

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2021.

Содержание

Болезни и возбудители

- Баранцевич Н.Е., Леванова В.В., Баранцевич Е.П.
117 Региональные особенности распространения *Candida auris*
- Козлов Р.С., Муравьев А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Куркова А.А., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Сухорукова М.В. и исследовательская группа «SPECTRUM»
127 Эпидемиология и антибиотикорезистентность серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих во взрослой популяции на территории Российской Федерации (исследование «SPECTRUM»)
- Демин М.В., Тихомиров Д.С., Бидерман Б.В., Глинщикова О.А., Дроков М.Ю., Судариков А.Б., Туполева Т.А., Паровичникова Е.Н., Филатов Ф.П.
138 Цитомегаловирус после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: реактивация или реинфекция новым штаммом?
- Гавриленко Д.И., Силивончик Н.Н.
147 Транслокация кишечной микрофлоры при циррозе печени: механизм, клиническое значение, маркеры
- 161 Резолюция по итогам совещания экспертов Российской Федерации по вопросам вакцинопрофилактики пневмококковых инфекций у взрослых

Антимикробные препараты

- Петровская Т.А., Тапальский Д.В.
166 Влияние антибиотиков разных групп на возникновение мутационной устойчивости к колистину у *Klebsiella pneumoniae*
- Стецюк О.У., Андреева И.В., Лекманов А.У., Хайкина Е.В.
173 Цефтазидим-авибактам в педиатрии – «портрет» пациента: кому и когда?
- Зигангирова Н.А., Лубенец Н.Л., Зайцев А.В., Пушкарь Д.Ю.
184 Антибактериальные препараты, снижающие риск развития резистентности
- 195 Резолюция совета экспертов по вопросу использования тиамфеникола глицинат ацетилцистеината в лечении внебольничных респираторных инфекций

Антибиотикорезистентность

- Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Авраменко А.А., Дехнич А.В., Козлов Р.С.
198 AMRmap – система мониторинга антибиотикорезистентности в России

Опыт работы

- Ваганова А.Н., Борисенко С.В., Нестерова Е.В., Трофимова Н.Н., Литвиненко И.В., Петунова Я.Г., Рока В.В., Вербов В.Н.
205 Инокулюм-эффект к цефазолину среди чувствительных к метициллину изолятов *Staphylococcus aureus*, выделенных от пациентов с заболеваниями кожи
- Швыдкая М.Г., Затевалов А.М., Митрохин С.Д., Джандарова Д.Т.
212 Сравнительная характеристика методов культивирования штаммов *Clostridioides difficile* и другой анаэробной флоры из образцов кала в рутинной практике бактериологической лаборатории

Транслокация кишечной микрофлоры при циррозе печени: механизм, клиническое значение, маркеры

Гавриленко Д.И.¹, Силивончик Н.Н.²

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», Гомель, Республика Беларусь

² ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь

Контактный адрес:

Дмитрий Иванович Гавриленко
Эл. почта: dm.gavrilenko891@gmail.com

Ключевые слова: цирроз печени, кишечная микрофлора, бактериальная транслокация, маркеры, липополисахарид, инфекция, летальность.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Бактериальная транслокация считается основным механизмом развития бактериальных инфекций и формирования провоспалительного статуса у пациентов с циррозом печени, в то же время четких критериев для оценки этого явления не существует. Данная статья представляет собой обзор современных публикаций, посвященных проблеме транслокации кишечной микрофлоры. В обзоре рассматриваются изменения кишечного микробиома, местного физиологического барьера, а также особенности врожденного и адаптивного иммунитета, которые обуславливают формирование и прогрессирование цирроза печени. Приведены результаты исследований потенциальных маркеров бактериальной транслокации (С-реактивный белок, прокальцитонин, липополисахарид, пресепсин и др.) у пациентов с циррозом печени и их использования для прогнозирования развития инфекции и летальности. Описаны современные методы, используемые для изучения кишечного микробиома, а также направления будущих исследований.

Review

Translocation of gut microbiota in liver cirrhosis: mechanisms, clinical significance, and markers

Gavrilenko D.I.¹, Silivontchik N.N.²

¹ Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Republic of Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus

Contacts:

Dmitrii I. Gavrilenko
E-mail: dm.gavrilenko891@gmail.com

Key words: liver cirrhosis, gut microbiota, bacterial translocation, markers, lipopolysaccharide, infection, mortality.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

This article is an overview of the data on bacterial intestinal translocation. The article reviews changes in the intestinal microbiome, the local physiological barrier, as well as the innate and adaptive immunity characteristics contributing to the liver cirrhosis development and progression. The results of published studies on the assessment of potential bacterial translocation markers (C-reactive protein, procalcitonin, lipopolysaccharide, presepsin etc.) and their use to predict infection and mortality in patients with liver cirrhosis are presented. The up-to-date methods to study the intestinal microbiome as well as some directions for future research are also described.

Бактериальная транслокация

Основным механизмом в развитии спонтанных инфекций при циррозе печени (ЦП) является бактериальная транслокация [1–7]. Бактериальная транслокация (БТ) – миграция жизнеспособных микроорганизмов и/или их продуктов из просвета кишечника в мезентериальные лимфатические узлы (МЛУ) и другие внекишечные участки [8]. Длительное время клиническим исследованиям БТ при ЦП препятствовала нехватка не-

инвазивных и чувствительных методов, поэтому большинство таких исследований было выполнено на экспериментальных животных, при этом маркером БТ выступали положительные культуры кишечных бактерий, выделенных из МЛУ [9–12].

Организм человека и кишечные бактерии в ходе эволюции развили взаимоотношения «сотрапезников», поддерживаемые взаимодействием многочислен-

ных кишечных защитных механизмов и механизмов иммунологического клиренса. Для здорового организма эффектами таких взаимоотношений являются обеспечение нутритивных процессов и регуляция иммунной функции (адаптивный иммунитет). Многочисленные исследования показали, что здоровье человека в значительной степени зависит от состава (баланса) и функции микробиоты кишечника [13]. Таким образом, интенсивная БТ представляет собой нарушение равновесных отношений «хозяин – кишечная флора», является проявлением дисфункции кишечного барьера – «leaky gut» (синдром повышенной кишечной проницаемости, дословно – «протекающая кишка»). По современным представлениям, повышенная БТ имеет решающее значение в развитии и прогрессировании заболеваний печени [14].

Впервые термин «транслокация» в 1958 г. был использован Keller и Engley для описания перемещения вирусных частиц через кишечный слизистый барьер. В 1969 г. немецкий хирург Krause W. выпил суспензию с живой культурой *Candida albicans*, после чего у него появились клинические признаки интоксикации, а в течение нескольких часов в крови и моче обнаруживались грибы [15]. И лишь в 1979 г. Berg и Garlington назвали «бактериальной транслокацией» перемещение живых бактерий из просвета кишечника во внекишечные участки, такие как МЛУ, селезенка, печень, почки и системный кровоток [8].

Следует отметить, что перемещение бактерий из кишечного просвета возможно и в норме. Такое перемещение не имеет клинических последствий, т.к. бактерии распознаются и нейтрализуются на уровне местного иммунного ответа. Вероятность БТ резко увеличивается в условиях избыточного бактериального роста в кишке.

На Рисунке 1 наглядно представлено, как меняется состав кишечной микробиоты во времени (С) и в пространстве (А, В) [11].

Учитывая, что основным местом БТ является тонкая кишка, очевидно, что рутинное культуральное исследование кала не дает представления о том, какие микроорганизмы могут перемещаться.

В норме кишечные анаэробные бактерии значительно преобладают над аэробами (100:1 – 1000:1). Несмотря на это, анаэробы очень редко транслоцируются и ответственны за развитие инфекционных эпизодов у больных ЦП менее чем в 1% случаев [17]. Однако сообщается о случаях сепсиса, вызванного лактобациллами на фоне терапии пробиотиками [18, 19].

Основные мигрирующие микроорганизмы – представители семейства Enterobacteriaceae (*Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и др.), энтерококки и другие представители стрептококков [6, 7]. В последнее время все чаще сообщается о выделении у пациентов с ЦП, подвергшихся селективной деконтаминации кишечника фторхинолонами, хинолоноустойчивых грамотрицательных микроорганизмов, в частности *E. coli*. Резистентность к фторхинолонам различается в разных регионах, и в некоторых группах пациентов с ЦП достигает 60% [20, 21]. Следует отметить, что использование фторхинолонов (норфлоксацин) увеличивает выживаемость в некоторых группах пациентов с ЦП и оказывается эффективным для профилактики гепаторенального синдрома [22, 23]. Механизм последнего эффекта недостаточно понятен. Очевидно, что при назначении антибактериальной терапии необходимо руководствоваться локальными данными по резистентности микроорганизмов. Так, по результатам нашего исследования, среди бактерий, которые были обнаружены при инфекциях мочевых путей

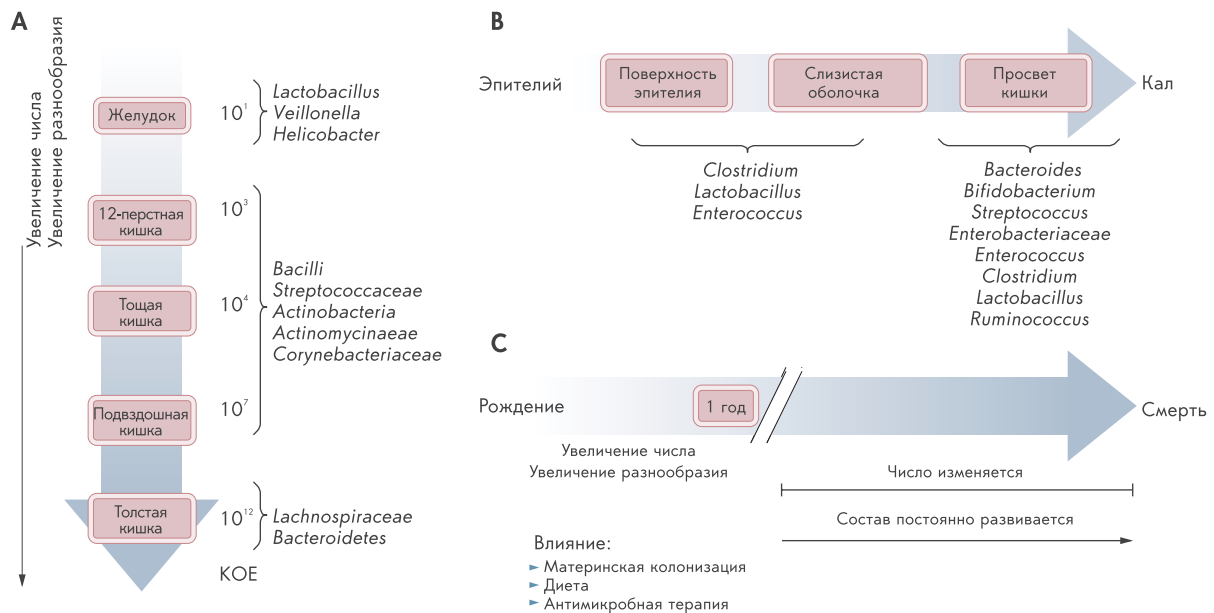


Рисунок 1. Пространственные и временные особенности кишечной микрофлоры человека

(семейство Enterobacteriaceae), 94% сохраняли чувствительность к фторхинолонам, что, вероятно, связано с отсутствием практики использования фторхинолонов для профилактики спонтанного бактериального перитонита (СБП) в нашем регионе. В то же время урпатогены в 56% были устойчивы к цефалоспорином III поколения [24].

Бактериальные инфекции, вызванные грамположительными микроорганизмами, в том числе метициллино-резистентными штаммами *S. aureus* (MRSA), у пациентов с ЦП ассоциированы с медицинскими вмешательствами и процедурами, проводимыми в отделении реанимации и интенсивной терапии [25–27].

Главным фактором, способствующим БТ, является избыточный бактериальный рост в кишечнике, обнаруживаемый у большинства пациентов с прогрессирующей печеночной дисфункцией. При этом в ряде последних экспериментальных исследований сообщается, что микробиом кишки животных с повреждением печени зависит от этиологии поражения [28–30]. Так, у мышей после 3-недельного кормления алкоголем в составе кишечного микробиома отмечалось практически полное отсутствие представителей филума Firmicutes – *Lactobacillus* при распространности Verrucomicrobia и Bacteroidetes [28]. Напротив, в группе лабораторных мышей с повреждением печени, индуцированным тетрахлоруглеродом (CCl₄), отмечено повышение плотности *Lactobacillus* spp., а также ряда других таксономических единиц филума Firmicutes (семейства Enterobacteriaceae, Bacillaceae и Lactobacillaceae) в сравнении с контрольной группой [29]. После перевязки желчного протока (моделирование холестаза) у лабораторных мышей в МЛУ обнаруживались транслоцированные представители семейства Enterobacteriaceae, Enterococcaceae и Bacillaceae. В исследовании сообщается, что избыточный бактериальный рост в кишечнике у мышей с холестазом развивался в течение нескольких дней после перевязки желчного протока, в то время как изменения кишечной микробиоты после CCl₄-индуцированного повреждения печени были обнаружены только через 8 недель, когда в печени уже имелись гистологические признаки фиброза [29]. У мышей с ожирением обнаружен избыточный бактериальный рост большинства представителей кишечного микробиома при некотором уменьшении Firmicutes и Bacteroidetes. При этом после колонизации кишечной трубки мышей «дикого типа» микробиотой от мышей с ожирением у реципиентов наблюдалось увеличение массы тела [30]. Данные исследования демонстрируют, что для заболеваний печени разной этиологии не характерна единственная микробная разновидность кишечной трубки [29]. Такие результаты обозначают одну из новых важных задач – определение роли кишечной микрофлоры в патогенезе повреждения печени, что требует создания гуманизированных моделей с последующей их колонизацией микробиотой от пациентов с ЦП разной этиологии.

Для анализа состава, численности и функции кишечной микробиоты в течение последних нескольких десятилетий применялся ряд методов. Естественно, что

молекулярно-генетические методы имеют большую разрешающую способность для идентификации микроорганизмов, при этом в большинстве случаев с увеличением чувствительности метода растет и его стоимость (Таблица 1) [16].

Перечисленные в Таблице 1 методы позволяют не только идентифицировать состав кишечной микробиоты, но и характеризовать ее функциональное состояние, оценивать влияние на организм пациента с ЦП.

В последних исследованиях отмечаются положительные терапевтические эффекты использования пробиотиков при хронических заболеваниях печени. Так, по предварительным данным, установлены потенциально положительные эффекты пробиотиков при алкогольной болезни печени:

- количественное и качественное улучшение состава микробиоты кишечника (увеличение лактобактерий и бифидобактерий, увеличение разнообразия кишечной микробиоты);
- улучшение печеночных тестов;

Таблица 1. Сравнительная характеристика методов определения видового состава кишечной микробиоты

Методы	Преимущества	Недостатки
Культуральный	Дешевый, полуколичественный	Культивируется < 30% микробиома кишечника, трудоемкий
Количественная ПЦР	Филогенетическая идентификация, быстрый, количественный	Не идентифицирует неизвестные виды, трудоемкий
Анализ полиморфизма длин терминальных рестрикционных фрагментов (T-RFLP)	Относительно дешевый, быстрый, полуколичественный	Нет филогенетической идентификации, невысокая чувствительность
Электрофорез ДНК (PHK) в денатурирующем геле (DGGE)	Быстрый, полуколичественный	Нет филогенетической идентификации
ДНК-микрочипирование	Филогенетическая идентификация, быстрый, полуколичественный	Перекрытая гибридизация, сложности при обнаружении видов, содержащихся в небольшом количестве
Флуоресцентная гибридизация <i>in situ</i> (FISH)	Филогенетическая идентификация, полуколичественный	Не идентифицирует неизвестные виды (но возможна разработка зондов для конкретных видов)
Секвенирование клонированных ампликонов гена 16S рPHK	Филогенетическая идентификация, количественный, быстрый, идентификация неизвестных бактерий	Дорогостоящий, трудоемкий

- снижение проницаемости кишечного барьера;
- снижение уровня провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), уровня бактериального эндотоксина в крови;
- гистологическое улучшение стеатоза печени и признаков воспаления печени;
- сокращение длительности госпитализации [31–33].

Таким образом, модуляция микробиоты кишечника представляется перспективной терапевтической стратегией у пациентов с алкогольной болезнью печени. В будущем одним из терапевтических инструментов может стать спроектированная микробиота, которая уменьшает проницаемость кишечного барьера и образование провоспалительных цитокинов в кишечнике.

Кишечные бактерии преодолевают измененный в условиях ЦП местный физиологический барьер. Первый уровень – презептимальный защитный барьер. Компонентами его являются: защитная слизь; иммуноглобулины А1 и А2, связанные с гликопротеинами слизи; метаболиты нормальной микрофлоры кишечника, обеспечивающие колонизационную устойчивость слизистой оболочки.

Второй уровень – эпителиальный (внутренний) защитный барьер – состоит из апикальных клеточных мембран, блокирующих поступление в клетку макромолекул, и плотных межклеточных соединений (*tight junctions*), блокирующих межклеточное проникновение макромолекул.

Третий уровень – постэпителиальный защитный барьер, который представлен кровотоком в сети капилляров, обеспечивающим гуморальные иммунные реакции.

Еще одним уровнем является крупнейший иммунологический орган человека – ассоциированная с кишечником лимфоидная ткань, которая включает 4 компартмента: пейеровы бляшки; лимфоциты собственной пластинки кишечника (в т.ч. дендритные клетки); внутриэпителиальные лимфоциты; МЛУ.

Роль иммунной системы и последствия бактериальной транслокации

Изменения иммунного статуса при ЦП носят не только местный, но и системный характер. Адекватный ответ иммунной системы организма удаляет транслоцированные бактерии на уровне МЛУ и портального кровотока, препятствуя размножению и попаданию микроорганизмов в системный кровоток и другие участки [34]. Многочисленные механизмы повреждения системного иммунитета у пациентов с ЦП включают в себя нарушение выработки антител, факторов комплемента, угнетение киллинга нейтрофилов, снижение фагоцитарной активности купферовских клеток [6, 35]. Сообщается также, что полнокровие селезенки в условиях портальной гипертензии затрудняет миграцию фагоцитов в мезентериальные сосуды [36]. Указанные нарушения системного иммунитета при ЦП в литера-

туре сравниваются с таковыми при СПИДе [37, 38]. Такие инфекционные заболевания, как аспергиллез, кандидоз, а также внелегочные формы туберкулеза, связанные с иммуносупрессией у пациентов с ЦП, регулярно описываются в литературе [39–43]. При этом пациенты с ЦП и иммунными нарушениями, как правило, свободны от внешних факторов, вызывающих иммуносупрессию [37, 38].

Согласно современным представлениям, выделяют 4 уровня БТ через стенку кишки [26].

0 уровень – бактерии и/или их компоненты проникают в слизистую оболочку кишки (посредством диффузии, межклеточной абсорбции, эндоцитоза или фагоцитоза макрофагами);

1 уровень – бактерии и/или их компоненты достигают мезентериальной лимфатической системы и проникают в МЛУ;

2 уровень – бактерии и/или их компоненты обнаруживаются в системном кровотоке и в некоторых органах;

3 уровень – иммунная система организма контактирует с бактериями и/или их компонентами, в результате чего развивается системный воспалительный ответ.

На каждом из перечисленных уровней мигрирующие бактерии и их компоненты контактируют с эволюционно более древней системой врожденного (неспецифического) иммунитета. В первую очередь это *toll*-подобные рецепторы (TLR) и NOD-рецепторы – классы клеточных рецепторов, распознающие структуры микроорганизмов и активирующие клеточный иммунный ответ. У млекопитающих известно 14 типов TLR, из которых у человека обнаружено 10 (Таблица 2) [44, 45].

TLR имеют сходное строение, экспрессируются на эндотелиальных, эпителиальных клетках, фибробластах и других клетках, но связываются со специфическим лигандом. Так, например, при связывании липополисахарида (ЛПС) клеточной стенки грамотрицательных бактерий с TLR4 через молекулы-адаптеры активируется транскрипционный ядерный фактор κ B (NF- κ B). Это приводит к экспрессии генов эффекторов – начинается активная выработка провоспалительных, антибактериальных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-12) [46–48]. Модулирование сигналов с TLR обеспечивает контролируемый иммунный ответ, сохраняя при этом гипореактивность к комменсалам. Наличие врожденной гипореактивности иммунитета вполне естественно, учитывая, что печень постоянно контактирует с продуктами кишечной микробиоты. Однако в некоторых экспериментальных и клинических исследованиях при ЦП были получены несколько противоречивые данные о гипореактивности врожденного иммунитета. Так, в одном из исследований сообщается о низкой экспрессии TLR4 на дендритных клетках печени в сравнении с селезеночным компартментом. Указывается, что такая гипореактивность может быть преодолена более высокими дозами ЛПС [49]. В другом аналогичном исследовании выявлен высокий уровень экспрессии TLR2 и TLR4 на дендритных клетках [50]. Оба исследования сообщают о слабой стиму-

Таблица 2. Некоторые лиганды для toll-подобных рецепторов человека

Рецептор	Лиганд(ы)	Локализация рецептора
TLR1	триацил-липopeпиды	клеточная поверхность
TLR2	липопротеины, липopeпиды, пептидогликан	клеточная поверхность
TLR3	двухцепочечная РНК	внутриклеточная
TLR4	липолисахарид, фибриноген, маннан	клеточная поверхность
TLR5	бактериальный флагеллин	клеточная поверхность
TLR6	диацил-липopeпиды	клеточная поверхность
TLR7	имидазохинолин, одноцепочечная РНК	внутриклеточная
TLR8	одноцепочечная РНК	внутриклеточная
TLR9	неметилированные участки CpG ДНК	внутриклеточная
TLR10	неизвестно	клеточная поверхность

ляции нативных Т-клеток печеночными дендритными клетками в сравнении с селезеночными. Интересен тот факт, что мыши с генетическим ослаблением ЛПС-индуцированного выброса цитокинов оказались устойчивыми к алкогольному повреждению печени [51, 52]. Castellano G. и соавт. установили, что повышенный синтез циркулирующего липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ) при сепсисе активирует передачу сигналов через TLR4 в резидентных клетках почек, что приводит к острому повреждению почек (ОПП) [53]. В экспериментальной модели сепсис-индуцированного ОПП дифференцировка перицитов почек в миофибробласты обнаруживалась в течение 9 ч. после введения ЛПС. Перициты являются основным источником миофибробластов при хронической болезни почек, но их участие в ОПП недостаточно изучено. В свою очередь, процедура сочетанной плазмофильтрации и адсорбции значительно снижала уровень ЛСБ, TGF- β и эндотелина-1 в сыворотке крови, приводила к уменьшению экспрессии α -SMA (актина гладкомышечных клеток) в биоптатах почек.

В отношении представителей класса внутриклеточных NOD-рецепторов известно, что с их мутациями (в частности, NOD2) связаны некоторые воспалительные заболевания кишечника, синдром Блау и др. Недавно появились данные о том, что мутации в гене, ответственном за участок распознавания NOD2-рецепторов, могут быть причиной недостаточной элиминации транслоцированных в асцитическую жидкость (АЖ) кишечных бактерий [54, 55]. Так, пациенты с СБП и бактериальным асцитом чаще были носителями вариантов NOD2, чем пациенты со стерильным невоспалительным асцитом. Мутации 1007fs и G908R были связаны с наличием

классического СБП, а R702W – бактериального асцита. При оценке риска инфицирования АЖ у пациентов с ЦП установлено, что, помимо модели терминальной стадии заболевания печени (MELD), наличие вариантов NOD2 было независимым предиктором [54].

Перемещение бактерий и/или их продуктов происходит не только в терминальной стадии ЦП, но и на очень ранних стадиях. При алкогольной болезни печени эндотоксемия регистрируется задолго до развития ЦП, подтверждая роль БТ. Учитывая этот факт, вероятно, что реакция иммунной системы, имеющей генетически детерминированные поломки, способствует прогрессированию болезни печени [29]. Эти новые данные оправдывают рациональные попытки влиять на кишечный микробиом и слизистый барьер кишечника, чтобы предотвратить прогрессирование ЦП и развитие осложнений.

Клиническим эквивалентом БТ в отсутствие инфекционного эпизода является провоспалительный статус, обусловленный циркуляцией в системном кровотоке ЛПС и индуцированных цитокинов. Провоспалительный статус у пациентов с ЦП характеризуется рядом негативных проявлений:

- гипердинамическим типом кровообращения вследствие повышенной продукции оксида азота (NO) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [56];
- почечной дисфункцией, которая развивается в результате артериальной органной вазодилатации и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [56, 57];
- относительной надпочечниковой недостаточностью, которая у пациентов с ЦП коррелирует с госпитальной смертностью и низкой выживаемостью [58];
- появлением и/или ухудшением портосистемной энцефалопатии вследствие модулирования цитокинами и NO церебрального эффекта аммиака [34];
- коагулопатией из-за увеличения продукции гепариноидов, нарушения функции тромбоцитов [59, 60].

Маркеры бактериальной транслокации

С-реактивный белок и прокальцитонин

С-реактивный белок (СРБ) и прокальцитонин (ПКТ) широко используются в качестве маркеров острой фазы воспаления, кроме того, в ряде исследований была проведена их оценка в качестве биомаркеров БТ [61–69]. Поскольку инфекционные осложнения при ЦП обычно имеют субклиническое течение, то трудно определить, отражают ли данные показатели инфекционный процесс или являются маркерами БТ. Кроме того, существуют противоречия относительно точности определения БТ и пороговых значений при использовании СРБ и ПКТ у пациентов с ЦП. Дело в том, что СРБ продуцируется гепатоцитами, следовательно, концентрация его может снижаться при прогрессирующей хронической печеночной недостаточности [70, 71].

Уровень СРБ значительно снижен у пациентов с сепсисом и фульминантной печеночной недостаточностью, поэтому изменения данного показателя могут быть неверно интерпретированы у пациентов с тяжелой дисфункцией печени [72]. В то же время СРБ стимулируется провоспалительным ИЛ-6, который активируется при прогрессирующем заболевании печени [71]. Его уровень отражает выраженность системного воспаления независимо от первопричины. В одном из исследований в течение 182 дней наблюдали 148 пациентов с декомпенсированным ЦП [61]. Исследователи оценивали СРБ как суррогатный маркер системного воспалительного ответа и обнаружили, что уровни СРБ были выше у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа, инфекциями и алкогольным гепатитом. Краткосрочная летальность была связана с высокими исходными уровнями СРБ. Оптимальным пограничным значением для СРБ было 29 мг/л (ППК = 0,63). При проведении многофакторного анализа СРБ был одним из предикторов летальности [61]. Той же группой авторов выполнена оценка прогностической ценности стойких высоких уровней СРБ (не менее 29 мг/л) при поступлении и на 15 день госпитализации (± 6 дней) у 583 пациентов с декомпенсированным ЦП (> 7 баллов по шкале Чайлд – Пью), включенных в многоцентровое исследование CANONIC [62]. При использовании многофакторного анализа предикторами, связанными с 3-месячной смертностью, были высокое значение индекса MELD, возраст и постоянно повышенный уровень СРБ.

В другом крупном исследовании, включавшем 368 пациентов с ЦП, уровни СРБ, ПКТ и ЛСБ были значительно выше у пациентов с явными инфекциями [63]. Пороговое значение СРБ = 10 мг/л оказалось наиболее точным для выявления инфекции при поступлении (ППК = 0,93), а также для прогнозирования развития клинически значимой бактериальной инфекции в течение 3-месячного периода наблюдения в группе пациентов без явных инфекционных осложнений при поступлении. Прогностическое значение уровня ПКТ было несколько ниже по сравнению с СРБ (ППК = 0,84 для порогового значения 0,15 мкг/л) [37]. По данным ретроспективного исследования, включавшего 149 пациентов с декомпенсированным ЦП, уровень СРБ является хорошим маркером инфекции, но не является предиктором летальности при многофакторном анализе [66]. В сравнении с другими острофазовыми белками (фибриноген, гаптоглобин, ферритин, $\beta 2$ -микроглобулин, компоненты комплемента) СРБ демонстрирует лучшую диагностическую ценность (ППК = 0,91) для распознавания инфекционных эпизодов [68].

Не меньший интерес представляет исследование маркеров воспаления в выпотных жидкостях. Определение высокочувствительного СРБ в АЖ было выполнено у 100 пациентов, из которых у 50 был СБП, еще у 50 – стерильный асцит [67]. Установлено, что пациенты с СБП имеют существенно более высокие значения высокочувствительного СРБ в АЖ в сравнении с пациентами без СБП (77,5 против 42 мг/дл),

при этом уровень СРБ снижался после антибактериальной терапии. В другой работе было обнаружено, что уровни ПКТ в сыворотке крови также были выше у пациентов с установленной инфекцией в сравнении с пациентами без инфекции и были связаны с 50%-й летальностью в первые 2 месяца, тогда как уровень ПКТ в АЖ оказался менее точным маркером в определении первичной инфекции [73]. По данным Lesinska M. и соавт., уровень ПКТ в АЖ не коррелировал с другими лабораторными показателями у пациентов с декомпенсированным ЦП и СБП [69].

Липополисахарид и липополисахарид-связывающий белок

Липополисахарид (ЛПС), или эндотоксин, является основным компонентом наружной мембраны грамотрицательных бактерий и при обнаружении в системном кровотоке служит маркером БТ [48]. ЛПС состоит из липидов и молекулы полисахарида, имеет короткий период полувыведения (2–3 ч.) и зависит от многих факторов, включая концентрацию транспортеров ЛПС, антител, липопротеинов высокой плотности и других иммунологических и микробиологических параметров [74]. Последняя характеристика не позволяет рассматривать ЛПС как надежный суррогатный маркер БТ. Ранние исследования показали, что уровни ЛПС в сыворотке при алкогольном ЦП были значительно выше, чем при неалкогольном, а также коррелировали с уровнями провоспалительных цитокинов (ФНО- α) и стадией ЦП (по шкале Чайлд – Пью) [51, 52].

Липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ) представляет собой белок острой фазы воспаления (молекулярная масса 60 кДа), синтезируется гепатоцитами в ответ на бактериемию и эндотоксемию [56]. ЛСБ специфически связывается с липидом А бактериального ЛПС, чтобы облегчить его перенос на клеточные рецепторы CD14 [56]. Таким образом, комплекс ЛПС – ЛСБ связывается с CD14 в миелоидных клетках и индуцирует каскад воспалительного ответа [75]. Клетки Купфера, являясь специализированными макрофагами печени, активируются при воздействии ЛПС и продуцируют ряд цитокинов: ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-12. Данный механизм является ключевым в патогенезе повреждения печени [32]. Из-за большого периода полувыведения (2–3 дня) уровни ЛСБ могут обнаруживаться в сыворотке крови длительное время после эпизода бактериемии [32]. Таким образом, ЛСБ является относительно надежным маркером БТ. Было обнаружено, что повышенный уровень ЛСБ связан с гемодинамической нестабильностью у пациентов с ЦП, а также позволяет прогнозировать развитие бактериальной инфекции, что было подтверждено в одном из исследований [76]. В группе, включавшей 102 пациента с ЦП без установленной инфекции, определяли ЛСБ и пресепсин до и через 4 недели после лечения норфлоксацином или плацебо (контрольная группа – 30 здоровых лиц) [76]. Уровни ЛСБ были значительно выше у пациентов с асцитом в сравнении с пациентами без асцита ($p < 0,01$), и повышенный уровень ЛСБ

в сыворотке коррелировал с высокими значениями sCD14, ФНО- α и ИЛ-6. Уровни ЛСБ и sCD14 нормализовались после лечения норфлоксацином. При многофакторном анализе также было установлено, что в течение 46-недельного периода наблюдения уровень ЛСБ в сыворотке у 84 пациентов с ЦП и асцитом был единственным фактором, связанным с развитием тяжелой бактериальной инфекции (относительный риск = 4,49, 95% ДИ 1,42–14,1).

У пациентов с низким порталным давлением и нормализованным после лечения неселективными бета-блокаторами (в среднем на 16%) в сравнении с пациентами с тяжелой порталной гипертензией уровень ЛСБ снижен, что может быть связано с положительным эффектом бета-блокаторов на проницаемость кишечной стенки и процесс транслокации [77]. Исследование уровня ЛСБ в сыворотке крови и АЖ продемонстрировало наличие связи между повышением данного маркера и летальностью пациентов с декомпенсированным ЦП [78]. Установлено, что уровень ЛСБ был статистически значимо выше в группе пациентов с инфекциями в сравнении с пациентами без инфекций ($p < 0,001$). Была обнаружена положительная корреляция уровня ЛСБ сыворотки и АЖ с другими маркерами воспаления, показана хорошая отрицательная прогностическая ценность для исключения инфекции и СБП. Многофакторный анализ показал, что только высокий уровень ЛСБ и большой балл по шкале MELD были предикторами летальности пациентов с декомпенсированным ЦП.

Пресепсин

Пресепсин, или растворимый подтип CD14 (sCD14-ST), представляет собой фрагмент рецептора CD14 макрофагов, который распознает клеточную поверхность как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий. Уровень циркулирующего пресепсина отражает степень фагоцитоза и используется как биомаркер для диагностики и прогноза сепсиса [79]. Тем не менее в литературе имеется мало данных относительно полезности определения уровня пресепсина в сыворотке для диагностики сепсиса у пациентов с ЦП.

Важной особенностью является то, что исходный уровень пресепсина у пациентов с неосложненным ЦП выше, чем в общей популяции. Согласно одному из опубликованных исследований, референтные концентрации пресепсина у лиц в возрасте 18–72 лет без воспалительных заболеваний или бактериальных инфекций составляют 55–184 пг/мл [79], тогда как у пациентов с ЦП среднее значение исходного уровня пресепсина равно 440,4 пг/мл (медиана – 335,0 пг/мл) [80]. В популяции пациентов с ЦП уровень пресепсина коррелирует со степенью декомпенсации (класс А по шкале Чайлд – Пью – 361 пг/мл, класс В – 530 пг/мл, класс С – 703 пг/мл, $p < 0,001$) [81]. Также сообщается, что уровень пресепсина статистически значимо выше у пациентов с инфекциями в сравнении с пациентами без инфекций (медиана – 1002 против

477 пг/мл, $p < 0,001$). Таким образом, уровень пресепсина у пациентов с ЦП без установленной инфекции не только существенно превышает референтные значения, но и выше порогового значения, предложенного для выявления сепсиса у тяжелых пациентов (415 пг/мл) [82]. Поскольку пресепсин является фрагментом рецептора активированных моноцитов/макрофагов, он может рассматриваться как потенциальный маркер кишечной БТ. Полученные данные позволяют предположить, что более высокие исходные уровни пресепсина у пациентов с ЦП без установленной бактериальной инфекции могут отражать более выраженную степень БТ (а также ее связь со стадией ЦП) в данной группе в сравнении с компенсированными пациентами [81, 83]. Следует отметить, что стоимость определения пресепсина является более высокой по сравнению с определением СРБ (23,6 против 0,3 долларов США) и ПКТ (23,6 против 12,5 долларов США).

Бактериальная ДНК

Обнаружение фрагментов бактериальной ДНК (бДНК) в системном кровотоке и АЖ (методом ПЦР) ассоциируется с системным воспалительным ответом и плохим прогнозом при ЦП [84]. В исследованиях указывается, что бДНК является актуальным и чувствительным маркером БТ. Показано, что бДНК может обнаруживаться в сыворотке крови и АЖ у 30–40% пациентов с ЦП без нейтрофилиза (анейтрофильный асцит) и с отрицательным результатом посева АЖ [85–87]. Наиболее часто обнаруживалась *E. coli*, реже *S. aureus* [85]. В большинстве бДНК-положительных образцов АЖ общее количество лейкоцитов составило ≤ 500 клеток/мкл, что указывает на отсутствие значимой воспалительной реакции, несмотря на наличие фрагментов бДНК. Образцы АЖ и сыворотки крови исследовались при поступлении пациентов, затем каждые 8 ч. в течение 3 суток [86]. Методом секвенирования установлено, что бактерии, обнаруженные в первых образцах, были идентичны обнаруженным в последующих образцах. В некоторых случаях фрагменты бДНК сохранялись в крови в течение 24–72 ч., что предположительно было связано с повторными эпизодами БТ [86]. Использование метода проточной цитометрии для оценки функциональной активности перитонеальных макрофагов у пациентов с ЦП без установленной инфекции продемонстрировало, что в бДНК-положительных образцах макрофаги активированы для синтеза значительно более высоких количеств NO и цитокинов (ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-12), чем в образцах без бДНК [87, 88]. Несколько позже была установлена еще одна важная особенность: бДНК не обнаруживается в АЖ пациентов, получавших норфлоксацин [89]. Уровни цитокинов значительно повышены у пациентов с обнаруженной бДНК как грамотрицательных, так грамположительных бактерий в сравнении с пациентами без бДНК [90].

Отдельным направлением исследований является оценка возможности использования бДНК в качестве маркера прогноза выживаемости при ЦП. Наличие

бДНК в сыворотке крови и АЖ у пациентов с ЦП без установленной инфекции не позволяет спрогнозировать развитие СБП, но является маркером плохого прогноза и, вероятно, связано с развитием острой-на-хроническую печеночной недостаточности [91]. Также было показано, что пациенты с обнаруженной в сыворотке крови и АЖ бДНК имеют более высокий риск летального исхода, развития гепаторенального синдрома и СБП [92]. На основании исследования бДНК в сыворотке крови пациентов с ЦП, перенесших трансъюгулярное внутривенное портосистемное шунтирование, был сделан вывод, что элиминация бДНК при прогрессирующем ЦП нарушена [93], поскольку исследователи не обнаружили различий в концентрации бДНК в образцах крови из воротной и печеночной вен.

Количественное исследование бДНК в образцах АЖ (определение нуклеотидных последовательностей гена 16S рНК) независимо от результатов культурального исследования дало основание Engelmann С. и соавт. использовать в своей публикации новый термин «молекулярный бактериальный асцит» [94]. Следует отметить, что в русскоязычной литературе описан подобный способ определения фрагментов бактерий в стерильных биологических средах методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией [95]. Определение возбудителя инфекционного процесса проводится без предварительного посева биологического материала по наличию маркеров, специфичных для данного рода, вида, группы. Для идентификации микст-инфекции используется банк химического состава микроорганизмов, который может дополняться сведениями о вновь обнаруженных возбудителях [96]. Использование данного метода позволило российским исследователям также обсуждать существование еще одного вида СБП – «культурально-негативного ненейтрофильного асцита». При этом варианте АЖ содержит < 250 нейтрофилов/мкл, не дает роста культуры при посеве, но сопровождается статистически значимым повышением уровней микробных маркеров в АЖ [97].

Во всех вышеупомянутых исследованиях бДНК определяли с помощью ПЦР для универсальной амплификации области гена 16S рНК с последующим секвенированием. В ряде исследований использовалось качественное определение (наличие или отсутствие) бДНК методом ПЦР, тогда как в других исследованиях проводилась количественная оценка бДНК [86, 88, 92, 94]. В последнее время используются более стандартизированные методы, такие как мультиплексная ПЦР. В одном из таких исследований фрагменты бактерий были обнаружены у 61% пациентов с подозрением на инфекцию при госпитализации. Наличие бДНК было связано с СБП и бактериемией, острой-на-хроническую печеночную недостаточностью, печеночной энцефалопатией и маркерами воспаления, но не было предиктором выживаемости пациентов с ЦП [98].

Таким образом, в приведенных выше исследованиях сопоставление клинической и диагностической значимости обнаружения бДНК у пациентов с ЦП не по-

зволяет однозначно отнести данный показатель к надежному маркеру БТ. В исследованиях использовались разные методологические приемы, и не проводилось сравнение с другим хорошо проверенным (референтным) молекулярным методом обнаружения и идентификации бДНК. Будущие исследования должны включать в себя сравнения не только с референтным методом, но и выполняться в стратифицированных группах пациентов с ЦП.

Кальпротектин

Кальпротектин – кальций- и цинк-связывающий белок, который обнаруживается почти исключительно в цитоплазме нейтрофилов, активированных макрофагов и в меньшей степени моноцитов [99]. Присутствие его в локусах организма пропорционально количеству нейтрофилов. Фекальный кальпротектин является общепризнанным маркером воспаления и используется для диагностики, мониторинга и прогнозирования при воспалительных заболеваниях кишечника. Учитывая характеристики, определение кальпротектина в АЖ было предложено в качестве чувствительного и специфичного метода диагностики СБП у пациентов с ЦП и асцитом. Использование коммерческого теста в повседневной практике не получило широкого распространения из-за ограниченных данных о его диагностической пользе [99]. Лишь в нескольких исследованиях изучалась диагностическая значимость кальпротектина в АЖ [100–102]. При этом основной целью данных работ была оценка кальпротектина в качестве инструмента для диагностики СБП. Так, в одном проспективном исследовании, включавшем анализ 130 образцов АЖ у 71 пациента с ЦП, было установлено, что уровни кальпротектина выше в образцах с количеством нейтрофилов > 250 клеток/мкл [100]. Учитывая патофизиологическую роль кальпротектина, такой результат является вполне закономерным. Получено оптимальное пограничное значение – 0,63 мкг/мл (чувствительность 94,8%, специфичность 89,2%). В другом исследовании также продемонстрировано, что в образцах АЖ с СБП уровень кальпротектина был значительно выше в сравнении с образцами без СБП [101]. Кроме того, исследователи предложили в качестве маркера СБП оценивать соотношение кальпротектина к уровню общего белка АЖ, которое имело более оптимальные операционные характеристики, чем один кальпротектин (ППК = 0,93, $p < 0,001$, чувствительность 93%, специфичность 79%), а высокое соотношение ассоциировалось с низкой 30-дневной выживаемостью [101]. В то же время последние результаты не подтвердились в более поздней работе португальских исследователей, которые использовали валидированный для определения кальпротектина в АЖ коммерческий набор [102]. Таким образом, несмотря на преимущество «быстрого» теста, определение кальпротектина в АЖ мало изучено, а стоимость его применения для диагностики СБП существенно выше в сравнении с «золотым стандартом» – подсчетом количества нейтрофилов (40,5 против 10,4 долларов США).

Заключение

Бактериальные инфекции при ЦП часто развиваются и протекают субклинически. Вышеупомянутые биомаркеры БТ были исследованы в сыворотке крови и АЖ. Однако оптимальный локус обнаружения, как и пороговые значения, при которых БТ следует считать патологической, не определены. Ни один из маркеров не оказался надежным для прогнозирования инфекции и летальности, а те, по которым получены обнадеживающие результаты, исследовались на небольших и/или гетерогенных популяциях пациентов с ЦП. Таким образом, большинство современных сурrogатных маркеров не позволяют отличить асептическое воспаление при БТ от инфекции вследствие транслокации жизнеспособных микроорганизмов. Поэтому оценка БТ и кишечной проницаемости в настоящее время фактически не используется в клинической практике. В то же время обнаружение некоторых маркеров БТ/провоспалительного статуса имеет ценность в качестве элемента тактики ведения пациентов с ЦП. Например, использование специфической гемосорбции, направленной на удаление ЛПС из крови, позволяет улучшить показатели гемодинамики (среднее АД, периферическое сосудистое сопротивление), снизить зависимость от вазопрессорной поддержки [103, 104]. На основании результатов метаанализа исследований по изучению экстракорпоральных методов

поддержки печени Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени включила экстракорпоральные методы лечения в обновленные рекомендации по ведению пациентов с острой-на-хроническую печеночной недостаточностью [105].

Несмотря на увеличившееся число исследований маркеров БТ, надежный биомаркер, позволяющий оценить влияние БТ на прогрессирование заболевания печени, не предложен. В то же время в публикациях последних лет роль кишечной транслокации рассматривается уже не столько в контексте развития бактериальных инфекций при ЦП, сколько как непосредственная причина развития и прогрессирования ЦП на ранних стадиях. Результаты выполненных исследований в определенной степени противоречивы в отношении особенностей иммунного ответа у пациентов с ЦП. По этой причине сохраняет свою актуальность вопрос: кишечная бактериальная транслокация – это следствие или причина ЦП? Уточнение данных механизмов позволит принимать рациональные превентивные решения на доклинических и/или ранних стадиях заболевания, безопасно воздействовать (модифицировать) на кишечную микрофлору и проницаемость кишечной стенки. Реальной терапевтической перспективой для предотвращения БТ и развития осложнений ЦП являются таргетные лекарственные препараты, специфичные к TLR и проходящие в настоящее время клинические испытания.

Литература

- Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, Leibovici L. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2):CD002907. DOI: 10.1002/14651858.CD002907
- Cohen M.J., Sahar T., Benenson S., Elinav E., Brezis M., Soares-Weiser K. Antibiotic prophylaxis for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites, without gastro-intestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD004791. DOI: 10.1002/14651858
- Bunchorntavakul C., Chamroonkul N., Chavalitdhamrong D. Bacterial infections in cirrhosis: a critical review and practical guidance. *World J Hepatol.* 2016;8(6):307-321. DOI: 10.4254/wjh.v8.i6.307
- Bartoletti M., Giannella M., Lewis R.E., Viale P. Bloodstream infections in patients with liver cirrhosis. *Virulence.* 2016;7(3):309-319. DOI: 10.1080/21505594.2016.1141162
- Jalan R., Fernandez J., Wiest R., Schnabl B., Moreau R., Angeli P., et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol.* 2014;60(6):1310-1324. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.01.024
- Garcia-Tsao G. Bacterial infections in cirrhosis: treatment and prophylaxis. *J Hepatol.* 2005;42(Suppl. 1):S85-S92. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.12.006
- Wong F., Bernardi M., Balk R., Cristman B., Moreau R., Garcia-Tsao G., et al. Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club Gut. 2005;54(5):718-725. DOI: 10.1136/gut.2004.038679
- Berg R.D., Garlington A.W. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun.* 1979;23(2):403-411. DOI: 10.1128/iai.23.2.403-411.1979
- Guarner C., Runyon B.A., Young S., Heck M., Sheikh M.Y. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *J Hepatol.* 1997;26(6):1372-1378. DOI: 10.1016/s0168-8278(97)80474-6
- Steffen E.K., Berg R.D., Deitch E.A. Comparison of translocation rates of various indigenous bacteria from

- the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph node. *J Infect Dis.* 1988;157(5):1032-1038. DOI: 10.1093/infdis/157.5.1032
11. Cirera I., Bauer T.M., Navasa M., Vila J., Grande L., Taurá P., et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2001;34(1):32-37. DOI: 10.1016/s0168-8278(00)00013-1
 12. 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. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2009.03994
 13. Feng Q., Chen W.D., Wang Y.D. Gut microbiota: an integral moderator in health and disease. *Front Microbiol.* 2018;9:151. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00151
 14. Konturek P.C., Harsch I.A., Konturek K., Schink M., Konturek T., Neurath M.F., et al. Gut-liver axis: how do gut bacteria influence the liver? *Med Sci (Basel).* 2018;6(3):79. DOI: 10.3390/medsci6030079
 15. Krause W., Matheis H., Wulf K. Fungaemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. *Lancet.* 1969;1(7595):598-599. DOI:10.1016/s0140-6736(69)91534-7
 16. Sekirov I., Russell S.L., Antunes L.C., Finlay B.B. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev.* 2010;90(3):859-904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009
 17. Hsieh W.J., Lin H.C., Hwang S.J., Hou M.C., Lee F.Y., Chang F.Y., Lee S.D. The effect of ciprofloxacin in the prevention of bacterial infection in patients with cirrhosis after upper gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(6):962-966. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.00288.x
 18. Mackay A.D., Taylor M.B., Kibbler C.C., Hamilton-Miller J.M. *Lactobacillus* endocarditis caused by a probiotic organism. *Clin Microbiol Infect.* 1999;5(5):290-292. DOI: 10.1111/j.1469-0691.1999.tb00144.x
 19. Rautio M., Jousimies-Somer H., Kauma H., Pietarinen, I., Saxelin M., Tynkkynen S., Koskela M. Liver abscess due to a *Lactobacillus rhamnosus* strain indistinguishable from *L. rhamnosus* strain GG. *Clin Infect Dis.* 1999;28(5):1159-1160. DOI: 10.1086/514766
 20. Oliveira J.D.C., Carrera E., Petry R.C., Deuschendorf C., Mantovani A., Thifani S., et al. High prevalence of multidrug resistant bacteria in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis: is it time to change the standard antimicrobial approach? *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2019;2019:6963910. DOI: 10.1155/2019/6963910
 21. Fernández J., Bert F., Nicolas-Chanoine M.H. The challenges of multi-drug-resistance in hepatology. *J Hepatol.* 2016;65(5):1043-1054. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.08.006
 22. Moreau R., Elkrief L., Bureau C., Perarnau J.-M., Thévenot T., Saliba F., et al. Effects of long-term norfloxacin therapy in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology.* 2018;155(6):1816-1827.e9. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.08.026
 23. Fernández J., Navasa M., Planas R., Montoliu S., Monfort D., Soriano G., et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007;133(3):818-824. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.06.065
 24. Gavrilenko D.I., Silivonchik N. The structure and antibiotic resistance of infectious pathogens in hospitalized patients with decompensated cirrhosis. *Klinicheskaja infektologija i parazitologija.* 2015;2:34-45. Russian. (Гавриленко Д.И., Силивончик Н.Н. Структура и антибиотикорезистентность возбудителей инфекций у госпитализированных пациентов с декомпенсированным циррозом печени. *Клиническая инфектология и паразитология.* 2015;2:34-45.)
 25. Sugihara T., Koda M., Maeda Y., Matono T., Nagahara T., Mandai M., et al. Rapid identification of bacterial species with bacterial DNA microarray in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Intern Med.* 2009;48(1):3-10. DOI: 10.2169/internalmedicine.48.1539
 26. Lata J., Stiburek O., Kopacova M. Spontaneous bacterial peritonitis: a severe complication of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2009;15(44):5505-5510. DOI: 10.3748/wjg.15.5505
 27. Piano S., Singh V., Caraceni P., Maiwall R., Alessandria C., Fernandez J., et al. Epidemiology and effects of bacterial infections in patients with cirrhosis worldwide. *Gastroenterology.* 2019;156(5):1368-1380.e10. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.12.005
 28. Yan A.W., Fouts D.E., Brandl J., Stärkel P., Torralba M., Schott E., et al. Enteric dysbiosis associated with a mouse model of alcoholic liver disease. *Hepatology.* 2011;53(1):96-105. DOI: 10.1002/hep.24018
 29. Fouts D.E., Torralba M., Nelson K.E., Brenner D.A., Schnabl B. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver disease. *J Hepatol.* 2012;56(6):1283-1292. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.01.019
 30. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006;444(7122):1027-1031. DOI: 10.1038/nature05414
 31. Kristensen N.B., Bryrup T., Allin K.H., Nielsen T., Hansen T.H., Pedersen O. Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Genome Med.* 2016;8(1):52. DOI: 10.1186/s13073-016-0300-5
 32. Dhiman R.K., Rana B., Agrawal S., Garg A., Chopra M., Thumbaru K., et al. Probiotic VSL#3 reduces liver disease severity and hospitalization in patients with cirrhosis: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology.* 2014;147(6):1327-1337. DOI: 10.1053/j.gastro.2014.08.031
 33. Bajaj J.S., Heuman D.M., Hylemon P.B., Sanyal A.J., Puri P., Sterling R.K., et al. Randomised clinical trial: *Lactobacillus* GG modulates gut microbiome, metabolome

- and endotoxemia in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(10):1113-1125. DOI: 10.1111/apt.12695
34. Tandon P., Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008;28(1):26-42. DOI: 10.1055/s-2008-1040319
 35. 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. DOI: 10.1086/315742
 36. Panés J., Pérez-del-Pulgar S., Casadevall M., Salas A., Pizcueta P., Bosch J., et al. Impaired mesenteric leukocyte recruitment in experimental portal hypertension in the rat. *Hepatology.* 1999;30(2):445-453. DOI: 10.1002/hep.510300214
 37. Brann O.S. Infectious complications of cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2001;3(4):285-292. DOI: 10.1007/s11894-001-0051-2
 38. Christou L., Pappas G., Falagas M.E. Bacterial infection-related morbidity and mortality in cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(7):1510-1517. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01286.x
 39. Prodanovic H., Cracco C., Massard J., Barrault C., Thabut D., Duguet A., et al. Invasive pulmonary aspergillosis in patients with decompensated cirrhosis: case series. *BMC Gastroenterol.* 2007;7:2. DOI: 10.1186/1471-230X-7-2
 40. Falcone M., Massetti A.P., Russo A., Vullo V., Venditti M. Invasive aspergillosis in patients with liver disease. *Med Mycol.* 2011;49(4):406-413. DOI: 10.3109/13693786.2010.535030
 41. Cho Y.J., Lee S.M., Yoo C.G., Kim Y.W., Han S.K., Shim Y.-S., et al. Clinical characteristics of tuberculosis in patients with liver cirrhosis. *Respirology.* 2007;12(3):401-405. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2007.01069.x
 42. Chou C.H., Ho M.W., Ho C.M., Lin P.-C., Weng C.-Y., Chen T.-C., et al. Abdominal tuberculosis in adult: 10-year experience in a teaching hospital in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect.* 2010;43(5):395-400. DOI: 10.1016/S1684-1182(10)60062-X
 43. Gavrilenko D.I. Acute miliary tuberculosis in a patient with liver cirrhosis. *Lechebnoe delo.* 2015;2:81-84. Russian. (Гавриленко Д.И. Острый милиарный туберкулез у пациентки с циррозом печени. Лечебное дело. 2015;2:81-84).
 44. Janeway C.A. Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:197-216. DOI: 10.1146/annurev.immunol.20.083001.084359
 45. Kumagai Y., Takeuchi O., Akira S. Pathogen recognition by innate receptors. *J Infect Chemother.* 2008;14(2):86-92. DOI: 10.1007/s10156-008-0596-1
 46. Aoyama T., Paik Y.H., Seki E. Toll-like receptor signaling and liver fibrosis. *Gastroenterol Res Pract.* 2010;2010:192543. DOI: 10.1155/2010/192543
 47. Mencin A., Kluwe J., Schwabe R.F. Toll-like receptors as targets in chronic liver diseases. *Gut.* 2009;58(5):704-720. DOI: 10.1136/gut.2008.156307
 48. Soares J.B., Pimentel-Nunes P., Roncon-Albuquerque R., Leite-Moreira A. The role of lipopolysaccharide/toll-like receptor 4 signaling in chronic liver diseases. *Hepatol Int.* 2010;4(4):659-672. DOI: 10.1007/s12072-010-9219-x
 49. De Creus A., Abe M., Lau A.H., Hackstein H., Raimondi G., Thomson A.W. Low TLR4 expression by liver dendritic cells correlates with reduced capacity to activate allogeneic T cells in response to endotoxin. *J Immunol.* 2005;174(4):2037-2045. DOI: 10.4049/jimmunol.174.4.2037
 50. Shu S.A., Lian Z.X., Chuang Y.H., Moritoki Y., Comstock S.S., Zhong R.-Q., et al. The role of CD11c(+) hepatic dendritic cells in the induction of innate immune responses. *Clin Exp Immunol.* 2007;149(2):335-343. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2007.03419.x
 51. Yin M., Bradford B.U., Wheeler M.D., Uesugi T., Froh M., Goyert S.M., et al. Reduced early alcohol-induced liver injury in CD14-deficient mice. *J Immunol.* 2001;166(7):4737-4742. DOI: 10.4049/jimmunol.166.7.4737
 52. Uesugi T., Froh M., Arteel G.E., Bradford B.U., Thurman R.G. Toll-like receptor 4 is involved in the mechanism of early alcohol-induced liver injury in mice. *Hepatology.* 2001;34(1):101-108. DOI: 10.1053/jhep.2001.25350
 53. Castellano G., Stasi A., Intini A., Gigante M., Di Palma A.M., Divella C., et al. Endothelial dysfunction and renal fibrosis in endotoxemia-induced oliguric kidney injury: possible role of LPS-binding protein. *Crit Care.* 2014;18(5):520. DOI: 10.1186/s13054-014-0520-2
 54. Appenrodt B., Grünhage F., Gentemann M.G., Thyssen L., Sauerbruch T., Lammert F. 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. DOI: 10.1002/hep.23440
 55. Bruns T., Peter J., Reuken P.A., Grabe D.H., Schuldes S.R., Brenmoehl J., 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. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02561.x
 56. Barreales M., Fernández I. Spontaneous bacterial peritonitis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011;103(5):255-263. DOI: 10.4321/s1130-01082011000500006
 57. Ginès P., Schrier R.W. Renal failure in cirrhosis. 2009;361(13):1279-1290. DOI: 10.1056/NEJMra0809139
 58. Tsai M.H., Peng Y.S., Chen Y.C., Liu N.-J., Ho Y.-P., Fang J.-T., et al. Adrenal insufficiency in patients with cirrhosis, severe sepsis and septic shock. *Hepatology.* 2006;43(4):673-681. DOI: 10.1002/hep.21101
 59. Fukui H. How leaky gut and endotoxemia induce bacterial infection in cirrhosis and gastrointestinal hemorrhage? *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(3):423-425. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06668.x
 60. Goulis J., Armonis A., Patch D., Sabin C., Greenslade L., Burroughs A.K. Bacterial infection is independently

- associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology*. 1998;27(5):1207-1212. DOI: 10.1002/hep.510270504
61. Cervoni J.P., Thévenot T., Weil D., Muel E., Barbot O., Sheppard F., et al. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2012;56(6):1299-1304. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.030
 62. Cervoni J.P., Amorós À., Bañares R., Montero J.L., Soriano G., Weil D., et al. Prognostic value of C-reactive protein in cirrhosis: external validation from the CANONIC cohort. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(9):1028-1034. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000676
 63. Papp M., Vitalis Z., Altorjay I., Tornai I., Udvardy M., Harsfalvi J., et al. Acute phase proteins in the diagnosis and prediction of cirrhosis associated bacterial infections. *Liver Int*. 2012;32(4):603-611. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2011.02689.x
 64. Lazzarotto C., Ronsoni M.F., Fayad L., Nogueira C.L., Bazzo M.L., Narciso-Schiavon J.L., et al. Acute phase proteins for the diagnosis of bacterial infection and prediction of mortality in acute complications of cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2013;12(4):599-607. PMID: 23813138
 65. Dinic-Radovic V., Nagorni A., Brzacki V., Ristic L., Radovic M. Importance of certain pro-inflammatory indices in patients with liver cirrhosis and bacterial infection on prognosis and course of the disease. *Med Arh*. 2012;66(1):19-23. DOI: 10.5455/medarh.2012.66.19.23
 66. Ximenes R.O., Farias A.Q., Scalabrini Neto A., Diniz M.A., Kubota G.T., Aben-Athar Ivo M.M., et al. Patients with cirrhosis in the ED: early predictors of infection and mortality. *Am J Emerg Med*. 2016;34(1):25-29. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.09.004
 67. Kadam N., Acharya S., Shukla S., Gupta K. Ascitic fluid high sensitive C-reactive protein (hs-CRP). A prognostic marker in cirrhosis with spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(4):OC20-OC24. DOI: 10.7860/JCDR/2016/17931.7610
 68. Tsiakalos A., Karatzaferis A., Ziakas P., Hatzis G. Acute-phase proteins as indicators of bacterial infection in patients with cirrhosis. *Liver Int*. 2009;29(10):1538-1542. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02088.x
 69. Lesińska M., Hartleb M., Gutkowski K., Nowakowska-Dutawa E. Procalcitonin and macrophage inflammatory protein-1 beta (MIP-1β) in serum and peritoneal fluid of patients with decompensated cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Adv Med Sci*. 2014;59(1):52-56. DOI: 10.1016/j.advm.2013.07.006
 70. Bota D.P., Van Nuffelen M., Zakariah A.N., Vincent J.L. Serum levels of C-reactive protein and procalcitonin in critically ill patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med*. 2005;146(6):347-351. DOI: 10.1016/j.lab.2005.08.005
 71. Park W.B., Lee K.D., Lee C.S., Jang H.C., Kim H.B., Lee H.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. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2004.11.014
 72. Silvestre J.P., Coelho L.M., Póvoa P.M. Impact of fulminant hepatic failure in C-reactive protein? *J Crit Care*. 2010;25(4):657.e7-12. DOI: 10.1016/j.jccr.2010.02.004
 73. Connert S., Stremmel W., Elsing C. Procalcitonin is a valid marker of infection in decompensated cirrhosis. *Z Gastroenterol*. 2003;41(2):165-170. DOI: 10.1055/s-2003-37314
 74. Munford R.S. Detoxifying endotoxin: time, place and person. *J Endotoxin Res*. 2005;11(2):69-84. DOI: 10.1179/096805105X35161
 75. Leventhal J.S., Schröppel B. Toll-like receptors in transplantation: sensing and reacting to injury. *Kidney Int*. 2012;81(9):826-832. DOI: 10.1038/ki.2011.498
 76. Albillos A., de-la-Hera A., Alvarez-Mon M. Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infection in cirrhotic patients with ascites. *Lancet*. 2004;363(9421):1608-1610. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16206-5
 77. Reiberger T., Ferlitsch A., Payer B.A., Mandorfer M., Heinisch B.B., Hayden H., et al. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2013;58(5):911-921. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.12.011
 78. Agiasotelli D., Alexopoulou A., Vasilieva L., Hadziyannis E., Goukos D., Daikos G.L., et al. High serum lipopolysaccharide binding protein is associated with increased mortality in patients with decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2017;37(4):576-582. DOI: 10.1111/liv.13264
 79. Giavarina D., Carta M. Determination of reference interval for presepsin, an early marker for sepsis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2015;25(1):64-68. DOI: 10.11613/BM.2015.007
 80. Elefsiniotis I., Tsakiris S.A., Barla G., Tasovasilis A, Vrachatis D., Mavrogiannis C. Presepsin levels in cirrhotic patients with bacterial infections and/or portal hypertension-related bleeding, presenting with or without acute kidney injury. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(5):604-612. DOI: 10.20524/aog.2018.0292
 81. Papp M., Tornai T., Vitalis Z., Tornai I., Tornai D., Dinya T. et al. Presepsin teardown – pitfalls of biomarkers in the diagnosis and prognosis of bacterial infection in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(41):9172-9185. DOI: 10.3748/wjg.v22.i41.9172
 82. Ishikura H., Nishida T., Murai A., Nakamura Y., Irie Y., Tanaka J., et al. New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study. *Crit Care*. 2014;18(1):R19. DOI: 10.1186/cc13700
 83. Bernardi M., Moreau R., Angeli P., Schnabl B., Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic

- inflammation hypothesis. *J Hepatol.* 2015;63(5):1272-1284. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.004
84. Bellot P, García-Pagán J.C., Francés R., Abraldes J.G., Navasa M., Pérez-Mateo M., 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. DOI: 10.1002/hep.23918
 85. Such J., Francés R., Muñoz C., Zapater P., Casellas J.A., Cifuentes A., et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology.* 2002;36(1):135-141. DOI: 10.1053/jhep.2002.33715
 86. Francés R., Benlloch S., Zapater P., González J.M., Lozano B., Muñoz C., et al. A sequential study of serum bacterial DNA in patients with advanced cirrhosis and ascites [published correction appears in *Hepatology.* 2004;39(5):1464]. *Hepatology.* 2004;39(2):484-491. DOI: 10.1002/hep.20055
 87. Krohn S., Böhm S., Engelmann C., Hartmann J., Brodzinski A., Chatzinotas A., et al. Application of qualitative and quantitative real-time PCR, direct sequencing, and terminal restriction fragment length polymorphism analysis for detection and identification of polymicrobial 16S rRNA genes in ascites. *J Clin Microbiol.* 2014;52(5):1754-1757. DOI: 10.1128/JCM.00552-14
 88. Francés R., Muñoz C., Zapater P., Uceda F., Gascón I., Pascual S., et al. 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. DOI: 10.1136/gut.2003.027425
 89. Francés R., Zapater P., González-Navajas J.M., Muñoz C., Caño R., Moreu R., et al. Bacterial DNA in patients with cirrhosis and noninfected ascites mimics the soluble immune response established in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 2008;47(3):978-985. DOI: 10.1002/hep.22083
 90. Caro E., Francés R., Zapater P., Pascual S., Bellot P., Such J. Grade of soluble inflammatory response is mainly affected by circulating bacterial DNA concentrations in cirrhosis. *Liver Int.* 2016;36(10):1473-1480. DOI: 10.1111/liv.13118
 91. Zapater P., Francés R., González-Navajas J.M., de la Hoz M.A., Moreu R., Pascual S., et al. Serum and ascitic fluid bacterial DNA: a new independent prognostic factor in noninfected patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2008;48(6):1924-1931. DOI: 10.1002/hep.22564
 92. El-Naggar M.M., Khalil E.A., El-Daker M., Salama M.F. Bacterial DNA and its consequences in patients with cirrhosis and culture-negative, non-neutrocytic ascites. *J Med Microbiol.* 2008;57(12):1533-1538. DOI: 10.1099/jmm.0.2008/001867-0
 93. Mortensen C., Karlsen S., Grønbaek H., Nielsen D.T., Frevert S., Clemmesen J.O., et al. No difference in portal and hepatic venous bacterial DNA in patients with cirrhosis undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt insertion. *Liver Int.* 2013;33(9):1309-1315. DOI: 10.1111/liv.12205
 94. Engelmann C., Krohn S., Prywerek D., Hartmann J., Herbern A., Boehlig A., et al. Detection of molecular bacterascites in decompensated cirrhosis defines a risk with decreased survival. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(11):1285-1292. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000712
 95. Mitruka B.M. Application of gas chromatography in microbiology and medicine. М.: Медцина; 1978. 608 p. Russian. (Митрука Б.М. Применение газовой хроматографии в микробиологии и медицине. М.: Медицина;1978. 608 с.)
 96. Pavlov Ch.S. Modern approaches to the diagnosis and treatment of spontaneous bacterial peritonitis. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 2002;5:10-19. Russian. (Павлов Ч.С. Современные подходы к диагностике и лечению спонтанного бактериального перитонита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002;5:10-19.)
 97. Vinnitskaya E.V. Spontaneous bacterial peritonitis: new approaches to diagnosis in alcoholic liver cirrhosis. *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija.* 2008;4:97-102. Russian. (Винницкая Е.В. Спонтанный бактериальный перитонит: новые подходы к диагностике при алкогольном циррозе печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008;4:97-102.)
 98. Bruns T., Reuken P.A., Stengel S., Gerber L., Appenrodt B., Schade J.H., et al. The prognostic significance of bacterial DNA in patients with decompensated cirrhosis and suspected infection. *Liver Int.* 2016;36(8):1133-1142. DOI: 10.1111/liv.13095
 99. Milevoj Kopcinovic L., Culej J., Jokic A., Bozovic M., Kocijan I. Laboratory testing of extravascular body fluids: national recommendations on behalf of the Croatian Society of Medical Biochemistry and Laboratory Medicine. Part I – Serous fluids. *Biochem Med (Zagreb).* 2020;30(1):010502. DOI: 10.11613/BM.2020.010502
 100. Burri E., Schulte F., Muser J., Meier R., Beglinger C. Measurement of calprotectin in ascitic fluid to identify elevated polymorphonuclear cell count. *World J Gastroenterol.* 2013;19(13):2028-2036. DOI: 10.3748/wjg.v19.i13.2028
 101. Lutz P., Pfarr K., Nischalke H.D., Krämer B., Goeser F., Glässner A., et al. The ratio of calprotectin to total protein as a diagnostic and prognostic marker for spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis and ascites. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53(12):2031-2039. DOI: 10.1515/cclm-2015-0284
 102. Fernandes S.R., Santos P., Fatela N., Baldaia C., Marinho R.T., Proença H., et al. Ascitic calprotectin is a novel and accurate marker for spontaneous bacterial peritonitis. *J Clin Lab Anal.* 2016;30(6):1139-1145. DOI: 10.1002/jcla.21994

103. Kirkovskii V.V., Dzadzko A.M., Hapanovich V.N., Prilutskii P.S., Ryabtseva T.V. Changes in mean arterial pressure and total peripheral resistance during LPS sorption in patients with septic shock in the postoperative period of orthopedic liver transplantation. *Zdravoohranenie*. 2019;5:51-55. Russian. (Кирковский В.В. Дзядзько А.М., Гапанович В.Н., Прилуцкий П.С., Рябцева Т.В. Изменение среднего артериального давления и общего периферического сопротивления при проведении ЛПС-сорбции у пациентов с септическим шоком в послеоперационном периоде ортопедической трансплантации печени. *Здравоохранение*. 2019;5:51-55.)
104. Stadlbauer V., Krisper P., Aigner R., Haditsch B., Jung A., Lackner C., et al. Effect of extracorporeal liver support by MARS and Prometheus on serum cytokines in acute-on-chronic liver failure. *Crit Care*. 2006;10(6):R169. DOI: 10.1186/cc5119
105. Sarin S.K., Choudhury A., Sharma M.K., Maiwall R., Al Mahtab M., Rahman S., et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update [published correction appears in *Hepatol Int*. 2019;13(6):826-828]. *Hepatol Int*. 2019;13(4):353-390. DOI: 10.1007/s12072-019-09946-3