



## NARRATIVE REVIEW

# Invasive fungal infections in patients with liver disease: immunological and clinical considerations for the intensive care unit



Oleg Epelbaum<sup>1\*</sup>, Alice Gallo de Moraes<sup>2</sup>, Jody C. Olson<sup>3</sup> and Michail S. Lionakis<sup>4</sup>

**Инвазивные грибковые инфекции у пациентов с заболеванием печени: иммунологические и клинические соображения для отделения интенсивной терапии**

**Перевод В.С. Гороховского**



## **Инвазивные грибковые инфекции у пациентов с заболеванием печени: иммунологические и клинические соображения для отделения интенсивной терапии**

Oleg Erelbaum, Alice Gallo de Moraes, Jody C. Olson , Michail S. Lionakis

### **Резюме**

Пациенты с заболеваниями печени, находящиеся в отделении интенсивной терапии (ОИТ), подвержены уникальной восприимчивости к инфекциям из-за сложной иммунной дисфункции, вызванной печеночной недостаточностью. Бактериальные инфекции обычно присутствуют у таких пациентов при поступлении в больницу и часто являются основной причиной госпитализации в ОИТ. В отличие от них, инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) поражают меньший процент пациентов и обычно обнаруживаются в ходе пребывания в ОИТ. Диагностика инвазивного кандидоза в отделении интенсивной терапии, особенно у пациентов с заболеваниями печени, часто откладывается или игнорируется, что приводит к чрезвычайно высокой смертности в отделении интенсивной терапии, связанной с инвазивным кандидозом у таких пациентов, несмотря на наличие эффективной (и в значительной степени безопасной) противогрибковой терапии. Таким образом, для улучшения результатов лечения врачам, работающим в отделении интенсивной терапии, крайне важно внимательно следить за пациентами с заболеваниями печени на предмет инвазивного кандидоза. Цель этого обзора — внести вклад в литературу по интенсивной терапии в этом отношении. Мы начинаем с обзора нормального противогрибкового иммунитета, а затем кратко описываем, как он может быть нарушен при печеночной недостаточности. Далее представлено общее обсуждение инвазивных грибковых инфекций при заболеваниях печени, а затем по отдельности рассматриваются три наиболее распространенных грибковых патогена: *Candida*, *Aspergillus* и *Cryptococcus*. В заключение этого обзора



выделены ключевые пробелы в знаниях и практике, которые требуют внимания научного и клинического сообществ в ближайшие годы.

### Take-home message

Пациенты с заболеваниями печени составляют растущую группу пациентов в отделениях интенсивной терапии, что сопряжено со многими уникальными трудностями, одной из которых является их восприимчивость к инфекциям, в частности к грибковым инфекциям. Заболевания печени нарушают не только локальную иммунную функцию печени, но и влияют на системные противогрибковые защитные механизмы, поэтому врачам, проводящим интенсивную терапию, важно учитывать эту уязвимость и сохранять высокую степень настороженности в отношении инвазивных грибковых инфекций у пациентов в критическом состоянии с печеночной недостаточностью. Современный подход к диагностике и лечению инвазивных грибковых инфекций не требует значительных изменений при наличии заболеваний печени.

### Введение

В последние десятилетия пациенты с циррозом печени составляют все более значительную долю среди пациентов, поступающих в отделения интенсивной терапии (ОИТ). Например, в Великобритании в период с 1998 по 2012 год доля таких пациентов почти удвоилась — с 1,6% до 3,1% [1]. В крупном специализированном центре США 20% пациентов с циррозом, поступивших в отделение неотложной помощи, проходили лечение в ОИТ — чаще всего из-за септического шока [2]. В западном мире употребление алкоголя и неалкогольная жировая болезнь печени становятся все более распространенными причинами цирроза, в то время как число случаев, вызванных вирусным гепатитом, сокращается [3].

Поскольку заболевания печени приводят как к локальному, так и к системному иммунодефициту, инфекции являются основной причиной госпитализации в отделение интенсивной терапии у пациентов с заболеваниями печени и часто приводят к острой печеночной недостаточности на фоне хронического заболевания печени (ОПНХЗП) [4]. Большинство инфекций у пациентов с заболеваниями печени являются бактериальными, а инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) составляют незначительную часть. Например, в



многоцентровом исследовании в США ИГИ были выявлены у 134 из 2743 стационарных пациентов с циррозом печени, что составляет 3% от общего числа пациентов и 13% от всех инфекций [5]. Инвазивные грибковые инфекции у пациентов этой группы представляют интерес для специалистов интенсивной терапии, поскольку они возникают в отделении интенсивной терапии (чаще) или приводят к госпитализации в отделение интенсивной терапии (реже) и тесно связаны с краткосрочной смертностью. На протяжении многих лет было проведено несколько исследований, проливающих свет на проблему инвазивных грибковых инфекций у пациентов с заболеваниями печени, но эта тема редко рассматривалась с точки зрения специалиста интенсивной терапии. Еще реже эта тема рассматривалась с точки зрения противогрибкового иммунитета, как в норме, так и при нарушении функций печени. В последние годы в научной литературе появилось много важных сведений о нарушениях противогрибкового иммунитета при заболеваниях печени.

Цель данного обзора — предоставить читателю клинически ориентированный обзор противогрибкового иммунитета в норме и при заболеваниях печени, а также обсудить три грибковых патогена, наиболее значимых для интенсивной терапии пациентов с заболеваниями печени: *Candida*, *Aspergillus* и *Cryptococcus*. Хотя грибы *micorales* и эндемичные грибы (например, *гистоплазма*, *бластомицеты*, *кокцидиоидеи*) при определенных обстоятельствах могут встречаться у пациентов в критическом состоянии с заболеваниями печени [6,7,8,9], связь между этими инфекциями и печеночной дисфункцией окончательно не установлена.

## **Основные принципы нормального противогрибкового иммунитета**

### **Врожденный иммунитет**

После слизистых и эндотелиальных барьеров следующей линией защиты от ИГИ является иммунная система человека служит (рис. 1). Врожденная иммунная система включает в себя фагоцитирующие клетки, главными из которых являются нейтрофилы и макрофаги. Их роль заключается в распознавании грибковых патогенов как чужеродных и их нейтрализации



посредством фагоцитоза и внутриклеточного или внеклеточного уничтожения, которые являются сложными биологическими функциями, активируемыми различными сигнальными каскадами, запускаемыми распознаванием микробов [10]. В отличие от клеток адаптивной иммунной системы, клетки первичного иммунитета доступны для немедленного реагирования. Структурные компоненты грибов, которые позволяют фагоцитам распознавать их, в совокупности называются молекулярными паттернами, ассоциированными с патогенами (РАМР). Часто в качестве РАМР выступают компоненты клеточной стенки грибов, такие как  $\beta$ -глюканы, содержащиеся в *Candida* и *Aspergillus*, галактоманнан, содержащийся в *Aspergillus*, и маннаны, содержащиеся в *Candida*. Инкапсулированные грибковые патогены, например *криптококки*, хорошо умеют скрываться от распознавания, потому что их капсула скрывает их РАМР от иммунного надзора [11, 12].

Фагоцитарные клетки оснащены различными паттернраспознающими рецепторами (PRR), способными связываться с РАМР (подробно рассмотрено в другом месте [13]); в рамках противогрибковой защиты организма заслуживают особого упоминания несколько конкретных классов PRR. Наиболее важным семейством PRR в этом контексте является семейство лектиновых рецепторов С-типа (CLR), из которых лучше всего изучен Dectin-1. Dectin-1 распознает  $\beta$ -глюкан — повсеместно распространенный компонент клеточной стенки грибов, встречающийся во многих родах. При взаимодействии Dectin-1 с  $\beta$ -глюканом тирозинкиназа, известная как Syk, запускает внутриклеточный сигнальный каскад, в центре которого находится белок-9, содержащий домен рекрутирования каспаз (CARD9). Этот путь завершается активацией ядерного фактора  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ), выработкой провоспалительных медиаторов и привлечением нейтрофилов и моноцитов в очаг инфекции [14, 15]. Важнейшая роль CARD9 в противогрибковом иммунитете человека подтверждается исследованиями, демонстрирующими предрасположенность к инфекциям, передающимся через кровь, у людей с наследственным дефицитом CARD9 — единственным известным на сегодняшний день наследственным иммунодефицитом, который вызывает восприимчивость именно к грибковым инфекциям [16,17,18].



Толл-подобные рецепторы (TLR) 2 и 4, широко представленные на макрофагах, играют важную роль в защите от вторжения *Candida* благодаря своей способности распознавать как структурные (например, маннопротеины), так и секреторные (например, Sell) белки, характерные для этого рода [19]. Маннозный рецептор также может распознавать *Candida* по маннановому компоненту гликопротеинов, составляющих внешний слой клеточной стенки. Взаимодействие TLR приводит к передаче сигнала через адапторный белок, ответственный за миелоидную дифференцировку первичного ответа 88 (MyD88), который активирует NF- $\kappa$ B, стимулирующий выработку провоспалительных медиаторов, в том числе интерлейкина-1 $\beta$  и фактора некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Участие этих белков в противогрибковой защите помогает объяснить, почему пациенты, получающие терапию препаратами, подавляющими активацию NF- $\kappa$ B (например, глюкокортикоидами), и препаратами, воздействующими на TNF- $\alpha$ , подвержены повышенному риску развития ИГИ. Стоит отметить, что рецептор Fc $\gamma$  на поверхности фагоцитов, наиболее известный своей способностью связывать опсонизированные патогены в рамках адаптивного иммунного ответа, также служит ко-рецептором в рамках врожденного противогрибкового иммунного ответа благодаря своей способности связывать маннан и его производные [20].

Компонентом врожденного иммунного ответа, который также имеет решающее значение для адаптивного иммунитета к грибковым инфекциям, являются дендритные клетки (ДК). ДК относятся к профессиональным фагоцитам, способным нейтрализовать грибки при первичном контакте, но они также обеспечивают сохранение грибковых пептидов для выполнения своей основной роли в качестве антигенпрезентирующих клеток в лимфоидных тканях [21]. Важно отметить, что ДК усиливают цитотоксическую активность естественных киллерных (NK) клеток [22]. Этот небольшой подтип лимфоцитов (15% от общей популяции), который считается разновидностью врожденных лимфоидных клеток (ILC), все чаще рассматривается как ключевой элемент в борьбе с грибковыми инфекциями [23]. В целом, ILC — это локальные клетки, реагирующие на повреждения слизистой оболочки, которые в избытке присутствуют в таких местах, как



легкие и кишечник — двух наиболее важных входных точках для ИГИ. На мышинных моделях было показано, что ИЛС, секретирующие ИЛ-17, играют роль в борьбе с грибами не только на слизистых оболочках [24], но и при системном [25] кандидозе. Наконец, недавно было показано, что система комплемента, которая ранее считалась исключительно антибактериальным механизмом врожденного иммунитета, способствует защите от системной инфекции *Candida* [26].

### Адаптивный иммунитет

Адаптивная иммунная система состоит из двух частей: гуморальной и клеточной. Центральной клеткой является В-лимфоцит, отвечающий за выработку антител, которые покрывают внеклеточные патогены и тем самым способствуют их уничтожению. Вторая часть опосредуется Т-лимфоцитами CD4<sup>+</sup> (т. е. Т-хелперами) после презентации антигена фагоцитами, такими как макрофаги и дендритные клетки. Популяция Т-хелперов состоит из нескольких подтипов, которые различаются в зависимости от их цитокинового профиля и, следовательно, от эффекторных клеток, которые они стимулируют. Клеточно-опосредованный иммунитет является более важным адаптивным механизмом противогрибковой защиты. В частности, реакция Т-хелперов 1-го типа характеризуется выработкой, помимо других цитокинов, интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) и TNF- $\alpha$ . Это приводит к активации макрофагов и CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов (то есть цитотоксических Т-клеток), что позволяет им более эффективно уничтожать инфицированные клетки [27]. Путь Th1 также рассматривается как форма защиты от распространенной инфекции, вызываемой грибковыми патогенами, в том числе *криптококками*, которые способны выживать и размножаться в макрофагах, с которыми они сталкиваются в рамках врожденного иммунного ответа [28, 29]. Путь Th17, действующий через ИЛ-17А и ИЛ-17F, играет важную роль в противогрибковой защите на границе слизистой оболочки, привлекая нейтрофилы и стимулируя выработку противомикробных пептидов, которые напрямую подавляют *Candida* [30]. Важность этого пути подтверждается клиническими наблюдениями, согласно которым наследственные дефекты рецепторов ИЛ-17 приводят к хроническим кожно-слизистым грибковым синдромам [31,32,33].

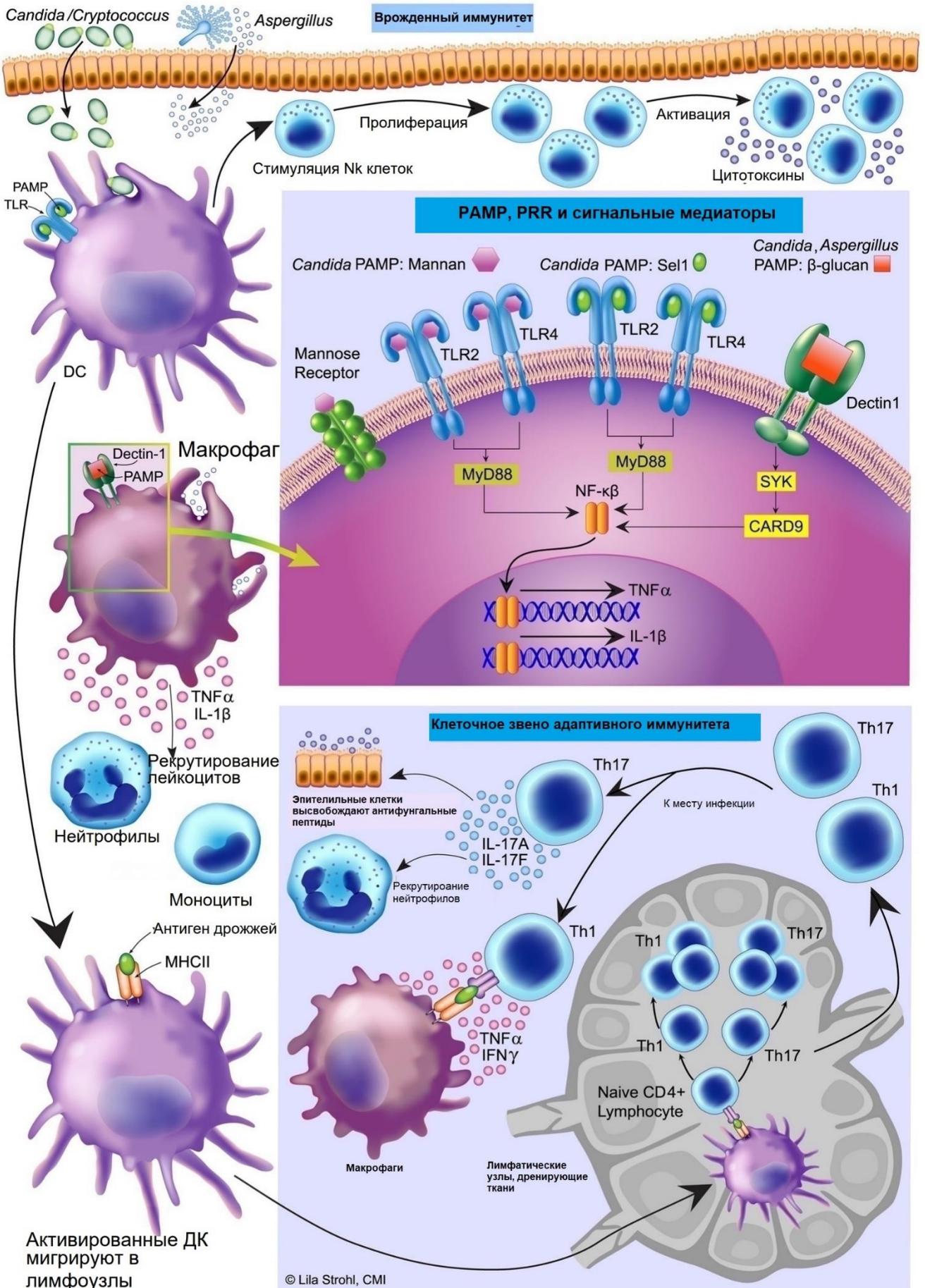




Рисунок 1. Диаграмма нормальных врожденных и клеточных адаптивных иммунных ответов на грибковые организмы, подчеркивающая центральную роль макрофагов и дендритных клеток (ДК). Если грибом удается преодолеть внешние барьеры хозяина, первыми иммунными клетками, с которыми они сталкиваются в рамках врожденного ответа, являются профессиональные фагоциты, находящиеся в тканях: макрофаги и ДК. Макрофаги отвечают как за фагоцитоз, так и, посредством сигнализации, основанной на молекулярном распознавании, как подробно показано на рисунке, за выработку провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$ , которые привлекают переносимые кровью эффекторные клетки (нейтрофилы и моноциты) к месту вторжения. Аналогичным образом, ДК способствуют врожденному иммунному ответу не только посредством фагоцитоза, но и путем стимуляции естественных клеток-киллеров, которые после активации выделяют цитотоксины для прямого устранения патогена. Другая критическая функция ДК — это их миграция в окружающие лимфатические узлы, где они способствуют дифференциации наивных лимфоцитов CD4 + в направлении, среди прочего, фенотипов Th1 и Th17. Первый путь приводит к усилению фунгицидной функции макрофагов, что имеет решающее значение для защиты от *Cryptococcus*, в частности, из-за способности этого патогена избегать распознавания и уничтожения врожденным иммунным ответом благодаря щиту, обеспечиваемому его полисахаридной капсулой. Последний путь, опосредованный ИЛ-17A и ИЛ-17F, обеспечивает защиту на слизистых поверхностях, стимулируя эпителиальные клетки к выработке противогрибковых пептидов и посредством рекрутирования нейтрофилов. Дендритная клетка DC, главный комплекс гистосовместимости MHC, реакция миелоидной дифференцировки Msd88 88, естественный киллер NK, патоген-ассоциированный молекулярный паттерн PAMP, рецептор распознавания паттерна PRR, селезеночная тирозинкиназа SYK, рецептор TCR T-клеток, рецептор TLR toll-подобный

## Иммунологические дефекты при заболеваниях печени

Печень — это высоко иммунологически активный орган (рис. 2). Поэтому неудивительно, что инфекция является распространенной причиной смерти у пациентов с печеночной недостаточностью [34]. Влияние заболеваний печени на целостность иммунной системы можно разделить на два компонента: локальный и системный. Локальная иммунная функция печени, которая нарушается при печеночной недостаточности, — это фильтрация микроорганизмов в воротной вене. Клетки Купфера (КК) — это локальные макрофаги, которые в изобилии содержатся в печени и отвечают за противомикробный контроль крови, проходящей через синусоиды печени. С помощью изящных экспериментов на мышах было показано, что истощение КК приводит к снижению клиренса и усилению распространения *Cryptococcus neoformans* и *Candida albicans*, что указывает на то, что КК являются защитным механизмом против системного распространения грибов [35]. При заражении *C. neoformans* защитный эффект КК в борьбе с патогеном наблюдался даже после интратрахеальной инокуляции, что демонстрирует важность целостности печени для сдерживания грибковых инфекций, передающихся воздушно-капельным путем. С механической точки зрения, прогрессирующее заболевание печени связано с нарушением целостности слизистой оболочки кишечника, что способствует перемещению патогенов, обитающих в кишечнике, среди которых наиболее распространены *Candida* spp. [36].

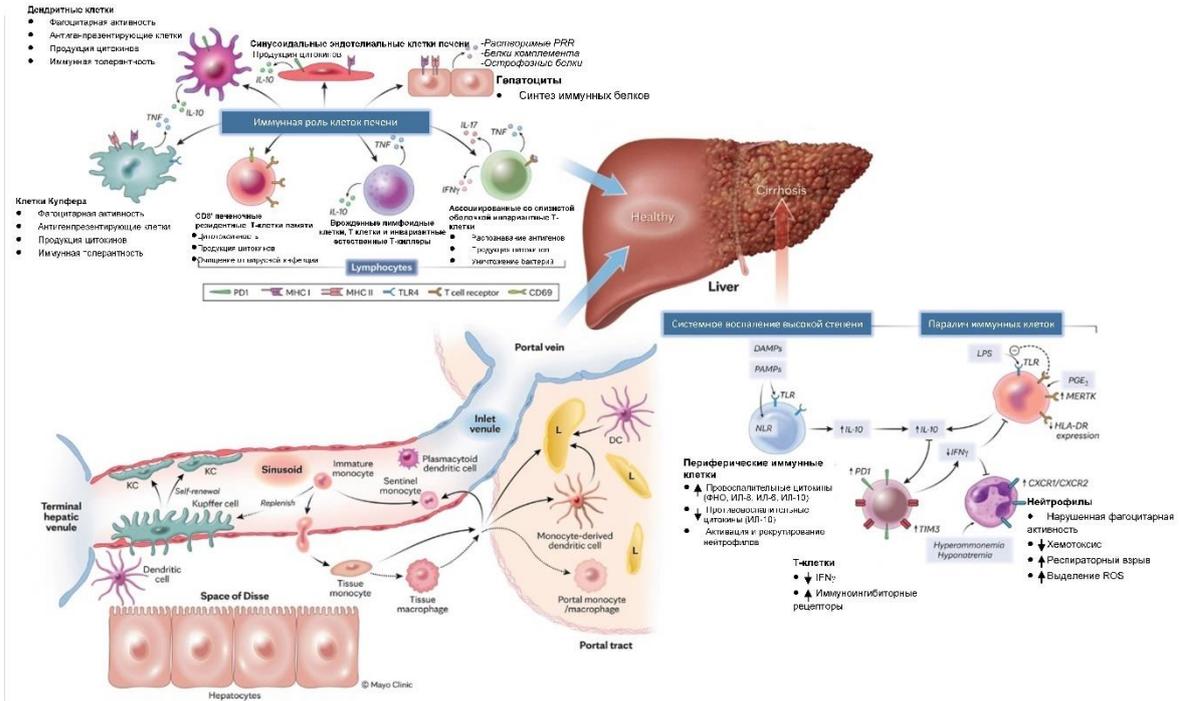


Рисунок 2. Печень является жизненно важным винтиком в иммунной защите человека от инфекции, как локально, так и системно, как показано на этой диаграмме. Основная иммунная функция печени - антимикробный надзор за спланхической кровью, возвращающейся из портального кровообращения и текущей через синусоиды печени в печеночные вены. Этот поток изображен справа налево через центральную часть диаграммы. Клетки Купфера (KC) являются производными макрофагов, которые находятся внутри печеночных синусоид, где они служат первичными фагоцитами, а также являются очень важными антигенпрезентирующими клетками (АПК). KC, а также дендритные клетки (DC), другие известные АПК, находящиеся в печени, являются основными производителями про- (например, TNF- $\alpha$ ), так и противовоспалительных цитокинов (например, IL-10) и, таким образом, играют важную роль в калибровке иммунного ответа печени. В отличие от KC, DC не ограничиваются просветом печеночных синусоидов, поэтому они способны пересекать пространство Диссе и мигрировать в локальные лимфатические узлы, где они инициируют адаптивный иммунный ответ, привлекая наивные лимфоциты CD4<sup>+</sup>. В печеночных синусоидах KC и DC взаимодействуют с различными внутрипеченочными лимфоцитами, наиболее многочисленными из которых являются естественные клетки-киллеры (NK). Даже структурные клетки печени, а именно гепатоциты и синусоидальные эндотелиальные клетки, играют ряд иммунологических ролей, включая выработку цитокинов, высвобождение растворимых рецепторов распознавания образов и фагоцитоз. Основные клетки печени с иммунными функциями изображены в верхней левой части диаграммы. Помимо нарушения местной антимикробной защиты, цирроз печени также отрицательно влияет на системный иммунный ответ, как показано в нижней правой части рисунка. Несмотря на общую гипервоспалительную системную среду, специфические циркулирующие иммунные клетки становятся дисфункциональными при печеночной недостаточности в рамках явления, называемого параличом иммунных клеток. В этом состоянии нейтрофилы становятся менее эффективными в отношении хемотаксиса и фагоцитоза. Окислительный взрыв, критически важный для эффективного устранения патогена моноцитами, нарушается, и развивается как количественный, так и качественный дефект иммунитета T-лимфоцитов. Рисунок использован с разрешения Фонда медицинского образования и исследований Майо, все права защищены. Молекулярная структура, связанная с повреждением DAMP, дендритная клетка DC, клетка Купфера KC, просвет L печеночного синусоида, липополисахарид LPS, молекулярная структура, связанная с патогеном PAMP, рецептор распознавания паттерна PRR, толл-подобный рецептор TLR

Влияние печеночной недостаточности на системный иммунитет связано с многофакторной дисфункцией иммунных клеток, вызванной этим заболеванием, а также с пониженным синтезом белка в печени, что влияет на выработку компонентов комплемента и уровень растворимых PRR [37]. Заболевание печени ослабляют врожденный иммунный ответ, вызывая



различные нарушения в фагоцитозе. Дефицит хемотаксиса [38], окислительного взрыва [39], выживаемости клеток [40] и так называемого «роения» [41] характерен для нейтрофилов у пациентов с циррозом. Нейтрофильная дисфункция при циррозе печени, по-видимому, существует, несмотря на среду, богатую медиаторами воспаления, и, вероятно, этот фактор передается через кровь, поскольку нормальные нейтрофилы становятся дисфункциональными после инкубации с плазмой пациентов с циррозом [41, 42]. Точная природа этого фактора или факторов остается неизвестной, но предполагается, что аммиак играет в этом свою роль [43]. Данные также указывают на ослабленную цитотоксическую активность НК-клеток у пациентов с циррозом [44]. Наиболее описанным дефицитом в клеточно-опосредованной части адаптивного иммунитета при заболеваниях печени является количественный дефект субпопуляции CD4 + (хелперных) Т-лимфоцитов [45, 46]. Это открытие может быть объяснено несколькими причинами, в том числе снижением тимопоэза [47], усилением секвестрации в селезенке [48] и ослаблением реакции на пролиферативные сигналы [49]. Что касается гуморальной адаптации, то при заболеваниях печени нарушаются как опсонизация [50], так и последующий захват макрофагами через их Fcγ-рецептор [51]. Стоит напомнить, что рецептор Fcγ также играет роль во врожденном противогрибковом иммунном ответе в качестве ко-рецептора с CLR, такими как Dectin-2, Dectin-3 и Mincle [20]. Другой аспект взаимодействия между синтетической дисфункцией печени и размножением грибов связан с метаболизмом железа и белком гепсидином, который вырабатывается печенью и в норме повышается при инфекции, чтобы лишить патогены, такие как *Candida*, доступа к железу. Результаты недавно завершенной лабораторной работы показывают, что снижение уровня гепсидина при циррозе печени может способствовать распространению грибов [52]. Для получения дополнительной информации, пожалуйста, см. рис. 2, на котором показаны внутренние иммунологические компоненты здоровой печени, нарушающиеся при печеночной недостаточности, и наглядно представлено ее пагубное влияние на функции циркулирующих иммунных клеток.



## **Обзор инвазивных грибковых инфекций при заболеваниях печени**

Ослабленный противогрибковый иммунитет является основной причиной, по которой пациенты с заболеваниями печени представляют собой благоприятную среду для размножения грибковых патогенов. Неизвестно, связана ли иммунологическая восприимчивость к инфекциям, передающимся половым путем, с ухудшением функции печени [например, в зависимости от возрастающей оценки по шкале Model for End-Stage Liver Disease (MELD)] или с пороговым эффектом (например, при циррозе класса В и С по шкале Чайлда — Пью, но не при классе А). Ограниченные доступные данные указывают на возможность повышения риска инфекционного эндокардита при более высоком показателе MELD [53] и/или степени почечной недостаточности [54], а также на то, что осложнения, такие как гепаторенальный синдром [55] и печеночная энцефалопатия [56], могут быть признаками повышенного риска инфекционного эндокардита при циррозе. В целом, декомпенсированный цирроз, почечная недостаточность и тяжелый алкогольный гепатит, леченный кортикостероидами (см. ниже), являются состояниями, при которых пациенты особенно уязвимы к инфекционному эндокардиту.

Неконтролируемая грибковая пролиферация — лишь один из факторов, определяющих, возникнет ли в конечном итоге клиническая форма ИГИ. Другим фактором является состав так называемого «микобиома», или грибковой экосистемы человека, которая, как было показано, при различных заболеваниях печени смещается в сторону патогенных грибов [57]. Оба этих предрасполагающих фактора усугубляются длительной терапией антибиотиками, которую многие пациенты с циррозом получают в качестве профилактики спонтанного бактериального перитонита. Селекционный пресс, оказываемый антибиотиками, усиливается в периоды критического состояния, поскольку интенсивная терапия бактериальной инфекции часто является частью лечения таких пациентов в отделении интенсивной терапии. В то время как внутривенные антибактериальные препараты, активно воздействующие на кишечную флору, как ожидается, способствуют размножению грибов, даже антибиотик узкого спектра действия ванкомицин, как было показано в экспериментах на мышах, ослабляет антифунгальную защиту, подавляя выработку противогрибковых цитокинов (например, IL-17A) лимфоидными



клетками в кишечнике [58]. Поэтому неудивительно, что частота грибковой колонизации выше у пациентов в критическом состоянии с циррозом печени, чем у их сверстников без цирроза [59], и в одном исследовании было обнаружено, что простая колонизация приводит к большей смертности в первой, но не во второй популяции пациентов [60]. Грибковая колонизация часто является предшественником ИГИ, что объясняет опасность колонизации, и переход от колонизации к инфекции значительно облегчается на фоне заболевания печени [61]. Особая восприимчивость, по-видимому, возникает при длительных госпитализациях по поводу острой или хронической печеночной недостаточности, которые включают пребывание в отделении интенсивной терапии [5, 62].

Подавляющее большинство ИГИ у пациентов с заболеваниями печени вызываются *Candida*, *Aspergillus* и *Cryptococcus*, перечисленными в порядке убывания частоты встречаемости, и чаще всего являются внутрибольничными осложнениями (таблица 1). Распространенность ИГИ в целом у пациентов с заболеваниями печени, поступающих в отделение интенсивной терапии, точно не установлена. Анализ проспективно собранных данных из крупной базы данных Великобритании показал, что частота инвазивно грибковой инфекции составила 1% в течение первых трех дней пребывания в отделении интенсивной терапии, что не отличалось от группы сравнения с тяжелобольными пациентами без цирроза печени [59]. С другой стороны, международная однодневная точечная оценка распространенности, проведенная в отделении интенсивной терапии при медиане пребывания в отделении интенсивной терапии > 10 дней, показала, что уровень ИГИ составляет 13% у пациентов с циррозом, что значительно выше, чем показатель в 8% у пациентов без цирроза [63]. Эти цифры показывают, что внутрибрюшные инфекции у пациентов с циррозом печени в критическом состоянии редко являются фактором, влияющим на течение болезни в первые дни пребывания в отделении интенсивной терапии, но с большей вероятностью, чем у пациентов в отделении интенсивной терапии в целом, развиваются в более поздний период пребывания в отделении. Доказательством того, что приведенная выше цифра распространенности внутрибрюшных инфекций у пациентов с циррозом



печени может быть заниженной, является недавнее исследование, проведенное методом аутопсии, которое показало, что среди 17 пациентов с циррозом печени, у которых внутрибрюшные инфекции были выявлены посмертно, только у 11 (65%) была предпосылка к их наличию [64]. Все 6 случаев ИМП, выявленных при вскрытии в ходе этого исследования, были вызваны *Candida* spp.: 2 случая генерализованной инфекции, 2 случая инфекции легких, 1 случай кандидемии и 1 случай кандидоза пищевода. Пациенты с тяжелым алкогольным гепатитом, получающие лечение кортикостероидами, вызывают особую обеспокоенность в отношении ИМП. В небольшой выборке из 12 пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом, подтвержденным биопсией, в отделении интенсивной терапии у 8 пациентов развились инфекции, передающиеся половым путем, что составляет ошеломляющие 67% [65], хотя в более крупном исследовании [66] было выявлено очень мало грибковых возбудителей, а метаанализ рандомизированных исследований кортикостероидной терапии тяжелого алкогольного гепатита [67] показал общую частоту менее 1% (значительно выше у пациентов, получавших кортикостероиды).

По данным исследований, общая смертность, связанная со всеми типами ИГИ при циррозе, составляет 64%, при этом госпитализация в отделение интенсивной терапии является фактором риска смерти [68]. Достоверных данных о смертности пациентов с заболеваниями печени и ИГИ в отделении интенсивной терапии нет. В вышеупомянутом исследовании базы данных отделения интенсивной терапии в Великобритании ни один из пациентов с циррозом и ранними формами инвазивной грибковой инфекции не умер в стационаре, что, вероятно, связано со временем постановки диагноза ИГИ и преобладанием компенсированного цирроза [59].

## **Специфические инвазивные грибковые инфекции у критически больных пациентов с заболеваниями печени**

### **Общие клинические соображения**

В исследовательских целях, а также все чаще в клинической практике, ИГИ определяются на основе наиболее актуальной версии консенсусных критериев, опубликованных *Европейской организацией по лечению рака и Консорциумом*



по образованию и исследованиям в области микозов (EORTC/MSGERC). Полная версия этих критериев, опубликованная в 2020 году, касается таких плесневых грибов, как *Aspergillus*, и дрожжей, таких как *Candida* и *Cryptococcus*, в общей популяции [69], а дополнение, опубликованное в 2021 году, посвящено конкретно инвазивному кандидозу и инвазивному аспергиллезу в отделениях интенсивной терапии [70]. Вкратце, для подтверждения инвазивного инфекционного заболевания требуется либо гистопатологическая демонстрация наличия возбудителя в ткани, либо его выделение из обычно стерильного места. С другой стороны, диагноз вероятного инвазивного аспергиллеза ставится на основании триады: восприимчивый к инфекции организм, совместимый с инфекцией клинический синдром и рентгенологическая картина, а также положительный результат хотя бы одного подтверждающего микологического теста. В издании 2020 года заболевания печени не были включены в число факторов, повышающих риск инвазивного аспергиллеза, но в дополнении 2021 года декомпенсированный цирроз печени был указан как фактор, повышающий риск инвазивного аспергиллеза.

Современные рекомендации по клинической практике, адресованные врачам интенсивной терапии, охватывают наиболее важные вопросы, связанные с диагностикой и лечением как инвазивного кандидоза, так и инвазивного аспергиллеза легких (ИЛА) у пациентов в критическом состоянии [71,72,73]. Поскольку подробное обсуждение этой темы выходит за рамки данной статьи, для получения дополнительной информации читатель может обратиться к этим рекомендациям и к превосходным недавним обзорам [74, 75]. Следует отметить, что авторы руководства не рассматривали отдельно пациентов с заболеваниями печени, поскольку, по сути, диагностический и терапевтический подход к этим пациентам аналогичен тому, что рекомендуется для других пациентов, не страдающих онкологическими заболеваниями. В особом случае декомпенсированного цирроза, осложненного асцитом, перитонеальная жидкость является уникальным источником материала для культивирования с целью потенциальной идентификации грибов, способных вызывать спонтанный перитонит, а именно *Candida* и *Cryptococcus*. Что касается диагностики ИГА, важно



помнить о снижении чувствительности анализа на галактоманнан в сыворотке крови у пациентов без нейтропении, например, с циррозом печени [76]. С другой стороны, чувствительность анализа жидкости бронхоальвеолярного лаважа на галактоманнан у пациентов с циррозом печени в критическом состоянии составляет примерно 90%, что не уступает показателям в других группах [53]. Что касается лечения инвазивного аспергиллеза, то более старые триазольные противогрибковые препараты, такие как вориконазол, вызывают клинически значимую гепатотоксичность, что представляет опасность при циррозе (см. ниже и таблицу 1). Известно, что эхинокандины, препараты выбора при инвазивном кандидозе в отделениях интенсивной терапии, не оказывают гепатотоксического действия, поэтому при заболеваниях печени не требуется особых мер предосторожности. То же самое относится к амфотерицину В (AmB), краеугольному камню терапии большинства проявлений криптококкоза. Флуцитозин (5-FC), предпочтительное дополнение к AmB для усиления эффекта, может вызывать транзиторное повышение трансаминаз, но клинически выраженное поражение печени встречается крайне редко; поэтому отказ от 5-FC при наличии основного заболевания печени не показан [77].

### **Инвазивный кандидоз и кандидемия**

*Candida* — это род, состоящий из диморфных грибов, которые обычно находятся в слизистых оболочках человека, но способны вызывать инвазивный кандидоз у восприимчивых к нему людей, который чаще всего проявляется клинически как кандидемия. Исторически сложилось так, что нейтропения была наиболее тесно связана с инвазивным кандидозом в качестве предрасполагающего фактора, и пациенты с онкологическими заболеваниями, у которых нейтропения вызвана химиотерапией, остаются в группе повышенного риска. Со временем появилось множество факторов риска инвазивного кандидоза, не связанных с количественным дефицитом иммунных клеток или терапевтической иммуносупрессией. В список наиболее убедительно доказанных факторов риска входят прием антибактериальных препаратов, полное парентеральное питание, абдоминальные операции и патологии (например, некротический панкреатит), катетеризация центральной



вены и почечная недостаточность, особенно если требуется заместительная почечная терапия [78, 79]. Эти характеристики пациентов очень распространены среди тяжелобольных, часто в сочетании друг с другом, поэтому неудивительно, что инвазивный кандидоз особенно часто встречается в отделениях интенсивной терапии [80]. Как в отделениях интенсивной терапии [81, 82], так и в целом [79] клинические правила прогнозирования инвазивного кандидоза были разработаны с использованием выявленных факторов риска, но ни одно из них не учитывает заболевания печени.

Данные свидетельствуют о том, что основным резервуаром *Candida* в организме человека является желудочно-кишечный тракт, и отсюда она распространяется на другие места, такие как кожа и мочеполовая система [83]. Гиперпроницаемый кишечный эпителий при заболеваниях печени способствует попаданию *Candida* в асцитическую жидкость, что приводит к спонтанному грибковому перитониту (СПП) — инфекции *Candida*, характерной для пациентов с циррозом [84]. Другим путем, доступным для кишечной *Candida*, является венозный отток от слизистой оболочки, собираемый воротной веной. Как было рассмотрено выше, при заболеваниях печени нарушается фильтрация микроорганизмов в портальной венозной крови, что способствует проникновению *Candida* в системный кровоток. Можно ожидать, что нарушение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, связанное с дисфункцией печени, будет способствовать фунгемии и распространению *Candida* в конечных органах, которые в результате этого повреждаются.

*Candida* spp. вызывают 7–10% случаев заражения крови у пациентов с циррозом печени, причем большинство случаев происходит в отделениях интенсивной терапии [85,86,87,88]. И наоборот, примерно у 14–18% пациентов с кандидемией в отделениях интенсивной терапии есть сопутствующие заболевания печени [78, 89,90,91,92]. Исследования кандидемии в отделениях интенсивной терапии не выявили цирроз печени в качестве независимого фактора риска развития кандидемии [69, 71]; однако заболевания печени были связаны с более высокой смертностью от кандидемии в отделениях интенсивной терапии [91, 93]. Современный метаанализ показал, что общая смертность пациентов с циррозом печени в критическом состоянии с



инвазивным кандидозом (кандидемией и спонтанным кандидозным перитонитом) приближается к 80%, при этом спонтанный кандидозный перитонит связан с худшими показателями выживаемости, чем кандидемия [94]. Развитие септического шока на фоне инвазивного кандидоза предвещает особенно неблагоприятный исход у пациентов с циррозом [88], как и у пациентов в целом [91]. Судя по ограниченным данным, цирроз не является независимым фактором риска кандидемии в отделении интенсивной терапии, вызванной не-альбикантными видами *Candida* [90].

**Таблица 1. Сводка важных характеристик *Candida*, *Aspergillus* и *Cryptococcus* у пациентов с заболеваниями печени для врача отделения интенсивной терапии**

Антиген	Форма	Входной портал/резервуар	Обычный диагностический материал	Распространенные синдромы	Терапия первой линии	Особые указания при заболеваниях печени
<i>Candida</i>	Дрожжи	Желудочно-кишечный	Культура крови Культура асцита	Кандидемия перитонит	Эхинокандин	Наиболее распространенный вариант ИГИ при заболеваниях печени Чрезвычайно высокая смертность при перитоните
<i>Aspergillus</i>	Плесень	Дыхательный	Сывороточный GM Культура БАЛ БАЛ GM	ВКФ	Триазол, активный против плесени (например, вориконазол)	Сниженная чувствительность сыворотки к GM по сравнению с нейтропеническими хозяевами Гепатотоксичность вориконазола Новые триазолы, по-видимому, менее гепатотоксичны
<i>Cryptococcus</i>	Дрожжи	Дыхательный	Культура крови Сывороточный антиген Культура асцита Антиген СМЖ	Менингит перитонит	АмВ плюс флуцитозин (5-ФК)	Высокий уровень диссеминированной инфекции Выживаемость очень низкая в случаях диссеминации Легкое увеличение трансаминаз при 5-FC

АмВ амфотерицин В, БАЛ бронхоальвеолярный лаваж, СМЖ спинномозговая жидкость, GM галактоманнан, ИЛА инвазивный легочный аспергиллез

### **Инвазивный аспергиллез легких**

*Aspergillus* — это плесневый грибок, обитающий в окружающей среде и способный вызывать инфекции у людей с ослабленным врожденным иммунитетом, особенно у пациентов с количественными или качественными дефектами нейтрофилов. *Aspergillus* нередко колонизирует нижние дыхательные пути, но для развития инвазивной инфекции требуется



локальный или системный иммунодефицит. Поскольку заражение происходит воздушно-капельным путем, наиболее распространенным инвазивным заболеванием, вызываемым *Aspergillus*, является инвазивный аспергиллез, что делает его распространенной проблемой в интенсивной терапии. Классическими факторами риска развития ИГИ являются вызванная химиотерапией нейтропения у пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями и иммуносупрессия после трансплантации, особенно если она используется для лечения реакции «трансплантат против хозяина», осложняющей трансплантацию аллогенных стволовых клеток. Со временем список факторов, предрасполагающих к развитию ИЛА, расширяется. Если двадцать лет назад связь между заболеваниями печени и ИЛА ограничивалась сериями случаев, то в современных руководствах она указана как формальный фактор риска [95].

Распространенность инвазивного аспергиллеза у пациентов в критическом состоянии с циррозом печени трудно определить точно из-за множества проблем, связанных с постановкой этого диагноза в отделении интенсивной терапии, что делает инвазивный аспергиллез, вероятно, недодиагностированной инфекцией в отделении интенсивной терапии. Одна из таких проблем, на которую стоит обратить особое внимание в этом обзоре, заключается в том, что инвазивный аспергиллез у пациентов в критическом состоянии с заболеваниями печени почти никогда не проявляется на компьютерной томографии грудной клетки (КТ) в виде характерного «ореола», который обычно вызывает подозрение на *Aspergillus* у пациентов с нейтропенией [56, 96]. Несмотря на ограничения, два ретроспективных исследования помогают установить диапазон распространенности ИЛА у пациентов с циррозом печени в отделении интенсивной терапии, хотя и довольно широкий. У 84 пациентов из меньшего из двух исследований была более тяжелая степень как печеночной, так и общей органной недостаточности. Их систематически обследовали на наличие ИПА с помощью анализа на галактоманнан, и распространенность ИПА составила 14% [56]. В более крупном исследовании, в котором приняли участие 986 пациентов, тяжесть заболевания была ниже, и потенциальные случаи были выявлены на основании положительных результатов анализа дыхательных



путей на *Aspergillus*, который не является чувствительным к ИЛА, и только в некоторых случаях проводилось тестирование на галактоманнан [53]. В этом сценарии зарегистрированная распространенность составила 1,7%. Предположением о том, что даже верхняя граница этого диапазона может быть занижена, является исследование аутопсии, которое выявило гифальную инвазию *Aspergillus* в 15% всех вскрытий в отделениях интенсивной терапии, проведенных в крупном специализированном центре в Европе [97]. С другой стороны, среди строго установленных случаев ИЛА в отделении интенсивной терапии пациенты с заболеваниями печени составляли 7-12% всех случаев [98,99,100].

Примечательно, что было показано, что лежащий в основе цирроз печени заметно увеличивает вероятность выделения *Aspergillus* spp. в культурах нижних дыхательных путей у пациентов с критической гриппозной пневмонией [100]. Это связано с представлением о том, что иммунная дисфункция при заболевании печени предрасполагает к большей колонизации грибами, что затем способствует инвазивной инфекции при благоприятных условиях. Фактором на уровне пациента, который может действовать синергетически с заболеванием печени, способствуя переходу от колонизации *Aspergillus* к инвазии во время критического состояния, является хроническая обструктивная болезнь легких, часто встречающаяся у пациентов с циррозом [56]. Другой пример синергетической восприимчивости к ИГИ наблюдается в случаях тяжелого алкогольного гепатита, лечимого кортикостероидами. Фактически, именно в этом случае связь между заболеванием печени и ИГИ была наиболее очевидной в первые годы ее выявления. Интересно, что при систематическом изучении ИГИ у 92 пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом его распространенность была очень высокой (15%), но у тех, у кого развился ИА, прием кортикостероидов был не значительно выше [96]. В том же исследовании ИА почти всегда диагностировалась в отделении интенсивной терапии и приводила к 100-процентной смертности. Всеобщая смертность также наблюдалась в исследовании пациентов с циррозом печени в критическом состоянии с ИА [53]; даже если она не является всеобщей в такой группе пациентов, она чрезвычайно высока: 71% в другом исследовании [56]. У пациентов в



критическом состоянии сочетание заболеваний печени и инвазивного аспергиллеза явно указывает на очень неблагоприятный прогноз, хотя в исследовании, ограниченном пациентами в отделении интенсивной терапии с инвазивным аспергиллезом, заболевания печени не были выявлены в качестве фактора риска смерти [98]. Возможной причиной таких неутешительных результатов является способность вориконазола, традиционного триазола второго поколения, используемого для лечения инвазивного аспергиллеза, вызывать лекарственно-индуцированное поражение печени, что делает его проблематичным вариантом для пациентов с исходными нарушениями функции печени. Растущий клинический опыт применения изавуконазола, новейшего члена семейства триазолов, одобренного FDA, свидетельствует о низкой частоте повышения уровня печеночных ферментов, обусловленного этим препаратом [101], что должно облегчить современное лечение ИА при заболеваниях печени и, надеюсь, улучшить его результаты.

### **Криптококкоз**

*Криптококк* — это вид инкапсулированных дрожжевых грибов, которые попадают в организм человека воздушно-капельным путем, как правило, после контакта с почвой, загрязненной голубиным пометом. Инфекция может локализоваться в легких в виде узелков или уплотнений или распространяться гематогенным путем в экстрапульмональные области, такие как центральная нервная система и брюшная полость, обычно на фоне иммуносупрессии. Криптококкоз приобрел известность с появлением вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) в качестве распространенной причины менингита у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). По мере того, как развитие антиретровирусной терапии снизило частоту криптококкового менингита, осложняющего СПИД в странах с высоким уровнем дохода, стали уделять больше внимания другим факторам риска, в том числе заболеваниям печени. Хотя криптококкоз не является диагнозом, часто приводящим к госпитализации в отделение интенсивной терапии у пациентов с циррозом печени, инфекция может быть достаточно серьезной, чтобы потребовать госпитализации в отделение интенсивной терапии. Примерами таких сценариев являются фунгемия с шоком,



спонтанный грибковый перитонит и криптококковый менингит, которые могут быть ошибочно диагностированы как рефрактерная печеночная энцефалопатия [102].

Современное проспективное многоцентровое исследование преимущественно легочного криптококкоза у пациентов без ВИЧ выявило сопутствующие заболевания печени примерно у 10% населения [103]. На национальном уровне исследование базы данных о выписке пациентов из больниц США показало, что распространенность цирроза печени и печеночной недостаточности среди пациентов, госпитализированных с криптококковым менингитом, была в 3–6 раз выше, чем среди всех госпитализированных за тот же период [104]. Наличие заболеваний печени, по-видимому, усугубляет ситуацию, когда отдельно рассматриваются группы пациентов без ВИЧ с диссеминированным криптококкозом (например, менингитом, фунгемией). В таких группах цирроз печени был либо самым частым, либо вторым по частоте выявления фактором риска: если он был вторым, то ему предшествовало только получение иммуносупрессивной терапии, будь то при трансплантации органов или аутоиммунных заболеваниях [105,106,107,108,109]. В этих группах цирроз печени неоднократно выступал в качестве независимого фактора риска развития диссеминированного криптококкоза (ОШ 5,3–8,5), особенно криптококцемии (ОШ 23,8), наравне с приемом кортикостероидов и других препаратов, подавляющих клеточно-опосредованные иммунные реакции [108, 109]. Кроме того, одно исследование выявило цирроз печени как независимый фактор риска смертности при диссеминированном криптококкозе и сообщило о повсеместной смертности среди пациентов с циррозом [107]. В других источниках сообщается, что краткосрочная (т. е.  $\leq 90$  дней) смертность среди этой группы пациентов также была чрезвычайно высокой: более 60% [106, 109, 110, 111, 112], за исключением исследования, в котором десятидневная смертность составила 16,3% [113]. Этот противоречивый результат может быть связан со значительной долей пациентов с циррозом печени по классификации Чайлда-Пью (35%) в исследовании, у которых наблюдалась низкая выживаемость.

У пациентов с заболеваниями печени криптококкоз часто возникает при наличии дополнительных предрасполагающих факторов, таких как сахарный



диабет и прием кортикостероидов [112, 113]. Как уже упоминалось, инфекция обычно распространяется, и поэтому на момент постановки диагноза часто наблюдается антигенемия, хотя попытка скрининга бессимптомных пациентов с циррозом печени с помощью анализа на криптококковый антиген в сыворотке крови не выявила ни одного субклинического случая [114]. В то время как у пациентов с циррозом печени также часто встречаются знакомые проявления криптококкоза в легких и центральной нервной системе, примечательным и давно известным осложнением у таких пациентов является спонтанный грибковый перитонит [115]. Он встречается примерно у 20% пациентов с заболеваниями печени и криптококкозом и вызывает интригующие вопросы о его патогенезе, который до конца не изучен [112]. В отличие от *Candida*, наиболее распространенной причины спонтанного перитонита, *Cryptococcus* обычно не обитает в желудочно-кишечном тракте, поэтому нельзя применить классическую парадигму транслокации из кишечника, лежащую в основе спонтанного перитонита у пациентов с заболеваниями печени. Входными воротами для *Криптококка* является поражение дыхательных путей, откуда организм гематогенно распространяется в отдаленные участки тела у восприимчивых к нему людей. Хотя это и не доказано, было бы разумно предположить, что криптококковый перитонит развивается в результате заражения через кровоток при нарушении сдерживания роста грибка из-за глобальной иммунной дисфункции при заболеваниях печени.

### **Выводы и перспективы на будущее**

Пациенты с заболеваниями печени сталкиваются со множеством характерных проблем в отделении интенсивной терапии. Среди них — их уникальная восприимчивость к инфекциям при отсутствии традиционных факторов риска, таких как нейтропения или прием иммуносупрессивных препаратов. Подобно коагулопатии при заболеваниях печени, связанное с ними иммунодефицитное состояние является многофакторным и делает пациентов с заболеваниями печени уязвимыми как к бактериальным, так и к грибковым инфекциям. Поэтому врачу, работающему в отделении интенсивной терапии, важно знать об иммунных функциях печени и о множестве способов,



которыми связаны нарушения в работе печени и иммунной системы. В настоящем обзоре мы обобщили современные знания о дефектах противогрибкового иммунитета, сопровождающих заболевания печени, при этом за последние годы было опубликовано много важных научных работ в этой области. Однако многое остается неизвестным, особенно окружающие механизмы системной иммуносупрессии, которые подвергают пациентов с циррозом печени повышенному риску не только инфекций, передаваемых через желудочно-кишечный тракт, но и респираторным путем, таких как ИЛА и криптококкоз. Как и в случае с пациентами в отделении интенсивной терапии в целом, инвазивные инфекции у пациентов с заболеваниями печени остаются недостаточно диагностируемыми. Отчасти это связано с медленным внедрением чувствительных молекулярных тестов с быстрым временем получения результатов, таких как панель T2Candida™ на основе магнитно-резонансной томографии и иммунохроматографический тест для выявления инвазивных кандидозных инфекций. К сожалению, даже самые чувствительные диагностические инструменты, доступные в медицинских учреждениях, не помогут, если клиническая бригада не заподозрит наличие инвазивных кандидозных инфекций. Одна из целей данного обзора — привлечь внимание специалистов по интенсивной терапии к частому возникновению ИГИ у пациентов с заболеваниями печени, поступающих в отделение интенсивной терапии. Другая цель — подчеркнуть чрезвычайно высокую сопутствующую смертность, которая, по крайней мере отчасти, может быть связана с несвоевременным выявлением инвазивной грибковой инфекции у этой уязвимой группы пациентов. Несмотря на то, что экспертные группы все чаще признают, что печеночная дисфункция является предрасполагающим фактором для ИГИ, внедрение этой концепции в клиническую практику происходит очень медленно. В случае с *Криптококком*, который стал доминирующим фактором риска развития диссеминированной инфекции после того, как СПИД перестал быть основным фактором риска. Это привело к более широкому признанию пациентов с циррозом печени как группы риска. Благодаря доступности эффективных, а теперь еще и минимально гепатотоксичных, противогрибковых препаратов сочетание повышенной клинической настороженности и широкого доступа к



быстрому тестированию может стать ключом к снижению неприемлемо высокой смертности в отделениях интенсивной терапии от ИГИ при заболеваниях печени. Наконец, что касается профилактики, то польза противогрибковой профилактики в отделении интенсивной терапии остается спорным вопросом, и в этом отношении пациенты с заболеваниями печени специально не изучались

## Литература

1. McPhail MJW, Parrott F, Wendon JA, Harrison DA, Rowan KA, Bernal W (2018) Incidence and outcomes for patients with cirrhosis admitted to the United Kingdom critical care units. *Crit Care Med* 46:705–712
2. Dukewich M, Liu CH, Weinberg EM, Mahmud N, Reddy KR (2023) Clinical predictors of intensive care unit transfer in admitted patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci*. <https://doi.org/10.1007/s10620-023-07856-x>
3. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E et al (2023) Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 28:1–11
4. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, PREDICT STUDY group of the EASL-CLIF CONSORTIUM et al (2021) PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 74:1097–1108
5. Bajaj JS, Reddy RK, Tandon P, Wong F, Kamath PS, Biggins SW et al (2018) Prediction of fungal infection development and their impact on survival using the NACSELD cohort. *Am J Gastroenterol* 113:556–563
6. Blohm JE, Panthula M, Aggarwal A, Swazo R, Ashoka A, Ainapurapu B (2023) Fatal disseminated coccidioidomycosis in cirrhosis: a case series. *Am J Med* 136:707–709
7. Huang YQ, Tremblay JA, Chapdelaine H, Luong ML, Carrier FM (2020) Pulmonary mucormycosis in a patient with acute liver failure: a case report and systematic review of the literature. *J Crit Care* 56:89–93
8. Kozyk M, Strubchevska K, Szela J (2023) A rare case of disseminated histoplasmosis in an adult with alcoholic liver cirrhosis. *Cureus* 15:e39744
9. Hernandez L, Jha P, Sohnle P (2021) An unusual case of blastomycosis and severe lung necrosis in a Hmong woman with preexisting liver cirrhosis. *Cureus* 13:e17406
10. Rosales C, Uribe-Querol E (2017) Phagocytosis: a fundamental process in immunity. *Biomed Res Int* 2017:9042851
11. Campuzano A, Wormley FL (2018) Innate immunity against cryptococcus, from recognition to elimination. *J Fungi (Basel)* 4:33
12. Sato K, Kawakami K (2022) PAMPs and host immune response in cryptococcal infection. *Med Mycol J* 63:133–138
13. Lionakis MS, Levitz SM (2018) Host control of fungal infections: lessons from basic studies and human cohorts. *Annu Rev Immunol* 36:157–191



14. Drummond RA, Swamydas M, Oikonomou V, Zhai B, Dambuza IM, Schaefer BC et al (2019) CARD9<sup>+</sup> microglia promote antifungal immunity via IL-1 $\beta$ - and CXCL1-mediated neutrophil recruitment. *Nat Immunol* 20:559–570
15. Gross O, Gewies A, Finger K, Schäfer M, Sparwasser T, Peschel C et al (2006) Card9 controls a non-TLR signalling pathway for innate anti- fungal immunity. *Nature* 442:651–656
16. Rieber N, Gazendam RP, Freeman AF, Hsu AP, Collar AL, Sugui JA et al (2016) Extrapulmonary *Aspergillus* infection in patients with CARD9 deficiency. *JCI Insight* 1:e89890
17. Lanternier F, Pathan S, Vincent QB, Liu L, Cypowyj S, Prando C et al (2013) Deep dermatophytosis and inherited CARD9 deficiency. *N Engl J Med* 369:1704–1714
18. Lanternier F, Mahdavian SA, Barbati E, Chaussade H, Koumar Y, Levy R et al (2015) Inherited CARD9 deficiency in otherwise healthy children and adults with *Candida* species-induced meningoencephalitis, colitis, or both. *J Allergy Clin Immunol* 135:1558–68.e2
19. Wang W, Deng Z, Wu H, Zhao Q, Li T, Zhu W et al (2019) A small secreted protein triggers a TLR2/4-dependent inflammatory response during invasive *Candida albicans* infection. *Nat Commun* 10:1015
20. Sato K, Yang XL, Yudate T, Chung JS, Wu J, Luby-Phelps K et al (2006) Dectin-2 is a pattern recognition receptor for fungi that couples with the Fc receptor gamma chain to induce innate immune responses. *J Biol Chem* 281:38854–38866
21. Savina A, Amigorena S (2007) Phagocytosis and antigen presentation in dendritic cells. *Immunol Rev* 219:143–156
22. Vivier E, Tomasello E, Baratin M, Walzer T, Ugolini S (2008) Functions of natural killer cells. *Nat Immunol* 9:503–510
23. Schmidt S, Tramsen L, Lehrnbecher T (2017) Natural killer cells in anti- fungal immunity. *Front Immunol* 8:1623
24. Gladiator A, Wangler N, Trautwein-Weidner K, LeibundGut-Landmann S (2013) Cutting edge: IL-17-secreting innate lymphoid cells are essential for host defense against fungal infection. *J Immunol* 190:521–525
25. Bär E, Whitney PG, Moor K, Reis e Sousa C, LeibundGut-Landmann S (2014) IL-17 regulates systemic fungal immunity by controlling the functional competence of NK cells. *Immunity* 40:117–127
26. Desai JV, Kumar D, Freiwald T, Chauss D, Johnson MD, Abers MS et al (2023) C5a-licensed phagocytes drive sterilizing immunity during systemic fungal infection. *Cell* 186:2802–22.e22
27. Beaman L (1987) Fungicidal activation of murine macrophages by recombinant gamma interferon. *Infect Immun* 55(12):2951–2955
28. Lionakis MS, Drummond RA, Hohl TM (2023) Immune responses to human fungal pathogens and therapeutic prospects. *Nat Rev Immunol* 23(7):433–452
29. Stuckey PV, Santiago-Tirado FH (2023) Fungal mechanisms of intracellular survival: what can we learn from bacterial pathogens? *Infect Immun* 91:e0043422
30. Conti HR, Shen F, Nayyar N, Stocum E, Sun JN, Lindemann MJ et al (2009) Th17 cells and IL-17 receptor signaling are essential for mucosal host defense against oral candidiasis. *J Exp Med* 206:299–311



31. Boisson B, Wang C, Pedergnana V, Wu L, Cypowyj S, Rybojad M et al (2013) An ACT1 mutation selectively abolishes interleukin-17 responses in humans with chronic mucocutaneous candidiasis. *Immunity* 39:676–686
32. Puel A, Cypowyj S, Bustamante J, Wright JF, Liu L, Lim HK et al (2011) Chronic mucocutaneous candidiasis in humans with inborn errors of interleukin-17 immunity. *Science* 332:65–68
33. Lévy R, Okada S, Béziat V, Moriya K, Liu C, Chai LY et al (2016) Genetic, immunological, and clinical features of patients with bacterial and fungal infections due to inherited IL-17RA deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 113:E8277–E8285
34. Arvaniti V, D’Amico G, Fede G, Manousou P, Tsochatzis E, Pleguezuelo M et al (2010) Infections in patients with cirrhosis increase mortality four- fold and should be used in determining prognosis. *Gastroenterology* 139:1246–1256
- un D, Sun P, Li H, Zhang M, Liu G, Strickland AB et al (2019) Fungal dissemination is limited by liver macrophage filtration of the blood. *Nat Commun* 10:4566
36. Bellot P, Francés R, Such J (2013) Pathological bacterial translocation in cirrhosis: pathophysiology, diagnosis and clinical implications. *Liver Int* 33:31–39
37. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M (2014) Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol* 61:1385–1396
38. Fiuza C, Salcedo M, Clemente G, Tellado JM (2000) In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease. *J Infect Dis* 182:526–533
39. Panasiuk A, Wysocka J, Maciorkowska E, Panasiuk B, Prokopowicz D, Zak J et al (2005) Phagocytic and oxidative burst activity of neutrophils in the end stage of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 11:7661–7665
40. Kusaba N, Kumashiro R, Ogata H, Sata M, Tanikawa K (1998) In vitro study of neutrophil apoptosis in liver cirrhosis. *Intern Med* 37:11–17
41. Knooihuizen SAI, Alexander NJ, Hopke A, Barros N, Viens A, Scherer A et al (2021) Loss of coordinated neutrophil responses to the human fungal pathogen, *Candida albicans*, in patients with cirrhosis. *Hepatol Commun* 5:502–515
42. Tritto G, Bechlis Z, Stadlbauer V, Davies N, Francés R, Shah N et al (2011) Evidence of neutrophil functional defect despite inflammation in stable cirrhosis. *J Hepatol* 55:574–581
43. Shawcross DL, Wright GA, Stadlbauer V, Hodges SJ, Davies NA, Wheeler- Jones C et al (2008) Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease. *Hepatology* 48:1202–1212
44. Laso FJ, Madruga JI, Girón JA, López A, Ciudad J, San Miguel JF et al (1997) Decreased natural killer cytotoxic activity in chronic alcoholism is associated with alcohol liver disease but not active ethanol consumption. *Hepatology* 25:1096–1100
45. Lombardo L, Capaldi A, Poccardi G, Vineis P (1995) Peripheral blood CD3 and CD4 T-lymphocyte reduction correlates with severity of liver cirrhosis. *Int J Clin Lab Res* 25:153–156
46. Lagadinou M, Solomou EE, Velissaris D, Theodorou GL, Karakatza M, Gogos CA (2013) Alterations in T-lymphocyte subpopulations in patients with complicated liver cirrhosis. *Diagn Microbiol Infect Dis* 75:348–356



47. Lario M, Muñoz L, Ubeda M, Borrero MJ, Martínez J, Monserrat J et al (2013) Defective thymopoiesis and poor peripheral homeostatic replenishment of T-helper cells cause T-cell lymphopenia in cirrhosis. *J Hepatol* 59:723–730
48. McGovern BH, Golan Y, Lopez M, Pratt D, Lawton A, Moore G et al (2007) The impact of cirrhosis on CD4<sup>+</sup> T cell counts in HIV-seronegative patients. *Clin Infect Dis* 44:431–437
49. Girón-González JA, Alvarez-Mon M, Menéndez-Caro JL, Manzano L, Abreu L, Yebra M et al (1994) T lymphocytes from alcoholic cirrhotic patients show normal interleukin-2 production but a defective proliferative response to polyclonal mitogens. *Am J Gastroenterol* 89:767–773
50. Wyke RJ, Rajkovic IA, Williams R (1983) Impaired opsonization by serum from patients with chronic liver disease. *Clin Exp Immunol* 51:91–98
51. Gomez F, Ruiz P, Schreiber AD (1994) Impaired function of macrophage Fc gamma receptors and bacterial infection in alcoholic cirrhosis. *N Engl J Med* 331:1122–1128
52. Arekar T, Katikaneni D, Kasem S, Desai D, Acharya T, Cole A et al. Essential role of Hepcidin in host resistance to disseminated candidiasis. *bioRxiv [Preprint]* 2024;Oct 29:2024.10.29.620511
53. Lahmer T, Brandl A, Rasch S, Baires GB, Schmid RM, Huber W et al (2019) Prevalence and outcome of invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients with liver cirrhosis: an observational study. *Sci Rep* 9:11919
54. Bartoletti M, Rinaldi M, Pasquini Z, Scudeller L, Piano S, Giacobbe DR et al (2021) Risk factors for candidaemia in hospitalized patients with liver cirrhosis: a multicentre case-control study. *Clin Microbiol Infect* 27:276–282
55. Deng H, Zhang J, Li J, Wang D, Pan L, Xue X (2018) Clinical features and radiological characteristics of pulmonary cryptococcosis. *J Int Med Res* 46:2687–2695
56. Levesque E, Ait-Ammar N, Dudau D, Clavieras N, Feray C, Foulet F et al (2019) Invasive pulmonary aspergillosis in cirrhotic patients: analysis of a 10-year clinical experience. *Ann Intensive Care* 9:31
57. Jiang L, Stärkel P, Fan JG, Fouts DE, Bacher P, Schnabl B (2021) The gut mycobiome: a novel player in chronic liver diseases. *J Gastroenterol* 56:1–11
58. Drummond RA, Desai JV, Ricotta EE, Swamydas M, Deming C, Conlan S et al (2022) Long-term antibiotic exposure promotes mortality after systemic fungal infection by driving lymphocyte dysfunction and systemic escape of commensal bacteria. *Cell Host Microbe* 30:1020–33.e6
59. Theocharidou E, Agarwal B, Jeffrey G, Jalan R, Harrison D, Burroughs AK et al (2016) Early invasive fungal infections and colonization in patients with cirrhosis admitted to the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 22:189.e1-189.e7
60. Lahmer T, Messer M, Mayr U, Saugel B, Noe S, Schultheiss C et al (2015) Fungal “colonisation” is associated with increased mortality in medical intensive care unit patients with liver cirrhosis. *Mycopathologia* 179:63–71
61. Zhai B, Ola M, Rolling T, Tosini NL, Joshowitz S, Littmann ER et al (2020) High-resolution mycobiota analysis reveals dynamic intestinal translocation preceding invasive candidiasis. *Nat Med* 26:59–64



62. Fernández J, Acevedo J, Wiest R, Gustot T, Amoros A, Deulofeu C, European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure et al (2018) Bacterial and fungal infections in acute-on-chronic liver failure: prevalence, characteristics and impact on prognosis. *Gut* 67:1870–1880
63. Gustot T, Felleiter P, Pickkers P, Sakr Y, Rello J, Velissaris D, EPIC II Group of Investigators et al (2014) Impact of infection on the prognosis of critically ill cirrhotic patients: results from a large worldwide study. *Liver Int* 34:1496–1503
64. Saffo S, Jain D, Sanchez H, Garcia-Tsao G (2022) Invasive fungal infections are underdiagnosed in hospitalized patients with decompensated cirrhosis: an autopsy study. *Gastro Hep Adv* 1:803–806
65. Lahmer T, Messer M, Schwerdtfeger C, Rasch S, Lee M, Saugel B et al (2014) Invasive mycosis in medical intensive care unit patients with severe alcoholic hepatitis. *Mycopathologia* 177:193–197
66. Parker R, Im G, Jones F, Hernández OP, Nahas J, Kumar A et al (2017) Clinical and microbiological features of infection in alcoholic hepatitis: an international cohort study. *J Gastroenterol* 52:1192–1200
67. Hmoud BS, Patel K, Bataller R, Singal AK (2016) Corticosteroids and occurrence of and mortality from infections in severe alcoholic hepatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Liver Int* 36:721–728
68. Verma N, Singh S, Roy A, Valsan A, Garg P, Pradhan P et al (2022) Cirrhosis and fungal infections—a cocktail for catastrophe: a systematic review and meta-analysis with machine learning. *Mycoses* 65:844–858
69. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE et al (2020) Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European organization for research and treatment of cancer and the mycoses study group education and research consortium. *Clin Infect Dis* 71:1367–1376
70. Bassetti M, Azoulay E, Kullberg BJ, Ruhnke M, Shoham S, Vazquez J et al (2021) EORTC/MSGERC definitions of invasive fungal diseases: summary of activities of the intensive care unit working group. *Clin Infect Dis* 72(Suppl 2):S121–S127
71. Martin-Loeches I, Antonelli M, Cuenca-Estrella M, Dimopoulos G, Einav S, De Waele JJ et al (2019) ESICM/ESCMID task force on practical management of invasive candidiasis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 45:789–805
72. Hage CA, Carmona EM, Epelbaum O, Evans SE, Gabe LM, Haydour Q et al (2019) Microbiological laboratory testing in the diagnosis of fungal infections in pulmonary and critical care practice. An official American thoracic society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 200:535–550
73. Epelbaum O, Marinelli T, Haydour QS, Pennington KM, Evans SE, Carmona EM et al (2024) Treatment of invasive pulmonary aspergillosis and preventive and empirical therapy for invasive candidiasis in adult pulmonary and critical care patients. An official American thoracic society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. <https://doi.org/10.1164/rccm.202410-2045ST>
- Logan C, Martin-Loeches I, Bicanic T (2020) Invasive candidiasis in critical care: challenges and future directions. *Intensive Care Med* 46:2001–2014



75. Gaffney S, Kelly DM, Rameli PM, Kelleher E, Martin-Loeches I (2023) Invasive pulmonary aspergillosis in the intensive care unit: current challenges and best practices. *APMIS* 131:654–667
76. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J, Wilmer A, Hermans G, Vander-schueren S et al (2008) Galactomannan in bronchoalveolar lavage fluid: a tool for diagnosing aspergillosis in intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med* 177:27–34
77. Chang CC, Harrison TS, Bicanic TA, Chayakulkeeree M, Sorrell TC, Warris A et al (2024) Global guideline for the diagnosis and management of cryptococcosis: an initiative of the ECMM and ISHAM in cooperation with the ASM. *Lancet Infect Dis* 24:e495-512
78. Bassetti M, Trecarichi EM, Righi E, Sanguinetti M, Bisio F, Posteraro B et al (2007) Incidence, risk factors, and predictors of outcome of candidemia. Survey in 2 Italian university hospitals. *Diagn Microbiol Infect Dis* 58:325–331
79. Ruiz-Ruigómez M, Dueñas C, Hernandez C, Vinuesa D, Coronado-Álvarez NM, Portillo-Tuñón V et al (2018) Clinical predictors of candidemia in medical non-neutropenic, non-ICU patients. The CaMed score. *Int J Clin Pract* 72:e13275
80. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM, Vincent JL, Extended Prevalence of Infection in ICU Study (EPIC II) Group of Investigators (2011) Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 39:665–670
81. Ostrosky-Zeichner L, Sable C, Sobel J, Alexander BD, Donowitz G, Kan V et al (2007) Multicenter retrospective development and validation of a clinical prediction rule for nosocomial invasive candidiasis in the intensive care setting. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26:271–276
82. León C, Ruiz-Santana S, Saavedra P, Galván B, Blanco A, Castro C, Cava Study Group et al (2009) Usefulness of the “Candida score” for discriminating between Candida colonization and invasive candidiasis in non-neutropenic critically ill patients: a prospective multicenter study. *Crit Care Med* 37:1624–1633
83. Nucci M, Anaissie E (2001) Revisiting the source of candidemia: skin or gut? *Clin Infect Dis* 33:1959–1967
84. Tariq T, Irfan FB, Farishta M, Dykstra B, Sieloff EM, Desai AP (2019) Spontaneous fungal peritonitis: micro-organisms, management and mortality in liver cirrhosis—a systematic review. *World J Hepatol* 11:596–606
85. Bartoletti M, Giannella M, Lewis R, Caraceni P, Tedeschi S, Paul M, ESGBIS/BICHROME Study Group et al (2018) A prospective multicentre study of the epidemiology and outcomes of bloodstream infection in cirrhotic patients. *Clin Microbiol Infect* 24(5):546.e1-546.e8
86. Bartoletti M, Giannella M, Caraceni P, Domenicali M, Ambretti S, Tedeschi S et al (2014) Epidemiology and outcomes of bloodstream infection in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 61:51–58
87. Chang YC, Chen JS, Yin CH, Shin-Jung Lee S, Chen WC (2022) Candidemia in hospitalized cirrhotic patients with bloodstream infection: a retrospective analysis and brief summary of published studies. *J Chin Med Assoc* 85:295–303
88. Bassetti M, Peghin M, Carnelutti A, Righi E, Merelli M, Ansaldi F et al (2017) Clinical characteristics and predictors of mortality in cirrhotic patients with candidemia and intra-abdominal candidiasis: a multicenter study. *Intensive Care Med* 43:509–518



89. Grim SA, Berger K, Teng C, Gupta S, Layden JE, Janda WM et al (2012) Timing of susceptibility-based antifungal drug administration in patients with *Candida* bloodstream infection: correlation with outcomes. *J Antimicrob Chemother* 67:707–714
90. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R, Karchmer AW, Carmeli Y, Lichtenberg DA et al (2008) Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 36:1993–1998
91. Schroeder M, Weber T, Denker T, Winterland S, Wichmann D, Rohde H et al (2020) Epidemiology, clinical characteristics, and outcome of candidemia in critically ill patients in Germany: a single-center retrospective 10-year analysis. *Ann Intensive Care* 10:142
92. Poissy J, Damonti L, Bignon A, Khanna N, Von Kietzell M, Boggian K, FUNGINOS, Allfun French Study Groups et al (2020) Risk factors for candidemia: a prospective matched case-control study. *Crit Care* 24:109
93. Bassetti M, Giacobbe DR, Vena A, Trucchi C, Ansaldi F, Antonelli M et al (2019) Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project. *Crit Care* 23:219
94. Verma N, Roy A, Singh S, Pradhan P, Garg P, Singh M (2021) Factors determining the mortality in cirrhosis patients with invasive candidiasis: a systematic review and meta-analysis. *Med Mycol* 60:myab069
95. Ullmann AJ, Aguado JM, Arian-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K et al (2018) Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect* 24(Suppl 1):e1–e38
96. Gustot T, Maillart E, Bocci M, Surin R, Trépo E, Degré D et al (2014) Invasive aspergillosis in patients with severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 60:267–274
97. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E (2004) Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *Am J Respir Crit Care Med* 170:621–625
98. Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Misset B, Meersseman W, Cardoso T, AspICU Study Investigators et al (2015) Epidemiology of invasive aspergillosis in critically ill patients: clinical presentation, underlying conditions, and outcomes. *Crit Care* 19:7
99. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, Bulpa P, Meersseman W, Brussels N, AspICU Study Investigators et al (2012) A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 186:56–64
100. Coste A, Frérou A, Raute A, Couturaud F, Morin J, Egretteau PY et al (2021) The extent of aspergillosis in critically ill patients with severe influenza pneumonia: a multicenter cohort study. *Crit Care Med* 49:934–942
101. Couchepin J, Reinhold I, Kronig I, Guidi M, Buclin T, Schreiber PW et al (2024) Fungal Infection Network of Switzerland (FUNGINOS). Isavuconazole for the treatment of fungal infections: a real-life experience from the fungal infection network of Switzerland (FUNGINOS). *Open Forum Infect Dis* 11:ofae223
102. Ting PS, Agarwalla A, Woreta TA (2019) A mimic of hepatic encephalopathy: two cases of cryptococcal meningitis in North America. *J Clin Transl Hepatol* 7:191–193
103. Marr KA, Sun Y, Spec A, Lu N, Panackal A, Bennett J et al (2020) *Cryptococcus* infection network cohort study working group. A multicenter, longitudinal cohort study of cryptococcosis



in human immunodeficiency virus-negative people in the United States. *Clin Infect Dis* 70:252–261

104. Pyrgos V, Seitz AE, Steiner CA, Prevots DR, Williamson PR (2013) Epidemiology of cryptococcal meningitis in the US: 1997–2009. *PLoS ONE* 8:e56269

105. Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ et al (2001) Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis* 33:690–699

106. Jean SS, Fang CT, Shau WY, Chen YC, Chang SC, Hsueh PR et al (2002) Cryptococcaemia: clinical features and prognostic factors. *QJM* 95:511–518

107. Chuang YM, Ho YC, Chang HT, Yu CJ, Yang PC, Hsueh PR (2008) Disseminated cryptococcosis in HIV-uninfected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 27:307–310

108. Baddley JW, Perfect JR, Oster RA, Larsen RA, Pankey GA, Henderson H et al (2008) Pulmonary cryptococcosis in patients without HIV infection: factors associated with disseminated disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 27:937–943

109. Lin YY, Shiau S, Fang CT (2015) Risk factors for invasive *Cryptococcus neoformans* diseases: a case-control study. *PLoS ONE* 10:e0119090

110. Singh N, Husain S, de Vera M, Gayowski T, Cacciarelli TV (2004) *Cryptococcus neoformans* infection in patients with cirrhosis, including liver transplant candidates. *Medicine (Baltimore)* 83:188–192

111. Spec A, Raval K, Powderly WG (2015) End-stage liver disease is a strong predictor of early mortality in cryptococcosis. *Open Forum Infect Dis* 3:ofv197

112. Singh N, Sifri CD, Silveira FP, Miller R, Gregg KS, Huprikar S et al (2015) Cryptococcosis in patients with cirrhosis of the liver and posttransplant outcomes. *Transplantation* 99:2132–2141

Cheng JH, Yip CW, Jiang YK, Zhou LH, Que CX, Luo Y et al (2021) Clinical predictors impacting cryptococcal dissemination and poor outcome in patients with cirrhosis. *Open Forum Infect Dis* 8:ofab296

114. Suh HJ, Choe PG, Song KH, Park WB, Bang JH, Kim ES et al (2020) Prevalence of cryptococcal antigenemia in hospitalized patients with liver cirrhosis. *Med Mycol* 58:207–210

115. Mabee CL, Mabee SW, Kirkpatrick RB, Koletar SL (1995) Cirrhosis: a risk factor for cryptococcal peritonitis. *Am J Gastroenterol* 90:2042–2045