает интенсивность бактериальной транслокации и приводит к снижению частоты бактериальных инфекций у пациентов с циррозом, с другой стороны, она может способствовать селекции резистентных штаммов и повышать риск развития *Clostridium difficile*-ассоциированной инфекции, особенно при совместном использовании с ингибиторами протонной помпы [154, 155].

Применение неселективных бета-блокаторов у таких пациентов снижает давление в портальной системе, при этом усиливая моторику кишечника, что, предположительно, снижает интенсивность бактериальной транслокации, уменьшая, таким образом, риск бактериальных осложнений. Тем не менее, неселективные бета-блокаторы снижают резерв минутного объема сердца и могут повысить восприимчивость таких пациентов к септическому шоку и острой почечной недостаточности [156-158].

Сепсис

Основной причиной поздней диагностики септических состояний у пациентов с циррозом печени является тот факт, что сами по себе клинические проявления ССВО и органной недостаточности при тяжелой инфекции могут быть стертыми либо быть расценены как проявления хронической печеночной патологии [75].

Клинические проявления декомпенсированного цирроза печени могут маскироваться под проявления ССВО. Например, гиперспленизм обуславливает лейкопению, перестройка кровообращения по гипердинамическому типу проявляется тахикардией, а печеночная энцефалопатия сопровождается повышением частоты дыхания и гипервентиляцией [8]. Ввиду частого присутствия гиперспленизма, оценка количества лейкоцитов периферической крови должна основываться на сравнении с «привычным» количеством лейкоцитов для каждого отдельного пациента. Следует обращать внимание не только на абсолютный лейкоцитоз, но и на относительный. Даже относительное повышение лейкоцитов по сравнению с предыдущими значениями, но не выходящее за пределы нормы, может быть расценено как лейкоцитоз при наличии соответствующих клинических проявлений [75].

Степень выраженности хронической печеночной недостаточности у пациентов с циррозом влияет на выраженность ССВО у пациентов с инфекциями, и ССВО, в свою очередь, повышает риск развития кровотечения из варикозно расширенных вен пищевода и печеночной энцефалопатии [54]. Циркуляторные расстройства, в основе которых лежит избыток катехоламинов, гиперпродукция оксида азота (NO), портальная гипертензия, приводят к вазодилатации и гиперемии подслизистой капиллярной сети. Развивающийся в результате этого отек слизистой тонкого кишечника способствует усугублению бактериальной транслокации [159]. У пациентов с СБП в анамнезе, выраженной печеночной энцефалопатией или сепсисом существенно повышена проницаемость слизистой тонкого кишечника [160].

При ССВО выброс большого количества провоспалительных цитокинов («цитокиновый шторм») усугубляет расстройства циркуляции у пациентов с циррозом и уже существующей гипердинамической циркуляцией, являясь связующим звеном

между бактериальной инфекцией и острой почечной недостаточностью. Дальнейшие нарушения гемодинамики и дисрегуляция про- и противовоспалительных реакций приводят к нарушению оксигенации тканей. Следствием этого является полиорганная недостаточность [5].

Оценочные шкалы SOFA и SAPS II были валидированы для оценки риска летального исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом печени. Для реанимационных пациентов с хронической патологией печени разработаны специализированные оценочные шкалы: CLIF-SOFA (Chronic Liver Failure – Sequential Organ Failure Assessment Score) [161], RFH (Royal Free Hospital Score) [162], AKI-CLIF-SOFA (Acute Kidney Disease – Chronic Liver Failure – Sequential Organ Failure Assessment Score), причем последняя шкала обладает лучшими дискриминативными характеристиками по сравнению с остальными [163]. Предикторами раннего летального исхода у пациентов с декомпенсированным циррозом и органной недостаточностью являются также количество лейкоцитов в общем анализе крови и уровень билирубина в сыворотке [12, 164]. Кома и острая почечная недостаточность являются независимыми факторами риска летального исхода у госпитализированных пациентов с декомпенсированным циррозом [165].

Относительная надпочечниковая недостаточность у пациентов с сепсисом на фоне цирроза печени развивается примерно в 70% случаев и ассоциирована с нестабильностью гемодинамики, острой почечной недостаточностью и высокой летальностью [166].

Клиническая эффективность применения гидрокортизона при септическом шоке у пациентов с циррозом является сомнительной. В некоторых исследованиях показано снижение ранней летальности, более быстрая коррекция шока на фоне применения глюкокортикостероидов у данных пациентов. Тем не менее, использование глюкокортикостероидов у таких пациентов может быть ассоциировано с желудочно-кишечными кровотечениями, повторными бактериальными инфекциями и шоком [165, 167, 168].

Выводы

На основании вышеизложенного могут быть сделаны следующие выводы:

1. Бактериальные инфекции занимают одно из ведущих мест в структуре причин госпитализации и летального исхода у пациентов с циррозом печени.

2. Основными патофизиологическими факторами, лежащими в основе повышенной восприимчивости пациентов с циррозом печени к бактериальным осложнениям, являются дисфункция иммунной системы, бактериальная транслокация, избыточный бактериальный рост, дисфункция кишечного барьера.

3. Наиболее частыми клиническими формами инфекций у пациентов с циррозом являются СБП, ИМП, пневмонии, а также ИКМТ.

4. В спектре возбудителей бактериальных инфекций у пациентов с циррозом более часто встречается грамотрицательная флора, что является отражением нарушения проницаемости кишечной стенки и патологической бактериальной транслокации.

5. У пациентов с циррозом печени повышен риск развития

бактериальных инфекций, вызванных специфическими возбудителями (*Mycobacterium tuberculosis*, *L. monocytogenes*, *Vibrio vulnificus*, *Aeromonas* spp.).

6. Основными используемыми классами антибактериальных препаратов для лечения внебольничных бактериальных инфекций у пациентов с циррозом печени остаются цефалоспорины III, IV поколений и фторхинолоны.

7. Проведение первичной антибиотикопрофилактики у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и кровотечением из варикозно расширенных вен снижает риск развития

бактериальных осложнений, главным образом, СБП, а также снижает риск рецидива кровотечения и летальность в раннем периоде.

8. Первичная профилактика СБП при отсутствии кровотечения из варикозно расширенных вен показана у пациентов с декомпенсированным циррозом печени и асцитом с концентрацией белка в асцитической жидкости менее 15 г/л.

9. Вторичная антибиотикопрофилактика СБП в течение первого года более, чем в 2 раза снижает риск повторного эпизода.

Литература

- Borzio M., Salerno F., Piantoni L., et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis.* 2001;33(1):41-48.
- Fernández J., Navasa M., Gómez J., et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology.* 2002;35(1):140-148.
- Tandon P., Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008;28(1):26-42.
- Fernández J., Gustot T. Management of bacterial infections in cirrhosis. *J Hepatol.* 2012;56(Suppl. 1):S1-12.
- Gustot T., Durand F., Lebrec D., Vincent J.-L., Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology.* 2009;50(6):2022-2033.
- Garcia-Tsao G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis. *J Hepatol.* 2005;42 Suppl(1):S85-92.
- Arvaniti V., D'Amico G., Fede G., et al. Infections in patients with cirrhosis increase mortality four-fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology.* 2010;139(4):1246-1256.
- Wong F., Bernardi M., Balk R., et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut.* 2005;54(5):718-725.
- Merli M., Lucidi C., Giannelli V., et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(11):979-985.
- Foreman M.G., Mannino D.M., Moss M. Cirrhosis as a risk factor for sepsis and death: analysis of the National Hospital Discharge Survey. *Chest.* 2003;124(3):1016-1020.
- Fasolato S., Angeli P., Dallagnese L., et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology.* 2007;45(1):223-229.
- Moreau R., Jalan R., Gines P., et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1426-1437.
- Bernard B., Grangé J.D., Khac E.N., et al. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology.* 1999;29(6):1655-1661.
- Sedman P.C., Macfie J., Sagar P., et al. The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology.* 1994;107(3):643-649.
- Garcia-Tsao G., Wiest R. Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18(2):353-372.
- Runyon B.A., Squier S., Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol.* 1994;21(5):792-796.
- Wiest R., Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology.* 2005;41(3):422-433.
- Hooper L.V., Littman D.R., Macpherson A.J. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 2012;336(6086):1268-1273.
- Thalheimer U. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut.* 2005;54(4):556-563.
- Guarner C., Soriano G. Bacterial translocation and its consequences in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(11):27-31.
- Chan C.C., Hwang S.J., Lee F.Y., et al. Prognostic value of plasma endotoxin levels in patients with cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32(9):942-946.
- Bellot P., Garcia-Pagán J.C., Francés R., et al. Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2010;52(6):2044-2052.
- Bajaj J.S., Hylemon P.B., Ridlon J.M., et al. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;303(6):G675-685.
- Chen Y., Yang F., Lu H., et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis. *Hepatology.* 2011;54(2):562-572.
- Teltschik Z., Wiest R., Beisner J., et al. Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defense. *Hepatology.* 2012;55(4):1154-1163.
- Yan A.W., Fouts D.E., Brandl J., et al. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. *Hepatology.* 2011;53(1):96-105.
- Pande C., Kumar A., Sarin S.K. Small-intestinal bacterial overgrowth in cirrhosis is related to the severity of liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29(12):1273-1281.
- Kalambokis G.N., Tsianos E.V. Rifaximin reduces endotoxemia and improves liver function and disease severity in patients with decompensated cirrhosis. *Hepatology.* 2012;55(2):655-656.
- Madrid A.M., Hurtado C., Venegas M., Cumsille F., Defilippi C. Long-Term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: effect on small intestinal motility, bacterial overgrowth, and liver function. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(4):1251-1255.
- ladevaia M.D., Prete A.D., Cesaro C., et al. Rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy. *Hepat Med.* 2011;3:109-117.
- Marchese A., Salerno A., Pesce A., Debbia E.A., Schito G.C. *In vitro* activity of rifaximin, metronidazole and vancomycin against *Clostridium difficile* and the rate of selection of spontaneously resistant mutants against representative anaerobic and aerobic bacteria, including ammonia-producing species. *Chemotherapy.* 2000;46(4):253-266.
- Goral V., Atayan Y., Kaplan A. The relation between pathogenesis of liver cirrhosis, hepatic encephalopathy and serum cytokine levels: what is the role of tumor necrosis factor α ? *Hepatogastroenterology.* 2011;58(107-108):943-948.
- Assimakopoulos S.F., Tsamandas A.C., Tsiaoussis G.I., et al. Altered intestinal tight junctions' expression in patients with liver cirrhosis: a pathogenetic mechanism of intestinal hyperpermeability. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(4):439-446.
- Yu L.C. Commensal bacterial internalization by epithelial cells: An alternative portal for gut leakiness. *Tissue Barriers.* 2015;3(3):e1008895.
- Fukui H. Gut Microbiota and Host Reaction in Liver Diseases. *Microorganisms.* 2015;3(4):759-791.
- Tritto G., Bechlis Z., Stadlbauer V., et al. Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis. *J Hepatol.* 2011;55(3):574-581.
- Wasmuth H.E., Kunz D., Yagmur E., et al. Patients with acute on chronic liver failure display 'sepsis-like' immune paralysis. *J Hepatol.* 2005;42(2):195-201.
- Fiuza C., Salcedo M., Clemente G., Tellado J.M. *In Vivo* Neutrophil Dysfunction in Cirrhotic Patients with Advanced Liver Disease. *J Infect Dis.* 2000;182(2):526-533.
- Christou L., Pappas G., Falagas M.E. Bacterial infection-related morbidity and mortality in cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(7):1510-1517.

40. Xu R., Huang H., Zhang Z., Wang F.S. The role of neutrophils in the development of liver diseases. *Cell Mol Immunol.* 2014;11(3):224-231.
41. Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: Distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.* 2014;61(6):1385-1396.
42. Parrow N.L., Fleming R.E., Minnick M.F. Sequestration and scavenging of iron in infection. *Infect Immun.* 2013;81(10):3503-3514.
43. Khan F.A., Fisher M.A., Khakoo R.A. Association of hemochromatosis with infectious diseases: expanding spectrum. *Int J Infect Dis.* 2007;11(6):482-487.
44. Porto G. Iron overload and immunity. *World J Gastroenterol.* 2007;13(35):4707-4715.
45. Bruns T., Peter J., Reuken P.A., et al. NOD2 gene variants are a risk factor for culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and monomicrobial bacterascites in cirrhosis. *Liver Int.* 2012;32(2):223-230.
46. Nischalke H.D., Berger C., Aldenhoff K., et al. Toll-like receptor (TLR) 2 promoter and intron 2 polymorphisms are associated with increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2011;55(5):1010-1016.
47. Appenrodt B., Grünhage F., Gentemann M.G., et al. Nucleotide-binding oligomerization domain containing 2 (NOD2) variants are genetic risk factors for death and spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *Hepatology.* 2010;51(4):1327-1333.
48. Shawcross D.L., Wright G.A., Stadlbauer V., et al. Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease. *Hepatology.* 2008;48(4):1202-1212.
49. Gao B., Jeong W.I., Tian Z. Liver: An organ with predominant innate immunity. *Hepatology.* 2008;47(2):729-736.
50. Katz S., Jimenez M.A., Lehmkuhler W.E., Grosfeld J.L. Liver bacterial clearance following hepatic artery ligation and portacaval shunt. *J Surg Res.* 1991;51(3):267-270.
51. Francés R., Benloch S., Zapater P., et al. A sequential study of serum bacterial DNA in patients with advanced cirrhosis and ascites. *Hepatology.* 2004;39(2):484-491.
52. Frances R. Bacterial DNA activates cell mediated immune response and nitric oxide overproduction in peritoneal macrophages from patients with cirrhosis and ascites. *Gut.* 2004;53(6):860-864.
53. Vincent J.L., Gustot T. Sepsis and cirrhosis: many similarities. *Acta Gastroenterol Belg.* 2010;73(4):472-478.
54. Cazzaniga M., Dionigi E., Gobbo G., et al. The systemic inflammatory response syndrome in cirrhotic patients: relationship with their in-hospital outcome. *J Hepatol.* 2009;51(3):475-482.
55. Park W.B., Lee K.D., Lee C.S., et al. Production of C-reactive protein in *Escherichia coli*-infected patients with liver dysfunction due to liver cirrhosis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2005;51(4):227-230.
56. Tsiakalos A., Karatzafiris A., Ziakas P., Hatzis G. Acute-phase proteins as indicators of bacterial infection in patients with cirrhosis. *Liver Int.* 2009;29(10):1538-1542.
57. Li C.H., Yang R.B., Pang J.H., et al. Procalcitonin as a biomarker for bacterial infections in patients with liver cirrhosis in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 2011;18(2):121-126.
58. Cervoni J.-P., Thévenot T., Weil D., et al. C-Reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2012;56(6):1299-1304.
59. Yang Y., Li L., Qu C., et al. Diagnostic Accuracy of Serum Procalcitonin for Spontaneous Bacterial Peritonitis Due to End-stage Liver Disease: A Meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(49):e2077.
60. Qu J., Feng P., Luo Y., Lü X. Impact of hepatic function on serum procalcitonin for the diagnosis of bacterial infections in patients with chronic liver disease: A retrospective analysis of 324 cases. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(30):e4270.
61. Cai Z.-H., Fan C.-L., Zheng J.-F., et al. Measurement of serum procalcitonin levels for the early diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated liver cirrhosis. *BMC Infect Dis.* 2015;15:55.
62. Meisner M. Update on Procalcitonin Measurements. *Ann Lab Med.* 2014;34(4):263-273.
63. Akalin H.E., Laleli Y., Telatar H. Bactericidal and opsonic activity of ascitic fluid from cirrhotic and noncirrhotic patients. *J Infect Dis.* 1983;147(6):1011-1017.
64. Ozmen S., Dursun M., Yilmaz S. Spontaneous bacterial peritonitis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Acta Gastroenterol Belg.* 2006;69(3):276-282.
65. Cheong H.S., Kang C., Lee J.A., et al. Clinical Significance and Outcome of Nosocomial Acquisition of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with Liver Cirrhosis. *Clin Infect Dis.* 2009;48(9):1230-1236.
66. Hong W., Zhu Q., Huang Z., et al. Predictors of esophageal varices in patients with HBV-related cirrhosis: a retrospective study. *BMC Gastroenterol.* 2009;9:11.
67. Alaniz C., Regal R.E. Spontaneous bacterial peritonitis: a review of treatment options. *P T.* 2009;34(4):204-210.
68. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53(3):397-417.
69. Dever J.B., Sheikh M.Y. Review article: spontaneous bacterial peritonitis – bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015;41(11):1116-1131.
70. Runyon B.A., AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology.* 2013;57(4):1651-1653.
71. Pelletier G., Salmon D., Ink O., et al. Culture-negative neutrocytic ascites: a less severe variant of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol.* 1990;10(3):327-331.
72. Nguyen-Khac E., Cadranet J.F., Thevenot T., Noursbaum J.B. Review article: the utility of reagent strips in the diagnosis of infected ascites in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(3):282-288.
73. Sapey T., Mena E., Fort E., et al. Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis with leukocyte esterase reagent strips in a European and in an American center. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20(2):187-192.
74. Fiore M., Maraolo A.E., Gentile I., et al. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis antibiotic treatment in the era of multi-drug resistance pathogens: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2017;23(25):4654-4660.
75. Jalan R., Fernandez J., Wiest R., et al. Bacterial infections in cirrhosis: A position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol.* 2014;60(6):1310-1324.
76. Follo A., Llovet J.M., Navasa M., et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology.* 1994;20(6):1495-1501.
77. Kwok C.S., Krupa L., Mahtani A., et al. Albumin reduces paracentesis-induced circulatory dysfunction and reduces death and renal impairment among patients with cirrhosis and infection: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int.* 2013;2013:295153.
78. Chen T.-A., Tsao Y.-C., Chen A., et al. Effect of intravenous albumin on endotoxin removal, cytokines, and nitric oxide production in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44(5):619-625.
79. Terg R., Gadano A., Cartier M., et al. Serum creatinine and bilirubin predict renal failure and mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a retrospective study. *Liver Int.* 2009;29(3):415-419.
80. Wang J.-L., Hsueh P.-R. Therapeutic options for infections due to vancomycin-resistant enterococci. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(5):785-796.
81. Piano S., Fasolato S., Salinas F., et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology.* 2016;63(4):1299-1309.
82. Niwa T., Suzuki A., Sakakibara S., et al. Retrospective cohort chart review study of factors associated with the development of thrombocytopenia in adult Japanese patients who received intravenous linezolid therapy. *Clin Ther.* 2009;31(10):2126-2133.
83. Garcia-Tsao G. Further evidence against the use of aminoglycosides in cirrhotic patients. *Gastroenterology.* 1998;114(3):612-613.
84. Titó L., Rimola A., Ginès P., et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology.* 1988;8(1):27-31.
85. Ginès P., Rimola A., Planas R., et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 1990;12(4 Pt 1):716-724.
86. Cohen M.J., Sahar T., Benenson S., et al. Antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites, without gastro-intestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD004791.
87. Loomba R., Wesley R., Bain A., Csako G., Pucino F. Role of fluoroquinolones in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7(4):487-493.
88. Soriano G., Castellote J., Alvarez C., et al. Secondary bacterial peritonitis

- in cirrhosis: a retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. *J Hepatol.* 2010;52(1):39-44.
89. Friedman L.S. Surgery in the patient with liver disease. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2010;121:192-204; discussion 205.
 90. Lin Y.-T., Wu P.-H., Lin C.-Y., et al. Cirrhosis as a Risk Factor for Tuberculosis Infection – A Nationwide Longitudinal Study in Taiwan. *Am J Epidemiol.* 2014;180(1):103-110.
 91. Srivastava U., Almusa O., Tung K., Heller M.T. Tuberculous peritonitis. *Radiol Case Rep.* 2014;9(3):971.
 92. Sanai F.M., Bzeizi K.I. Systematic review: tuberculous peritonitis – presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(8):685-700.
 93. Kim N.J., Choo E.J., Kwak Y.G., et al. Tuberculous peritonitis in cirrhotic patients: comparison of spontaneous bacterial peritonitis caused by *Escherichia coli* with tuberculous peritonitis. *Scand J Infect Dis.* 2009;41(11-12):852-856.
 94. Menke J., Kühnle I. Tuberculous peritonitis with infracarinal mass and elevated CA-125 in a 13-year-old girl. *Infection.* 2014;42(2):415-418.
 95. Bae S.Y., Lee J.H., Park J.Y., et al. Clinical significance of serum CA-125 in Korean females with ascites. *Yonsei Med J.* 2013;54(5):1241-1247.
 96. Kim E.S., Park K.U., Song J., et al. The clinical significance of CA-125 in pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis [Edinb].* 2017;107:104-110.
 97. Kumar N. Antitubercular therapy in patients with cirrhosis: Challenges and options. *World J Gastroenterol.* 2014;20(19):5760-5772.
 98. Chen C.-H., Shih C.-M., Chou J.-W., et al. Outcome predictors of cirrhotic patients with spontaneous bacterial empyema. *Liver Int.* 2011;31(3):417-424.
 99. Lam S.T., Johnson M.L., Kwok R.M., Bassett J.T. Spontaneous bacterial empyema: not your average empyema. *Am J Med.* 2014;127(7):e9-10.
 100. Roussos A., Philippou N., Mantzaris G.J., Gourgoulis K.I. Hepatic hydrothorax: pathophysiology diagnosis and management. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22(9):1388-1393.
 101. Bunchorntavakul C. Bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *World J Hepatol.* 2012;4(5):158-168.
 102. Cruz Rde C.R., Tanajura D., Almeida D., Cruz M., Paraná R. Urinary tract infection in non-hospitalized patients with cirrhosis and no symptoms of urinary tract infection: a case series study. *Braz J Infect Dis.* 2006;10(6):380-383.
 103. Ye C., Kumar D., Carbonneau M., et al. Asymptomatic bacteriuria is an independent predictor of urinary tract infections in an ambulatory cirrhotic population: a prospective evaluation. *Liver Int.* 2014;34(6):e39-44.
 104. Reuken P.A., Stallmach A., Bruns T. Mortality after urinary tract infections in patients with advanced cirrhosis – Relevance of acute kidney injury and comorbidities. *Liver Int.* 2013;33(2):220-230.
 105. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med.* 2002;113(Suppl. 1A):5S-13S.
 106. Sanchez G.V., Babiker A., Master R.N., et al. Antibiotic Resistance among Urinary Isolates from Female Outpatients in the United States in 2003 and 2012. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(5):2680-2683.
 107. Jancel T., Dudas V. Management of uncomplicated urinary tract infections. *West J Med.* 2002;176(1):51-55.
 108. Al-Osaimi A., Manne V., Sundaram V. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis: Recommendations from two United States centers. *Saudi J Gastroenterol.* 2014;20(5):279-287.
 109. Kang C.-I., Cha M.K., Kim S.H., et al. Clinical and molecular epidemiology of community-onset bacteremia caused by extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* over a 6-year period. *J Korean Med Sci.* 2013;28(7):998-1004.
 110. Hung T.-H., Tseng C.-W., Hsieh Y.-H., et al. High mortality of pneumonia in cirrhotic patients with ascites. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:25.
 111. Viasus D., Garcia-Vidal C., Castellote J., et al. Community-acquired pneumonia in patients with liver cirrhosis: clinical features, outcomes, and usefulness of severity scores. *Medicine (Baltimore).* 2011;90(2):110-118.
 112. Probst-Graham K.L., Preheim L.C., Vander Top E.A., Snitily M.U., Gentry-Nielsen M.J. Cirrhosis-induced defects in innate pulmonary defenses against *Streptococcus pneumoniae*. *BMC Microbiol.* 2007;7(1):94.
 113. Alcantara R.B., Preheim L.C., Gentry-Nielsen M.J. Pneumolysin-Induced Complement Depletion during Experimental Pneumococcal Bacteremia. *Infect Immun.* 2001;69(6):3569-3575.
 114. Falguera M., Trujillano J., Caro S., et al. A Prediction Rule for Estimating the Risk of Bacteremia in Patients with Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis.* 2009;49(3):409-416.
 115. Mandell L.A., Wunderink R.G., Anzueto A., et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44(Suppl. 2):S27-72.
 116. Neff G.W., Duncan C.W., Schiff E.R. The current economic burden of cirrhosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;7(10):661-671.
 117. Marrie T.J., Tyrrell G.J., Majumdar S.R., Eurich D.T. Concurrent Infection with Hepatitis C Virus and *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis.* 2017;23(7):1118-1123.
 118. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. *Hepatology.* 2015;62(3):932-954.
 119. Wu H.-P., Chu C.-M., Lin C.-Y., et al. Liver Cirrhosis and Diabetes Mellitus Are Risk Factors for *Staphylococcus aureus* Infection in Patients with Healthcare-Associated or Hospital-Acquired Pneumonia. *Pulm Med.* 2016;2016:1-6.
 120. Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M., et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016;63(5):e61-111.
 121. Fernández J., Acevedo J., Castro M., et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology.* 2012;55(5):1551-1561.
 122. Hamza R.E., Villyoth M.P., Peter G., et al. Risk factors of cellulitis in cirrhosis and antibiotic prophylaxis in preventing recurrence. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(4):374-379.
 123. Lin M.-N., Tsai C.-C., Hung T.-H., Tsai C.-C. The Risk of Cellulitis in Cirrhotic Patients: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *Gut Liver.* 2012;6(4):482-485.
 124. Mohan P., Ramu B., Bhaskar E., Venkataraman J. Prevalence and risk factors for bacterial skin infection and mortality in cirrhosis. *Ann Hepatol.* 2011;10(1):15-20.
 125. Horowitz Y., Sperber A.D., Almog Y. Gram-Negative Cellulitis Complicating Cirrhosis. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(2):247-250.
 126. Liu B.-M., Chung K.-J., Chen C.-H., et al. Risk factors for the outcome of cirrhotic patients with soft tissue infections. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(3):312-316.
 127. Rongey C., Runyon B.A. Cellulitis in Patients with Cirrhosis and Edema: An Under-Recognized Complication Currently More Common than Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Open Gastroenterol J.* 2008;2(1):24-27.
 128. Chang C.-M., Lee H.-C., Lee N.-Y., et al. Community-acquired *Klebsiella pneumoniae* complicated skin and soft-tissue infections of extremities: emphasis on cirrhotic patients and gas formation. *Infection.* 2008;36(4):328-334.
 129. Corredoira J.M., Ariza J., Pallarés R., et al. Gram-negative bacillary cellulitis in patients with hepatic cirrhosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1994;13(1):19-24.
 130. Hung T.-H., Tsai C.-C., Tsai C.-C., Tseng C.-W., Hsieh Y.-H. Liver cirrhosis as a real risk factor for necrotising fasciitis: a three-year population-based follow-up study. *Singapore Med J.* 2014;55(7):378-382.
 131. Horseman M.A., Surani S. A comprehensive review of *Vibrio vulnificus*: an important cause of severe sepsis and skin and soft-tissue infection. *Int J Infect Dis.* 2011;15(3):e157-166.
 132. Sartor C., Bornet C., Guinard D., Fournier P.-E. Transmission of *Aeromonas hydrophila* by leeches. *Lancet.* 2013;381(9878):1686.
 133. Igbinsola I.H., Igumbor E.U., Aghdasi F., Tom M., Okoh A.I. Emerging *Aeromonas* Species Infections and Their Significance in Public Health. *Sci World J.* 2012;2012:1-13.
 134. Aravena-Román M., Inglis T.J., Henderson B., Riley T.V., Chang B.J. Antimicrobial susceptibilities of *Aeromonas* strains isolated from clinical and environmental sources to 26 antimicrobial agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(2):1110-1112.
 135. Migliore E., Serrano C., Brignone C., et al. *Pasteurella multocida* infection in a cirrhotic patient: case report, microbiological aspects and a review of literature. *Adv Med Sci.* 2009;54(1):109-112.
 136. Hung T.-H., Hsieh Y.-H., Tseng K.-C., Tsai C.-C., Tsai C.-C. The risk for bacterial endocarditis in cirrhotic patients: a population-based 3-year follow-up study. *Int J Infect Dis.* 2013;17(6):e391-393.
 137. Fernández Guerrero M.L., González López J., Górgolas M. Infectious

- endocarditis in patients with cirrhosis of the liver: a model of infection in the frail patient. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29(10):1271-1275.
138. Hsu R.-B., Chen R.J., Chu S.-H. Infective endocarditis in patients with liver cirrhosis. *J Formos Med Assoc.* 2004;103(5):355-358.
 139. Baddour L.M., Wilson W.R., Bayer A.S., et al. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation.* 2015;132(15):1435-1486.
 140. Mølle I., Thulstrup A.M., Svendsen N., Schönheyder H.C., Sørensen H.T. Risk and case fatality rate of meningitis in patients with liver cirrhosis. *Scand J Infect Dis.* 2000;32(4):407-410.
 141. Pagliano P., Boccia G., De Caro F., Esposito S. Bacterial meningitis complicating the course of liver cirrhosis. *Infection.* 2017;45(6):795-800.
 142. Cabellos C., Viladrich P.F., Ariza J., et al. Community-acquired bacterial meningitis in cirrhotic patients. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(1):35-40.
 143. Chang W.-N., Huang C.-R., Lu C.-H., Chien C.-C. Adult *Klebsiella pneumoniae* meningitis in Taiwan: an overview. *Acta Neurol Taiwanica.* 2012;21(2):87-96.
 144. Shih H.-I., Lee H.-C., Chuang C.-H., Ko W.-C. Fatal *Klebsiella pneumoniae* Meningitis and Emphysematous Brain Abscess After Endoscopic Variceal Ligation in a Patient with Liver Cirrhosis and Diabetes Mellitus. *J Formos Med Assoc.* 2006;105(10):857-860.
 145. van de Beek D., Cabellos C., Dzupova O., et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Infect.* 2016;22:S37-62.
 146. Kim J.H., Lee J.S., Lee S.H., et al. Renal Dysfunction Induced by Bacterial Infection other than Spontaneous Bacterial Peritonitis in Patients with Cirrhosis: Incidence and Risk Factor. *Gut Liver.* 2009;3(4):292-297.
 147. Chen Y.-C., Hung T.H., Tseng K.C., et al. Increased occurrence of brain abscesses in cirrhotic patients: A population-based 3-year follow-up study. *Turk J Gastroenterol.* 2017;28(5):342-346.
 148. Brouwer M.C., Tunkel A.R., McKhann G.M., van de Beek D. Brain abscess. *N Engl J Med.* 2014;371(5):447-456.
 149. Chen C.-C., Hsu P.-W., Lee S.-T., et al. Brain surgery in patients with liver cirrhosis: Clinical article. *J Neurosurg.* 2012;117(2):348-353.
 150. Taneja S.K., Dhiman R.K. Prevention and Management of Bacterial Infections in Cirrhosis. *Int J Hepatol.* 2011;2011:1-7.
 151. Gouliis J., Patch D., Burroughs A.K. Bacterial infection in the pathogenesis of variceal bleeding. *Lancet.* 1999;353(9147):139-142.
 152. Kate V., Kumar S., Sadasivan J., Agarwal A. Antibiotic prophylaxis in the prevention of rebleeding in acute variceal hemorrhage: A randomized trial. *J Pharmacol Pharmacother.* 2015;6(1):24-29.
 153. Moon A.M., Dominitz J.A., Ioannou G.N., Lowy E., Beste L.A. Use of Antibiotics Among Patients With Cirrhosis and Upper Gastrointestinal Bleeding Is Associated With Reduced Mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(11):1629-1637.e1.
 154. Garcia-Tsao G., Surawicz C.M. Editorial: *Clostridium difficile* Infection: Yet Another Predictor of Poor Outcome in Cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(1):114-116.
 155. Bajaj J.S., Ananthakrishnan A.N., Hafeezullah M., et al. *Clostridium difficile* Is Associated With Poor Outcomes in Patients With Cirrhosis: A National and Tertiary Center Perspective. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(1):106-113.
 156. Senzolo M., Cholongitas E., Burra P., et al. beta-Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int.* 2009;29(8):1189-1193.
 157. Ferrarese A., Zanetto A., Germani G., Burra P., Senzolo M. Rethinking the role of non-selective beta blockers in patients with cirrhosis and portal hypertension. *World J Hepatol.* 2016;8(24):1012-1018.
 158. Sersté T., Melot C., Francoz C., et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology.* 2010;52(3):1017-1022.
 159. De Backer D., Orbegozo Cortes D., Donadello K., Vincent J.-L. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence.* 2014;5(1):73-79.
 160. Ruiz-del-Arbol L., Uрман J., Fernández J., et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 2003;38(5):1210-1218.
 161. Dhiman R.K. Chronic Liver Failure-Sequential Organ Failure Assessment is better than the Asia-Pacific Association for the Study of Liver criteria for defining acute-on-chronic liver failure and predicting outcome. *World J Gastroenterol.* 2014;20(40):14934.
 162. Theocharidou E., Pieri G., Mohammad A.O., et al. The Royal Free Hospital Score: A Calibrated Prognostic Model for Patients With Cirrhosis Admitted to Intensive Care Unit. Comparison With Current Models and CLIF-SOFA Score. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(4):554-562.
 163. Sun D.-Q., Zheng C.-F., Liu W.-Y., et al. AKI-CLIF-SOFA: a novel prognostic score for critically ill cirrhotic patients with acute kidney injury. *Aging.* 2017;9(1):286-296.
 164. López-Velázquez J.A., Chávez-Tapia N.C., Ponciano-Rodríguez G., et al. Bilirubin alone as a biomarker for short-term mortality in acute-on-chronic liver failure: an important prognostic indicator. *Ann Hepatol.* 2013;13(1):98-104.
 165. Arabi Y., Ahmed Q.A.A., Haddad S., Aljumah A., Al-Shimemeri A. Outcome predictors of cirrhosis patients admitted to the intensive care unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2004;16(3):333-339.
 166. Tsai M.-H., Peng Y.-S., Chen Y.-C., et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology.* 2006;43(4):673-681.
 167. Fernández J., Escorsell A., Zabalza M., et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis and septic shock: Effect of treatment with hydrocortisone on survival. *Hepatology.* 2006;44(5):1288-1295.
 168. Sauneuf B., Champigneulle B., Soummer A., et al. Increased survival of cirrhotic patients with septic shock. *Crit Care.* 2013;17(2):R78.