

УДК 616.36-004-02-06:616.9(043.3)(043.3/5)

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Н. Н. Силивончик¹(silivonschik_nn@mail.ru), Д. И. Гавриленко²¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь²Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

Бактериальные инфекции распространены у пациентов с циррозом печени, и наиболее частые – спонтанный бактериальный перитонит, пневмония, инфекция мочевыводящих путей. Пациенты с циррозом печени имеют ослабленный иммунитет и повышенную восприимчивость к спонтанным бактериальным инфекциям, – таким как спонтанный бактериальный перитонит (СБП). Не-СБП инфекции представляют собой разнородную по клиническим проявлениям и прогнозу группу. Грамотрицательные энтеробактерии, в первую очередь *Escherichia coli*, являются наиболее распространенными возбудителями внебольничных инфекций; грамположительные кокки наиболее часто определяются при нозокомиальных инфекциях. До 30% возбудителей нозокомиальных инфекций характеризуются как полирезистентные. После развития инфекции чрезмерная продукция провоспалительных цитокинов наслаивается на существующие при циррозе печени гемодинамические расстройства, что далее предопределяют развитие серьезных осложнений, таких как шок, «острая-на-хроническую» печеночная недостаточность, почечная недостаточность и смерть. Инфекции являются основной причиной смерти пациентов с прогрессирующим циррозом печени.

Ключевые слова: бактериальные инфекции, цирроз, спонтанный бактериальный перитонит, антибиотики, полирезистентные бактерии, синдром системного воспалительного ответа, полиорганная недостаточность

BACTERIAL INFECTIONS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

N. N. Silivontchik¹, D. I. Haurylenka²¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus²Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Bacterial infections are often found in patients with liver cirrhosis, the most common infections being spontaneous bacterial peritonitis, pneumonia, and urinary tract infection. Patients with liver cirrhosis are immunocompromised and have increased susceptibility to spontaneous bacterial infections such as spontaneous bacterial peritonitis (SBP). Non-SBP infections constitute a heterogeneous group regarding clinical course and prognosis. Gram-negative enterobacteria, especially *Escherichia coli*, are the most common organisms responsible for community acquired infections. Gram-positive cocci are the most commonly isolated organisms in subjects with nosocomial infections. Up to 30 % of pathogens causing hospital associated infections are multidrug resistant bacteria. Once infection has developed, the excessive production of pro-inflammatory cytokines and a pre-existing hemodynamic derangement characteristic of cirrhosis overlap and predispose further development of serious complications such as shock, acute-on-chronic liver failure, renal failure, and death. Infections constitute the main cause of death in patients with advanced cirrhosis.

Keywords: bacterial infections, cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis, antibiotics, multidrug-resistant bacteria, syndrome of systemic inflammatory response, multiple organ failure

Несмотря на успехи в области гепатологии последних десятилетий цирроз печени (ЦП) остается тяжелым заболеванием с серьезным прогнозом и в европейских странах входит в десятку наиболее частых причин смерти [33]. Проблема ЦП является весьма актуальной и для Республики Беларусь, а с 2006 г. рассматривается в контексте демографической безопасности и находится в центре внимания ведущих специалистов. Акцент в изучении ЦП сместился в сторону бактериальных инфекций и их последствий, почечной и полиорганной дисфункции, о

чем свидетельствует тематика крупных международных научных мероприятий и публикаций в ведущих мировых журналах. Так, в 2013 г. в Барселоне состоялась Специальная конференция Европейской ассоциации по изучению печени (EASL Special Conference), где обсуждалась проблема инфекционных осложнений ЦП [7].

Бактериальные инфекции рассматриваются в числе наиболее важных осложнений поздней стадии ЦП по частоте, тяжести и неблагоприятным исходам, обусловленным развивающейся на фоне инфекционного процесса острой деком-

пенсацией ЦП [25]. Около 20-30% случаев госпитализации по причине острой декомпенсации ЦП связаны с инфекциями или инфекции развиваются в процессе стационарного лечения [6, 22, 25]. Развитие инфекционного процесса сопровождается эксцессивным ответом провоспалительных цитокинов, который наслаивается на предшествующие циррозу гемодинамические нарушения и приводит к развитию тяжелых осложнений, включая «острую-на-хроническую» печеночную недостаточность с риском летального исхода [10]. В связи с этим раннее распознавание бактериальных инфекций, предупреждение, выявление и оценка осложнений является основным в менеджменте декомпенсированного ЦП.

Общая характеристика бактериальных инфекций у пациентов с циррозом печени

Согласно данным из разных регионов, мира, на протяжении последних 20 лет частота бактериальных инфекций у пациентов с ЦП при госпитализации и в процессе стационарного лечения составляет от 25 до 38% [8, 11, 25], достигая 48% у пациентов в отделении интенсивной терапии [37]. 10% пациентов в течение стационарного лечения переносят более одного эпизода инфекции [22, 25]. Внебольничные инфекции преобладают над нозокомиальными как 88/12%, что связано, с одной стороны, с тем, что причиной госпитализации является декомпенсация ЦП, с другой – в стационаре пациенты чаще подвергаются инвазивным манипуляциям [11, 39, 41]. Спектр инфекций очень широк и включает любые варианты по локализации с преобладанием спонтанного бактериального перитонита (СБП) – 25-31%, инфекций мочевыводящих путей – 20-25%, пневмонии – 15-21%, бактериемии – 12%, инфекций кожи и мягких тканей – 11% [10, 12, 25, 42]. Уникальными для пациентов с ЦП являются спонтанные инфекции – СБП, эмпиема плевры, бактериемия [7, 10, 28, 41]. Наибольшее внимание уделяется СБП, так что другие инфекции при ЦП стали определяться как инфекции не-СБП [12]. База данных PubMed по состоянию на 01.05.2017 г. содержит 2032 публикации на запрос «спонтанный бактериальный перитонит». По данным J. Fernández et al. (2017), из 615 случаев не-СБП инфекций в 161 была ИМП, в 95 – целлюлит, в 92 – бактериемия, в 21 – бронхит, в 18 – холангит, в 15 – спонтанная эмпиема плевры, в 13 – вторичный бактериальный перитонит, в 24 – прочие; в 92 случаях инфекции предполагались, но не были доказаны [12].

Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) при наличии инфекции на фоне ЦП обнаруживается у 57-70% пациентов и может иметь особенности [34]. У пациентов с ЦП нередко наблюдается низкая частота сердечных сокращений из-за использования β -блокаторов, нормальное

число лейкоцитов вследствие гиперспленизма, в результате чего наличие ССВО может быть недооценено. С другой стороны, признаки ССВО могут быть обнаружены у пациентов с ЦП даже в отсутствии инфекции вследствие гипердинамического типа кровообращения, появления/нарастания печеночной энцефалопатии, рефрактерности асцита. По данным D. Thabut et al. (2007), признаки ССВО определялись у 10-30% пациентов с декомпенсированным ЦП без бактериальной инфекции [34].

Бессимптомное (стертое) течение начальных стадий бактериальной инфекции у некоторых пациентов с ЦП, замаскированное полиморфными клиническими и лабораторными проявлениями ЦП, требует определенной настороженности от клинициста. Исследователи считают, что фактически всех госпитализированных пациентов с ЦП необходимо рассматривать как потенциально имеющих инфекционный процесс, поиск инфекции должен быть выполнен при поступлении пациента и в случае ухудшения его состояния [25, 38].

Традиционно грамотрицательные бактерии считались ответственными за большинство инфекций у пациентов с ЦП – преимущественно *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp, в то время как грамположительные (чаще *Enterococci* spp. и *Staphylococcus aureus*) занимали около 20% [41, 47]. В последние годы сообщается об увеличении частоты и факторах риска грамположительных инфекций (недавняя или настоящая госпитализация, профилактическое применение β -лактамов и фторхинолонов, постоянно увеличивающееся число инвазивных манипуляций, которым подвергаются пациенты с ЦП) [10, 18, 21, 23, 25, 38]. Грибы также стали нередким возбудителем инфекций у пациентов с ЦП, в том числе СБП, о чем свидетельствует возрастающее число публикаций и появление специального термина – спонтанный фунгальный перитонит (СФП) [26]. По данным K. Klímová et al. [2016], из изолированных 310 микроорганизмов у 294 пациентов 35,2% были грамотрицательными, 53,9% – грамположительными, 11% – грибами; наиболее частой была *Escherichia coli* (98 изолятов) [23].

Исследователи сообщают об увеличении при ЦП инфекций, вызванных резистентными (в том числе мультирезистентными) бактериями [21, 23, 38]. По данным F. Salerno et al.; AISF Investigators (2017), хинолон-резистентные грамотрицательные штаммы отмечались у 48%, мультирезистентные – у 27% пациентов с ЦП и инфекциями [47]. Наиболее часто резистентными возбудителями являются продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (ESBL) *Enterobacteriaceae* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Enterococcus faecium* [21, 23, 38, 47]. Удельный вес инфекций, вызванных мультирезистентными

штаммами, зависит от места оказания медицинской помощи: 23-39% – из числа эпизодов внутрибольничных инфекций, 14-41% – из связанных с оказанием медицинской помощи и до 16% – из внебольничных [38]. Проблема антибиотикорезистентности определила необходимость обсуждения методов профилактики инфекций при ЦП, ограничивая ее группами высокого риска и используя альтернативные средства (например, пробиотики и прокинетики) [5].

Бактериальные инфекции обуславливают 30-50% смертей пациентов с ЦП [37, 41]. По данным J.K. Park et al. (2015), летальность пациентов с ЦП и инфекциями в период до 30 суток составляет 22,3%, до 90 – 32,3% (без инфекций 4,1% и 8,2%, $p < 0,001$) [11]. При проведении ретроспективного анализа выживаемости пациентов с ЦП и инфекционными осложнениями, включающего результаты 178 исследований за период 1978-2009 гг., установлено, что смертность при инфекциях в 4 раза превышает данный показатель у пациентов без инфекций [31]. Исходы хуже у пациентов с нозокомиальными инфекциями. Так, в двух сериях исследований (2005-2007 гг. и 2010-2011 гг.) показано, что госпитальная смертность за эти годы возросла и была значительно выше при внутрибольничных инфекциях: соответственно, 25 и 48%, чем при внебольничных (7% и 21%) [38].

Ранняя диагностика и быстрое инициирование адекватной терапии антибиотиками существенно улучшают прогноз у пациентов с ЦП и бактериальными инфекциями [25, 19]. Отмеченное снижение смертности от ЦП в США с 2002 по 2010 гг. связывают с улучшением профилактики и лечения сепсиса [16].

Механизмы и факторы риска бактериальных инфекций

Развитие бактериальных инфекций при ЦП рассматривается как результат взаимодействия микробиоты кишки, кишечной проницаемости, бактериальной транслокации (БТ) – с одной стороны, и иммунной дисфункции – с другой. Пациенты с ЦП имеют ряд нарушений в разных компонентах кишечного барьера, состояние которого прямо ассоциировано с тяжестью поражения печени, что приводит к повышению кишечной проницаемости («протекающий» ЖКТ), нарушению баланса между внешней средой, включая бактерии и другие продукты, и внутренней средой [32]. Способствующим фактором является избыточный бактериальный рост. В результате у пациентов развивается БТ из просвета кишечника в мезентериальные лимфоузлы с системной циркуляцией (спонтанная бактериемия) и потенциальным развитием тяжелых, опасных для жизни инфекционных осложнений [30]. В условиях прогрессирующего ЦП при культуральном исследо-

вании крови обычно обнаруживаются грамотрицательные кишечные палочки, *Enterococcus* spp. и *Streptococcus* spp [35].

Иммунная дисфункция у пациентов с ЦП обусловлена комплексом нарушений, для которых исследователями был использован термин «цирроз-ассоциированная иммунная дисфункция» [24, 36, 50]. Дисфункция имеет многофакторный патогенез и включает воздействие этиологических факторов ЦП (алкоголь, вирусы), уменьшение функционального объема печени, гиперспленизм при непрерывной стимуляции иммунной системы кишечными бактериями и продуктами, эксцессивной активации провоспалительных цитокинов, что может привести к истощению иммунного ответа и развитию бактериальных инфекций [1, 36].

В качестве факторов риска бактериальных инфекций называют желудочно-кишечное кровотечение, прежде всего варикозное, низкий уровень белка в АЖ, эпизод СБП в анамнезе, госпитализацию [25, 42]. Варикозное кровотечение – один из наиболее обсуждаемых факторов риска. Имеется множество данных о том, что кровотечения из верхних отделов ЖКТ у пациентов с ЦП ассоциируются с повышенной частотой бактериальных инфекций. При этом пациенты с кровотечением чаще подвергаются инвазивным процедурам (внутривенный и уретральный катетеры, эндоскопическая склеротерапия, пищеводная тампонада). Пациенты с эпизодом кровотечения из верхних отделов ЖКТ, согласно действующим руководствам, в том числе Baveno, традиционно являются одной из целевых групп, подлежащих антибиотикопрофилактике [15]. Вместе с тем участники EASL Special Conference (2013), посвященной проблеме инфекционных осложнений при ЦП, не пришли к единому мнению по данному вопросу и констатировали необходимость дальнейших исследований в этом направлении [7].

Последствия бактериальных инфекций и оценка прогноза

Бактериальные инфекции – частая причина острой декомпенсации ЦП [38]. Некоторые пациенты с ЦП на фоне развития бактериальных инфекций имеют изолированную декомпенсацию печеночной недостаточности, в то время как у части пациентов развивается полиорганная недостаточность [42]. Такие пациенты находятся в группе высокого риска краткосрочной смерти.

В последние годы активно изучается проблема ОПП при ЦП, в том числе у пациентов с бактериальными инфекциями [17, 29]. Это обусловлено как тяжестью и неблагоприятным прогнозом данного осложнения, с одной стороны, так и теми новыми представлениями об острых и хронических формах почечной дисфункции, которые установились в области нефрологии, – с

другой. Итогом стали согласительные конференции International Ascites Club (IAC, 2014, 2015) и Пересмотренные согласованные рекомендации по диагностике и лечению ОПП у пациентов с ЦП (IAC, 2015) [18]. Бактериальные инфекции рассматриваются как один из факторов развития ОПП со специфическими механизмами [29, 49].

Бактериальные инфекции рассматриваются в качестве одного из факторов развития острой декомпенсации с полиорганной недостаточностью и риском краткосрочной летальности, которое получило название «острая-на-хроническую» печеночная недостаточность (“acute-on-chronic” liver failure – ACLF) [1, 45]. В большом проспективном исследовании CANONIC, по результатам которого были предоставлены критерии и градация тяжести ACLF (Chronic Liver Failure (CLIF)-Sequential Assessment of Organ Failure (SOFA), показано, что ACLF наиболее часто ассоциируются с бактериальными инфекциями [1, 44, 45]. Эпизоды СБП или пневмонии в сравнении с инфекциями других локализаций чаще сопровождались развитием ACLF [3, 44]. Развитие инфекции сопровождается эксцессивным ответом провоспалительных цитокинов, который наслаивается на предшествующие ЦП гемодинамические нарушения с развитием тяжелых осложнений – септического шока, ACLF, полиорганной дисфункции и смерти [10].

Спонтанный бактериальный перитонит

СБП – распространенное и уникальное осложнение ЦП – определяется как инфицирование АЖ при отсутствии очевидного интраабдоминального источника инфекции [19, 28]. Вопросы диагностики и лечения СБП регламентируются обновляемыми документами международных организаций – European Association Study Liver (EASL), American Association Study Liver Disease (AASLD), International Ascites Club (ICA).

Частота СБП у пациентов с поздней стадией ЦП колеблется от 10 до 30%, чаще отмечается у стационарных пациентов [4]. Из числа случаев СБП половина отмечается при госпитализации, другая половина развивается в процессе стационарного лечения [10]. Смертность при СБП во время госпитализации, согласно данным P. Sort et al. (1999), составляла 10% [20]. По данным T.H. Hung et al. (2016), после первого эпизода СБП из числа 1176 пациентов (период с 1996 по 2006 гг.) в течение 30 дней умерли 21,8%, 90 дней – 38,9%, 1 года – 57,5%, 3 лет – 73,4% [46].

СБП является результатом инфицирования асцитической жидкости (АЖ) во время эпизодов транзиторной бактериемии на фоне снижения иммунитета [35]. Частота положительных культур АЖ при СБП составляет 25,72% (M. Sajjad et al, 2016) [40]. Исследование с посевом АЖ «у постели» пациента во флаконы со средой для

гемокультуры продемонстрировало увеличение числа положительных результатов с 50 до 80% у пациентов с критериями СБП [43]. Основными возбудителями СБП являются *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. (80%), однако в последнее время все чаще сообщается о возрастании роли грамположительных микроорганизмов, таких как *Enterococcus faecium* и метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) [35]. Накапливается все больше данных о СФП [26, 27]. В качестве основного источника инфицирования АЖ рассматривается кишечная микрофлора; возможны другие источники, например, инфекция мочевых или дыхательных путей, кожи и мягких тканей. Исследователи обращают внимание, что асцит у пациентов с неоплазмой инфицируется крайне редко. Микроорганизмы, вызывающие СБП в таких случаях, вирулентные и экстраординарные (например *Salmonella* spp.) [39].

Основным фактором риска развития СБП является прогрессирующий ЦП (>9 пунктов по шкале Child-Pugh), среди других указываются низкий уровень белка АЖ (<10 г/л), уровень общего билирубина крови >42,7 мкмоль/л, эпизод СБП в анамнезе, варикозное кровотечение, мальнутриция, использование ингибиторов протонной помпы [19, 25]. Около 50% СБП ассоциируется с бактериемией [41]. Микрофлора при внебольничной бактериемии – в 70% случаев *Escherichia coli* и *Klebsiella*, при нозокомиальной бактериемии преобладают грамположительные культуры, причем 25% приходится на метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus*, в 38% случаев выявляются мультирезистентные штаммы *Enterobacteriaceae*, главным образом продуцирующие широкий спектр бета-лактамаз [14, 35, 41].

В практическом клиническом руководстве EASL (2010) приводятся диагностические критерии СБП (одни или несколько из следующих): 1) местные симптомы или признаки перитонита – абдоминальная боль, напряжение брюшной стенки, рвота, диарея, кишечная непроходимость; 2) признаки системного воспаления: гипер- или гипотермия, повышение числа лейкоцитов в крови, тахикардия и/или тахипноэ; 3) нарушение функции печени; 4) печеночная энцефалопатия; 5) шок; 6) почечная недостаточность; 7) желудочно-кишечное кровотечение. При этом наиболее важным является то, что СБП может быть бессимптомным, особенно у амбулаторных пациентов [19]. В связи с высокой частотой бессимптомного СБП (около 50%) и неблагоприятными последствиями в случае пропущенной инфекции рекомендуется проведение диагностического парацентеза всем пациентам с классическими или сомнительными симптомами СБП, с необъясненной почечной дисфункцией или энцефалопатией и всем госпитализированным пациентам с ЦП и асцитом [18].

Диагностика СБП основывается на анализе АЖ. Культуральное исследование не является необходимым для подтверждения диагноза, но выполняется всем пациентам для рационального назначения антибиотиков [19, 39]. Метод основан на подсчете полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) в АЖ при световой микроскопии в камере Горяева.

Выделяют варианты СБП (исключительно на исследовании АЖ): классический СБП, культуронегативный нейтрофильный асцит (КННА), бактериальный асцит (БА) [19]. Классический СБП определяется повышенным числом ПЯЛ, превышающим отсекающее значение – 250 в 1 мкл, в сочетании с положительными культурами АЖ при отсутствии очевидного, требующего хирургического лечения источника инфекции в брюшной полости. КННА устанавливается при увеличении числа ПЯЛ в АЖ (>250/мкл) и при отрицательных культурах АЖ. Согласно действующим рекомендациям, ожидание результатов культурального исследования АЖ не должно задерживать эмпирического назначения антибиотиков первой линии при обнаружении числа ПЯЛ >250 клеток/мкл [18, 19, 39]. Диагноз СБП без исследования АЖ, установленный только на основании клинических данных, является неприемлемым. Смертность при выполнении пациентам со СБП ненужной лапаротомии приближается к 80% [39].

БА рассматривается как фаза спонтанной колонизации АЖ и шаг к развитию СБП [19]. Микроорганизмы, обнаруживаемые при этом, аналогичны таковым при классическом СБП. В большинстве случаев БА спонтанно разрешается (62-86%), но может и прогрессировать в СБП [19].

По данным Т. Lahmer et al. (2016), из 205 пациентов с ЦП 28 (14%) имели СБП, 48 (24%) – БА, 20 (10%) имели СФП [27].

Формы СБП определяют тактику ведения пациентов и прогноз. По данным S.H. Na et al. (2017), исходы у пациентов со СБП хуже по сравнению с КННА в отношении 7-дневной летальности, при этом 30- и 90-дневная летальность были сходными [13].

Несмотря на существование надежного, относительно дешевого метода диагностики СБП путем подсчета ПЯЛ при микроскопии продолжается поиск более простых и быстрых методов анализа АЖ.

Предложены другие методы исследования АЖ для диагностики СБП: подсчет ПЯЛ в автоматическом гематологическом анализаторе, определение числа ПЯЛ с помощью мочевых тест-полосок. Появление новых калиброванных для АЖ тест-полосок (Periscreen) с наличием значения 250 ПЯЛ в 1 мкл повышает возможности данного метода диагностики СБП [48].

Особое значение имеет дифференциальный диагноз между СБП и вторичным бактериальным перитонитом, возникающим при наличии абдоминального источника инфекции, требующего хирургического лечения.

Таким образом, анализ литературных данных, а также собственный опыт позволяют сделать вывод, что проблема инфекционных осложнений среди пациентов с ЦП является актуальной в клинической практике, так как инфекция – один из частых ускоряющих факторов развития полиорганной недостаточности у пациентов с ЦП.

References

1. Acute-on-chronic liver failure / R. Jalan [et al.] // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 57 (6). – P. 1336-1348.
2. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome that will reclassify cirrhosis / V. Arroyo [et al.] // *J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 62 (1). – P. 131-143.
3. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis / R. Moreau [et al.] // *Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 144 (7). – P. 1426-1437.
4. Advances in basic and clinical research on liver cirrhosis in 2016 / C. Gu [et al.] // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi [Chinese journal of hepatology].* – 2017. – Vol. 25 (1). – P. 5-8.
5. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy / S. Banerjee [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* – 2008. – Vol. 67 (6). – P. 791-798.
6. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: Good and bad / J. Fernández [et al.] // *Hepatology.* – 2016. – Vol. 63 (6). – P. 2019-2031.
7. Bacterial infections in cirrhosis. A position statement based on the EASL Special Conference 2013 / R. Jalan [et al.] // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 60 (6). – P. 1310-1324.
8. Bloodstream infections in patients with liver cirrhosis / M. Bartoletti [et al.] // *Virulence.* – 2016. – Vol. 7 (3). – P. 309-319.
9. Bremmer, D. N. Spontaneous fungal peritonitis: a devastating complication of cirrhosis / D. N. Bremmer, J. M. Garavaglia, R. K. Shields // *Mycoses.* – 2015. – Vol. 58 (7). – P. 387-393.
10. Bunchorntavakul, C. Bacterial infections in cirrhosis: A critical review and practical guidance / C. Bunchorntavakul, N. Chamroonkul, D. Chavalitthamrong // *World J. Hepatol.* – 2016. – Vol. 8 (6). – P. 307-321.
11. Clinical characteristics and prognostic impact of bacterial infection in hospitalized patients with alcoholic liver disease / J. K. Park [et al.] // *J. Korean. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 30 (5). – P. 598-605.
12. Clinical course and short-term mortality of cirrhotic patients with infections other than spontaneous bacterial peritonitis / J. Fernández [et al.] // *Liver Int.* – 2017. – Vol. 37 (3). – P. 385-395.
13. Comparison of clinical characteristics and outcomes of spontaneous bacterial peritonitis and culture negative neutrocytic ascites / S. H. Na [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 52 (2). – P. 199-203.
14. Current efficacy of recommended empiric antibiotic therapy in patients with cirrhosis and bacterial infection / J. Acevedo [et al.] // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 50 (1). – P. 5.
15. De Franchis, R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension / R. de Franchis // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 53 (4). – P. 762-768.
16. Decreasing mortality among patients hospitalized with cirrhosis in the United States from 2002 through 2010 / M. L. Schmidt [et al.] // *Gastroenterology.* – 2015. – Vol. 148 (5). – P. 967-977.
17. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites / P. Angeli [et al.] // *J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 62 (4). – P. 968-974.
18. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club / A. Rimola [et al.] // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 32(1). – P. 142-153.
19. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis / P. Ginès [et al.] // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol.

53(3). – P. 397-417.

21. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis / P. Sort [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1999. – Vol. 341. – P. 403-409.

22. Efficacy of current guidelines for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in the clinical practice / S. Angeloni [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14 (17). – P. 2757-2762.

23. Emergency department visits related to cirrhosis: a retrospective study of the nationwide emergency department sample 2006 to 2011 / C. Pan [et al.] // Medicine (Baltimore). – 2015. – Vol. 94 (1): e308.

24. Epidemiology of bacterial infections in patients with liver cirrhosis. Experience in a Spanish tertiary health center / K. Klímová [et al.] // Biomedica. – 2016. – Vol. 36 (1). – P. 121-132.

25. Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis / Tritto G. [et al.] // J. Hepatol. – 2011. – Vol. 55 (3). – P. 574-581.

26. Fernandez, J. Management of bacterial infections in cirrhosis / J. Fernandez, T. Gustot // J. Hepatol. – 2012. – Vol. 56 (1). – P. 1-12.

27. Fiore, M. Spontaneous fungal peritonitis: Epidemiology, current evidence and future prospective / M. Fiore, S. Leone // World J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 22(34). – P. 7742-7747.

28. Fungal peritonitis: underestimated disease in critically ill patients with liver cirrhosis and spontaneous peritonitis / T. Lahmer [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11. – e0158389. – DOI: 10.1371/journal.pone.0158389.

29. Garcia-Tsao, G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis // Gastroenterology. – 2001. – Vol. 120 (4). – P. 726-748.

30. Gines, P. Renal Failure in Cirrhosis / P. Gines, R.W. Schrier // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361 (13). – P. 1279-90.

31. Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease / J. Almeida [et al.] // World. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 12 (10). – P. 1493-1502.

32. Infections in patients with cirrhosis increase mortality fourfold and should be used in determining prognosis / V. Arvaniti [et al.] // Gastroenterology. – 2010. – Vol. 139 (4). – P. 1246-1256.

33. Intestinal permeability in a patient with liver cirrhosis / J. M. Aguirre Valadez [et al.] // Ther. Clin. Risk Manag. – 2016. – Vol. 12. – P. 1729-1748.

34. Leon, D. A. Liver cirrhosis mortality rates in Britain from 1950 to 2002: an analysis of routine data / D. A. Leon, J. McCambridge // Lancet. – 2006. – Vol. 367 (9504). – P. 52-56.

35. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure / D. Thabut [et al.] //

Hepatology. – 2007. – Vol. 46 (6). – P. 1872-1882.

36. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in cirrhotic patients: impact of isolate type on prognosis and characteristics of infection / B. Campillo [et al.] // Clin Infect Dis. – 2002. – Vol. 35 (1). – P. 1-10.

37. Patients with acute on chronic liver failure display “sepsis-like” immune paralysis / H. E. Wasmuth [et al.] // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42 (2). – P. 195-201.

38. Patients with cirrhosis in the ED: early predictors of infection and mortality / [A.Q. Farias [et al.] // Am. J. Emerg. Med. – 2016. – Vol. 34 (1). – P. 25-29.

39. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: A prospective study / J. Fernández [et al.] // Hepatology. – 2012. – Vol. 55 (5). – P. 1551-1561.

40. Runyon, B.A. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: update 2012 / B.A. Runyon // Hepatology. – 2009. – Vol. 49 (6). – P. 2087-2107.

41. Sajjad, M. Ascitic fluid culture in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis / M. Sajjad, Z. A. Khan, M. S. Khan // J. Coll Physicians Surg Pak. – 2016. – Vol. 26 (8). – P. 658-661.

42. Sepsis in cirrhosis: Report on the 7th meeting of the international ascites club / F. Wong [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54 (5). – P. 718-725.

43. Severe sepsis in cirrhosis / T. Gustot [et al.] // Hepatology. – 2009. – Vol. 50 (6). – P. 2022-2033.

44. Sheer, T.A. Spontaneous bacterial peritonitis / T. A. Sheer, B. A. Runyon // Dig. Dis. – 2005. – Vol. 23 (1). – P. 39-46.

45. Solà, E. Acute-on-Chronic Liver Failure: The Role of Precipitating Illness / E. Solà, J. Fernandez, P. Ginès // Semin Liver Dis. – 2016. – Vol. 36(2). – P. 117-122.

46. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure / J. Clària [et al.] // Hepatology. – 2016. – Vol. 64 (4). – P. 1249-1264.

47. The effect of the first spontaneous bacterial peritonitis event on the mortality of cirrhotic patients with ascites: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan / T. H. Hung [et al.] // Gut Liver. – 2016. – Vol. 10 (5). – P. 803-807.

48. The impact of infection by multidrug-resistant agents in patients with cirrhosis. A multicenter prospective study // F. Salerno [et al.] // Liver Int. – 2017. – Vol. 37 (1). – P. 71-79.

49. The Periscreen strip is highly efficient for the exclusion of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic outpatients // Am. J. Gastroenterol. – 2016. – Vol. 111(10). – P. 1402-1409.

50. Wong F. Acute kidney injury in liver cirrhosis: new definition and application // Clin. Mol. Hepatol. – 2016. – Vol. 22 (4). – P. 415-422.

51. Zhou Z. Hepatocytes: a key cell type for innate immunity / Z. Zhou, M.-J. Xu, B. Gao // Cell Mol. Immunol. – 2016. – Vol. 13(3). – P. 301-315.

Поступила: 02.05.2017

Принята в печать: 04.05.2017

**Редакция журнала «Гепатология и гастроэнтерология»
поздравляет профессора Н.Н. Силивончик с победой
в конкурсе «Врач года Республики Беларусь – 2016»,
в номинации «Врач общей практики»**