

УДК 616. 381-002-022

**СПОНТАННИЙ БАКТЕРІАЛЬНИЙ ПЕРИТОНІТ  
У ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ**

С. М. Чуклін, С. С. Чуклін

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького,  
м. Львів, Україна

У статті наводяться сучасні літературні відомості про патогенез, діагностику, лікування і профілактику спонтанного бактеріального перитоніту у хворих на цироз печінки. Сучасна стратегія полягає в поліпшенні ефективності лікування за рахунок докладнішого розуміння патофізіології спонтанного бактеріального перитоніту, адаптації терапії до потреб конкретного пацієнта і виявлення нових підходів до профілактики.

**Ключові слова:** цироз печінки, спонтанний бактеріальний перитоніт, діагностика, лікування, профілактика.

**СПОНТАННЫЙ БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ПЕРИТОНИТ  
У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ**

С. Н. Чуклин, С. С. Чуклин

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

В статье приводятся современные литературные сведения о патогенезе, диагностике, лечении и профилактике спонтанного бактериального перитонита у больных циррозом печени. Современная стратегия заключается в улучшении эффективности лечения за счет более детального понимания патофизиологии спонтанного бактериального перитонита, адаптации терапии к потребностям конкретного пациента и выявления новых профилактических подходов.

**Ключевые слова:** цирроз печени, спонтанный бактериальный перитонит, диагностика, лечение, профилактика.

## SPONTANEOUS BACTERIAL PERITONITIS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

S. Chooklin, S. Chuklin

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Current literature data on the pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients are presented in the article. The current strategy implies improving the effectiveness of treatment by a more detailed understanding of the pathophysiology of spontaneous bacterial peritonitis, adaptation of treatment to the needs of an individual patient and the identification of new prevention approaches.

**Key words:** liver cirrhosis, spontaneous bacterial peritonitis, diagnosis, treatment, prevention.

Спонтанний бактеріальний перитоніт (СБП) – найчастіша інфекція, яка розвивається у хворих на цироз печінки з асцитом [1]. Смертність від СБП останнім часом залишається незмінною і складає після початкового встановлення діагнозу через 1 місяць – 33%, 6 місяців – 50% і 1 рік – 58% [2].

СБП вперше був описаний у 1907 році Е. Krencker [цит. 3], а в подальшому J. Caroli і R. Platteborse у 1958 році [4] і D. Kerr зі співавт. – в 1963 році [5]. Н. О. Сопн увів термін – спонтанний бактеріальний перитоніт – у 1964 році [6], щоб зобразити синдром перитоніту і бактеріємії при цирозі Laennec's(a) без видимої причини інфекції. СБП виникає у хворих на цироз печінки різної етіології, не тільки алкогольної. Він зрідка зустрічається і у пацієнтів без цирозу, може спостерігатися: у хворих із патологією серця [7], нирок [8], зі злоякісними новоутворами [9], тромбозом селезінкової вени [10], автоімунною патологією [11].

СБП розвивається до 3,5% у пацієнтів, які лікуються амбулаторно [12]. У госпіталізованих пацієнтів частота СБП коливається від 12% до 25% [13, 14], а смертність – від 10% до 66% [15, 16].

Діагностика СБП відрізняється від вторинного перитоніту, тому що відсутнє внутрішньочеревне джерело інфекції або запального процесу. Як правило, зовнішнє джерело інфекції не може бути визначено [17].

### Патогенез

СБП є ендогенною інфекцією, викликаною трансміграцією кишкових бактерій до асциту [18]. Це підтверджується клінічними і експериментальними даними. Бактеріальна транслокація кишкових бактерій у мезентеріальні лімфовузли спостерігається не тільки в моделях на тваринах [19], але також у пацієнтів із цирозом печінки [18]. Крім того, непрямі ознаки бактеріальної транслокації, такі як підвищений рівень білка, зв'язуючого ліпополісахарид [20], або бактеріаль-

ної ДНК [21], часто зустрічаються у хворих на цироз печінки.

Загалом, кишкова бактеріальна транслокація є ключовою особливістю цирозу печінки [18]. Проте, її безпосереднє вимірювання не представляється можливим. Визначаються сурогатні параметри, такі як ліпополісахариди (ЛПС), бактеріальна ДНК або ЛПС-зв'язуючий білок [22]. Маркери бактеріальної транслокації пов'язані з усіма основними ускладненнями цирозу печінки, зокрема: формуванням асцити [23], важкою портальною гіпертензією [24], кровотечею з варикозних вузлів [25], гепаторенальним синдромом, СБП [26] і печінковою енцефалопатією [27].

Три чинники розглядаються в якості ключових механізмів для збільшення бактеріальної транслокації у пацієнтів із цирозом печінки [18]: зміни в розмірі та складі кишкової мікробіоти [28], зниження бар'єрної функції кишок (недоліки в секреторній і механічній бар'єрній функції) [29] і змінення реакції організму до транслокованих бактерій (недостатня імунна відповідь для знищення вторгнених бактерій та/або бактеріальних продуктів) [30].

У здорових людей тонка кишка містить відносно невелику кількість бактерій [31], яка експоненціально зростає від шлунка до товстої кишки з 1000 або більше різних видів до трильйона бактерій на грам у фекаліях у сліпій кишці [32]. Існують, як правило, симбіотичні відносини. На відміну від цього, у хворих на цироз печінки відбувається бактеріальний ріст у тонкій кишці [33]. Це не тільки бактерії, які

можуть призвести до ускладнень цирозу печінки [34], це й продукти їх метаболізму.

Зменшення бар'єрної функції кишок при захворюваннях печінки було виявлено у тварин [35] і людини [36].

При цирозі печінки можуть виникнути різноманітні імунологічні порушення, зокрема і генетично детерміновані. Висока частота рецидивів СБП після першого епізоду (якщо не проводиться антибіотикопрофілактика) асоціюється з поліморфізмом у гені NOD2 [37], який пов'язаний з порушеннями кишкового бар'єра та змінами у вроджених імунних реакціях [38], а також поліморфізмом у генах Toll-подібного рецептора 2 (TLR2) [39] і хемотаксичного білка моноцитів 1 (MCP1) [40]. Пацієнти, що несуть одночасно NOD2 і TLR2, мають особливо високу чутливість до СБП [39].

Крім того, у хворих на цироз печінки були виявлені дефекти нейтрофілів [41], моноцитів [42], Т-клітин [43] і функції дендритних клітин [44]. Цілком імовірно, що ці імунні дефекти погіршують нормальний кліренс транслокованих бактерій, що призводить до стану постійної імунної активації і запалення [45].

Прозапальні цитокини також беруть участь у патогенезі бактеріальної транслокації. Введення антитіл до фактора некрозу пухлин (ФНП) значно зменшувало бактеріальну транслокацію в експерименті на щурах із цирозом печінки [46]. Пентоксифілін (Pentoxifylline), препарат з дією проти ФНП, мав однакову ефективність з норфлоксацином у профілактиці бак-

теріальної транслокації і СБП у щурів із  $CCl_4$ -індукованим цирозом печінки та асцитом [47]. Це показує, що тривалий оксидативний стрес у кишках у поєднанні зі змінами в складі мікрофлори може сприяти транслокації через слизову оболонку, що призводить до СБП [48]. Насправді, введення пентоксифіліну, але не норфлоксацину, зменшує оксидативний стрес у слизовій оболонці сліпої кишки.

Також сприяють патологічній бактерійній транслокації при цирозі [18]: недоїдання, симпатична гіперактивність (наприклад, норадреналін), відсутність жовчних кислот.

#### Бактерійний спектр

Кишкові грамнегативні бактерії є основною причиною СБП [49]. Три найпоширеніші штами виявляються в асцитичній рідині: *E. coli*, *Streptococcus* і *Klebsiella*. Найчастішими бактеріями, що викликають СБП у пацієнтів без попереднього лікування антибіотиками, є *E. coli* [50].

Проте, бактерії з інших джерел також можуть визначатися в асцитичній рідині [51]. Дослідження ДНК життєздатних бактерій показали, що значна кількість некишкових бактерій має доступ до черевної порожнини [52]. Нещодавнє дослідження підтвердило, що кишкова мікробіота хворих на цироз печінки, на відміну від здорових, може містити бактерії, які зазвичай знаходяться в порожнині рота [53]. Таким чином, важко відрізнити джерело інфекції шляхом виявлення причинного мікроорганізму. Не відомо, якою мірою різні маршрути інфікування сприяють розвитку СБП.

Грам-позитивні коки становлять, як правило, менше 25% випадків СБП [54]. Проте, ці інфекції, у тому числі пневмонії та інфекції сечових шляхів, помітно збільшилися у хворих на цироз печінки в останні роки, що пов'язано з інвазійними втручаннями і хронічним використанням антибіотиків [55].

#### Діагностика

Діагноз СБП слід розглядати в будь-якого хворого на цироз із асцитом у разі клінічного погіршення або зі шлунково-кишковою кровотечею [56], хоча зрідка клінічно може не бути видимих ознак або симптомів. Діагностичний парацентез повинен бути виконаний без затримки, в ідеалі протягом 6 годин, після огляду пацієнта і перед застосуванням антибіотиків. Незважаючи на те, що парацентез є життєво важливим в оцінці таких пацієнтів, він виконується тільки в 60% хворих [57]. Затримка в отриманні асцитичної рідини для аналізу призвела до 2,7-кратного збільшення ризику госпітальної летальності у пацієнтів із СБП [58].

Дослідження асцитичної рідини повинно включати: підрахунок кількості клітин з їх диференціацією, фарбування за Грам, бактерійний посів, рівень загального білка і альбуміну для визначення сироватко-асцитичного альбумінового градієнта.

Перитоніт при цирозі печінки класифікується на п'ять типів, що ґрунтується на підрахунку поліморфноядерних нейтрофілів, результатів посіву асцитичної рідини і клінічних ознаках: класичний бактерійно-позитивний

СБП, бактерійно-негативний СБП, також відомий як бактерійно-негативний нейтроцитозний асцит, мономікробний і полімікробний бактерійний асцит, і вторинний перитоніт.

Діагноз СБП встановлюється відповідно до міжнародних рекомендацій [56, 59] у пацієнтів із цирозом печінки, якщо кількість поліморфноядерних нейтрофілів (ПМЯН) в асциті перевищує 250 клітин/мм<sup>3</sup> та інші форми перитоніту були виключені. Кількість ПМЯН у 250 клітин/мм<sup>3</sup> була обрана тому, що це є чутливим діагностичним маркером [17]. Варіант класичного бактерійно-від'ємного нейтроцитного асциту визначається, коли в асцитичній рідині більше, ніж 500/мм<sup>3</sup> ПМЯН при негативному бактерійному рості; однак, на теперішній час при порозі у 250/мм<sup>3</sup> зустрічається фенотип СБП. Бактерійно-негативний асцит з підвищеною кількістю ПМЯН зустрічається у 30-40% випадків [60].

Золотим стандартом для підрахунку клітин є ручний підрахунок за допомогою світлової мікроскопії. Лічильники формених елементів схильні до помилкових позитивних результатів [61]. Водночас, проточна цитометрія є відповідною альтернативою для швидкого підрахунку клітин [62].

Диференційний діагноз потрібно проводити зі злоякісним асцитом, перфорацією кишки, внутрішньочеревним абсцесом, панкреатитом і перитонітом, викликаним мікобактеріями туберкульозу або хламідіями. При вторинному бактеріальному перитоніті внаслідок перфорації кишків на-

явний полімікробний ріст культури в поєднанні з двома з наступних результатів при дослідженні асциту: загальний білок вище 10 г/л, лактатдегідрогеназа вище сироваткової норми та глюкоза нижче 0,5 г/л [59].

Зростання бактерій в асцитичній культурі не встановлює діагнозу СБП, оскільки бактерії виявляються тільки в 40% випадків СБП [63]. Ідентифікування бактерій в асцитичній рідині вдалося підвищити методами на підставі ПЛР [64]. Пілотне дослідження з використанням методу гібридизації виявило бактерії в асцитичних лейкоцитах у десяти з 11 випадків СБП, але це дослідження обмежується невеликим розміром вибірки і тим фактом, що не вдалося ідентифікувати види бактерій [65]. Однак, навіть якщо молекулярний метод може виявитися досконалішим традиційних методів, проблема набуває більшого значення внаслідок швидкого виявлення стійкості до антибіотиків [66]. Невдачі терапії першої лінії через зростаючу бактеріальну резистентність пов'язані з поганим прогнозом [67]. Тим більше, надійне визначення профілів резистентності може бути зроблено тільки фенотипуванням.

Однією з переваг поточного діагностичного визначення СБП є його простота. Необхідні альтернативні тести, можуть бути виконані легко, швидко і надійно. Найпоширеніша форма цих тестів – тест-смужки, які відкалібровані до асциту [68]. Визначення калпротектину – білка, що виділяється нейтрофілами, може також бути перспективним [69].

### Чинники ризику

Наявність асцити з рівнем білка < 15 г/л [70], низька концентрація в асцитичній рідині С3-компонента комплексу [71], опсонинів [72], зниження функції печінки (кожний пункт збільшення за MELD збільшує ризик розвитку СБП на 11%) [73], гіпербілірубінемія ( $\geq 30$  мг/л) [74], пролонгований протромбінний час (INR > 2,3) [74], ниркова дисфункція (креатинін > 13 мг/л) [74], низький рівень глюкози в асцитичній рідині (< 0,50 г/л) [74], низька кількість тромбоцитів (< 100000/мм<sup>3</sup>) [75], рівень прокальцитоніну [76] і С-реактивного білка [77], виникнення варикозної кровотечі [78] були визначені як фактори ризику розвитку СБП. Кумулятивна вірогідність зараження при одноразовій госпіталізації – приблизно 36%.

Низький рівень 25-гідрокси вітаміну D був пов'язаний зі смертністю у хворих на цироз печінки [79] і розвитком СБП, незалежно від пунктів за Child-Pugh [80].

Крім того, після огляду 86 пацієнтів, які пережили перший епізод СБП, сироватковий рівень альбуміну менше 28,5 г/л при виписці з лікарні був тісно пов'язаний з рецидивом СБП [81].

Кровотеча з варикозно розширених вен сприяє розвитку СБП [82], і рандомізовані дослідження показали скорочення рецидиву кровотечі, інфікування та смертності, коли антибіотики вводилися при госпіталізації [83]. На теперішній час це є стандартом медичної допомоги усім хворим на цироз печінки зі шлунково-кишковою кровотечею, незалежно від наявності асцити [84].

Інгібітори протонної помпи (ІПП) збільшують ризик СБП у хворих на цироз печінки, що доведено мета-аналізами [85, 86] і мультицентровим проспективним дослідженням [87]. Шкідливий побічний ефект інгібіторів протонної помпи викликаний, скоріше, недостатністю оксидативного вибуху гранулоцитів і моноцитів [88], ніж індукцією бактеріального росту в кишках [89].

### Лікування

Якщо виникає підозра на СБП (лихоманка, біль у животі або напруження живота, зміни психічного статусу, або незрозуміла декомпенсація у хворих на цироз печінки з асцитом), то негайно потрібно розпочати антибіотикотерапію для зменшення ускладнень і поліпшення виживання. Третє покоління цефалоспоринів широкого спектра дії є препаратами вибору для лікування СБП [49]. Антибактеріальна терапія протягом 5 днів цефалоспоринами третього покоління є стандартом у лікуванні СБП [56, 59].

Цефотаксим має чудове проникнення в асцитичну рідину і досягає високої частоти стерилізації після початкової дози антибіотика [90]. Ефективність лікування цефотаксимом у дозі 4 г/добу варіюється в діапазоні від 77% до 98%. Вище дозування, тобто 8 г/добу, не має терапевтичної переваги [91]. Тим більше, введення цефотаксиму по 2 г кожні 8 год. (6 г/добу) вважається стандартною схемою згідно з рекомендаціями Американської асоціації з вивчення хвороб печінки [92]. П'ятиденний курс цефотаксиму по 2 г кожні 8 год. є настільки ж ефективним, як 10-добове лікування [93].

Альтернативні схеми внутрішньовенної антибіотикотерапії при СБП включають амоксицилін-клавуланову кислоту [94]. Другим препаратом вибору серед цефалоспоринов третього покоління є цефтріаксон. Він ефективний у дозі 2 г/добу протягом 5 діб [95]. Фторхінолони мають подібне до цефалоспоринов проникнення в асцитичну рідину [96]. У пацієнтів з алергією до пеніциліну, які не отримували довготривалої терапії фторхінолонами, застосування левофлораксацину є розумною і безпечною альтернативою при лікуванні СБП [97].

Пероральне застосування фторхінолонів, як правило, рекомендується при неускладненому СБП (тобто при відсутності сепсису і ризику аспірації). Фторхінолони мають відмінну біодоступність при пероральному прийомі в діапазоні від 70% для ципрофлораксацину до 95% для левофлораксацину [98]. У рандомізованому контрольованому дослідженні показано, що пероральний офлораксин і внутрішньовенний цефотаксим мали подібну дію у лікуванні СБП [99].

У рандомізованому дослідженні у 2000 році Terg R. зі співавт. [100] показали, що пацієнти зі СБП можуть бути адекватно ліковані пероральним ципрофлораксацином після короткого довенного його курсу. Switch-терапія пероральним ципрофлораксацином була так само ефективною, як довенна, але була ефективнішою з економічної точки зору [101].

Поява бактерій стійких до антибіотиків призвела до неефективності в деяких випадках лікування СБП. У

8-22% випадків ентеробактерії резистентні до цефалоспоринов [102].

Зростання резистентності бактерій знижує ефективність цефалоспоринов третього покоління і хінолонів, особливо при госпітальних інфекціях [66]. Крім того, ентерококи, які самі по собі стійкі до цефалоспоринов, стали частішим джерелом СБП [103]. Неefektivність першої лінії лікування пов'язана з гіршим виживанням [104]. Таким чином, необхідно замінити цефалоспоринов для ефективнішої емпіричної терапії. Регіональні відмінності антибактеріальної резистентності обмежують загальний підхід. Враховуючи сучасні відомості про культуропозитивні СБП, тільки комбінації сучасних антибіотиків широкого спектра, таких як карбапенеми і глікопептиди, вважаються надійною ефективною терапією першої лінії у всіх хворих [66]. Нефротоксичність, витрати і занепокоєння з приводу індукції ще мультирезистентніших мікроорганізмів є недоліками в такому лікуванні. Перші результати рандомізованого дослідження з порівняння цефтазидиму проти меропенему+даптоміцину (NCT01455246) [105] вказують на ефективність комбінованої терапії.

Таким чином, необхідне виявлення факторів ризику стійкості до стандартного лікування, щоб вибрати пацієнтів, які повинні отримувати альтернативне лікування антибіотиками. Відомими факторами ризику є: внутрішньолікарняна інфекція, попередня антибіотикопрофілактика норфлораксацином, використання бета-лактамів протягом останніх 12

тижнів і випадки зараження мультирезистентними бактеріями в анамнезі [106]. У пацієнтів з цими чинниками ризику рекомендується лікування, адаптоване до місцевих профілів резистентності. Водночас, терапія повинна бути розпочата негайно після встановлення діагнозу СБП, більшість лікарів не знає про місцеві профілі резистентності. Загальною рекомендацією є призначення піперациліну/тазобактаму (piperacillin/tazobactam), або у регіонах з високою поширеністю декількох стійких бактерій – карбапенемів у поєднанні з глікопептидами [66]. Крім того, потрібно виконати другий парацентез через 48 годин після початку лікування [56]. Ґрунтуючись на результатах першого дослідження, зниження ПМЯН менше ніж на 25% вказує на неефективність лікування і повинно спонукати до його зміни [56]. Визнання неефективності лікування якомога раніше важливо для зниження смертності. Таким чином, потрібні дослідження для визначення найкращих показників відповіді на лікування. Звичайно, швидкий мікробіологічний аналіз є ще одним важливим фактором для спрямованої терапії.

На додаток до антибіотиків, для запобігання виникнення гепаторенального синдрому, рекомендується введення альбуміну, пацієнтам, в яких рівень загального білірубіну > 40 мг/л або креатиніну > 10 мг/л, або азоту сечовини > 300 мг/л [59]. Лікування альбуміном знижує частоту ниркової недостатності та смерті [107]. Ниркова недостатність виникає в одній тре-

тини пацієнтів зі СБП [108], що збільшує летальність, альбумін цим хворим не показаний.

Альбумін слід вводити в дозі 1,5 г/кг маси тіла в першу добу, а потім 1 г/кг на 3 добу. Ця терапевтична схема здатна знизити частоту ниркової недостатності і зменшити госпітальну і тримісячну летальність у порівнянні з самостійною антибактеріальною терапією [56].

Спонтанний бактеріальний перитоніт не є протипоказанням для трансплантації печінки, а її доцільність треба розглядати вже після першого епізоду СБП або, раніше [56]. П'ятиденний курс антибіотикотерапії достатній для ефективного лікування пацієнтів зі СБП, яким виконується трансплантація печінки в гострому періоді [109]. Післялікувальний парацентез є доречним, щоб забезпечити ерадикацію патогена. У пацієнтів з/або без епізодів СБП спостерігаються подібні 4-річні результати після трансплантації печінки, зокрема у розвитку ускладнень і летальності [110].

### **Профілактика СБП**

Первинна та вторинна профілактика СБП була створена на підставі відомих факторів ризику розвитку СБП: шлунково-кишкова кровотеча, попередній СБП, низький вміст білка в асциті [56, 59]. Первинна профілактика СБП рекомендується всім пацієнтам зі шлунково-кишковою кровотечею і в основному проводиться цефалоспоринами [66]. У цьому контексті, антибіотикопрофілактика знизилася захворюваність на СБП приблизно на 70% [111].



### *Первинна профілактика*

Хворі на цироз печінки і низьким вмістом білка в асцитичній рідині (<10 г/л) з додатковими факторами ризику є кандидатами для довгострокового приймання норфлоксацину з метою покращення виживання [112] і зниження ризику СБП, а також екстраперитонеальних інфекцій [113]. П'ятирічне ретроспективне дослідження 67 пацієнтів зі СБП показало, що тривала профілактика норфлоксацином знижує ризик грамнегативних інфекцій, але підвищує ризик важких внутрішньолікарняних стафілококових інфекцій, у результаті чого 77% були метицилін-стійкими [114].

Опубліковані результати тільки одного рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження, в якому вивчали роль ципрофлоксацину в первинній профілактиці СБП. Було визначено, що пацієнти з білком в асцитичній рідині < 15 г/л, які отримували перорально ципрофлоксацин 500 мг/добу, мали значно більше шансів на однорічне виживання, ніж хворі, які отримували плацебо (86% проти 66%,  $p < 0,04$ ) [115].

У рандомізованому дослідженні за участю 66 пацієнтів із цирозом і асцитом продемонстровано зниження ризику СБП (27% проти 3%,  $p = 0,025$ ) та інших інфекцій протягом 90 днів спостереження при прийманні триметоприм-сульфаметоксазолу [116].

Проте, ще жодне дослідження не показало, як зростання стійких бактерій врівноважує переваги від первинної профілактики в цих хворих.

Бета-адреноблокатори, а саме, не-селективні бета-блокатори, мають захисну дію стосовно розвитку СБП у хворих із класом А і В за Child [117], оскільки зниження портальної гіпертензії зменшує бактеріальну транслокацію [118]. Це не підтверджується у пацієнтів з класом С за Child [119]. Тим більше, дані про захисну роль не-селективних бета-блокаторів на можливість появи СБП у пацієнтів із цирозом печінки суперечливі [117, 120].

Новим підходом до профілактики СБП є неабсорбуючі антибіотики, які можуть зменшити кишкове бактеріальне навантаження без системних побічних ефектів [17]. Основним препаратом є рифаксимін [121], який запобігає печінковій енцефалопатії [122] і широко використовується у хворих на цироз печінки. Крім того, він належить до класу антибіотиків, які, як правило, не використовуються в терапії СБП і, як спочатку повідомлялося, не викликає бактеріальної резистентності [123]. У невеликому дослідженні відзначено, що у пацієнтів, які відреагували на лікування рифаксиміном, знижувався печінковий градієнт венозного тиску; значно зменшувалася частота ускладнень цирозу печінки, у тому числі СБП, протягом 5 років спостереження [124]. Проте, проспективне обсерваційне дослідження 152 пацієнтів із цирозом печінки виявило зниження захворюваності на СБП тільки при застосуванні хінолонів, а не рифаксиміну [125]. Тому, покищо рифаксимін не може бути рекомендований для профілактики СБП.

Оскільки антибіотики, в тому числі рифаксимін [126], можуть призвести до появи бактеріальної резистентності, стратегія відмови від їх використання може бути перспективнішою. Потенційними кандидатами для профілактики СБП є агоністи FXR (farnesoid X receptor), оскільки зниження функції FXR пов'язано зі збільшенням бактеріальної транслокації [127]. Агоніст FXR був вже протестований при неалкогольній жировій хворобі печінки і первинному біліарному цирозі та показав хороший профіль безпеки [128, 129].

Пробіотики зменшували бактеріальну транслокацію в тваринних моделях цирозу печінки [130]. Проте, клінічні дослідження не показали значного зниження захворюваності на СБП при лікуванні пробіотиками [131].

*Вторинна профілактика (профілактика рецидиву)*

Хворі з попередніми епізодами СБП також є кандидатами для прийому антибіотиків. Рецидив СБП можливий у 43% хворих протягом 6 місяців і 74% – протягом 2 років від початкового діагнозу [132]. У подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні в пацієнтів, які отримували норфлоксацин 400 мг/добу,

зменшилася частота рецидивування СБП протягом 1 року спостереження (20% проти 68%,  $p = 0,0063$ ) порівняно з пацієнтами, які отримували плацебо [133]. Мета-аналіз показав зниження загального ризику інфекцій при профілактиці ципрофлоксацином [134]. Триметоприм-сульфаметоксазол може застосовуватись для первинної і вторинної профілактики СБП з ефектом, подібно до норфлоксацину [135].

Широко рекомендується вторинна профілактика СБП хінолонами [56, 59] на підставі результату клінічних випробувань [136]. Проте, повідомляється про збільшення хінолоностійких інфекцій після проведення вторинної профілактики в клінічній практиці [137], відсутні дані рандомізованих досліджень її ефективності в контексті високої поширеності антибіотикорезистентності.

СБП часто зустрічається у хворих на цироз печінки. Смертність від СБП залишається високою і стійкість бактерій до антибіотиків загрожує підвищити її ще більше. Завдання полягає в поліпшенні ефективності лікування за рахунок докладнішого розуміння патофізіології СБП, адаптації терапії до потреб конкретного пацієнта і виявлення нових підходів до профілактики.

## Література

1. Singal A. K. Prevalence and in-hospital mortality trends of infections among patients with cirrhosis: a nationwide study of hospitalised patients in the United States / A. K. Singal, H. Salameh, P. S. Kamath // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2014. – Vol. 40. – P. 105-112.
2. Ascites: aetiology, mortality and the prevalence of spontaneous bacterial peritonitis / J. Khan, P. Pikkarainen, A. L. Karvonen [et al. ] // Scand. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 44. – P. 970-974.
3. Spontaneous bacterial peritonitis: How to deal with this life-threatening cirrhosis complication? / T. C. Ribeiro, J. M. Chebli, M. Kondo [et al. ] // Ther. Clin. Risk Manag. – 2008. – Vol. 4. – P. 919-925.

4. Caroli J. Portocaval septicemia; liver cirrhosis & septicemia caused by colibacillus / J. Caroli, R. Platteborse // *Sem. Hop.* – 1958. – Vol. 34. P. 472-487.
5. Kerr D. N. Infection of ascitic fluid in patients with hepatic cirrhosis / D. N. Kerr, D. T. Pearson, A. E. Read // *Gut.* – 1963. – Vol. 4. – P. 394-398.
6. Conn H. O. Spontaneous peritonitis and bacteremia in Laennec's cirrhosis caused by enteric organisms. A relatively common but rarely recognized syndrome / H. O. Conn // *Ann. Intern. Med.* – 1964. – Vol. 60. – P. 568-580.
7. Rossiter J. P. Spontaneous bacterial peritonitis: an unusual life-threatening complication of congestive heart failure / J. P. Rossiter, K. Cunningham, P. N. Manley // *Can. J. Cardiol.* – 2015. – Vol. 31. – P. 691. e13-14.
8. Teo S. Spontaneous bacterial peritonitis as a presenting feature of nephrotic syndrome / S. Teo, A. Walker, A. Steer // *J. Paediatr. Child. Health.* – 2013. – Vol. 49. – P. 1069-1071.
9. Yildirim B. Patients with spontaneous bacterial peritonitis, and malignant and cirrhotic ascites / B. Yildirim, R. Sari, N. Isci // *J. Natl. Med. Assoc.* – 2005. – Vol. 97. – P. 276-280.
10. Spontaneous bacterial peritonitis in isolated splenic vein thrombosis with portal hypertension / N. Gupta, V. Sahni, P. Singh [et al. ] // *Indian J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 25. – P. 263-264.
11. Skau T. Spontaneous peritonitis and rheumatoid arthritis – a case report / T. Skau, Y. Tegner // *Acta Chir. Scand.* – 1986. – Vol. 152. – P. 317-318.
12. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites / L. T. Evans, W. R. Kim, J. J. Poterucha, P. S. Kamath // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37. – P. 897-901.
13. Low incidence of spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic cirrhotic outpatients / J. F. Cadranel, J. B. Noursbaum, C. Bessagnet [et al. ] // *World J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 5. – P. 104-108.
14. Singal A. K. Prevalence and in-hospital mortality trends of infections among patients with cirrhosis: a nationwide study of hospitalised patients in the United States / A. K. Singal, H. Salameh, P. S. Kamath // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 40. – P. 105-112.
15. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document / A. Rimola, G. Garcia-Tsao, M. Navasa [et al. ] // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 32. – P. 142-153.
16. The long-term mortality of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A 3-year nationwide cohort study / T. H. Hung, C. C. Tsai, Y. H. Hsieh, C. C. Tsai // *Turk. J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 26. – P. 159-162.
17. Wiest R. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond / R. Wiest, A. Krag, A. Gerbes // *Gut.* – 2012. – Vol. 61. – P. 297-310.
18. Wiest R. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis / R. Wiest, M. Lawson, M. Geuking // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 60. – P. 197-209.
19. Long-term cannabinoid type 2 receptor agonist therapy decreases bacterial translocation in rats with cirrhosis and ascites / Y. Y. Yang, S. L. Hsieh, P. C. Lee [et al. ] // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 61. – P. 1004-1013.
20. Tang N. Y. Significance of lipopolysaccharide binding protein in serum and ascites of patients with hepatic cirrhosis complicated with spontaneous bacterial peritonitis / N. Y. Tang, W. Q. Chen // *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* – 2012. – Vol. 20. – P. 492-496.
21. Laboratory diagnostics of spontaneous bacterial peritonitis / G. Lippi, E. Danese, G. Cervellin, M. Montagnana // *Clin. Chim. Acta.* – 2014. – Vol. 430. – P. 164-170.
22. Seki E. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut / E. Seki, B. Schnabl // *J. Physiol.* – 2012. – Vol. 590. – P. 447-458.
23. Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement / A. Albillos, A. de la Hera, M. Gonzalez [et al. ] // *Hepatology.* – 2003. – Vol. 37. – P. 208-217.
24. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis / T. Reiberger, A. Ferlitsch, B. A. Payer [et al. ] // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 911-921.

25. Plasma endotoxin concentration and endotoxin binding capacity of plasma acute phase proteins in cirrhotics with variceal bleeding: an analysis by new methods / H. Fukui, M. Matsumoto, S. Tsujita [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 1994. – Vol. 9. – P. 582-586.
26. Bacterial DNA and its consequences in patients with cirrhosis and culture-negative, non-neutrocytic ascites / M. M. El-Naggar, El-S. A-M. Khalil, M. A. M. El-Daker, M. F. Salama // *J. Med. Microbiol.* – 2008. – Vol. 57. – P. 1533-1538.
27. Serum endotoxin and inflammatory mediators in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy / L. Jain, B. C. Sharma, P. Sharma [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2012. – Vol. 44. – P. 1027-1031.
28. Schnabl B. Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases / B. Schnabl, D. A. Brenner // *Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 146. – P. 1513-1524.
29. Intestinal epithelial barrier function in liver cirrhosis: an extensive review of the literature / K. E. Pijls, D. M. Jonkers, E. E. Elamin [et al.] // *Liver Int.* – 2013. – Vol. 33. – P. 1457-1469.
30. Immune dysfunction in cirrhosis / N. Sipeki, P. Antal-Szalmas, P. L. Lakatos, M. Papp // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – P. 2564-2577.
31. Dukowicz A. C. Small intestinal bacterial overgrowth: a comprehensive review // A. C. Dukowicz, B. E. Lacy, G. M. Levine // *Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 3. – P. 112-122.
32. Marchesi J. The normal intestinal microbiota / J. Marchesi, F. Shanahan // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 20. – P. 508-513.
33. Kalaitzakis E. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis / E. Kalaitzakis // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – P. 14686-14695.
34. Colonic mucosal microbiome differs from stool microbiome in cirrhosis and hepatic encephalopathy and is linked to cognition and inflammation / J. S. Bajaj, P. B. Hylemon, J. M. Ridlon [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2012. – Vol. 303. – G675-G685.
35. Bacterial translocation and changes in the intestinal microbiome in mouse models of liver disease / D. E. Fouts, M. Torralba, K. E. Nelson // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 56. – P. 1283-1292.
36. Fukui H. Gut-liver axis in liver cirrhosis: How to manage leaky gut and endotoxemia / Fukui H. // *World J. Hepatol.* – 2015. – Vol. 7. – P. 425-442.
37. NOD2 gene variants are a risk factor for culture-positive spontaneous bacterial peritonitis and monomicrobial bacterascites in cirrhosis / T. Bruns, J. Peter, P. A. Reuken [et al.] // *Liver Int.* – 2012. – Vol. 32. – P. 223-230.
38. Strober W. NOD2, an intracellular innate immune sensor involved in host defense and Crohn's disease / W. Strober, T. Watanabe // *Mucosal Immunol.* – 2011. – Vol. 4. – P. 484-495.
39. Toll-like receptor (TLR) 2 promoter and intron 2 polymorphisms are associated with increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis / H. D. Nischalke, C. Berger, K. Aldenhoff [et al.] // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 55. – P. 1010-1016.
40. Molecular detection of monocyte chemotactic protein-1 polymorphism in spontaneous bacterial peritonitis patients / M. K. Salama, D. Sabry, M. A. Al-Ghusein [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – P. 11793-11799.
41. The severity of circulating neutrophil dysfunction in patients with cirrhosis is associated with 90-day and 1-year mortality / N. J. Taylor, G. K. Manakkat Vijay, R. D. Abeles [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 40. – P. 705-715.
42. Opsonophagocytic dysfunction in patients with liver cirrhosis and low responses to tumor necrosis factor-alpha and lipopolysaccharide in patients' blood / Y. Ono, T. Watanabe, K. Matsumoto [et al.] // *J. Infect. Chemother.* – 2004. – Vol. 10. – P. 200-207.
43. Analysis of T cell activation pathways in patients with liver cirrhosis, impaired delayed hypersensitivity and other T cell-dependent functions / C. A. Schirren, M. C. Jung, R. Zachoval [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 1997. – Vol. 108. – P. 144-150.
44. Branched chain amino acids enhance the maturation and function of myeloid dendritic cells ex vivo in patients with advanced cirrhosis / E. Kakazu, Y. Ueno, Y. Kondo [et al.] // *Hepatology.* 2009. – Vol. 50. – P. 1936-1945.

45. Møller S. Extrahepatic complications to cirrhosis and portal hypertension: haemodynamic and homeostatic aspects // S. Møller, J. H. Henriksen, F. Bendtsen // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20. – P. 15499-15517.
46. Bacterial translocation is down regulated by anti-TNF-alpha monoclonal antibody administration in rats with cirrhosis and ascites / R. Francés, M. Chiva, E. Sánchez [et al. ] // *J. Hepatol.* – 2007. – Vol. 46. – P. 797-803.
47. Effects of pentoxifylline on intestinal bacterial overgrowth, bacterial translocation and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic rats with ascites / F. Corradi, C. Brusasco, J. Fernández [et al. ] // *Dig. Liver Dis.* – 2012. – Vol. 44. – P. 239-244.
48. Intestinal mucosal alterations in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis: changes in glycosylation and luminal bacteria / S. K. Natarajan, P. Ramamoorthy, S. Thomas [et al. ] // *Hepatology.* – 2006. – Vol. 43. – P. 837-846.
49. Diagnosis and management of bacterial infections in decompensated cirrhosis / M. Pleguezuelo, J. M. Benitez, J. Jurado [et al. ] // *World J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 5. – P. 16-25.
50. Bacterial epidemiology and antimicrobial resistance in ascitic fluid: a 2-year retrospective study / L. Piroth, A. Pechinot, A. Minello [et al. ] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 41. – P. 847-851.
51. Spontaneous bacterial peritonitis by *Pasteurella multocida* under treatment with rifaximin / P. Lutz, M. Parcina, I. Bekeredian-Ding [et al. ] // *Infection.* – 2014. – Vol. 42. – P. 175-177.
52. Ascitic microbiota composition is correlated with clinical severity in cirrhosis with portal hypertension / G. B. Rogers, C. J. van der Gast, K. D. Bruce [et al. ] // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – e74884.
53. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis / N. Qin, F. Yang, A. Li [et al. ] // *Nature.* – 2014. – Vol. 513. – P. 59-64.
54. A recent evaluation of empirical cephalosporin treatment and antibiotic resistance of changing bacterial profiles in spontaneous bacterial peritonitis / T. Yakar, M. Guclu, E. Serin [et al. ] // *Dig. Dis. Sci.* – 2010. – Vol. 55. – P. 1149-1154.
55. Management of infections in cirrhotic patients: report of a consensus conference / S. Fagioli, A. Colli, R. Bruno [et al. ] // *Dig. Liver Dis.* – 2014. – Vol. 46. – P. 204-212.
56. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis / European Association for the Study of the Liver // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 53. – P. 397-417.
57. Paracentesis is associated with reduced mortality in patients hospitalized with cirrhosis and ascites / E. S. Orman, P. H. Hayashi, R. Bataller, A. S. Barritt 4rh // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 12. – P. 496-503.
58. Delayed paracentesis is associated with increased in-hospital mortality in patients with spontaneous bacterial peritonitis / J. J. Kim, M. M. Tsukamoto, A. K. Mathur [et al. ] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 109. – P. 1436-1442.
59. Runyon B. A. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012 / B. A. Runyon // *Hepatology.* – 2013. – Vol. 57. – P. 1651-1653.
60. Ascitic fluid infection in patients with hepatitis B virus-related liver cirrhosis: culture-negative neutrocytic ascites versus spontaneous bacterial peritonitis / S. U. Kim, Y. Kim do, C. K. Lee [et al. ] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 25. – P. 122-128.
61. Cereto F. Validation of automated blood cell counters for the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis / F. Cereto, J. Genescá, R. Segura // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99. – P. 1400.
62. A new flow cytometric method for differential cell counting in ascitic fluid / G. J. van de Geijn, van M. Gent, N. van Pul-Bom [et al. ] // *Cytometry B. Clin. Cytom.* – 2014. – [Epub ahead of print].
63. The 22/11 risk prediction model: a validated model for predicting 30-day mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis / P. Tandon, D. Kumar, Y. S. Seo [et al. ] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 108. – P. 1473-1479.

64. Bacterial DNA in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis / G. Soriano, O. Esparcia, M. Montemayor [et al. ] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2011. – Vol. 33. – P. 275-284.
65. Development of a new in situ hybridization method for the detection of global bacterial DNA to provide early evidence of a bacterial infection in spontaneous bacterial peritonitis / H. Enomoto, S. Inoue, A. Matsuhisa [et al. ] // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 56. – P. 85-94.
66. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013 / R. Jalan, J. Fernandez, R. Wiest [et al. ] // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 60. – P. 1310-1324.
67. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis / X. Ariza, J. Castellote, J. Lora-Tamayo [et al. ] // *J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 56. – P. 825-832.
68. Diagnosing bacterial peritonitis made easy by use of leukocyte esterase dipsticks / K. Chugh, Y. Agrawal, V. Goyal [et al. ] // *Int. J. Crit. Illn. Inj. Sci.* – 2015. – Vol. 5. – P. 32-37.
69. Measurement of calprotectin in ascitic fluid to identify elevated polymorphonuclear cell count / E. Burri, F. Schulte, J. Muser [et al. ] // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19. – P. 2028-2036.
70. Mustafa M. G. Study on ascetic fluid protein level in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis / M. G. Mustafa, M. A. Al Mamun, A. K. Alam // *Bangladesh Med. Res. Council. Bull.* – 2009. – Vol. 35. – P. 41-43.
71. Study on ascetic fluid complement 3 level in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis and without spontaneous bacterial peritonitis / G. Mustafa, M. Khan, K. Alam [et al. ] // *Hepatogastroenterology.* – 2007. – Vol. 54. – P. 1905-1907.
72. Pedersen J. S. Management of cirrhotic ascites / J. S. Pedersen, F. Bendtsen, S. Møller // *Ther. Adv. Chronic Dis.* – 2015. – Vol. 6. – P. 124-137.
73. Association between model for end-stage liver disease and spontaneous bacterial peritonitis / K. L. Obstein, M. S. Campbell, K. R. Reddy, Y. X. Yang // *Am. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 2732-2736.
74. Predictive factors that influence the survival rates in liver cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis / P. C. Tsung, S. H. Ryu, I. H. Cha [et al. ] // *Clin. Mol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 19. – P. 131-139.
75. Prediction of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic ascites by a simple scoring system / M. H. Wehmeyer, S. Krohm, F. Kastein [et al. ] // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 49. – P. 595-603.
76. The role of serum procalcitonin levels in predicting ascitic fluid infection in hospitalized cirrhotic and non-cirrhotic patients / Y. Cekin, A. H. Cekin, A. Duman [et al. ] // *Int. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 10. – P. 1367-1374.
77. Elevated C-reactive protein and spontaneous bacterial peritonitis in children with chronic liver disease and ascites / M. Preto-Zamperlini, S. C. Farhat, M. B. Perondi [et al. ] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2014. Vol. 58. – P. 96-98.
78. The effect of bacterial infections in cirrhotic patients with esophageal variceal bleeding / G. Zuo-Hua, T. Chen-Chi, T. Kuo-Chih [et al. ] // *Ann. Hepatol.* – 2014. – Vol. 13. – P. 364-369.
79. Association of 25-hydroxy vitamin D levels with liver dysfunction and mortality in chronic liver disease / C. Putz-Bankuti, S. Pilz, T. Stojakovic [et al. ] // *Liver Int.* – 2012. – Vol. 32. – P. 845-851.
80. Low levels of 25-hydroxy vitamin D are independently associated with the risk of bacterial infection in cirrhotic patients / R. Anty, M. Tonohouan, P. Ferrari-Panaia [et al. ] // *Clin. Transl. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 5. – e56.
81. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients non-prophylactically treated with norfloxacin: serum albumin as an easy but reliable predictive factor / C. H. Huang, C. Y. Lin, I. S. Sheen [et al. ] // *Liver Int.* – 2011. – Vol. 31. – P. 184-191.
82. The effect of bacterial infections in cirrhotic patients with esophageal variceal bleeding / G. Zuo-Hua, T. Chen-Chi, T. Kuo-Chih [et al. ] // *Ann. Hepatol.* – 2014. – Vol. 13. – P. 364-369.

83. Antibiotic prophylaxis in the prevention of rebleeding in acute variceal hemorrhage: A randomized trial / A. Agarwal, S. S. Kumar, J. Sadasivan, V. Kate // *J. Pharmacol. Pharmacother.* – 2015. – Vol. 6. – P. 24-29.
84. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. Practice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology / G. Garcia-Tsao, A. J. Sanyal, N. D. Grace [et al.] // *Hepatology.* – 2007. – Vol. 46. – P. 922-938.
85. Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis / A. Deshpande, V. Pasupuleti, P. Thota [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 28. – P. 235-242.
86. Association between proton pump inhibitors and spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients – a systematic review and meta-analysis / G. Trikudanathan, J. Israel, J. Cappa [et al.] // *Int. J. Clin. Pract.* – 2011. – Vol. 65. – P. 674-678.
87. Long-term use of antibiotics and proton-pump inhibitors predict development of infections in patients with cirrhosis / J. G. O'Leary, K. R. Reddy, F. Wong [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 13. – P. 753-759.
88. Use of proton pump inhibitors decrease cellular oxidative burst in patients with decompensated cirrhosis / I. Garcia-Martinez, R. Frances, P. Zapater [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2015. – Vol. 30. – P. 147-154.
89. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis / T. M. Bauer, B. Steinbruckner, F. E. Brinkmann [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol. 96. – P. 2962-2967.
90. Evaluation of different therapeutic approaches for spontaneous bacterial peritonitis / M. M. Abd Elaal, S. G. Zaghoul, H. G. Bakr [et al.] // *Arab. J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 65-70.
91. Two different dosages of cefotaxime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: results of a prospective, randomized, multicenter study / A. Rimola, J. M. Salmeron, G. Clemente [et al.] // *Hepatology.* – 1995. – Vol. 21. – P. 674-679.
92. Runyon B. A. AASLD practice guidelines: management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update / B. A. Runyon // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 49. – P. 2087-2107.
93. Short-course vs. long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized controlled trial of 100 patients / B. A. Runyon, J. G. McHutchison, M. R. Antillon [et al.] // *Gastroenterology.* – 1991. – Vol. 100. – P. 1737-1742.
94. Amoxicillin–clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients / E. Ricart, G. Soriano, M. T. Novella [et al.] // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 32. – P. 596-602.
95. The need for antibiotic stewardship and treatment standardization in the care of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis – a retrospective cohort study examining the effect of ceftriaxone dosing / L. Mazer, E. B. Tapper, G. Piatkowski, M. Lai // *F1000Res.* – 2014. – Vol. 3. – 11 p.
96. Pharmacokinetics of fluoroquinolones in uncompensated cirrhosis: the significance of penetration in the ascitic fluid / H. Sambatakou, E. J. Giamarellos-Bourboulis, N. Galanakis, H. Giamarellou // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2001. – Vol. 18. – P. 441-444.
97. Clinical efficacy and tolerability of levofloxacin in patients with liver disease: a prospective, non comparative, observational study / S. Esposito, S. Noviello, S. Leone [et al.] // *J. Chemother.* – 2006. – Vol. 18. – P. 33-37.
98. Turnidge J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones / J. Turnidge // *Drugs.* – 1999. – Vol. 58. – P. 29-36.
99. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis / M. Navasa, A. Follo, J. M. Llovet [et al.] // *Gastroenterology.* – 1996. – Vol. 111. – P. 1011-1017.
100. Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study / R. Terg, S. Cobas, E. Fassio [et al.] // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol. 33. – P. 564-569.

101. Switch therapy with ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost / P. Angeli, S. Guarda, S. Fasolato [et al. ] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 23. – P. 75–84.
102. Rapid emergence of quinolone resistance in cirrhotic patients treated with norfloxacin to prevent spontaneous bacterial peritonitis / C. Dupeyron, N. Mangeney, L. Sedrati [et al. ] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 1994. – Vol. 38. – P. 340-344.
103. Emergence of spontaneous bacterial peritonitis due to enterococci – risk factors and outcome in a 12-year retrospective study / P. A. Reuken, M. W. Pletz, M. Baier [et al. ] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2012. – Vol. 35. – P. 1199-1208.
104. Failure of current antibiotic first-line regimens and mortality in hospitalized patients with spontaneous bacterial peritonitis / A. Umgelter, W. Reindl, M. Miedaner [et al. ] // *Infection.* – 2009. – Vol. 37. – P. 2-8.
105. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis in patients with decompensated liver cirrhosis: results of a randomized controlled clinical trial / S. Piano, F. Salinas, F. Morando [et al. ] // *Hepatology.* – 2014. – Vol. 60, Suppl. 1. – A574.
106. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study / J. Fernandez, J. Acevedo, M. Castro [et al. ] // *Hepatology.* – 2012. – Vol. 55. – P. 1551-1561.
107. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis / P. Sort, M. Navasa, V. Arroyo [et al. ] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341. – P. 403-409.
108. Tandon P. Renal dysfunction is the most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis // P. Tandon, G. Garcia-Tsao // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2011. – Vol. 9. – P. 260-265.
109. Liver transplantation after an acute episode of spontaneous bacterial peritonitis / D. H. Van Theil, T. Hassanein, A. Gurakar [et al. ] // *Hepatogastroenterology.* – 1996. – Vol. 43. – P. 1584-1588.
110. Spontaneous bacterial peritonitis before liver transplantation does not affect patient survival / R. Mounzer, S. M. Malik, J. Nasr [et al. ] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010. – Vol. 8. – P. 623-628.
111. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding / N. C. Chavez-Tapia, T. Barrientos-Gutierrez, F. I. Tellez-Avila [et al. ] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – Issue 9. – CD002907.
112. Oral antibiotic prophylaxis reduces spontaneous bacterial peritonitis occurrence and improves short-term survival in cirrhosis: a meta-analysis // S. Saab, J. C. Hernandez, A. C. Chi [et al. ] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 993-1001.
113. Selective intestinal decontamination prevents spontaneous bacterial peritonitis / G. Soriano, C. Guarner, M. Teixidó [et al. ] // *Gastroenterology.* – 1991. – Vol. 100. – P. 477-481.
114. Epidemiology of severe hospital acquired infections in patients with liver cirrhosis: effect of long-term administration of norfloxacin / B. Campillo, C. Dupeyron, J. P. Richardet [et al. ] // *Clin. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 26. – P. 1066-1070.
115. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study / R. Terg, E. Fassio, M. Guevara [et al. ] // *J. Hepatol.* – 2008. – Vol. 48. – P. 774-779.
116. Trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: a randomized trial / N. Singh, T. Gayowski, V. L. Yu, M. M. Wagener // *Ann. Intern. Med.* – 1995. – Vol. 122. – P. 595-598.
117. beta-Blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis / M. Senzolo, E. Cholongitas, P. Burra [et al. ] // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29. – P. 1189-1193.
118. Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis / T. Reiberger, A. Ferlitsch, B. A. Payer [et al. ] // *J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 58. – P. 911-921.



119. Ge P. S. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis / P. S. Ge, B. A. Runyon // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 60. – P. 643-653.
120. Tripathi D. Beta-blockers in portal hypertension: new developments and controversies / D. Tripathi, P. C. Hayes // *Liver Int.* – 2014. – Vol. 34. – P. 655-667.
121. Scarpignato C. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential / C. Scarpignato, I. Pelosini // *Chemotherapy.* – 2005. – Vol. 51, Suppl. 1. – P. 36-66.
122. Rifaximin vs. conventional oral therapy for hepatic encephalopathy: a meta-analysis / K. M. Eltawil, M. Laryea, K. Peltekian, M. Molinari // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18. – P. 767-777.
123. DuPont H. L. Influence of rifaximin treatment on the susceptibility of intestinal Gram-negative flora and enterococci / H. L. DuPont, Z. D. Jiang // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2004. – Vol. 10. – P. 1009-1011.
124. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis / J. Vlachogiannakos, N. Viazis, P. Vasianopoulou [et al. ] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2013. – Vol. 28. – P. 450-455.
125. Impact of rifaximin on the frequency and characteristics of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis and ascites / P. Lutz, M. Parcina, I. Bekeredjian-Ding [et al. ] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9. – e93909.
126. In vivo selection of rifamycin-resistant *Clostridium difficile* during rifaximin therapy / R. J. Carman, J. H. Boone, H. Grover [et al. ] // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2012. – Vol. 56. – P. 6019-6020.
127. A farnesoid X receptor polymorphism predisposes to spontaneous bacterial peritonitis / P. Lutz, C. Berger, B. Langhans [et al. ] // *Dig. Liver Dis.* – 2014. – Vol. 46. – P. 1047-1050.
128. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease / S. Mudaliar, R. R. Henry, A. J. Sanyal [et al. ] // *Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 145. – P. 574-582.
129. Silveira M. G. Obeticholic acid and budesonide for the treatment of primary biliary cirrhosis / M. G. Silveira, K. D. Lindor // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2014. – Vol. 15. – P. 365-372.
130. VSL#3 probiotic treatment decreases bacterial translocation in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis / E. Sanchez, J. C. Nieto, A. Boullosa [et al. ] // *Liver Int.* – 2015. – Vol. 35. – P. 735-745.
131. Pande C. Addition of probiotics to norfloxacin does not improve efficacy in the prevention of spontaneous bacterial peritonitis: a double-blind placebo-controlled randomized controlled trial / C. Pande, A. Kumar, S. K. Sarin // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 24. – P. 831-839.
132. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors / L. Tito, A. Rimola, P. Gines [et al. ] // *Hepatology.* – 1988. – Vol. 8. – P. 27-31.
133. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial / P. Ginés, A. Rimola, R. Planas [et al. ] // *Hepatology.* – 1990. – Vol. 4. – P. 716-724.
134. Oral antibiotic prophylaxis reduces spontaneous bacterial peritonitis occurrence and improves short-term survival in cirrhosis: a meta-analysis / S. Saab, J. C. Hernandez, A. C. Chi, M. J. Tong // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104. – P. 993-1001.
135. Norfloxacin and trimethoprim-sulfamethoxazole therapy have similar efficacy in prevention of spontaneous bacterial peritonitis / S. Lontos, P. J. Gow, R. B. Vaughan, P. V. Angus // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2008. – Vol. 23. – P. 252-255.
136. Segarra-Newnham M. Antibiotic prophylaxis for prevention of spontaneous bacterial peritonitis in patients without gastrointestinal bleeding / M. Segarra-Newnham, A. Henneman // *Ann. Pharmacother.* – 2010. – Vol. 44. – P. 1946-1954.
137. High prevalence of antibiotic-resistant bacterial infections among patients with cirrhosis at a US liver center / P. Tandon, A. Delisle, J. E. Topal, G. Garcia-Tsao // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 10. – P. 1291-1298.