

УДК 616.36-004-06:616.9

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ (обзор литературы)

Т.К. КУАНДЫКОВ, В.В. МУТАГИРОВ, Е.К. АБДКЕРЕЕВ, А. ШЕГЕБАЕВА, А. АБДРАХМАНОВА
Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова, г. Алматы, Республика Казахстан



Куандыков Т.К.

Цирроз печени и его осложнения являются основной причиной заболеваемости и смертности. Цирроз печени может провоцировать развитие массы сопутствующих заболеваний.

Печень выполняет не последнюю роль в обеспечении иммунной защиты организма, а заболевания печени, в том числе и цирроз, нарушает эту функцию. У пациентов с циррозом печени наблюдается 4-5-кратное увеличение госпитальных инфекционных осложнений в сравнении с общей популяцией.

Степень иммунной дисфункции напрямую связана с тяжестью повреждения печени, а наибольшая иммунная дисфункция наблюдается при алкогольном циррозе.

Ключевые слова: цирроз печени, бактериальная инфекция.

Для цитирования: Куандыков Т.К., Мутагиров В.В., Абдкереев Е.К., Шегебаева А., Абдрахманова А. Бактериальные осложнения у пациентов с циррозом печени (обзор литературы) // Медицина (Алматы). – 2018. - №4 (190). – С. 155-165

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

БАУЫР ЦИРРОЗЫ БАР ПАЦИЕНТЕРДЕГІ БАКТЕРИАЛДЫҚ АСҚЫНУЛАР (әдебиеттік шолу)

Т.К. ҚУАНДЫҚОВ, В.В. МУТАГИРОВ, Е.К. ӘБДІКЕРЕЕВ, А.ШЕГЕБАЕВА, А. ӘБДІРАХМАНОВА
А.Н. Сызганов атындағы Ұлттық ғылыми хирургия орталығы,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Бауыр циррозы мен оның асқынулары аурудың және өлімнің негізгі себептерінің бірі болып табылады. Бауыр циррозы көптеген қосалқы аурулардың дамуын туғызуы мүмкін.

Циррозбен ұштасқан иммундық дисфункция иммунодефицитке, жүйелік қабыну синдромына әкеледі, соңында өлім көрсеткішін 30%-ға дейін жоғарылатады. Бауыр циррозы кезіндегі иммунодефицит жергілікті иммунитеттің және де жүйелік иммундық жасушалардың зақымдануынан туады. Жүйелік қабыну синдромы әртүрлі қабыну цитокиндерін бөліп шығаратын иммундық жасушалардың тұрақты қозуынан болады.

Цирроздық иммундық дисфункцияда бактериялардың ішектен үдеген транслокациясы байқалады, бұл эндотоксемияға және цитокиндердің еселеп бөлінуіне, ал бұл жағдай өз кезегінде қабынулық гипер-реакция мен бактериалдық инфекцияның жүйелік таралуына, септикалық шоктың дамуына, полиоргандық жетіспеушілікке, тіпті өлімге әкеліп соғады.

Осыған орай бауыр циррозы бар науқастарда асқынуларды азайту үшін иммундық дисфункцияны жан-жақты зерттеу қажет. Бұл бауыр циррозы бар науқастарда инфекциялық асқынулардың алдын-алу шараларын, ерте диагностикасын және емдеу нәтижелерін жақсартады.

Негізгі сөздер: бауыр циррозы, бактериалдық асқынулар.

S U M M A R Y

BACTERIAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS (review)

T KUANDYKOV, V MUTAGIROV, Y ABDKEREYEV, A SHEGEBAYEVA, A ABDRAKHMANOVA
JSC National scientific centre of surgery n.a. A.N. Syzganov, Almaty c., Republic of Kazakhstan

The liver has a great role in providing immune protection, and liver diseases, including cirrhosis, violates this function. Patients with cirrhosis have a 4-5-fold increase in hospital infectious complications compared to the general population.

The degree of immune dysfunction is directly related to the severity of liver damage, and the greatest immune dysfunction is observed with alcoholic cirrhosis.

Thus, to improve the survival of patients with liver cirrhosis, a comprehensive study of immune dysfunction is needed, which will improve prevention, early diagnosis and treatment of infectious complications in liver cirrhosis.

Keywords: liver cirrhosis, bacterial complications.

For reference: Kuandykov T, Mutagirov V, Abdkerreyev Y, Shegebayeva A, Abdrakhmanova A. Bacterial complications in patients with liver cirrhosis (review). *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;4(190): 155-165 (In Russ.)

Контакты: Куандыков
Тлеуберди Кенесбаевич,
канд. мед. наук, заведующий
отделением анестезиологии и
реаниматологии Национального
научного центра хирургии
им. А.Н. Сызганова, главный
внештатный специалист
департамента Управления
здравоохранения г. Алматы,
ул. Желтоқсан, 62, индекс
050016. E-mail: tleuberdy@mail.ru

Contacts: Tleuberdi K.
Kuandykov, Candidate of Medical
Sciences, the Head of the
Department of Anaesthesiology
and Reanimatology of National
Scientific Center for Surgery
n.a. A.N. Syzganov, Main Nonstaff
Specialist of the Department of
Public Health of Almaty c.,
str. Zheltoksan, 62, index 050016.
E-mail: tleuberdy@mail.ru

Поступила: 03.04.2018

Цирроз печени и его осложнения являются основной причиной заболеваемости и смертности. Цирроз печени может провоцировать развитие массы сопутствующих заболеваний.

Печень выполняет не последнюю роль в обеспечении иммунной защиты организма, а заболевания печени, в том числе и цирроз, нарушают эту функцию. У пациентов с циррозом печени наблюдается 4-5-кратное увеличение госпитальных инфекционных осложнений в сравнении с общей популяцией. Увеличение риска инфицирования при циррозе печени происходит за счет следующих изменений в организме: фиброзные изменения в структуре печени приводят к уменьшению способности фильтровать бактерии; повышенная проницаемость кишечника приводит к хроническому транслоцированию бактерий с последующей активацией активной иммунной системы; снижение синтетической функции печени приводит к уменьшению уровня комплемента и белков острой фазы воспаления; нарушается фагоцитарная активность циркулирующих иммунных клеток.

Связанная с циррозом иммунная дисфункция приводит к иммунодефициту [1], а также к системному воспалению [2], что в конечном итоге увеличивает летальность до 30% [3]. Иммунодефицит при циррозе печени вызван поражением как местного иммунитета, так и системных иммунных клеток. Системный воспалительный ответ является результатом стойкой стимуляции иммунных клеток, приводящей к выбросу различных провоспалительных цитокинов [2].

При цирротической иммунной дисфункции наблюдается усиленная транслокация бактерий из кишечника, которая может приводить к эндотоксемии и повышению выброса цитокинов, что в свою очередь приводит к воспалительной гиперреакции и системной бактериальной инфекции, вплоть до развития септического шока, полиорганной недостаточности и даже смерти [4-8].

Степень иммунной дисфункции напрямую связана с тяжестью повреждения печени [3], а наибольшая иммунная дисфункция наблюдается при алкогольном циррозе [9].

Таким образом, для улучшения выживаемости пациентов с циррозом печени необходимо всестороннее исследование иммунной дисфункции, что улучшит профилактику, раннюю диагностику и лечение инфекционных осложнений при циррозе печени.

Иммунитет и печень

Иммунная система состоит из клеточного и гуморального компонентов и содержит рецепторы антигенов, антитела, иммунные клетки (такие как макрофаги, лимфоциты, натуральные киллеры и т.д.), систему комплемента и различные цитокины. Иммунная система человека имеет поверхностные и внутриклеточные рецепторы, которые распознают элементы бактериальной клетки и продукты их жизнедеятельности [10, 11, 12], в результате чего инициируется иммунный ответ.

Рецепторы присутствуют как в иммунных клетках, так и в паренхиматозных клетках печени. Распознавание молекул патогенов рецепторами приводит к активации каскада комплемента, цитокинов, антибактериальных антител и клеток иммунной системы, что приводит к сложному взаимодействию про- и противовоспалительных реакций [10].

Макрофаги в печени известны как клетки Купфера - сплюсненные клетки, располагающиеся в печеночных синусоидах. Макрофаги представляют собой мононуклеарные фагоциты и антигенпредоставляющие клетки [15].

Кроме того, моноциты являются центральными медиаторами иммунного ответа и секретируют интерлейкин-1 (ИЛ-1) и фактор некроза опухоли альфа (TNF-альфа), которые ответственны за миграцию иммунных клеток в очаг воспаления [16].

Печень является основным источником иммунных рецепторов (таких как TLR и NOD-подобные рецепторы), С-реактивного белка, липополисахарид-связывающего протеина и пептидогликанов CD14 [17, 18, 19], и РНК-геликазы.

TLR распознают бактерии на поверхности иммунной клетки. На сегодняшний день у людей выявлено 10 подтипов TLR, и они содержат общую внутриклеточную часть и уникальную для каждого подтипа внеклеточную часть 20. Печень является источником мРНК для всех TLR [21, 22].

Различные паренхиматозные и непаренхимные клетки печени вырабатывают различные TLR [23, 24, 25]. Клетки Купфера являются макрофагами - активными иммунными клетками, которые инактивируют транслоцированные из кишечника бактерии, эндотоксины и различные биологически активные вещества, выделяемые микрофлорой кишечника. После активации они выделяют различные цитокины, простагландины, оксид азота и активные молекулы кислорода [31]. Клетки Купфера и эндотелий синтезируют TLR2 при их активации липополисахаридами бактериальной клетки [32]. Печень также является основным источником синтеза системы комплемента, которая отвечает за регуляцию иммунной системы и опсоническую и цитотоксическую активность.

Печень содержит лимфоциты по всей своей паренхиме и в портальной системе. В печени CD8+ Т-клетки встречаются чаще, чем CD4+ Т-клетки, а клеток иммунной памяти в печени находится больше, чем в системном кровотоке. Таким образом, печень обеспечивает большую часть адаптивного гуморального иммунитета, опосредованного В- и Т-лимфоцитами.

Как уже было сказано, при циррозе печени происходит угнетение синтеза иммунных рецепторов и в том числе TLR. В настоящее время TLR являются наиболее изученными иммунными рецепторами.

Приобретенные изменения TLR и их сигнальных путей являются основным механизмом дисфункции иммунитета при циррозе печени [34]. Это явление может быть связано с длительным воздействием бактерий, ее продуктов на циркулирующие иммунные клетки в результате потери барьерной функции печени [36]. Флора кишечника может способствовать жировой дистрофии печени путем активации TLR, однако этот процесс может быть уменьшен путем изменения бактериального пейзажа кишечника и применения антибиотиков и пробиотиков [37].

К настоящему времени значительное количество исследований убедительно показало, что функциональное изменение TLR является основной причиной иммунной дисфункции и риска инфекционных осложнений у пациентов с циррозом печени [39, 40, 47, 48, 49].

Нарушение функции моноцитов также способствует развитию иммунодефицита, что приводит к дефектам хемотаксиса, фагоцитоза и продукции лизосомных ферментов [50-53]. Иммуный паралич, который определяется как уменьшенная экспрессия моноцитами человеческого лейкоцитарного антигена-D (HLA-DR), является широко известным признаком септического шока, но недавно он был обнаружен и у пациентов с циррозом печени [16]. Иммуный паралич характеризуется увеличением продукции противовоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-10, и подавлением продукции провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 и TNF- α [17, 44, 45, 54]. Иммуномодуляторы, такие как колониестимулирующий фактор гранулоцитов (GM-CSF) и интерферон-гамма (IFN- γ), могут улучшать функции моноцитов, однако их применение требует дальнейших исследований [17].

Функции нейтрофилов, которые являются первой линией защиты от бактериальной инфекции, также нарушаются при циррозе печени путем снижения способности нейтрофилов проникать в очаг инфекции и фагоцитарной активности.

Печень является основным местом инактивации различных цитокинов, таких как IL-1, IL-3, IL-6, TNF- α , трансформирующий фактор роста- β (TGF- β) и т.д. При циррозе печени эта функция значительно ослабевает, что может привести к постоянной активации нейтрофилов в периферической крови [63] и впоследствии ухудшить функции нейтрофилов [64]. Кроме того, увеличенная абсорбция эндотоксина и бактериальная транслокация приводят к стойкому повышению количества цитокинов. Удаление эндотоксинов *in vitro* [65] и снижение эндотоксемии *in vivo* пробиотиками [46] улучшает функцию нейтрофилов при циррозе печени.

Система комплемента и цирроз

Система комплемента играет важную роль в иммунном гомеостазе и защищает организм от бактериальных инфекций. Гепатоциты являются основным источником синтеза факторов комплемента. Показано, что низкая активность опсонинов и снижение уровня комплемента C3 повышают восприимчивость к инфекции у пациентов с циррозом печени [75, 76]. Снижение уровня комплемента C3 и C4 наблюдается у больных циррозом печени, и это явление связано с уменьшением их синтеза в результате дисфункции печени и повышенным потреблением факторов из-за постоянной активации комплемента.

Hillebrand et al. [77] продемонстрировал критическую роль C5 и C5aR в патогенезе фиброза печени. Исследования иммуноцитохимии показали, что экспрессия C5aR1 значительно возрастает на клетках гепатоцеллюлярных клеток при трансформации в миофибробласт. Кроме того, Streu et al. [78] обнаружил, что C3a и C5a необходимы для регенерации печени. У мышей с отсутствием C3 и C5 регенерация печени была значительно нарушена и нормализовывалась лишь после восполнения исследуемыми факторами 78. Повышенная восприимчивость пневмококковой пневмонии при циррозе также была продемонстрирована из-за недостаточного осаждения комплемента C3 на поверхности альвеол [79].

Бактериальная транслокация

Бактериальная транслокация - миграция бактерий или их продуктов (т.е. липополисахаридов, пептидогликанов, дипептидов, бактериальной ДНК) из просвета кишечника в брыжеечные лимфатические узлы и далее в системный кровоток [81]. Бактериальная транслокация усиливается при циррозе печени и многими клиницистами характеризуется как «ахиллесова пята» цирроза печени [5, 6].

Факторы, приводящие к увеличению бактериальной транслокации при циррозе печени: сниженный уровень гуморального и клеточного иммунитета [82], портосистемное шунтирование крови [83], уменьшение моторики кишечника [82], повышение проницаемости кишечника [84] и усиленный бактериальный рост в просвете кишечника [85]. Исследования показали, что после введения радиоактивно меченой *Escherichia coli* крысам с циррозом печени бактерии обнаруживаются не только в просвете кишечника, но также в брыжеечных лимфатических узлах и асцитической жидкости [86].

Из-за портосистемного шунтирования отсутствует очищение портальной крови печенью от бактерий, транслоцированных из кишечника, и продуктов их жизнедеятельности.

Проницаемость кишечной стенки увеличивается при циррозе и является одним из факторов, способствующих развитию спонтанного бактериального перитонита и печеночной энцефалопатии. Проницаемость стенки кишечника увеличивается из-за отека тканей и венозно-лимфатического застоя [92].

Paramo et al. [96] изучали роль пропранолола у крыс с циррозом печени и асцитом и обнаружили, что он повышает подвижность кишечника и уменьшает бактериальный рост и транслокацию. Таким образом, бета-блокаторы могут применяться для предотвращения спонтанного бактериального перитонита при циррозе печени.

Кишечная микрофлора при циррозе печени

Кишечник и печень находятся в постоянном взаимодействии посредством портального кровотока. Кишечная микрофлора при циррозе печени отличается от микрофлоры здоровой популяции. При циррозе происходит размножение патогенных микроорганизмов, таких как *Enterobacteriaceae* и *Streptococcaceae*, а также меньшая распространенность полезных микробов, таких как *Lachnospiraceae*, и это может повлиять на прогноз [98]. Изменение микробиоты при циррозе печени нарушает иммунный гомеостаз кишечника, способствует бактериальной транслокации и развитию печеночной энцефалопатии, спонтанного бактериального перитонита и варикозного кровотечения [99]. Эти нарушения микрофлоры кишечника приводят к различным бактериальным осложнениям в цирроз. Хотя антибиотики являются основной терапевтической стратегией, в настоящее время проводятся экспериментальные исследования пре-, про-, симбиотиков и фекальной трансплантации микробиоты у пациентов с декомпенсированным циррозом [99].

Бактериальные инфекции при циррозе

В последние десятилетия были значительно улучшены методы лечения и прогнозирования исходов у пациентов с циррозом печени, однако уровень смертности от инфекционных осложнений существенно не изменился. Бактериальные

инфекции у цирротических пациентов являются причиной летальности у 30-50% [3]. Грамотрицательные бактерии, такие как *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter species* и т.д., являются наиболее распространенными причинами инфекции и ответственны за 75% случаев. Грамположительные бактерии, такие как *Staphylococcus*, составляют около 20%, а анаэробы - около 3% случаев инфекционных осложнений [100]. Инфекции у госпитализированных пациентов с циррозом печени в 4-5 раз выше, чем среди общей популяции пациентов [101]. Наиболее распространенные инфекции, которые возникают у этих пациентов, представлены спонтанным бактериальным перитонитом (25-31%), инфекции мочевых путей (20-25%), пневмония (21%), бактериемия (12%) и инфекции мягких тканей (11%) [100].

Пневмония. Наблюдается у 4-21% больных циррозом, наиболее часто алкогольной этиологии. Нередко развитие пневмонии осложняет кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода, особенно при длительном применении зонда Блэкмора. Летальность достигает 40%. В качестве этиологического фактора преобладает грамотрицательная флора – *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, а также пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*) [102]. Клиническая картина в большинстве случаев стертая: субфебрильная температура, умеренный лейкоцитоз (или повышение числа лейкоцитов на фоне лейкопении), малопродуктивный кашель. Возможна манифестация заболевания только усилением общих симптомов интоксикации или печеночной энцефалопатии. В диагностике ведущая роль принадлежит физикальным и рентгенологическим методам исследования. Особые затруднения вызывает диагностика пневмонии при наличии гидроторакса.

Спонтанная бактериальная эмпиема плевры – осложнение, возникающее у 13% больных циррозом на фоне гидроторакса. В 67% случаев ассоциирована с СБП. Среди высеваемой из плевральной жидкости флоры преобладает *E. coli*, другие возбудители – *Kl. pneumoniae*, *Pseudomonas stutzeri*, стрептококки. Клиническая симптоматика присутствует далеко не во всех случаях, поэтому рекомендуется выполнение плевральной пункции с посевом всем больным циррозом печени, осложнившимся гидротораксом. Лечение проводится по правилам ведения больных с гнойным плевритом. Смертность на фоне терапии составляет около 20% [103].

Мочевая инфекция. Наблюдается у 5-25% больных. В 70% случаев высеивается *E. coli*. По некоторым данным, у 40% больных циррозом имеются признаки хронического пиелонефрита. Приблизительно в половине случаев протекает бессимптомно. Хотя сама по себе мочевая инфекция не является причиной летального исхода, на ее фоне развивается до 50% от общего числа случаев бактериемии, 20% СБП и отдельные случаи бактериального эндокардита [102].

Бактериемия. Частота выявления составляет от 7 до 20%. В отличие от органных инфекций в качестве этиологического фактора преобладает грамположительная флора: *St. aureus* и различные виды стрептококков (*b*-гемолитический, *pneumoniae*, *viridans*). Из грамотрицательных микроорганизмов наиболее часто высеиваются *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Proteus*. Источником бактериемии наиболее часто служит инфекция дыхательных путей или мочевая инфекция; возможно также спонтанное инфицирование крови кишечной

микрофлорой. Наиболее частым клиническим проявлением является внезапное необъяснимое усугубление энцефалопатии. Общая летальность достигает 70% [102].

Бактериальный эндокардит. Редкое осложнение цирроза, наблюдающееся в 0,34-1,33% случаев. Описано его развитие на фоне алкогольного, аутоиммунного, первичного билиарного цирроза. В качестве возбудителей преобладают грамотрицательные микроорганизмы, *St. aureus* и стрептококки. В ряде случаев возникает на фоне генерализованной пневмококковой инфекции, наиболее частыми органными проявлениями которой являются, кроме эндокардита, менингит и пневмония. Нередко развивается на фоне желудочно-кишечного кровотечения; из сопутствующих заболеваний отмечаются спонтанный бактериальный перитонит, мочевая инфекция и пневмония. Поражается преимущественно митральный клапан, в большинстве случаев на фоне его врожденных или приобретенных аномалий. Летальность достигает 80%. Учитывая это, рекомендуется проведение антибиотикопрофилактики всем больным циррозом с наличием аномальных или протезированных клапанов [102, 103].

Другие бактериальные инфекции, к которым относятся менингит, легочные и внелегочные формы туберкулеза, гнойный холангит, стоматологическая инфекция наблюдаются редко. Клиническая картина их в большинстве случаев стертая, прижизненная диагностика затруднена.

Грибковая инфекция

Цирроз также повышает вероятность грибковой инфекции, вызванной *Cryptococcus neoformans*, которая обычно поражает пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита [106]. Грибковая инфекция вызывает спонтанный перитонит, но с повышением числа лимфоцитов, и ассоциирована с очень высокой летальностью из-за поздней диагностики [107, 108].

Синдром системного воспалительного ответа (SIRS), сепсис и цирроз

Сепсис определяется как SIRS при наличии патогенной инфекции. Обычные критерии SIRS имеют низкую чувствительность и специфичность у пациентов с циррозом, поскольку они могут присутствовать в 10-30% без бактериальных инфекций. Кроме того, у пациентов с циррозом печени могут не наблюдаться некоторые симптомы SIRS, такие как тахикардия из-за бета-блокаторной терапии. Алейкопения может наблюдаться при гиперспленизме. Данные факторы могут привести к недооценке или переоценке наличия SIRS [111]. При SIRS наблюдается цитокиновый шторм с преобладанием провоспалительных цитокинов, таких как TNF-, IL-6 и IL-1, что приводит к различным изменениям в коагуляционном каскаде и системе кровообращения.

У пациентов с циррозом повышенный риск развития SIRS, поскольку они увеличивают уровни эндотоксинов, TNF- α , IL-6 и оксида азота и снижают уровень С-реактивного белка и факторов свертывания крови 8. SIRS является причиной около 10% госпитализаций среди этой группы пациентов. SIRS чаще встречается у пациентов с поздними стадиями цирроза печени и коррелирует с количеством осложнений, такими как печеночная энцефалопатия, кровотечение из варикозных вен и почечная недостаточность и летальность. Бактериальные токсины

(т.е. липополисахариды из грамотрицательных бактерий и пептидогликанов/липopeптидов из грамположительных бактерий инициируют каскад реакций, которые приводят к выбросу провоспалительных цитокинов, что приводит к состоянию чрезмерного воспаления).

Также наблюдается увеличение продукции супероксидов, оксида азота во время SIRS, что приводит к окислительному стрессу и вазоплегии. Прогрессирование воспалительных процессов приводит к нарушению оксигенации, некрозу клеток, апоптозу и, в конце концов, к органной недостаточности и смерти [107, 108]. Профилактическое применение антибиотиков, альбумина и ранняя диагностика и лечение бактериальной инфекции необходимы для улучшения исхода сепсиса и SIRS при циррозе печени.

Роль биомаркеров воспаления, таких как CRP и прокальцитонин, изучалась у пациентов с циррозом и была признана полезной для выявления сепсиса.

Прокальцитонин является новым биомаркером бактериальной инфекции с его чувствительностью и специфичностью 81,5% и 87,3% соответственно. Установлено, что повышенные уровни прокальцитонина и CRP коррелируют с исходом сепсиса при циррозе печени. CRP бывает повышенным у большинства пациентов, несмотря на купирование бактериальной инфекции [111]. Таким образом, цирротическая иммунная дисфункция представляет собой сложное явление, включающее множество механизмов и

приводящее к различным осложнениям. Цирроз является иммунокомпрометированным состоянием, сопровождающимся более высокой предрасположенностью к различным инфекциям, наиболее распространенными из которых являются грамотрицательные бактерии. Повышенная бактериальная транслокация из-за снижения моторики кишечника и повышенной проницаемости является важным этиологическим фактором возникновения иммунологической дисфункции.

Однако, несмотря на понимание общих механизмов иммунной дисфункции, необходимы дальнейшие исследования для разработки эффективных профилактических мер для предотвращения инфекционных осложнений у пациентов с циррозом печени.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Christou L., Pappas G., Falagas M.E. Bacterial infection-related morbidity and mortality in cirrhosis // *Am J Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1510–1517
- Albillos A., Lario M., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance // *J Hepatol.* – 2014. – Vol. 61. – P. 1385–1396
- Tandon P., Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis // *Semin Liver Dis.* – 2008. – Vol. 28. – P. 26–42
- Wiest R., Lawson M., Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis // *J Hepatol.* – 2014. – Vol. 60. – P. 197–209
- Runyon B.A., Squier S., Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis // *J Hepatol.* – 1994. – Vol. 21. – P. 792–796
- Garcia-Tsao G., Wiest R. Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 18. – P. 353–372
- Thalheimer U., Triantos C.K., Samonakis D.N., Patch D., Burroughs A.K. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis // *Gut.* – 2005. – Vol. 54. – P. 556–563
- Bonnel A.R., Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 727–738
- Duddempudi A.T. Immunology in alcoholic liver disease // *Clin Liver Dis.* – 2012. – Vol. 16. – P. 687–698
- Sipeki N., Antal-Szalmas P., Lakatos P.L., Papp M. Immune dysfunction in cirrhosis // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – P. 2564–2577

REFERENCES

- Christou L., Pappas G., Falagas M.E. Bacterial infection-related morbidity and mortality in cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1510–7
- Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.* 2014;61:1385–96
- Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008;28:26–42
- Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2014;60:197–209
- Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol.* 1994;21:792–6
- Garcia-Tsao G, Wiest R. Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18:353–72
- Thalheimer U, Triantos CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut.* 2005;54:556–63
- Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:727–38
- Duddempudi AT. Immunology in alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2012;16:687–98
- Sipeki N, Antal-Szalmas P, Lakatos PL, Papp M. Immune dysfunction in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:2564–77
- Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology.* 2009;136:65–80

- 11 Neish A.S. Microbes in gastrointestinal health and disease // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 136. – P. 65–80
- 12 Newton K., Dixit V.M. Signaling in innate immunity and inflammation // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. – 2012. – Vol. 4:pii: a006049
- 13 Kawai T., Akira S. Innate immune recognition of viral infection // *Nat Immunol*. – 2006. – Vol. 7. – P. 131–137
- 14 Wagner H., Bauer S. All is not Toll: new pathways in DNA recognition // *J Exp Med*. – 2006. – Vol. 203. – P. 265–268
- 15 Beutler B. Innate immunity: an overview // *Mol Immunol*. – 2004. – Vol. 40. – P. 845–859
- 16 Antoniadis C.G., Wendon J., Vergani D. Paralyzed monocytes in acute on chronic liver disease // *J Hepatol*. – 2005. – Vol. 42. – P. 163–165
- 17 Gao B., Jeong W.I., Tian Z. Liver: An organ with predominant innate immunity // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 47. – P. 729–736
- 18 Ramadori G., Christ B. Cytokines and the hepatic acute-phase response // *Semin Liver Dis*. – 1999. – Vol. 19. – P. 141–155
- 19 Liu C., Xu Z., Gupta D., Dziarski R. Peptidoglycan recognition proteins: a novel family of four human innate immunity pattern recognition molecules // *J Biol Chem*. – 2001. – Vol. 276. – P. 34686–34694
- 20 Bell J.K., Mullen G.E., Leifer C.A., Mazzoni A., Davies D.R., Segal D.M. Leucine-rich repeats and pathogen recognition in Toll-like receptors // *Trends Immunol*. – 2003. – Vol. 24. – P. 528–533
- 21 Liu S., Gallo D.J., Green A.M., Williams D.L., Gong X., Shapiro R.A. et al. Role of toll-like receptors in changes in gene expression and NF-kappa B activation in mouse hepatocytes stimulated with lipopolysaccharide // *Infect Immun*. – 2002. – Vol. 70. – P. 3433–3442
- 22 Nishimura M., Naito S. Tissue-specific mRNA expression profiles of human toll-like receptors and related genes // *Biol Pharm Bull*. – 2005. – Vol. 28. – P. 886–892
- 23 Yang L., Seki E. Toll-like receptors in liver fibrosis: cellular crosstalk and mechanisms // *Front Physiol*. – 2012. – Vol. 3. – P. 138
- 24 Seki E., Brenner D.A. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update // *Hepatology*. – 2008. – Vol. 48. – P. 322–335
- 25 Roh Y.S., Seki E. Toll-like receptors in alcoholic liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and carcinogenesis // *J Gastroenterol Hepatol*. – 2013. – Vol. 28(Suppl 1). – P. 38–42
- 26 Hornung V., Rothenfusser S., Britsch S., Krug A., Jahrsdörfer B., Giese T. et al. Quantitative expression of toll-like receptor 1-10 mRNA in cellular subsets of human peripheral blood mononuclear cells and sensitivity to CpG oligodeoxynucleotides // *J Immunol*. – 2002. – Vol. 168. – P. 4531–4537
- 27 Paik Y.H., Schwabe R.F., Bataller R., Russo M.P., Jobin C., Brenner D.A. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells // *Hepatology*. – 2003. – Vol. 37. – P. 1043–1055
- 28 Brun P., Castagliuolo I., Pinzani M., Palù G., Martines D. Exposure to bacterial cell wall products triggers an inflammatory phenotype in hepatic stellate cells // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 2005. – Vol. 289. – P. 571–578
- 29 Thirunavukkarasu C., Uemura T., Wang L.F., Watkins S.C., Gandhi C.R. Normal rat hepatic stellate cells respond to endotoxin in LBP-independent manner to produce inhibitor(s) of DNA synthesis in hepatocytes // *J Cell Physiol*. – 2005. – Vol. 204. – P. 654–665
- 30 Zhang X., Yu W.P., Gao L., Wei K.B., Ju J.L., Xu J.Z. Effects
- 12 Newton K., Dixit V.M. Signaling in innate immunity and inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4:pii: a006049
- 13 Kawai T, Akira S. Innate immune recognition of viral infection. *Nat Immunol*. 2006;7:131–7
- 14 Wagner H, Bauer S. All is not Toll: new pathways in DNA recognition. *J Exp Med*. 2006;203:265–8
- 15 Beutler B. Innate immunity: an overview. *Mol Immunol*. 2004;40:845–59
- 16 Antoniadis CG, Wendon J, Vergani D. Paralyzed monocytes in acute on chronic liver disease. *J Hepatol*. 2005;42:163–165
- 17 Gao B, Jeong WI, Tian Z. Liver: An organ with predominant innate immunity. *Hepatology*. 2008;47:729–736
- 18 Ramadori G, Christ B. Cytokines and the hepatic acute-phase response. *Semin Liver Dis*. 1999;19:141–155.
- 19 Liu C, Xu Z, Gupta D, Dziarski R. Peptidoglycan recognition proteins: a novel family of four human innate immunity pattern recognition molecules. *J Biol Chem*. 2001;276:34686–34694
- 20 Bell JK, Mullen GE, Leifer CA, Mazzoni A, Davies DR, Segal DM. Leucine-rich repeats and pathogen recognition in Toll-like receptors. *Trends Immunol*. 2003;24:528–33
- 21 Liu S, Gallo DJ, Green AM, Williams DL, Gong X, Shapiro RA, et al. Role of toll-like receptors in changes in gene expression and NF-kappa B activation in mouse hepatocytes stimulated with lipopolysaccharide. *Infect Immun*. 2002;70:3433–42
- 22 Nishimura M, Naito S. Tissue-specific mRNA expression profiles of human toll-like receptors and related genes. *Biol Pharm Bull*. 2005;28:886–92
- 23 Yang L, Seki E. Toll-like receptors in liver fibrosis: cellular crosstalk and mechanisms. *Front Physiol*. 2012;3:138
- 24 Seki E, Brenner DA. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update. *Hepatology*. 2008;48:322–335
- 25 Roh YS, Seki E. Toll-like receptors in alcoholic liver disease, non-alcoholic steatohepatitis and carcinogenesis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28(Suppl 1):38–42
- 26 Hornung V, Rothenfusser S, Britsch S, Krug A, Jahrsdörfer B, Giese T, et al. Quantitative expression of toll-like receptor 1-10 mRNA in cellular subsets of human peripheral blood mononuclear cells and sensitivity to CpG oligodeoxynucleotides. *J Immunol*. 2002;168:4531–7
- 27 Paik YH, Schwabe RF, Bataller R, Russo MP, Jobin C, Brenner DA. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells. *Hepatology*. 2003;37:1043–55
- 28 Brun P, Castagliuolo I, Pinzani M, Palù G, Martines D. Exposure to bacterial cell wall products triggers an inflammatory phenotype in hepatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;289:571–8
- 29 Thirunavukkarasu C, Uemura T, Wang LF, Watkins SC, Gandhi CR. Normal rat hepatic stellate cells respond to endotoxin in LBP-independent manner to produce inhibitor(s) of DNA synthesis in hepatocytes. *J Cell Physiol*. 2005;204:654–65
- 30 Zhang X, Yu WP, Gao L, Wei KB, Ju JL, Xu JZ. Effects of lipopolysaccharides stimulated Kupffer cells on activation of rat hepatic stellate cells. *World J Gastroenterol*. 2004;10:610–3
- 31 Bilzer M, Roggel F, Gerbes AL. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int*. 2006;26:1175–86
- 32 Vodovotz Y, Liu S, McCloskey C, Shapiro R, Green A, Billiar TR. The hepatocyte as a microbial product-responsive cell. *J Endotoxin Res*. 2001;7:365–73
- 33 Broering R, Lu M, Schlaak JF. Role of Toll-like receptors

- of lipopolysaccharides stimulated Kupffer cells on activation of rat hepatic stellate cells // *World J Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10. – P. 610–613
- 31 Bilzer M., Roggel F., Gerbes A.L. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease // *Liver Int.* – 2006. – Vol. 26. – P. 1175–1186
- 32 Vodovotz Y., Liu S., McCloskey C., Shapiro R., Green A., Billiar T.R. The hepatocyte as a microbial product-responsive cell // *J Endotoxin Res.* – 2001. – Vol. 7. – P. 365–373
- 33 Broering R., Lu M., Schlaak J.F. Role of Toll-like receptors in liver health and disease // *Clin Sci (Lond).* – 2011. – Vol. 121. – P. 415–426
- 34 Aoyama T., Paik Y.H., Seki E. Toll-like receptor signaling and liver fibrosis // *Gastroenterol Res Pract.* – 2010. – Vol. 2010:pii: 192543
- 35 Szabo G., Dolganiuc A., Mandrekar P. Pattern recognition receptors: a contemporary view on liver diseases // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 44. – P. 287–298
- 36 Li L., Chen L., Hu L., Liu Y., Sun H.Y., Tang J. et al. Nuclear factor high-mobility group box1 mediating the activation of Toll-like receptor 4 signaling in hepatocytes in the early stage of nonalcoholic fatty liver disease in mice // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 54. – P. 1620–1630
- 37 Llorente C., Schnabl B. The gut microbiota and liver disease // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* – 2015. – Vol. 1. – P. 275–284
- 38 Thompson A.J., Locarnini S.A., Lau G.K., Naoumov N.V., Desmond P.V., Mommeja-Marin H. et al. Quantitative HBeAg levels and patterns of TLR2 and TLR4 expression on CD14+ monocytes during potent antiviral therapy for chronic hepatitis B // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2005. – Vol. 20. – P. 83
- 39 Pimentel-Nunes P., Roncon-Albuquerque R., Dinis-Ribeiro M., Leite-Moreira A.F. Role of Toll-like receptor impairment in cirrhosis infection risk: are we making progress? // *Liver Int.* – 2011. – Vol. 31. – P. 140–141
- 40 Matsumura T., Degawa T., Takii T., Hayashi H., Okamoto T., Inoue J. et al. TRAF6-NF-kappaB pathway is essential for interleukin-1-induced TLR2 expression and its functional response to TLR2 ligand in murine hepatocytes // *Immunology.* – 2003. – Vol. 109. – P. 127–136
- 41 Pimentel-Nunes P., Roncon-Albuquerque R., Gonçalves N., Fernandes-Cerqueira C., Cardoso H., Bastos R.P. et al. Attenuation of toll-like receptor 2-mediated innate immune response in patients with alcoholic chronic liver disease // *Liver Int.* – 2010. – Vol. 30. – P. 1003–1011
- 42 Riordan S.M., Skinner N., Nagree A., McCallum H., McIver C.J., Kurtovic J. et al. Peripheral blood mononuclear cell expression of toll-like receptors and relation to cytokine levels in cirrhosis // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37. – P. 1154–1164
- 43 Testro A.G., Gow P.J., Angus P.W., Wongseelashote S., Skinner N., Markovska V. et al. Effects of antibiotics on expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 on mononuclear cells in patients with advanced cirrhosis // *J Hepatol.* – 2010. – Vol. 52. – P. 199–205
- 44 Wasmuth H.E., Kunz D., Yagmur E., Timmer-Stranghöner A., Vidacek D., Siewert E. et al. Patients with acute on chronic liver failure display “sepsis-like” immune paralysis // *J Hepatol.* – 2005. – Vol. 42. – P. 195–201
- 45 Lin C.Y., Tsai I.F., Ho Y.P., Huang C.T., Lin Y.C., Lin C.J. et al. Endotoxemia contributes to the immune paralysis in patients with cirrhosis // *J Hepatol.* – 2007. – Vol. 46. – P. 816–826
- 46 Stadlbauer V., Mookerjee R.P., Hodges S., Wright G.A., in liver health and disease. *Clin Sci (Lond).* 2011;121:415–26
- 34 Aoyama T, Paik YH, Seki E. Toll-like receptor signaling and liver fibrosis. *Gastroenterol Res Pract.* 2010;2010:pii:192543
- 35 Szabo G, Dolganiuc A, Mandrekar P. Pattern recognition receptors: a contemporary view on liver diseases. *Hepatology.* 2006;44:287–98
- 36 Li L, Chen L, Hu L, Liu Y, Sun HY, Tang J, et al. Nuclear factor high-mobility group box1 mediating the activation of Toll-like receptor 4 signaling in hepatocytes in the early stage of nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Hepatology.* 2011;54:1620–30
- 37 Llorente C, Schnabl B. The gut microbiota and liver disease. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2015;1:275–84
- 38 Thompson AJ, Locarnini SA, Lau GK, Naoumov NV, Desmond PV, Mommeja-Marin H, et al. Quantitative HBeAg levels and patterns of TLR2 and TLR4 expression on CD14+ monocytes during potent antiviral therapy for chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20:83
- 39 Pimentel-Nunes P, Roncon-Albuquerque R, Jr, Dinis-Ribeiro M, Leite-Moreira AF. Role of Toll-like receptor impairment in cirrhosis infection risk: are we making progress? *Liver Int.* 2011;31:140–1
- 40 Matsumura T, Degawa T, Takii T, Hayashi H, Okamoto T, Inoue J, et al. TRAF6-NF-kappaB pathway is essential for interleukin-1-induced TLR2 expression and its functional response to TLR2 ligand in murine hepatocytes. *Immunology.* 2003;109:127–36
- 41 Pimentel-Nunes P, Roncon-Albuquerque R, Jr, Gonçalves N, Fernandes-Cerqueira C, Cardoso H, Bastos RP, et al. Attenuation of toll-like receptor 2-mediated innate immune response in patients with alcoholic chronic liver disease. *Liver Int.* 2010;30:1003–11
- 42 Riordan SM, Skinner N, Nagree A, McCallum H, McIver CJ, Kurtovic J, et al. Peripheral blood mononuclear cell expression of toll-like receptors and relation to cytokine levels in cirrhosis. *Hepatology.* 2003;37:1154–64
- 43 Testro AG, Gow PJ, Angus PW, Wongseelashote S, Skinner N, Markovska V, et al. Effects of antibiotics on expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 on mononuclear cells in patients with advanced cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;52:199–205
- 44 Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, Timmer-Stranghöner A, Vidacek D, Siewert E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display “sepsis-like” immune paralysis. *J Hepatol.* 2005;42:195–201
- 45 Lin CY, Tsai IF, Ho YP, Huang CT, Lin YC, Lin CJ, et al. Endotoxemia contributes to the immune paralysis in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2007;46:816–26
- 46 Stadlbauer V, Mookerjee RP, Hodges S, Wright GA, Davies NA, Jalan R. Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis. *J Hepatol.* 2008;48:945–51
- 47 Nischalke HD, Berger C, Aldenhoff K, Thyssen L, Gentemann M, Grünhage F, et al. Toll-like receptor (TLR) 2 promoter and intron 2 polymorphisms are associated with increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2011;55:1010–6
- 48 Bruns T, Reuken PA, Fischer J, Berg T, Stallmach A. Further evidence for the relevance of TLR2 gene variants in spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol.* 2012;56:1207–8. author reply 1208-1209
- 49 Guarner-Argente C, Sánchez E, Vidal S, Román E, Concepción M, Poca M, et al. Toll-like receptor 4 D299G polymorphism and the incidence of infections in cirrhotic patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:1192–9

- Davies N.A., Jalan R. Effect of probiotic treatment on deranged neutrophil function and cytokine responses in patients with compensated alcoholic cirrhosis // *J Hepatol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 945–951
- 47 Nischalke H.D., Berger C., Aldenhoff K., Thyssen L., Gentemann M., Grünhage F. et al. Toll-like receptor (TLR) 2 promoter and intron 2 polymorphisms are associated with increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis // *J Hepatol.* – 2011. – Vol. 55. – P. 1010–1016
- 48 Bruns T., Reuken P.A., Fischer J., Berg T., Stallmach A. Further evidence for the relevance of TLR2 gene variants in spontaneous bacterial peritonitis // *J Hepatol.* – 2012. – Vol. 56. – P. 1207–1208. author reply 1208–1209
- 49 Guarner-Argente C., Sánchez E., Vidal S., Román E., Concepción M., Poca M. et al. Toll-like receptor 4 D299G polymorphism and the incidence of infections in cirrhotic patients // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2010. – Vol. 31. – P. 1192–1199
- 50 Nakagawara A., Inokuchi K., Ikeda K., Kumashiro R., Tamada R. Decreased superoxide (O₂⁻)-generating activity of blood monocytes from patients with hepatic cirrhosis // *Hepatogastroenterology.* – 1984. – Vol. 31. – P. 201–203
- 51 Hassner A., Kletter Y., Jedwab M., Aronson M., Shibolet S. Impaired monocyte function in liver cirrhosis // *Lancet.* – 1979. – Vol. 1. – P. 329–330
- 52 Hassner A., Kletter Y., Shlag D., Yedwab M., Aronson M., Shibolet S. Impaired monocyte function in liver cirrhosis // *Br Med J (Clin Res Ed).* – 1981. – Vol. 282. – P. 1262–1263
- 53 Holdstock G., Leslie B., Hill S., Tanner A., Wright R. Monocyte function in cirrhosis // *J Clin Pathol.* – 1982. – Vol. 35. – P. 972–979
- 54 Xing T., Li L., Cao H., Huang J. Altered immune function of monocytes in different stages of patients with acute on chronic liver failure // *Clin Exp Immunol.* – 2007. – Vol. 147. – P. 184–188
- 55 Zimmermann H.W., Seidler S., Nattermann J., Gassler N., Hellerbrand C., Zerneck A. et al. Functional contribution of elevated circulating and hepatic non-classical CD14CD16 monocytes to inflammation and human liver fibrosis // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5:e11049
- 56 Zhang J., Feng G., Zhao Y., Zhang J., Feng L., Yang J. Association between lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) and the mortality of HBV-related liver cirrhosis: a retrospective cohort study // *BMJ Open.* – 2015. – Vol. 5:e008033
- 57 Møller H.J. Soluble CD163 // *Scand J Clin Lab Invest.* – 2012. – Vol. 72. – P. 1–13
- 58 Grønbaek H., Sandahl T.D., Mortensen C., Vilstrup H., Møller H.J., Møller S. Soluble CD163, a marker of Kupffer cell activation, is related to portal hypertension in patients with liver cirrhosis // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2012. – Vol. 36. – P. 173–180
- 59 Waidmann O., Brunner F., Herrmann E., Zeuzem S., Piiper A., Kronenberger B. Macrophage activation is a prognostic parameter for variceal bleeding and overall survival in patients with liver cirrhosis // *J Hepatol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 956–961
- 60 Gäbele E., Mühlbauer M., Paulo H., Johann M., Meltzer C., Leidl F. et al. Analysis of monocyte chemotactic protein-1 gene polymorphism in patients with spontaneous bacterial peritonitis // *World J Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15. – P. 5558–5562
- 61 Mühlbauer M., Bosserhoff A.K., Hartmann A., Thasler W.E., Weiss T.S., Herfarth H. et al. A novel MCP-1 gene polymorphism is associated with hepatic MCP-1 expression and severity of HCV-related liver disease // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 125. – P. 1085–1093
- 50 Nakagawara A., Inokuchi K., Ikeda K., Kumashiro R., Tamada R. Decreased superoxide (O₂⁻)-generating activity of blood monocytes from patients with hepatic cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* 1984;31:201–3
- 51 Hassner A., Kletter Y., Jedwab M., Aronson M., Shibolet S. Impaired monocyte function in liver cirrhosis. *Lancet.* 1979;1:329–30
- 52 Hassner A., Kletter Y., Shlag D., Yedwab M., Aronson M., Shibolet S. Impaired monocyte function in liver cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;282:1262–3
- 53 Holdstock G., Leslie B., Hill S., Tanner A., Wright R. Monocyte function in cirrhosis. *J Clin Pathol.* 1982;35:972–9
- 54 Xing T., Li L., Cao H., Huang J. Altered immune function of monocytes in different stages of patients with acute on chronic liver failure. *Clin Exp Immunol.* 2007;147:184–8
- 55 Zimmermann HW, Seidler S, Nattermann J, Gassler N, Hellerbrand C, Zerneck A, et al. Functional contribution of elevated circulating and hepatic non-classical CD14CD16 monocytes to inflammation and human liver fibrosis. *PLoS One.* 2010;5:e11049
- 56 Zhang J, Feng G, Zhao Y, Zhang J, Feng L, Yang J. Association between lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR) and the mortality of HBV-related liver cirrhosis: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2015;5:e008033
- 57 Møller HJ. Soluble CD163. *Scand J Clin Lab Invest.* 2012;72:1–13
- 58 Grønbaek H, Sandahl TD, Mortensen C, Vilstrup H, Møller HJ, Møller S. Soluble CD163, a marker of Kupffer cell activation, is related to portal hypertension in patients with liver cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36:173–80
- 59 Waidmann O, Brunner F, Herrmann E, Zeuzem S, Piiper A, Kronenberger B. Macrophage activation is a prognostic parameter for variceal bleeding and overall survival in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2013;58:956–61
- 60 Gäbele E, Mühlbauer M, Paulo H, Johann M, Meltzer C, Leidl F, et al. Analysis of monocyte chemotactic protein-1 gene polymorphism in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *World J Gastroenterol.* 2009;15:5558–62
- 61 Mühlbauer M, Bosserhoff AK, Hartmann A, Thasler WE, Weiss TS, Herfarth H, et al. A novel MCP-1 gene polymorphism is associated with hepatic MCP-1 expression and severity of HCV-related liver disease. *Gastroenterology.* 2003;125:1085–93
- 62 Tonan T, Fujimoto K, Qayyum A, Morita Y, Nakashima O, Ono N, et al. CD14 expression and Kupffer cell dysfunction in non-alcoholic steatohepatitis: superparamagnetic iron oxide-magnetic resonance image and pathologic correlation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27:789–96
- 63 Stadlbauer V, Mookerjee RP, Wright GA, Davies NA, Jürgens G, Hallström S, et al. Role of Toll-like receptors 2, 4, and 9 in mediating neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;296:15–22
- 64 Fiuza C, Salcedo M, Clemente G, Tellado JM. In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease. *J Infect Dis.* 2000;182:526–33
- 65 Mookerjee RP, Stadlbauer V, Lidder S, Wright GA, Hodges SJ, Davies NA, et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology.* 2007;46:831–840
- 66 Fiuza C, Salcedo M, Clemente G, Tellado JM. Granulocyte colony-stimulating factor improves deficient in vitro neutrophil transendothelial migration in patients with advanced liver disease. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2002;9:433–9
- 67 Garg V, Garg H, Khan A, Trehanpati N, Kumar A, Sharma

- 62 Tonan T., Fujimoto K., Qayyum A., Morita Y., Nakashima O., Ono N. et al. CD14 expression and Kupffer cell dysfunction in non-alcoholic steatohepatitis: superparamagnetic iron oxide-magnetic resonance image and pathologic correlation // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2012. – Vol. 27. – P. 789–796
- 63 Stadlbauer V., Mookerjee R.P., Wright G.A., Davies N.A., Jürgens G., Hallström S. et al. Role of Toll-like receptors 2, 4, and 9 in mediating neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2009. – Vol. 296. – P. 15–22
- 64 Fiuza C., Salcedo M., Clemente G., Tellado J.M. In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease // *J Infect Dis.* – 2000. – Vol. 182. – P. 526–533
- 65 Mookerjee R.P., Stadlbauer V., Lidder S., Wright G.A., Hodges S.J., Davies N.A. et al. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46. – P. 831–840
- 66 Fiuza C., Salcedo M., Clemente G., Tellado J.M. Granulocyte colony-stimulating factor improves deficient in vitro neutrophil transendothelial migration in patients with advanced liver disease // *Clin Diagn Lab Immunol.* – 2002. – Vol. 9. – P. 433–439
- 67 Garg V., Garg H., Khan A., Trehanpati N., Kumar A., Sharma B.C. et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34(+) cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure // *Gastroenterology.* – 2012. – Vol. 142. – P. 505–512.e1
- 68 Singh V., Sharma A.K., Narasimhan R.L., Bhalla A., Sharma N., Sharma R. Granulocyte colony-stimulating factor in severe alcoholic hepatitis: a randomized pilot study // *Am J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 109. – P. 1417–1423
- 69 Nouri-Aria K.T., Alexander G.J., Portmann B.C., Hegarty J.E., Eddleston A.L., Williams R. T and B cell function in alcoholic liver disease // *J Hepatol.* – 1986. – Vol. 2. – P. 195–207
- 70 Doi H., Iyer T.K., Carpenter E., Li H., Chang K.M., Vonderheide R.H. et al. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population // *Hepatology.* – 2012. – Vol. 55. – P. 709–719. doi: 10.1002/hep.24689
- 71 Márquez M., Fernández-Gutiérrez C., Montes-de-Oca M., Blanco M.J., Brun F., Rodríguez-Ramos C. et al. Chronic antigenic stimuli as a possible explanation for the immunodepression caused by liver cirrhosis // *Clin Exp Immunol.* – 2009. – Vol. 158. – P. 219–229
- 72 van de Wiel A., Schuurman H.J., Kater L. Alcoholic liver disease: an IgA-associated disorder // *Scand J Gastroenterol.* – 1987. – Vol. 22. – P. 1025–1030
- 73 Silvain C., Patry C., Launay P., Lehuen A., Monteiro R.C. Altered expression of monocyte IgA Fc receptors is associated with defective endocytosis in patients with alcoholic cirrhosis. Potential role for IFN-gamma // *J Immunol.* – 1995. – Vol. 155. – P. 1606–1618
- 74 Massonnet B., Delwail A., Ayrault J.M., Chagneau-Derode C., Lecron J.C., Silvain C. Increased immunoglobulin A in alcoholic liver cirrhosis: exploring the response of B cells to Toll-like receptor 9 activation // *Clin Exp Immunol.* – 2009. – Vol. 158. – P. 115–124
- 75 Homann C., Varming K., Høgåsen K., Mollnes T.E., Graudal N., Thomsen A.C. et al. Acquired C3 deficiency in patients with alcoholic cirrhosis predisposes to infection and increased mortality // *Gut.* – 1997. – Vol. 40. – P. 544–549
- 76 Akalin H.E., Laleli Y., Telatar H. Serum bactericidal and opsonic activities in patients with non-alcoholic cirrhosis // *Q J Med.* – 1985. – Vol. 56. – P. 431–437
- BC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34(+) cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology.* 2012;142:505–12.e1
- 68 Singh V, Sharma AK, Narasimhan RL, Bhalla A, Sharma N, Sharma R. Granulocyte colony-stimulating factor in severe alcoholic hepatitis: a randomized pilot study. *Am J Gastroenterol.* 2014;109:1417–23
- 69 Nouri-Aria KT, Alexander GJ, Portmann BC, Hegarty JE, Eddleston AL, Williams R. T and B cell function in alcoholic liver disease. *J Hepatol.* 1986;2:195–207
- 70 Doi H, Iyer TK, Carpenter E, Li H, Chang KM, Vonderheide RH, et al. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population. *Hepatology.* 2012;55:709–719. doi: 10.1002/hep.24689
- 71 Márquez M, Fernández-Gutiérrez C, Montes-de-Oca M, Blanco MJ, Brun F, Rodríguez-Ramos C, et al. Chronic antigenic stimuli as a possible explanation for the immunodepression caused by liver cirrhosis. *Clin Exp Immunol.* 2009;158:219–29
- 72 van de Wiel A, Schuurman HJ, Kater L. Alcoholic liver disease: an IgA-associated disorder. *Scand J Gastroenterol.* 1987;22:1025–30
- 73 Silvain C, Patry C, Launay P, Lehuen A, Monteiro RC. Altered expression of monocyte IgA Fc receptors is associated with defective endocytosis in patients with alcoholic cirrhosis. Potential role for IFN-gamma. *J Immunol.* 1995;155:1606–18
- 74 Massonnet B, Delwail A, Ayrault JM, Chagneau-Derode C, Lecron JC, Silvain C. Increased immunoglobulin A in alcoholic liver cirrhosis: exploring the response of B cells to Toll-like receptor 9 activation. *Clin Exp Immunol.* 2009;158:115–24
- 75 Homann C, Varming K, Høgåsen K, Mollnes TE, Graudal N, Thomsen AC, et al. Acquired C3 deficiency in patients with alcoholic cirrhosis predisposes to infection and increased mortality. *Gut.* 1997;40:544–9
- 76 Akalin HE, Laleli Y, Telatar H. Serum bactericidal and opsonic activities in patients with non-alcoholic cirrhosis. *Q J Med.* 1985;56:431–7
- 77 Hillebrandt S, Wasmuth HE, Weiskirchen R, Hellerbrand C, Keppeler H, Werth A, et al. Complement factor 5 is a quantitative trait gene that modifies liver fibrogenesis in mice and humans. *Nat Genet.* 2005;37:835–43
- 78 Strey CW, Markiewski M, Mastellos D, Tudoran R, Spruce LA, Greenbaum LE, et al. The proinflammatory mediators C3a and C5a are essential for liver regeneration. *J Exp Med.* 2003;198:913–23
- 79 Propst-Graham KL, Preheim LC, Vander Top EA, Snitily MU, Gentry-Nielsen MJ. Cirrhosis-induced defects in innate pulmonary defenses against *Streptococcus pneumoniae*. *BMC Microbiol.* 2007;7:94
- 80 Altorjay I, Vitalis Z, Tornai I, Palatka K, Kacska S, Farkas G, et al. Mannose-binding lectin deficiency confers risk for bacterial infections in a large Hungarian cohort of patients with liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2010;53:484–91
- 81 Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology.* 2005;41:422–33
- 82 Wyke RJ. Problems of bacterial infection in patients with liver disease. *Gut.* 1987;28:623–41
- 83 Hoefs JC, Canawati HN, Sapico FL, Hopkins RR, Weiner J, Montgomerie JZ. Spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 1982;2:399–407
- 84 Aldersley MA, Howdle PD. Intestinal permeability and liver

- 77 Hillebrandt S., Wasmuth H.E., Weiskirchen R., Hellerbrand C., Keppeler H., Werth A. et al. Complement factor 5 is a quantitative trait gene that modifies liver fibrogenesis in mice and humans // *Nat Genet.* – 2005. – Vol. 37. – P. 835–843
- 78 Strey C.W., Markiewski M., Mastellos D., Tudoran R., Spruce L.A., Greenbaum L.E. et al. The proinflammatory mediators C3a and C5a are essential for liver regeneration // *J Exp Med.* – 2003. – Vol. 198. – P. 913–923
- 79 Propst-Graham K.L., Preheim L.C., Vander Top E.A., Snitily M.U., Gentry-Nielsen M.J. Cirrhosis-induced defects in innate pulmonary defenses against *Streptococcus pneumoniae* // *BMC Microbiol.* – 2007. – Vol. 7. – P. 94
- 80 Altorjay I., Vitalis Z., Tornai I., Palatka K., Kacska S., Farkas G. et al. Mannose-binding lectin deficiency confers risk for bacterial infections in a large Hungarian cohort of patients with liver cirrhosis // *J Hepatol.* – 2010. – Vol. 53. – P. 484–491
- 81 Wiest R., Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis // *Hepatology.* – 2005. – Vol. 41. – P. 422–433
- 82 Wyke R.J. Problems of bacterial infection in patients with liver disease // *Gut.* – 1987. – Vol. 28. – P. 623–641
- 83 Hoefs J.C., Canawati H.N., Sapico F.L., Hopkins R.R., Weiner J., Montgomerie J.Z. Spontaneous bacterial peritonitis // *Hepatology.* – 1982. – Vol. 2. – P. 399–407
- 84 Aldersley M.A., Howdle P.D. Intestinal permeability and liver disease // *Eur J Gastroenterol Hepatol.* – 1999. – Vol. 11. – P. 401–403
- 85 Martini G.A., Phear E.A., Ruebner B., Sherlock S. The bacterial content of the small intestine in normal and cirrhotic subjects: relation to methionine toxicity // *Clin Sci.* – 1957. – Vol. 16. – P. 35–51
- 86 Teltschik Z., Wiest R., Beisner J., Nuding S., Hofmann C., Schoelmerich J. et al. Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defense // *Hepatology.* – 2012. – Vol. 55. – P. 1154–1163. doi: 10.1002/hep.24789
- 87 Llovet J.M., Bartoli R., Planas R., Cabré E., Jimenez M., Urban A. et al. Bacterial translocation in cirrhotic rats. Its role in the development of spontaneous bacterial peritonitis // *Gut.* – 1994. – Vol. 35. – P. 1648–1652
- 88 Chesta J., Lillo R., Defilippi C., Jouanee E., Massone M.A., Maulén M. et al. Patients with liver cirrhosis: mouth-cecum transit time and gastric emptying of solid foods // *Rev Med Chil.* – 1991. – Vol. 119. – P. 1248–1253
- 89 Chang C.S., Chen G.H., Lien H.C., Yeh H.Z. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis // *Hepatology.* – 1998. – Vol. 28. – P. 1187–1190. doi: 10.1002/hep.510280504
- 90 Chesta J., Defilippi C., Defilippi C. Abnormalities in proximal small bowel motility in patients with cirrhosis // *Hepatology.* – 1993. – Vol. 17. – P. 828–832
- 91 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. – Vol. 51. – P. 1327–1333
- 92 Crossley I.R., Williams R. Spontaneous bacterial peritonitis // *Gut.* – 1985. – Vol. 26. – P. 325–331
- 93 Keshavarzian A., Holmes E.W., Patel M., Iber F., Fields J.Z., Pethkar S. Leaky gut in alcoholic cirrhosis: a possible mechanism for alcohol-induced liver damage // *Am J Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 94. – P. 200–207
- disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:401–3
- 85 Martini GA, Phear EA, Ruebner B, Sherlock S. The bacterial content of the small intestine in normal and cirrhotic subjects: relation to methionine toxicity. *Clin Sci.* 1957;16:35–51
- 86 Teltschik Z, Wiest R, Beisner J, Nuding S, Hofmann C, Schoelmerich J, et al. Intestinal bacterial translocation in rats with cirrhosis is related to compromised Paneth cell antimicrobial host defense. *Hepatology.* 2012;55:1154–63. doi: 10.1002/hep.24789
- 87 Llovet JM, Bartoli R, Planas R, Cabré E, Jimenez M, Urban A, et al. Bacterial translocation in cirrhotic rats. Its role in the development of spontaneous bacterial peritonitis. *Gut.* 1994;35:1648–52
- 88 Chesta J, Lillo R, Defilippi C, Jouanee E, Massone MA, Maulén M, et al. Patients with liver cirrhosis: mouth-cecum transit time and gastric emptying of solid foods. *Rev Med Chil.* 1991;119:1248–53
- 89 Chang CS, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology.* 1998;28:1187–90. doi: 10.1002/hep.510280504
- 90 Chesta J, Defilippi C, Defilippi C. Abnormalities in proximal small bowel motility in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 1993;17:828–32
- 91 Appenrodt B, Grünhage F, Gentemann MG, 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;51:1327–33
- 92 Crossley IR, Williams R. Spontaneous bacterial peritonitis. *Gut.* 1985;26:325–31
- 93 Keshavarzian A, Holmes EW, Patel M, Iber F, Fields JZ, Pethkar S. Leaky gut in alcoholic cirrhosis: a possible mechanism for alcohol-induced liver damage. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:200–7
- 94 Toh Y, Korenaga D, Maekawa S, Matsumata T, Muto Y, Ikeda T, et al. Assessing the permeability of the gastrointestinal mucosa after oral administration of phenolsulfonphthalein. *Hepato-gastroenterology.* 1997;44:1147–51
- 95 Campillo B, Pernet P, Bories PN, Richardet JP, Devanlay M, Aussel C. Intestinal permeability in liver cirrhosis: relationship with severe septic complications. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999;11:755–9
- 96 Pérez-Paramo M, Muñoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology.* 2000;31:43–8
- 97 Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, et al. beta-Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int.* 2009;29:1189–93
- 98 Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, Thacker LR, Heuman DM, Smith S, et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2012;302:168–75
- 99 Gómez-Hurtado I, Such J, Sanz Y, Francés R. Gut microbiota-related complications in cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20:15624–31
- 100 Bunchorntavakul C, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *World J Hepatol.* 2012;4:158–68
- 101 Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope

- 94 Toh Y., Korenaga D., Maekawa S., Matsumata T., Muto Y., Ikeda T. et al. Assessing the permeability of the gastrointestinal mucosa after oral administration of phenolsulfonphthalein // *Hepatogastroenterology*. – 1997. – Vol. 44. – P. 1147–1151
- 95 Campillo B., Pernet P., Bories P.N., Richardet J.P., Devanlay M., Aussel C. Intestinal permeability in liver cirrhosis: relationship with severe septic complications // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. – 1999. – Vol. 11. – P. 755–759
- 96 Pérez-Paramo M., Muñoz J., Albillos A., Freile I., Portero F., Santos M. et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites // *Hepatology*. – 2000. – Vol. 31. – P. 43–48
- 97 Senzolo M., Cholongitas E., Burra P., Leandro G., Thalheimer U., Patch D. et al. beta-Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis // *Liver Int*. – 2009. – Vol. 29. – P. 1189–1193
- 98 Bajaj J.S., Ridlon J.M., Hylemon P.B., Thacker L.R., Heuman D.M., Smith S. et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 2012. – Vol. 302. – P. 168–175
- 99 Gómez-Hurtado I., Such J., Sanz Y., Francés R. Gut microbiota-related complications in cirrhosis // *World J Gastroenterol*. – 2014. – Vol. 20. – P. 15624–15631
- 100 Bunchorntavakul C., Chavalitdhamrong D. Bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis // *World J Hepatol*. – 2012. – Vol. 4. – P. 158–168
- 101 Fernández J., Acevedo J., Castro M., Garcia O., de Lope C.R., Roca D. et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study // *Hepatology*. – 2012. – Vol. 55. – P. 1551–1561
- 102 Wyke R.J. Problems of bacterial infections in patients with liver disease // *Gut*. – 1987. – Vol. 28. – P. 623–641
- 103 Xiol X., Castellvi J.M., Guardiola J. et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients // *Hepatology*. – 1996. – Vol. 23. – P. 719–723
- 104 Thulstrup A.M., Mølle I., Svendsen N., Sørensen H.T. Incidence and prognosis of tuberculosis in patients with cirrhosis of the liver. A Danish nationwide population based study // *Epidemiol Infect*. – 2000. – Vol. 124. – P. 221–225
- 105 Bajjal R., Praveenkumar H.R., Amarapurkar D.N., Nagaraj K., Jain M. Prevalence of tuberculosis in patients with cirrhosis of liver in western India // *Trop Doct*. – 2010. – Vol. 40. – P. 163–164
- 106 Mabee C.L., Mabee S.W., Kirkpatrick R.B., Koletar S.L. Cirrhosis: a risk factor for cryptococcal peritonitis // *Am J Gastroenterol*. – 1995. – Vol. 90. – P. 2042–2045
- 107 Park W.B., Choe Y.J., Lee K.D., Lee C.S., Kim H.B., Kim N.J. et al. Spontaneous cryptococcal peritonitis in patients with liver cirrhosis // *Am J Med*. – 2006. – Vol. 119. – P. 169–171
- 108 Saif M.W., Raj M. Cryptococcal peritonitis complicating hepatic failure: case report and review of the literature // *J Appl Res*. – 2006. – Vol. 6. – P. 43–50
- 109 Khan F.A., Fisher M.A., Khakoo R.A. Association of hemochromatosis with infectious diseases: expanding spectrum // *Int J Infect Dis*. – 2007. – Vol. 11. – P. 482–487
- 110 Ashrafian H. Hepcidin: the missing link between hemochromatosis and infections // *Infect Immun*. – 2003. – Vol. 71. – P. 6693–6700
- 111 Kizer K.W. *Vibrio vulnificus* hazard in patients with liver disease // *West J Med*. – 1994. – Vol. 161. – P. 64–65
- CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology*. 2012;55:1551–61
- 102 Wyke R.J. Problems of bacterial infections in patients with liver disease. *Gut*. 1987;28:623–41
- 103 Xiol X, Castellvi JM, Guardiola J, et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients. *Hepatology*. 1996;23:719–23
- 104 Thulstrup AM, Mølle I, Svendsen N, Sørensen HT. Incidence and prognosis of tuberculosis in patients with cirrhosis of the liver. A Danish nationwide population based study. *Epidemiol Infect*. 2000;124:221–5
- 105 Bajjal R, Praveenkumar HR, Amarapurkar DN, Nagaraj K, Jain M. Prevalence of tuberculosis in patients with cirrhosis of liver in western India. *Trop Doct*. 2010;40:163–4
- 106 Mabee CL, Mabee SW, Kirkpatrick RB, Koletar SL. Cirrhosis: a risk factor for cryptococcal peritonitis. *Am J Gastroenterol*. 1995;90:2042–5
- 107 Park WB, Choe YJ, Lee KD, Lee CS, Kim HB, Kim NJ, et al. Spontaneous cryptococcal peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Am J Med*. 2006;119:169–71
- 108 Saif MW, Raj M. Cryptococcal peritonitis complicating hepatic failure: case report and review of the literature. *J Appl Res*. 2006;6:43–50
- 109 Khan FA, Fisher MA, Khakoo RA. Association of hemochromatosis with infectious diseases: expanding spectrum. *Int J Infect Dis*. 2007;11:482–7
- 110 Ashrafian H. Hepcidin: the missing link between hemochromatosis and infections. *Infect Immun*. 2003;71:6693–700
- 111 Kizer KW. *Vibrio vulnificus* hazard in patients with liver disease. *West J Med*. 1994;161:64–5