

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.36-004-02-06:616.9(043.3)

**ГАВРИЛЕНКО**  
**Дмитрий Иванович**

**БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ ПРИ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ:  
КЛИНИЧЕСКАЯ МАНИФЕСТАЦИЯ И ИСХОДЫ  
У АМБУЛАТОРНЫХ И СТАЦИОНАРНЫХ ПАЦИЕНТОВ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Минск 2017

Научная работа выполнена в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель:** **Силивончик Наталья Николаевна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры общей врачебной практики государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Официальные оппоненты:** **Губкин Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор, первый проректор учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней

**Ключарева Анна Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней и детских инфекций государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Оппонирующая организация:** учреждение образования «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 21 февраля 2017 года в 11.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.09 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, e-mail: uchsovet@bsmu.by, т. 272-55-98.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» января 2017 года.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент



Т. В. Статкевич

## ВВЕДЕНИЕ

Цирроз печени (ЦП) является основной причиной смерти пациентов гастроэнтерологического профиля. К летальному исходу приводят осложнения – кровотечение из варикозных вен пищевода, гепаторенальный синдром (ГРС), печеночная энцефалопатия (ПЭ). В последние годы акценты в изучении ЦП сместились в сторону бактериальных инфекций, почечной и полиорганной дисфункции, о чем свидетельствует тематика крупных международных научных мероприятий и публикаций в ведущих журналах. В литературе приводятся данные о четырехкратном увеличении смертности в группе пациентов с ЦП вследствие бактериальных инфекций [Foreman M. G. et al., 2003; Arvanti V. et al., 2010]. При этом инфекции могут не иметь четких клинических признаков и как следствие – несвоевременно распознаваться. Задержка принятия решения об инициации антибактериальной терапии представляет серьезную угрозу для пациентов с ЦП ввиду риска прогрессирования инфекции до фатального исхода [Wong F. et al., 2005]. Эмпирический выбор антибактериальных лекарственных средств определяется микробным пейзажем и состоянием антибиотикорезистентности на локальном уровне. Поскольку бактериальные инфекции при ЦП могут не иметь классических проявлений и дебютировать декомпенсацией органов/систем, необходим тщательный мониторинг состояния пациентов. Исследования этиологии, методов ранней диагностики инфекционных осложнений и систем оценки полиорганной дисфункции направлены на улучшение прогноза у пациентов с ЦП.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Связь работы с крупными научными программами (проектами), темами.** Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2006-2010 годы, утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 05.07.2005 № 315, а также приоритетным направлениям фундаментальных научных исследований в Республике Беларусь на 2006–2010 годы, утвержденным Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 17.05.2005 г. № 512 (Разработка новых лечебных, диагностических, профилактических и реабилитационных технологий). Часть диссертации выполнена в рамках научно-исследовательской работы Белорусского Республиканского фонда фундаментальных исследований «Клиническое значение выявления мутаций С282У и Н63D в гене гемохроматоза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени», № государственной регистрации 20092210 (срок выполнения 15.04.2009 г. – 31.03.2011 г.).

**Цель исследования:** оптимизация ведения пациентов с циррозом печени и бактериальными инфекциями на основе усовершенствования методов диагностики, выявления особенностей течения и последствий бактериальных инфекций.

### **Задачи исследования**

1. Установить частоту, виды и этиологию основных бактериальных инфекций у пациентов с циррозом печени.
2. Установить особенности течения и последствия бактериальных инфекций у пациентов с циррозом печени.
3. Определить диагностическую значимость модифицированной шкалы CLIF-C для оценки декомпенсации цирроза печени у пациентов с бактериальными инфекциями.
4. Установить диагностическую значимость альтернативных методов диагностики спонтанного бактериального перитонита.

**Объект исследования:** 151 пациент с циррозом печени, 378 секционных случаев умерших пациентов с циррозом печени.

**Предмет исследования:** клинические и лабораторно-инструментальные показатели состояния пациентов с циррозом печени с и без бактериальных инфекций, культуральные характеристики возбудителей бактериальных инфекций, морфологические характеристики умерших пациентов с ЦП.

**Научная новизна.** Впервые выполнен анализ клинических особенностей и исходов бактериальных инфекций у госпитализированных в гастроэнтерологический стационар пациентов с ЦП, морфологических и клинических особенностей инфекций у пациентов с ЦП, умерших в стационаре и вне стационара. Проведено исследование частоты и видов инфекционных осложнений при гастроинтестинальных кровотечениях, показана связь инфекционных осложнений и длительности стационарного лечения. Выполнена оценка значимости наиболее частого варианта инфекционного осложнения при ЦП – инфекции мочевыводящих путей (ИМП). Установлена структура поражения почек при ГРС, в том числе высокая частота острого тубулярного некроза (ОТН). Выполнена оценка диагностической значимости шкалы CLIF-C для определения степени дисфункции органов с целью прогнозирования внутрибольничной смертности пациентов с ЦП и инфекционными осложнениями. Проведена оценка возможности диагностики СБП альтернативными методами, показана информативность подсчета полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) и общего числа лейкоцитов с помощью автоматического гематологического анализатора (АГА), определения числа ПЯЛ с помощью мочевых тест-полосок, в том числе при геморрагическом асците. На основании проведенного исследования предложен способ экспресс-диагностики СБП (патент № 16444 от 30.08.12) [36]. Разработан алгоритм диагностики СБП у пациентов с ЦП и асцитом (регистрационный № 001-0112 от 12.06.2013 г.).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Бактериальные инфекции при циррозе печени имеются у 44,4% пациентов гастроэнтерологического отделения городской больницы (преобладают ин-

фекции мочевыводящих путей, пневмония, бактериемия), 41,9% умерших в стационарах (пневмония, инфекции мочевыводящих путей, сепсис), 34,3% умерших вне стационаров (пневмония, инфекции мочевыводящих путей). У пациентов гастроэнтерологического отделения основными возбудителями инфекции мочевыводящих путей являются Гр– бактерии, среди которых 56% устойчивы к цефалоспорином 3 поколения. Основными микроорганизмами при микробиологическом исследовании крови и асцитической жидкости являются Гр+ бактерии. Спектр микроорганизмов, выделенных из ткани легких умерших с пневмонией, отличается разнообразием с преобладанием Гр– бактерий.

2. По секционным данным в 45,3% случаев цирроза печени имеется острый тубулярный некроз, в том числе среди пациентов, умерших в стационаре, в 49,3%, вне стационара – в 37,1%. Из числа установленных при жизни случаев гепаторенального синдрома в 56,8% имеет место острый тубулярный некроз. При инфекционных осложнениях у пациентов с циррозом печени шанс развития острого тубулярного некроза увеличен в 5,3 раза в сравнении с пациентами без инфекций, в том числе на фоне пневмонии в 6,6 раза.

3. Частота бактериальных инфекций у пациентов с циррозом печени и гастроинтестинальными кровотечениями связана с длительностью стационарного лечения: при нахождении в стационаре  $\geq 7$  суток риск инфекционных осложнений увеличивается с правдоподобностью 9,7 ( $p < 0,001$ ) в сравнении с пациентами, умершими до 2 суток.

4. Для прогнозирования госпитальной смертности пациентов с циррозом печени и инфекционными осложнениями шкала CLIF-C имеет преимущества в сравнении со шкалой Child-Pugh (площадь под кривой 0,97 против 0,66,  $p = 0,015$ ).

5. Подсчет общего числа лейкоцитов асцитической жидкости в автоматическом гематологическом анализаторе может использоваться для диагностики спонтанного бактериального перитонита. Для общего числа лейкоцитов оптимальным соотношением чувствительность/специфичность обладает точка отсечения 400 лейкоцитов/мкл, наиболее точный пороговый уровень – 900 клеток/мкл. При исследовании полиморфноядерных лейкоцитов в асцитической жидкости с помощью мочевых тест-полосок наиболее оптимальным пороговым значением по соотношению чувствительность/специфичность для набора UR1stik A10 является шкала  $> 2$ , для набора Мульти Тест10 – шкала  $> 1$ ; максимальной диагностической точностью обладали значения шкалы  $> 3$  для обоих наборов.

**Личный вклад соискателя ученой степени.** Автором совместно с научным руководителем определены тема и методическое решение диссертационного исследования, установлены цель и задачи работы, выбраны методы и обозначен объем диссертационного исследования. Соискателем выполнен патентно-информационный поиск по теме исследования, разработан дизайн исследования, индивидуальная карта пациента. Соискатель самостоятельно проводил от-

бор пациентов, их клиническое обследование, а также принимал участие в заборе биологического материала (образцы асцитической жидкости (АЖ), крови для культурального исследования). Создание информационной базы с материалами исследования, статистическая и графическая обработка полученных данных, их интерпретация, теоретическое обобщение основных результатов работы выполнены автором лично и опубликованы в научных статьях, материалах конференций, тезисах докладов – вклад соискателя 85%. Участие соавторов отражено в совместных публикациях.

**Апробация результатов диссертации и информация об использовании ее результатов.** Результаты, полученные в ходе работы и включенные в диссертацию, докладывались на ежегодной научной сессии УО «Гомельский государственный медицинский университет», секция «Внутренние болезни» (Гомель, 2010, 2011, 2013, 2014), на IV Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых «Проблемы и перспективы развития современной медицины» (Гомель, 2012), на II Международной молодежной научно-практической конференции «Научные стремления 2011» (Минск, 2011), на II Республиканской научно-практической молодежной конференции «Декабрьские чтения. Инфекции в медицине» (Гомель, 2012), на научно-практическом семинаре «Хронические диффузные заболевания печени» (Минск, 2012), на Республиканской научно-практической конференции, посвященной Всемирному дню здоровья пищеварительной системы (Минск, 2011, 2012), на Республиканской научно-практической конференции «Профилактика, диагностика и лечение инфекционной патологии в амбулаторной практике» (Минск, 2011), на Республиканской конференции «Достижения гастроэнтерологии – в практику» (Минск, 2014), на Республиканском семинаре «Актуальные вопросы гепатологии» (Минск, 2013, 2014, Витебск, 2015), EASL Монотематической конференции «Болезни печени в условиях ограниченных возможностей» (Бухарест, Румыния, 2015), EASL Специальной конференции «Терминальная стадия болезней печени: многогранные проявления» (Глазго, Великобритания, 2015), Falk Симпозиуме № 199 «Основные моменты из Гепатологии 2015: от хронического гепатита до гепатоцеллюлярной карциномы» (Фрайбург, Германия, 2015), Falk Симпозиуме № 201 «Взаимодействие кишка-печень: от воспалительных заболеваний кишечника до НАСГ» (Иннсбрук, Австрия, 2016), Международном Конгрессе по болезням печени (Барселона, Испания, 2016).

По результатам диссертационной работы получено 9 актов внедрения в практическое здравоохранение, 2 – в учебный процесс. Внедрение в практическое здравоохранение разработанного способа осуществлено в учреждениях: «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минск, «2-я городская клиническая больница» г. Минск, «3-я городская клиническая

больница им. Е. В. Клумова» г. Минск, «Гомельская областная клиническая больница», «Гомельская городская клиническая больница № 3», «Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ», «Гомельская городская поликлиника № 1», «Гомельский государственный медицинский университет», «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Автором осуществлено внедрение полученных практических результатов в учебный процесс кафедр в УО «Гомельский государственный медицинский университет».

**Опубликованность результатов диссертации.** По теме диссертации опубликованы 34 печатные работы, в том числе статей в научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь – 19 (9,9 авторских листа), статей в рецензируемых научных сборниках, материалов конференций, съездов и симпозиумов – 15 (1,6 авторских листа). В единоличном авторстве опубликовано 22 печатные работы. По теме диссертации утверждена 1 инструкция по применению, получен 1 патент на изобретение.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, основной части, состоящей из 5 глав, заключения, библиографического списка и приложений. Полный объем диссертации включает 129 страниц компьютерного текста, содержит 76 таблиц (22 страницы) и 17 иллюстраций (7 страниц), а также приложений (14 страниц). Раздел «Библиографический список» содержит два подраздела: «Список использованных источников», включающий 210 работ (18 – на русском языке и 192 – на иностранных языках), и «Список публикаций соискателя», в котором приводится 36 работ автора.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы исследования

Исследование включало проспективный фрагмент и одномоментный (поперечный) фрагмент с ретроспективным анализом.

Проспективное исследование по изучению частоты, структуры, течения и исходов инфекционных осложнений выполнено с участием 151 пациента с ЦП, последовательно поступавших в гастроэнтерологическое отделение ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3» в период 2009–2011 гг. Возраст пациентов – от 25 до 76 лет (Me возраста – 55 лет [43 года; 61 год]), из них 84 мужчины и 67 женщин. Критериями включения являлись диагноз ЦП, возраст 18 лет и старше.

Поперечное с ретроспективным анализом исследование по оценке распространенности, структуры и последствий бактериальных инфекций включало данные 378 умерших с ЦП в г. Гомеле и Гомельском районе в 2000–2010 гг.,

выполнено на базе ГУЗ «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро» (308 секционных случаев, 201 мужчина и 107 женщин, возраст – 18–80 лет, Ме возраста – 53 года [45 лет; 59 лет]) и на базе Управления по Гомельской области Государственной службы медицинских судебных экспертиз (70 секционных случаев умерших вне стационара по г. Гомелю и Гомельскому району в период 2008–2010 гг., 39 мужчин и 31 женщина, возраст – 27–80 лет, Ме возраста – 53 года, [42 года; 58 лет]). Диагноз ЦП устанавливался на основании макро-микроморфологических признаков с учетом клинических данных. Критериями включения являлись диагноз ЦП, возраст 18 лет и старше.

Общее количество пациентов с ЦП составило 529.

В ходе проспективного исследования выполнена оценка диагностической значимости альтернативных методов диагностики СБП с участием 57 пациентов (33 мужчины и 24 женщины) с ЦП и асцитом в возрасте 27–71 года (Ме возраста – 55 лет [43 года; 61 год]) из числа последовательно поступавших в гастроэнтерологическое отделение ГУЗ «Гомельская городская клиническая больница № 3». Критерии включения (кроме установленных для общей группы) – наличие асцита 2 или 3 степени.

Пациентам выполнялся комплекс лабораторно-инструментальных исследований согласно «Клиническим протоколам диагностики и лечения больных с заболеваниями органов пищеварения» (Приложение 6 к приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.05.2005 г. № 274). Клиническое обследование пациентов состояло из сбора субъективных данных (жалоб, анамнеза заболевания и жизни), а также включало использование основных объективных методов (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация).

Общий клинический анализ периферической крови выполнялся на автоматическом гематологическом анализаторе MEK-7222 (NINON KONDEN, Япония). Биохимическое исследование крови выполнялось с реагентами фирм Cormay (Польша), «Анализ X» (Республика Беларусь), «Анализ+» (Республика Беларусь), «Медреал» (Республика Беларусь), «Белреамед» (Республика Беларусь) с использованием спектрофотометра SOLAR PM 2111 (Республика Беларусь). Электролиты крови исследовались на анализаторе типа Plus (Medica, США) и приборе Easy-Life (Medica, США), показатели системы гемостаза – на 4-канальном гемокоагулометре SOLAR (Республика Беларусь). Анализ мочи выполнялся ручным методом.

Бактериологическое исследование крови, АЖ, мокроты, мочи выполнялось на базе УЗ «Гомельский областной центр гигиены и эпидемиологии». Биологический материал подвергался стандартному бактериологическому исследованию с определением чувствительности к антимикробным препаратам (АМП) диск-диффузионным методом на среде Мюллера–Хинтон с дисками HiMedia (HiMedia Laboratories Pvt. Limited, Индия), а также на полуавтоматическом анализаторе



MiniApi (BioMerieux, Франция). В коммерческий флакон для исследования крови вводили АЖ объемом не менее 10 мл. Идентификацию микроорганизма и определение лекарственной чувствительности проводили по мере получения результата. За этиологически значимый титр принимали количество бактерий  $\geq 10^5$  КОЕ/мл. Все образцы АЖ подвергались цитологическому исследованию в ГУЗ «Гомельское областное клиническое патологоанатомическое бюро».

Инструментальное исследование включало ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, эзофагогастродуоденоскопию, радиоизотопное сканирование печени. Эзофагогастродуоденоскопия выполнялась видеоэндоскопами GIF-XQ30 (Olimpus, Япония) по стандартным протоколам. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства выполнялось на аппарате SA 8000 (Medison, Корея) по стандартному протоколу.

Класс тяжести ЦП оценивался на основании стандартной шкалы тяжести по Child-Pugh [Pugh R. N. et al., 1973], степень асцита – в соответствии с рекомендациями Международного клуба по изучению асцита [Moore K. P. et al., 2003]. Бактериальные инфекции (СБП, пневмония, спонтанная бактериемия, ИМП, инфекции кожи и мягких тканей) диагностировались в соответствии со стандартными критериями [Fasolato S. et al., 2007], сепсис и септический шок – в соответствии с критериями согласительной конференции Американской коллегии торакальных хирургов/Общества интенсивной медицины [Bone R. C. et al., 1992].

Синдром «острой-на-хроническую» печеночной недостаточности («acute-on-chronic» liver failure, ACLF) устанавливался на основании критериев, предложенных R. Moreau et al. (2013) в соответствии со шкалой CLIF-C (Chronic Liver Failure-Consortium), созданной на основе оригинальной шкалы SOFA (Sequential Organ Failure Assessment, Vincent J. L. et al., 1996).

Для получения АЖ диагностические парацентезы выполняли под контролем УЗИ. Для оценки информативности альтернативных методов диагностики СБП в качестве референтного метода был принят подсчет ПЯЛ в 1 мкл АЖ ручным методом. В качестве альтернативных методов диагностики СБП изучали два способа: подсчет ПЯЛ и общего количества лейкоцитов АЖ на АГА и определение ПЯЛ с помощью мочевых тест-полосок. Для исследования АЖ после прокола аспирировали 42 мл, из которых 10 мл помещали во флакон со средой для гемокультуры, 20 мл – в вакутайнер с ЭДТА для подсчета ПЯЛ при микроскопии, 4 мл – для химического анализа, 2 мл – в вакутайнер с ЭДТА для подсчета лейкоцитов и ПЯЛ в автоматическом анализаторе (NHN KONDEN 6410K, Япония) и 6 мл – для тестирования с помощью 2 видов тест-полосок (по 3 мл для каждого вида тест-полосок в чистые сухие пробирки).

На каждого пациента с ЦП заполнялась карта регистрации, которая включала демографические, анамнестические сведения, данные субъективного

и объективного физикального обследования, лабораторного, инструментально-го и цитологического исследований.

Статистическую обработку полученных результатов исследования выполняли в операционной среде Windows XP с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (Stat Soft, GS-35F-5899H), США и MedCalc (version 9.6.2.0), Бельгия. Распределение количественных признаков оценивалось с помощью теста Шапиро–Уилка и теста Левена на равенство дисперсий. Так как данные отличались от нормально распределенных использовали методы непараметрической статистики. Были рассчитаны медиана (Me), минимальное (Min) и максимальное (Max) значения, 25-й (Q1) и 75-й (Q3) процентиля, 95% доверительный интервал (95% ДИ). При анализе первичных данных выполняли парное сравнение независимых выборок по количественному или порядковому признаку с помощью теста Манна–Уитни. При анализе качественного (бинарного) признака двух независимых выборок использовали двусторонний тест точного критерия Фишера,  $\chi^2$  и  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность. Взаимосвязь количественных и/или качественных признаков оценивалась с помощью ранговой корреляции по Кендаллу с определением коэффициента ранговой корреляции ( $\tau$ ). Для определения информативности методов исследования выполнялось построение характеристических кривых (ROC-кривые). Статистически значимыми считали различия на уровне  $p < 0,05$  [Реброва О. Ю., 2006].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Оценка частоты и структуры бактериальных инфекций в группах пациентов с циррозом печени

В группе госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение пациентов с ЦП ( $n=151$ ) бактериальные инфекции выявлены у 67 (44,4%; 95% ДИ 36,5–52,3%), у части пациентов имели место сочетанные инфекционные осложнения, так что общее число инфекционных эпизодов составило 83. По данным секционного анализа у пациентов, умерших в стационаре ( $n=308$ ), бактериальные инфекции имели место у 129 (41,9%; 95% ДИ 36,3–47,6%), число эпизодов – 185, среди умерших вне стационара ( $n=70$ ) – у 24 (34,3; 95% ДИ 23,2–45,4), число эпизодов – 30. Частота бактериальных инфекций у умерших пациентов в стационаре и вне стационара была сходной ( $\chi^2=1,37$ ,  $p=0,242$ ). В таблице 1 представлена частота отдельных инфекционных осложнений в изучаемых группах.

Наиболее частыми вариантами бактериальных инфекций были ИМП, пневмония, СБП, сепсис, что соответствует литературным данным [Caly W. R., 1993, Fernández J., 2002]. Обращает на себя внимание заметное число абсцессов и флегмон разной локализации в группе умерших в стационаре ( $n=18$ , 5,8%). Сепсис был ассоциирован с очагами инфекции, такими как флегмоны, карбун-

кул почки, флегмонозный тифлит. На рисунке 1 представлена структура основных инфекционных осложнений в изучаемых группах пациентов.

Таблица 1. – Частота бактериальных инфекций в группах пациентов с ЦП

Инфекции	Проспективный анализ (пациенты гастроэнтерологического стационара)		Ретроспективный анализ (умершие в стационаре)		Ретроспективный анализ (умершие вне стационара)	
	абс:	(%; 95% ДИ) n=151	абс:	(%; 95% ДИ) n=308	абс:	(%; 95% ДИ) n=70
ИМП	31	20,5 (14,1–26,9)	27	8,8 (5,9–12,5)	7	10,0 (4,1–19,5)
Пневмония	24	15,9 (10,1–21,7)	97	31,5 (26,3–37,0)	12	17,0 (9,2–28,0)
СБП	6	n=57 10,5 (2,6–18,5)	8	2,6 (1,1–5,1)	1	1,0
Сепсис	1	0,7 (0–2,0)	13	4,2 (2,3–7,1)	0	0
Бактериемия	6	n=29 21,0 (8,0–40,0)	–	–	–	–
Инфекции кожи и мягких тканей	5	3,3 (1,0–6,2)	7	2,3 (0,6–3,9)	4	5,7 (0,3–11,2)
Прочие	10	6,6 (2,7–10,1)	33	10,7 (7,3–14,2)	6	8,6 (2,0–15,1)
Среди прочих: вторичный перитонит абсцессы и флегмоны разной локализации	0		7	2,3 (0,9–4,6)	0	
	3	2,0 (0,4–5,7)	18	5,8 (3,5–9,1)	2	3,0 (0,4–9,9)

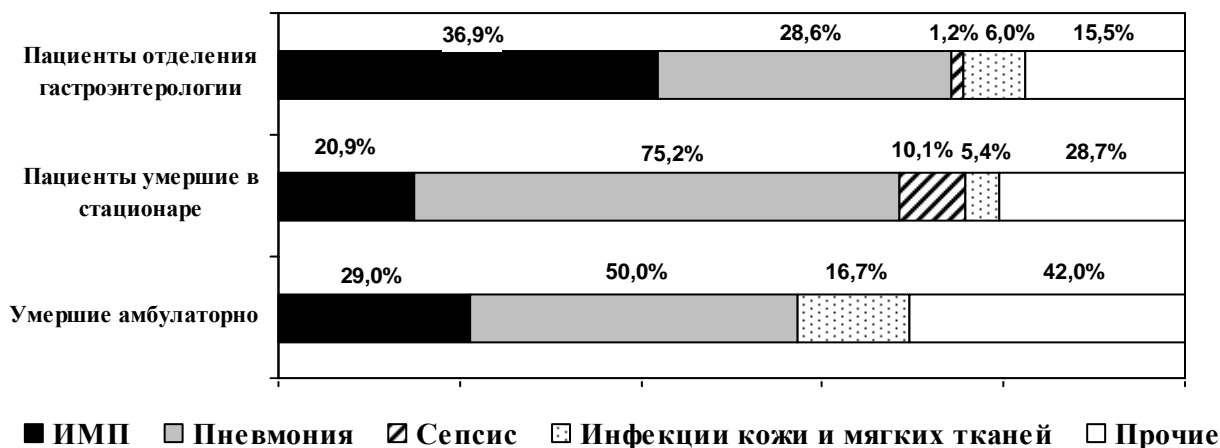


Рисунок 1. – Структура основных бактериальных инфекций в группах пациентов

У пациентов отделения гастроэнтерологии преобладала ИМП, которая традиционно считается нетяжелым вариантом бактериального осложнения ЦП, в то же время среди включенных в исследование пациентов наблюдались случаи сочетания ИМП с сепсисом, со СБП, бактериемией. У умерших в стационаре и на амбулаторном этапе преобладала пневмония. По результатам исследования АЖ 57 пациентов с ЦП и асцитом СБП установлен в 6 случаях (10,5%, 95% ДИ 4,0–21,5). При патологоанатомическом исследовании в группе умерших в стационаре пациентов в 8 случаях (2,6%; 95% ДИ 1,1–5,1) и в одном ам-

булаторном обнаружены макроморфологические (мутная АЖ, наложения нитей фибрина на серозной оболочке тонкой кишки) и микроморфологические (диффузная инфильтрация жировой ткани сальника и серозной оболочки кишечника ПЯЛ) изменения брюшины, соответствовавшие картине серозно-фибринозного перитонита. В отсутствие явного абдоминального источника инфекции, данные случаи были расценены как СБП.

### **Оценка этиологии основных бактериальных инфекций у пациентов с циррозом печени**

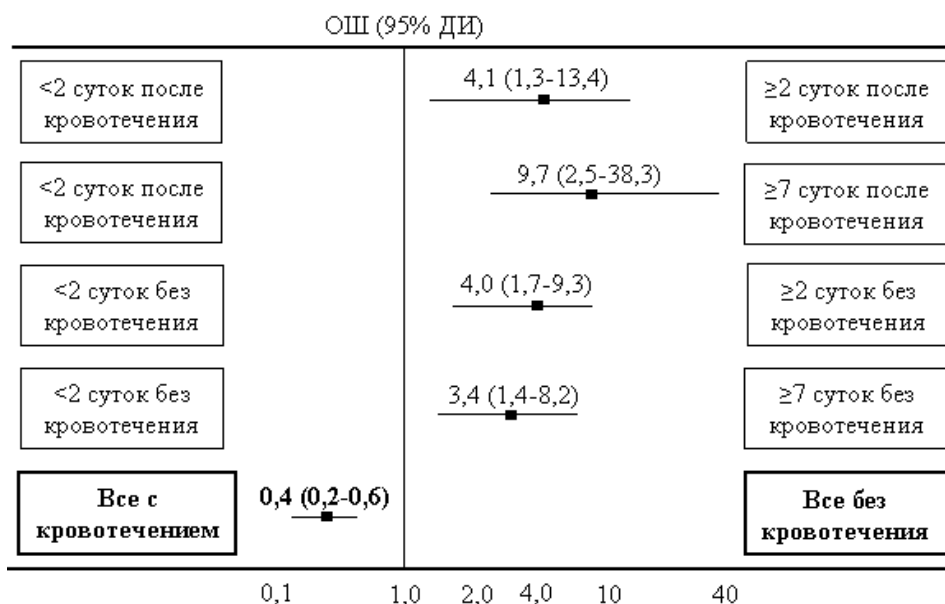
У пациентов гастроэнтерологического отделения преобладающими возбудителями ИМП были Гр– микроорганизмы (12 из 16, 75%), среди которых большинство представители семейства *Enterobacteriaceae*. Выделенные штаммы уропатогенов в 56% (9 из 16) были устойчивыми к цефалоспорином 3 поколения, в то же время доля хинолон-устойчивых штаммов составила 4%, что может указывать на отсутствие практики использования фторхинолонов для профилактики СБП. У 5 пациентов были выделены полирезистентные возбудители ИМП. В отличие от ИМП основными бактериальными агентами при микробиологическом исследовании крови и АЖ были Гр+ бактерии (8 из 10, 80%), представленные в основном семейством *Staphylococcaceae*. Частота выявления полирезистентных бактерий у госпитализированных пациентов с ЦП и инфекциями составила 15%. По данным анализа случаев пневмонии у умерших в стационаре при микробиологическом исследовании ткани легких в 28 случаях получены положительные культуры. Спектр микроорганизмов отличался разнообразием. Наиболее частыми возбудителями были Гр– бактерии – на их долю приходилось 68% от всех выделенных штаммов. Среди Гр– микроорганизмов преобладали представители семейства *Enterobacteriaceae* как монокультура (n=7), а также в ассоциациях с грибами (n=3) и кокковой флорой (n=4). Гр+ кокки как монокультура обнаруживались у 14% (n=4). В 36% (n=10) случаев была выявлена грибковая флора. У одного пациента были обнаружены грибы рода *Aspergillus*. В 2 случаях изолированно выявлены *Candida spp.* В 7 случаях обнаруживались ассоциации грибов рода *Candida* с Гр– флорой. Ассоциации микроорганизмов установлены в 13 случаях (46%), из них в 12 случаях ассоциации двух, а в одном случае – 4 микроорганизмов (*P. Aeruginosa* + *P. vulgaris* + *E. Coli* + *S. aureus*). При сочетании пневмонии с сепсисом и другими тяжелыми инфекционными осложнениями обычно обнаруживалась Гр– флора в виде монокультуры, а также в миксте с грибами рода *Candida*, что свидетельствовало об инвазивном кандидозе.

### **Оценка состояний, связанных с бактериальными инфекциями**

Кровотечения имели место у 150 из 308 умерших в стационаре пациентов (48,7%). Вопреки ожиданиям, у пациентов с кровотечением инфекционные

осложнения обнаруживались значительно реже (30,0%) в сравнении с пациентами без кровотечений (53,2%), и риск инфекций был ниже (ОШ=0,4; 95% ДИ 0,2–0,6;  $\chi^2=16,96$ ,  $p<0,001$ ). При попытке выявить обстоятельства, объясняющие данную особенность, установлено, что пациенты с кровотечением имели более короткий период госпитализации до летального исхода в сравнении с пациентами без кровотечения ( $U_{[150;158]}=9772,5$ ;  $p=0,008$ ).

Для проверки предположения о связи бактериальных осложнений и длительности стационарного лечения у пациентов с кровотечением были сформированы группы пациентов с различными сроками пребывания в стационаре до летального исхода, а также проведен сравнительный анализ групп пациентов без кровотечения с аналогичными сроками пребывания в стационаре. Ключевым сроком как необходимым для возможного развития нозокомиальной инфекции был выбран период до 2-х суток; дополнительным сроком выбран  $\geq 7$  (рисунок 2).



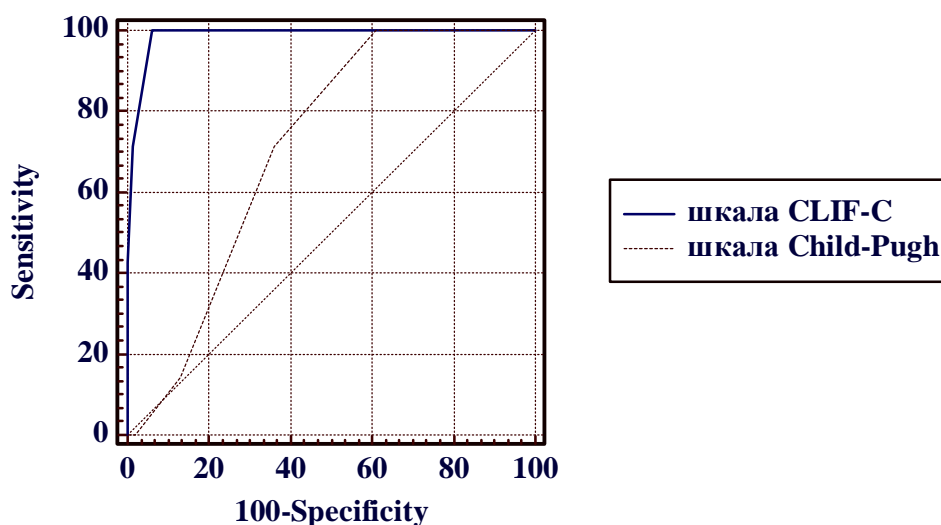
**Рисунок 2. – Риски бактериальных инфекций у пациентов с ЦП и гастроинтестинальным кровотечением, умерших в стационаре**

Было установлено, что частота инфекций в группе умерших после кровотечения до 2 суток составила 10,3%, а в группе умерших через  $\geq 2$  суток – 32,1% (ОШ=4,1; 95% ДИ 1,3–13,4;  $p=0,014$ ). При длительности стационарного лечения  $\geq 7$  суток по сравнению с коротким (до 2 суток) отмечено почти 10-кратное увеличение риска инфекций (ОШ=9,7, 95% 2,5–38,3;  $p<0,001$ ). В пользу предположения о влиянии длительности нахождения в стационаре для развития инфекций свидетельствует и тот факт, что в группе пациентов без кровотечений инфекции также обнаруживались чаще в сроки госпитализации  $\geq 2$  суток (60,0% против 27,3%; ОШ=4,0; 95% ДИ 1,7–9,3;  $p=0,001$ ) и  $\geq 7$  суток (56,2% против 27,3%; ОШ=3,4; 95% ДИ 1,4–8,2;  $p=0,001$ ) по сравнению с коротким периодом (до 2 суток).

По секционным данным у 45,3% (95% ДИ 38,5–52,3) умерших пациентов имел место ОН, в том числе среди пациентов, умерших в стационаре –

у 49,3% (95% ДИ 40,8–57,8), умерших вне стационара – у 37,1% (95% ДИ 25,9–49,5). При сопоставлении посмертных и клинических данных пациентов установлено, что из числа 70 пациентов с обнаруженным на аутопсии ОТН у 54 (77,0%; 95% ДИ 65,6–86,3) при жизни был установлен ГРС, у 11 (16,0%; 95% ДИ 8,1–26,4) – хронический пиелонефрит с/без азотемии, у 5 (7,0%; 95% ДИ 2,4–15,9) признаки поражения почек и азотемия отсутствовали. Всего при жизни ГРС был установлен у 95 пациентов стационара (66,9%), из их числа в 56,8% имел место ОТН. Фактически такая ситуация отражает интерпретацию азотемии при отсутствии данных морфологического исследования почки в реальной практике и не позволяет однозначно утверждать о функциональности ГРС. Повреждение почек в виде ОТН статистически значимо чаще было обнаружено в группе умерших в стационаре с бактериальными инфекциями (n=42; 72,4%) в сравнении с пациентами без инфекций (n=28, 33,3%; ОШ=5,3; 95% ДИ 2,5–10,9,  $\chi^2=20,96$ ,  $p<0,001$ ). Для умерших вне стационара получена аналогичная ситуация (ОШ=4,0; 95% ДИ 1,5–11,3,  $\chi^2=7,02$ ,  $p=0,008$ ).

При интегральной оценке проявлений ЦП у пациентов гастроэнтерологического отделения с использованием шкалы CLIF-C критериям ACLF соответствовали 44 из 151 пациента (29,1%; 95% ДИ 22,0–37,1%). При анализе распределения случаев инфекций в группах пациентов с/без ACLF установлены различия на уровне тенденции (57,0% против 39,0%,  $p=0,070$ ). Риск развития более тяжелой ACLF (2 и 3 степени) увеличен именно у пациентов с бактериальными инфекциями (ОШ=8,2;  $p=0,045$ ). Развитие инфекций увеличивало риск летального исхода с правдоподобностью 8,2 ( $p=0,045$ ). Проведен сравнительный анализ диагностической значимости шкалы Child-Pugh и шкалы CLIF-C для прогнозирования летального исхода в стационаре в группе пациентов с ЦП и инфекциями (рисунок 3).



**Рисунок 3. – ROC-анализ диагностической значимости шкалы CLIF-C для прогнозирования госпитальной смертности пациентов с ЦП и бактериальными инфекциями**

Для шкалы Child-Pugh получены следующие результаты: чувствительность (Ч) – 100% (95% ДИ 54,1–100), специфичность (С) – 29,5% (95% ДИ 18,5–42,6). При использовании шкалы CLIF-C: Ч – 100% (95% ДИ 58,9–100), С – 88,5% (95% ДИ 77,8–95,2). Для прогнозирования госпитальной смертности пациентов с ЦП и инфекционными осложнениями шкала CLIF-C имеет преимущества в сравнении со шкалой Child-Pugh (площадь под кривой (ППК)=0,97, 95% ДИ 0,89–0,99 против ППК=0,66, 95% ДИ 0,54–0,77,  $p=0,015$ ).

### Оценка диагностической значимости альтернативных методов диагностики спонтанного бактериального перитонита

Диагноз СБП (все варианты) методом микроскопии ПЯЛ установлен у 6 пациентов (10,5%; 95% ДИ 2,6–18,5,  $n=57$ ) (таблица 2).

Таблица 2. – Результаты исследования асцитической жидкости

№	Число клеток в 1 мкл					Культуры АЖ	Варианты СБП
	ПЯЛ при микроскопии	Анализатор		Тест-полоски			
		ПЯЛ	Общее число лейкоцитов	Uristik A10	Мульти Тест		
1	290	–	500	125 (3+)	70 (2+)	<i>Raoultella terrigena</i>	К
2	1360	960	2100	500 (4+)	500 (4+)	Не получены	КННА
3	798	660	1200	500 (4+)	500 (4+)	Не получены	КННА
4	680	540	1400	125 (3+)	125 (3+)	Не получены	КННА
5	17	–	200	70 (2+)	15 (1+)	<i>Streptococcus pyogenes</i>	БА
6	4	–	100	15 (1+)	0	<i>Staphylococcus xylosum</i>	БА
7–57	2–200	–	100–900	0–125 (3+)	0–125 (3+)	Не получены	нет

Примечание – К – классический, КННА – культуронегативный нейтрофильный асцит, БА – бактериальный асцит.

Как видно из представленных данных, при использовании АГА только в 3 образцах АЖ (все из числа 4 с нейтрофильной реакцией АЖ) были подсчитаны ПЯЛ. Вероятно, при относительно невысоком, но диагностически значимом числе ПЯЛ могут быть не подсчитаны в АГА (образец № 1). Мы обратили внимание на то, что общее число лейкоцитов было подсчитано во всех образцах АЖ ( $n=57$ ). Учитывая данное обстоятельство, было проведено изучение корреляционной связи общего числа лейкоцитов в АГА и ПЯЛ ручным методом. Получена сильная статистически значимая корреляция ( $r=0,880$ , 95% ДИ 0,804–0,928,  $p<0,001$ ), что давало основание оценить возможность использования подсчета общего числа лейкоцитов в АГА для диагностики СБП. При подсчете общего числа лейкоцитов для диагностики СБП с использованием АГА получены следующие характеристики: оптимальным соотношением Ч/С обладала точка отсечения 400 лейкоцитов/мкл с Ч – 100% (95% ДИ 40,2–100,0), С –

86,8% (95% ДИ 74,7–94,5), отношение правдоподобия положительного результата (ОППР) – 7,57 (95% ДИ 6,8–8,4), отношение правдоподобия отрицательного результата (ОПОР) – (–), положительная прогностическая ценность (ППЦ) – 36,4% (95% ДИ 11,2–69,1), отрицательная прогностическая ценность (ОПЦ) – 100,0% (95% ДИ 92,2–100,0), при диагностической точности (ДТ) – 87,7%. В то же время, наиболее точным пороговым уровнем для диагностики СБП при использовании АГА являлась точка отсечения в 900 клеток/мкл, с Ч – 75% (95% ДИ 20,3–95,9), С – 100% (95% ДИ 93,2–100,0), ОППР – (0), ОПОР – 0,25 (–), ППЦ – 100% (95% ДИ 30,5–100,0), ОПЦ – 98,1% (95% ДИ 90,1–99,7), ДТ – 98,2%. Таким образом, подсчет общего числа лейкоцитов в АГА может использоваться для диагностики СБП.

Проведено исследование подсчета ПЯЛ в АЖ качественным методом с помощью 2 разных наборов мочевых тест-полосок (URIstik A10 и МультиТест). Были выбраны шкалы 1+, 2+ и 3+ как точки отсечения уровней для диагностики СБП и рассчитаны операционные характеристики для каждого порогового значения двух наборов. Наиболее оптимальным пороговым значением по соотношению Ч/С для тест-полосок URIstik A10 была шкала > 2, для набора Мульти Тест10 – шкала > 1. Однако максимальной диагностической точностью обладали значения шкалы > 3 для обоих наборов. Статистически значимые различия при использовании альтернативных методов диагностики СБП между АГА и тест-полосками URIstik, АГА и тест-полосками Мульти Тест, тест-полосками URIstik и тест-полосками Мульти Тест отсутствовали ( $p=0,914$ ;  $p=0,902$ ;  $p=0,743$ , соответственно). При количестве эритроцитов в АЖ более 10 000 в 1 мкл (геморрагический характер АЖ) оценка изменения интенсивности окраски аналитической зоны тест-полоски значительно затруднена. Нами было предложено предварительно осаждать эритроциты центрифугированием в течение 10 мин при 1500 об/мин, после чего погружать тест-полоску в надосадочную область образца АЖ (патент № 16444 от 30.08.12) [35]. Стоимость одного исследования образца АЖ с использованием тест-полоски значительно ниже в сравнении с референтным методом (13 700–20 400 бел. рублей) и составляет от 1300 до 3000 бел. рублей (тест-полоски URIstik A10, КНР и Мульти Тест 10, РБ, прайс-лист на май 2016).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Бактериальные инфекции у пациентов с циррозом печени в гастроэнтерологическом отделении городской больницы выявлены в 44,4% случаев, у умерших в стационаре – у 41,9%, вне стационара – у 34,3%. У пациентов с циррозом печени в гастроэнтерологическом отделении главной причиной инфекции мочевыводящих путей были Гр– бактерии (75%) с доминированием се-



мейства *Enterobacteriaceae*. Уропатогены в 56% были устойчивыми к цефалоспорином 3 поколения, доля хинолон-устойчивых штаммов – 4%. Основными бактериальными агентами при микробиологическом исследовании крови и асцитической жидкости были Гр+ бактерии, представленные в основном семейством *Staphylococcaceae*. Частота полирезистентных бактерий у пациентов с циррозом печени в гастроэнтерологическом стационаре – 15,0%. У умерших пациентов с циррозом печени и пневмонией микрофлора, выделенная из ткани легкого, была представлена в основном Гр– бактериями (68%), микробными ассоциациями (46%) с Гр+ флорой и грибами [3, 4, 5, 6, 7, 12, 13, 16, 18, 22, 24, 25, 27, 31, 33].

2. Острый тубулярный некроз обнаружен у 49,3% умерших пациентов с циррозом печени в стационаре и у 37,1% вне стационара. Сопоставление с клиническими данными позволило показать, что у пациентов с обнаруженным на аутопсии острым тубулярным некрозом в 77,0% при жизни был установлен гепаторенальный синдром, в 16,0% – хронический пиелонефрит с наличием или отсутствием азотемии, в 7,0% признаки поражения почек и азотемия отсутствовала. Из числа установленных при жизни 95 случаев гепаторенального синдрома в 56,8% имел место острый тубулярный некроз. Инфекционные осложнения увеличивали риск повреждения эпителия почечных канальцев (ОШ=5,3;  $p<0,001$ ), в том числе наличие пневмонии в 6,6 раз ( $p<0,001$ ) [5, 12, 13, 14, 29, 32, 34].

3. Кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта имели место у 48,7% умерших в стационаре (с преобладанием варикозных, 83,3%) и у 21,4% вне стационара. При длительности стационарного лечения после эпизода гастроинтестинального кровотечения  $\geq 7$  суток по сравнению с коротким (до двух суток) отмечено 10-кратное увеличение риска инфекций (ОШ=9,7, 95% 2,5–38,3;  $p<0,001$ ) [12, 13, 19].

4. При интегральной оценке печеночных и внепеченочных проявлений при циррозе печени установлено, что синдром «острой-на-хроническую» печеночной недостаточности развивался у 29,1% пациентов гастроэнтерологического отделения. Наиболее тяжелые варианты данного синдрома (2 и 3 степени) чаще наблюдались среди пациентов с инфекциями (ОШ=8,2;  $p=0,045$ ). Инфекции увеличивали риск летального исхода с правдоподобностью 8,2. Для прогнозирования госпитальной смертности у пациентов с циррозом печени и инфекционными осложнениями в гастроэнтерологическом отделении шкала CLIF-C имела преимущества в сравнении со шкалой Child-Pugh (площадь под кривой=0,97, 95% ДИ 0,89–0,99 против площадь под кривой=0,66, 95% ДИ 0,54–0,77,  $p=0,015$ ) [5, 10, 12, 13, 14, 17, 30].

5. Спонтанный бактериальный перитонит (все варианты) установлен у 10,5% пациентов с циррозом печени в гастроэнтерологическом стационаре.

При оценке метода подсчета общего числа лейкоцитов в автоматическом гематологическом анализаторе для диагностики спонтанного бактериального перитонита установлены следующие характеристики (ROC-анализ): оптимальным соотношением чувствительность/специфичность обладала точка отсечения 400 лейкоцитов/мкл с (чувствительность – 100% (95% ДИ 40,2–100,0), специфичность – 86,8% (95% ДИ 74,7–94,5) при диагностической точности 87,7%). Наиболее точным пороговым уровнем являлась точка отсечения в 900 клеток/мкл (чувствительность – 75% (95% ДИ 20,3–95,9), специфичность – 100% (95% ДИ 93,2–100,0) при диагностической точности 98,2%). Наиболее оптимальным пороговым значением по соотношению чувствительность/специфичность для тест-полосок URiStik A10 была шкала > 2 (площадь под кривой составила 0,976, 95% ДИ 0,896–0,997,  $p < 0,001$ ), для набора Мульти Тест10 – шкала > 1 (площадь под кривой составила 0,960, 95% ДИ 0,871–0,993,  $p < 0,001$ ). Разработан, апробирован и внедрен способ определения числа полиморфно-ядерных лейкоцитов с помощью мочевых тест-полосок при геморрагическом асците, состоящий в том, что перед определением эритроциты осаждаются центрифугированием в течение 10 мин при 1500 об/мин (патент № 16444 Республики Беларусь) [9, 11, 12, 20, 21, 23, 26, 28, 35, 36].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Так как данные о резистентности к антибактериальным лекарственным средствам могут отличаться от литературных, с целью профилактики и лечения инфекционных осложнений должны использоваться результаты регулярного микробиологического мониторинга на локальном уровне в группах пациентов с циррозом печени, особенно уязвимых для инфекционного эпизода (длительное нахождение в стационаре, эпизод гастроинтестинального кровотечения).

2. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени целесообразно использовать шкалу CLIF-C для оценки дисфункции органов/систем и прогнозирования летальности в стационаре.

3. При появлении/нарастании азотемии у пациентов с циррозом печени следует исключать инфекционные осложнения, которые значительно увеличивают риск острого тубулярного некроза.

4. Для быстрой диагностики спонтанного бактериального перитонита может использоваться метод подсчета общего числа лейкоцитов в автоматическом гематологическом анализаторе. На уровне первичной медицинской помощи целесообразно применять методы прикроватной диагностики с помощью мочевых тест-полосок (URiStik A10 и/или Мульти Тест [35,36]). При геморрагическом характере асцита следует предварительно осадить эритроциты центрифугированием в течение 10 мин при 1500 об/мин, после чего погружать тест-полоску в надосадочную область образца асцитической жидкости [35].

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

### Статьи в рецензируемых журналах

1. Гавриленко, Д. И. Некоторые аспекты патогенеза и диагностики спонтанного бактериального перитонита / Д. И. Гавриленко // Проблемы здоровья и экологии. – 2009. – № 4. – С. 46–50.
2. Гавриленко, Д. И. Бактериальные инфекции при циррозе печени: роль интестинальной бактериальной транслокации / Д. И. Гавриленко // ARS Medica. – 2011. – № 4. – С. 11–18.
3. Гавриленко, Д. И. Бактериальные инфекции у госпитализированных пациентов с циррозом печени / Д. И. Гавриленко // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – № 2. – С. 94–97.
4. Гавриленко, Д. И. Инфекционные осложнения цирроза печени / Д. И. Гавриленко // Рецепт. – № 1. – 2011. – С. 129–134.
5. Гавриленко, Д. И. Инфекции у умерших с циррозом печени вне стационара / Д. И. Гавриленко, Л. В. Романьков, Д. П. Иваньков // Проблемы здоровья и экологии. – 2011. – № 4. – С. 48–52.
6. Гавриленко, Д. И. Пневмония у пациентов умерших с циррозом печени / Д. И. Гавриленко // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 1. – С. 56–61.
7. Гавриленко, Д. И. Бактериальные осложнения у пациентов с циррозом печени / Д. И. Гавриленко // Лечебное дело. – 2012. – № 4. – С. 58–63.
8. Гавриленко, Д. И. Интестинальная бактериальная транслокация в патогенезе бактериальных инфекций при циррозе печени / Д. И. Гавриленко // Здоровоохранение. – 2013. – № 1. – С. 21–26.
9. Гавриленко, Д. И. Спонтанный бактериальный перитонит: традиционные и некоторые альтернативные методы диагностики / Д. И. Гавриленко // Лечебное дело. – 2013. – № 4. – С. 39–50.
10. Гавриленко, Д. И. «Острая-на-хроническую» печеночная недостаточность у пациентов с циррозом печени и инфекционными осложнениями / Д. И. Гавриленко, Н. Н. Силивончик // Медицина. – 2014 – № 3. – С. 30–36.
11. Гавриленко, Д. И. Спонтанный бактериальный перитонит: этиологические, патогенетические и диагностические параллели / Д. И. Гавриленко // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – № 1. – С. 25–32.
12. Гавриленко, Д. И. Бактериальные инфекции при циррозе печени: материалы Специальной конференции Европейской ассоциации по изучению печени (2013) и собственные данные / Д. И. Гавриленко // Лечебное дело. – 2014. – № 5. – С. 29–47.
13. Гавриленко, Д. И. Бактериальные инфекции у госпитализированных пациентов с циррозом печени: клиническое значение и исходы / Д. И. Гавриленко // Клиническая инфектология и паразитология. – 2014. – № 2. – С. 32–44.

14. Гавриленко, Д. И. Острое повреждение почек у пациентов с циррозом печени: ретроспективный анализ стационарных и амбулаторных случаев / Д. И. Гавриленко, Н. Н. Силивончик // Лечебное дело. – 2015. – № 2. – С. 41–46.

15. Гавриленко, Д. И. Острый милиарный туберкулез у пациентки с циррозом печени / Д. И. Гавриленко // Лечебное дело. – 2015. – № 2. – С. 81–84.

16. Гавриленко, Д. И. Структура и антибиотикорезистентность возбудителей инфекций у госпитализированных пациентов с декомпенсированным циррозом печени / Д. И. Гавриленко, Н. Н. Силивончик // Клиническая инфектология и паразитология. – 2015. – № 2. – С. 34–46.

17. Гавриленко, Д. И. Оценка диагностической значимости шкалы CLIF-C для прогнозирования госпитальной смертности пациентов с циррозом печени и бактериальными инфекциями / Д. И. Гавриленко, Н. Н. Силивончик // Лечебное дело. – 2015. – № 3. – С. 45–49.

18. Спектр возбудителей основных инфекционных осложнений у госпитализированных пациентов с циррозом печени / Д. И. Гавриленко, Н. Н. Силивончик, Ю. И. Ярец, Н. И. Шевченко // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2016. – № 1. – С. 150–156.

19. Гавриленко, Д. И. Инфекционные осложнения у госпитализированных пациентов с циррозом печени и гастроинтестинальным кровотечением / Д. И. Гавриленко, Н. Н. Силивончик // Военная медицина. – 2016. – № 2. – С. 31–35.

### **Материалы конференций**

20. Распространенность спонтанного бактериального перитонита у пациентов с циррозом / Д. И. Гавриленко, Е. Г. Малаева, Ю. П. Шпаковский, Е. В. Шулькина // Современные методы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов: мат-лы науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию кафедры терапии БелМАПО, Минск, 3 декабря 2010 г. / Бел МАПО; под общ. ред. Ю. Е. Демидчик. – Минск: БелМАПО, 2010. – С. 90–93.

21. Цирроз печени: инфекционные осложнения неинфекционного заболевания (предварительные результаты исследования) / Д. И. Гавриленко, Е. Г. Малаева, Е. В. Шулькина, Ю. П. Шпаковский, Л. А. Кобрусева, В. Р. Тимашова // Профилактика и лечение неинфекционной патологии в общей врачебной практике: мат-лы респ. науч.-практ. конф., Минск, ноябрь 2010 г. – Минск: БелМАПО, 2010. – С. 75–77.

22. Гавриленко, Д. И. Структура клинически значимых бактериальных инфекций у госпитализированных пациентов с циррозом печени // Факультетская терапия: вчера, сегодня, завтра: II Гродненские гастроэнтерологические чтения: мат-лы респ. науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию каф. факультетской терапии

Гродн. гос. мед. ун-та, 6 октября 2011 г. / отв. ред. В. И. Шишко. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – С. 153–154.

23. Использование автоматического гематологического анализатора для диагностики спонтанного бактериального перитонита / Д. И. Гавриленко, Е. Г. Малаева, Л. П. Алексеева, Е. В. Шулькина // Актуальные вопросы гепатологии: экспериментальная гепатология, терапевтическая гепатология, хирургическая гепатология: мат-лы 9-го междунар. симпозиума гепатологов Беларуси, Брест, 29–30 сентября 2011 г. / под ред. В. М. Цыркунова. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – С. 31–32.

24. Гавриленко, Д. И. Распространенность инфекционных осложнений у пациентов, умерших от цирроза печени (ретроспективный анализ) / Д. И. Гавриленко // Актуальные проблемы медицины: сб. науч. ст. респ. науч.-практ. конф., посвящ. 20-летию Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 24–25 февр. 2011 г.: в 4 т. / Гомел. гос. мед. ун-т; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2011. – Т. 1. – С. 115–119.

25. Гавриленко, Д. И. Бактериальные инфекции при циррозе печени: анализ основных характеристик цирроза и инфекционных осложнений // III Гродненские гастроэнтерологические чтения: мат-лы обл. науч.-практ. конф. / отв. ред. В. И. Шишко. – Гродно: ГрГМУ, 2012. – С. 28–34.

26. Гавриленко, Д. И. Диагностическая ценность тест-полосок для быстрой диагностики спонтанного бактериального перитонита у пациентов с циррозом печени / Д. И. Гавриленко // Актуальные вопросы гепатологии: экспериментальная гепатология, терапевтическая гепатология, хирургическая гепатология: мат-лы 10-го междунар. симпозиума гепатологов Беларуси, Гродно, 26–27 сентября 2013 г. / под ред. В. М. Цыркунова. – Гродно: ГрГМУ, 2013. – С. 20–23.

27. Гавриленко, Д. И. Некоторые особенности клинического течения мочевой инфекции на фоне цирроза печени / Д. И. Гавриленко // Материалы VII Международной научной конференции молодых ученых-медиков (Курск, 1–2 марта 2013 г.): в 3 т. Том 1 / под ред. В. А. Лазаренко, И. Э. Есауленко, К. Ш. Зыятдинова. – Курск: ГБОУ ВПО КГМУ, 2013. – С. 254–260.

### **Тезисы докладов**

28. Haurilenka, D. Morphological features of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients // Liver Disease In Resource Limited Settings (May 29–30, 2015, Bucharest, Romania): EASL Monothematic Conference. Abstracts. Poster abstracts. – N P09.

29. Haurilenka, D. Infection-associated acute tubular necrosis in critically ill patients with cirrhosis // Addressing end-stage liver disease: A multifaceted challenge (September 25–27, 2015, Glasgow, United Kingdom): EASL Special Conference. Abstracts. Poster abstracts. – N P12.

30. Haurilenka, D. The precipitating factors of acute-on-chronic liver failure in hospitalized patients: A single center retrospective study in Belarus / D. Haurilenka, N. Silivontchik // Highlights from Hepatology 2015: From Chronic Hepatitis to Hepatocellular Carcinoma (Oktober 14–15, 2015, Freiburg, Germany): Falk Symposium 199. Abstracts. Poster abstracts. – N 45.

31. Haurilenka, D. Etiology of culture-positive bacterial infections in hospitalized cirrhotic patients // Highlights from Hepatology 2015: From Chronic Hepatitis to Hepatocellular Carcinoma (Oktober 14–15, 2015, Freiburg, Germany): Falk Symposium 199. Abstracts. Poster abstracts. – N 46.

32. Haurilenka, D. Acute tubular necrosis in cirrhotic patients who meet the criteria of hepatorenal syndrome / D. Haurilenka, N. Silivontchik // Rīga Stradiņš University. Research articles in medicine & pharmacy. – 2015. – Suppl. I: Abstracts from VII Latvian Gastroenterology Congress with International participation [5 December 2015, Rīga, Latvia]. – Rīga: RSU, 2016. – P. 36.

33. Silivontchik, N. Bacterial infections in alcoholic liver cirrhosis / N. Silivontchik, D. Haurilenka // Congress Gut-Liver Interactions: From IBD to NASH [11–12 March, 2016, Innsbruck, Austria]. – 2016. – P. 47.

34. Haurilenka, D. Infection-associated acute tubular necrosis in critically ill patients with cirrhosis / D. Haurilenka // J. Hepatol. – 2016. – Vol.64. – P. 656–657.

### **Инструкция по применению**

35. Алгоритм диагностики спонтанного бактериального перитонита у пациента с циррозом печени с асцитом: инструкция по применению № 001-0112: утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 12.06.2013 / Е. Г. Малаева, Д. И. Гавриленко, Н. Н. Силивончик, Е. И. Адаменко, Л. А. Кобрусева, Ю. П. Шпаковский, Е. В. Шулькина, А. С. Прокопович, Н. И. Шевченко. – Гомель, 2012 – Минск. – 2013. – 10 с.

### **Патент на изобретение**

36. Способ диагностики спонтанного бактериального перитонита у больного циррозом печени с асцитом: пат. 16444 Респ. Беларусь, МПК G 01N 33/50 (2006.01) / Д. И. Гавриленко, Н. Н. Силивончик, Е. Г. Малаева, Л. А. Кобрусева, Ю. П. Шпаковский, Е. В. Шулькина; заявитель Д. И. Гавриленко, Н. Н. Силивончик, Е. Г. Малаева, Л. А. Кобрусева, Ю. П. Шпаковский, Е. В. Шулькина. – № а 20101821; заявл. 16.12.10; опубл. 30.08.12 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2012. № 4. – С. 34.

## РЭЗІЮМЭ

### Гаўрыленка Дзмітрый Іванавіч Бактэрыяльныя інфекцыі пры цыррозе печані: клінічная маніфестацыя і зыходы ў амбулаторных і стацыянарных пацыентаў

**Ключавыя словы:** цыроз печані (ЦП), спантанны бактэрыяльны перытаніт (СБП), інфекцыйныя ўскладненні, вострае пашкоджанне нырак, пячоначная недастатковасць.

**Мэта працы:** аптымізацыя вядзення пацыентаў з ЦП і бактэрыяльнымі інфекцыямі на аснове ўдасканалення метадаў дыягностыкі, выяўлення асаблівасцей цяжэння і наступстваў бактэрыяльных інфекцый.

**Метады даследавання:** клінічныя, лабараторныя, інструментальныя, марфалагічныя, малекулярна-генетычныя, статыстычныя.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна:** выкананы аналіз распаўсюджанасці, клінічных асаблівасцяў і зыходаў інфекцыйных ускладненняў у пацыентаў з ЦП, у тым ліку ў групах з пашкоджаннем нырак, з верхнім гаэтраінтэстынальным крывацёкам, амбулаторных памерлых. Разнастайныя інфекцыі распаўсюджаны ў пацыентаў з ЦП: гаэтраэнтэралагічнага аддзялення – 44,4% (n=67; 95% ДІ 36,5–52,3%), памерлых у стацыянары – 41,9% (n=129; 95% ДІ 36,3–47,6), амбулаторных памерлых – 34,3% (n=24; 95% ДІ 23,2–45,4%). Пры знаходжанні ў стацыянары 7 і больш сутак пасля эпідэмічнага гаэтраінтэстынальнага крывацёку рызыка інфекцыйных ускладненняў у пацыентаў з ЦП павялічана ў 10 разоў (АШ=9,7, 95% 2,5-38,3, p<0,001). Распрацаваны і ўкаранены метады дыягностыкі СБП у пацыентаў з ЦП і асцытам, а таксама алгарытм дыягностыкі СБП. З мэтай прагназавання ўнутрыбальнічнай смяротнасці ў групе пацыентаў з ЦП і інфекцыйнымі ўскладненнямі выканана ацэнка дыягнастычнай значнасці шкалы для вызначэння ступені дысфункцыі органаў.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** распрацаваны алгарытм дыягностыкі СБП у пацыентаў з ЦП можа быць выкарыстаны ўрачамі ўсіх спецыяльнасцяў (тэрапеўты, гаэтраэнтэролагі, хірургі і інш.), якія займаюцца дыягностыкай і лячэннем захворванняў печані.

**Галіна прымянення:** унутраныя хваробы, гаэтраэнтэралогія, інфекцыйныя хваробы.

## РЕЗЮМЕ

**Гавриленко Дмитрий Иванович**

### **Бактериальные инфекции при циррозе печени: клиническая манифестация и исходы у амбулаторных и стационарных пациентов**

**Ключевые слова:** цирроз печени (ЦП), спонтанный бактериальный перитонит (СБП), инфекционные осложнения, острое повреждение почек, печеночная недостаточность.

**Цель работы:** оптимизация ведения пациентов с циррозом печени и бактериальными инфекциями на основе усовершенствования методов диагностики, выявления особенностей течения и последствий бактериальных инфекций.

**Методы исследования:** клинические, лабораторные, инструментальные, морфологические, молекулярно-генетические, статистические.

**Полученные результаты и их научная новизна:** выполнен анализ распространенности, клинических особенностей и исходов инфекционных осложнений у пациентов с ЦП, в том числе в группах с повреждением почек, с верхним гастроинтестинальным кровотечением, амбулаторных умерших. Разнообразные инфекции распространены у пациентов с ЦП: гастроэнтерологического отделения – 44,4% (n=67; 95% ДИ 36,5–52,3%), умерших в стационаре – 41,9% (n=129; 95% ДИ 36,3–47,6), амбулаторных умерших – 34,3% (n=24; 95% ДИ 23,2–45,4%). При нахождении в стационаре 7 и более суток после эпизода гастроинтестинального кровотечения риск инфекционных осложнений у пациентов с ЦП увеличен в 10 раз (ОШ = 9,7, 95% ДИ 2,5–38,3, p<0,001). Разработаны и внедрены метод диагностики СБП у пациентов с ЦП и асцитом, а также алгоритм диагностики СБП. С целью прогнозирования внутрибольничной смертности в группе пациентов с ЦП и инфекционными осложнениями выполнена оценка диагностической значимости шкалы для определения степени дисфункции органов.

**Рекомендации по использованию:** разработанный алгоритм диагностики СБП у пациентов с ЦП может быть использован врачами всех специальностей (терапевты, гастроэнтерологи, хирурги и др.), которые занимаются диагностикой и лечением заболеваний печени.

**Область применения:** внутренние болезни, гастроэнтерология, инфекционные болезни.



## SUMMARY

**Dzmitry Haurylenka**

### **Bacterial infections in liver cirrhosis: clinical manifestation and outcomes in outpatients and inpatients**

**Keywords:** liver cirrhosis (LC), spontaneous bacterial peritonitis (SBP), infectious complications, acute kidney injury, liver failure.

**Objective:** to optimize strategy of management the patients with LC and bacterial infections, by improving diagnostic methods, identifying features and clinical consequences of bacterial infections.

**Methods:** clinical, laboratory, instrumental, morphological, molecular-genetic, statistical.

**The results obtained and their novelty:** clinical features and outcome of infectious complications in patients with LC, including groups with kidney injury, with upper gastrointestinal bleeding, outpatient dead is carried out. Various infections are common in patients with LC: in gastroenterology department – 44,4% (n=67; 95% CI 36.5–52.3%) among the died in hospital – 41,9% (n=129; 95% CI 36.3–47.6), among the ambulatory dead – 34,3% (n=24; 95% CI 23.2–45.4%). While in the hospital more than 7 days after the episode of gastrointestinal bleeding risk of infectious complications in patients with liver cirrhosis increased 10-fold (OR = 9.7, 95% CI 2.5–38.3,  $p < 0.001$ ). The method of diagnosis of SBP in patients with liver cirrhosis and ascites, and diagnostic algorithm were developed and implemented. In order to predict in-hospital mortality in patients with liver cirrhosis and infectious complications estimated the diagnostic value of the scale to determine the degree of organ dysfunction.

**Recommendations for use:** the algorithm for diagnostics of SBP in patients with LC can be used doctors of all specialties (internist, gastroenterologist, surgeon etc.), dealing with diagnostics and treatment of liver diseases.

**Applications:** gastroenterology, internal and infectious diseases.

Подписано в печать 22.12.16. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,48. Тираж 60 экз. Заказ 32.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.