

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 ПОСЛЕДСТВИЯ  
У АМБУЛАТОРНЫХ И СТАЦИОНАРНЫХ ПАЦИЕНТОВ**

Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.04 – внутренние болезни

Минск 2018

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, профессор кафедры кардиологии и внутренних болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

**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 «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится 24 мая 2018 года в 12.00 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: uchsovvet@bsmu.by, тел. 277 16 21.

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

Автореферат разослан «\_\_\_» апреля 2018 года.

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



Т. В. Статкевич

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи в области гепатологии, достигнутые в последние несколько десятилетий (расширение спектра противовирусных лекарственных средств, усовершенствование эндоскопических технологий, трансплантация печени), цирроз печени (ЦП) остается тяжелым заболеванием с серьезным прогнозом и в европейских странах входит в десятку наиболее частых причин смерти [Leon D. A. et al., 2006]. Проблема ЦП является весьма актуальной для Республики Беларусь, так что с 2006 г. рассматривается в контексте демографической безопасности и находится в центре внимания ведущих специалистов (Губкин С. В., Карпов И. А., Ключарева А. А., Мараховский Ю. Х., Пиманов С. И., Руммо О. О., Силивончик Н. Н., Федорук А. М., Цыркунов В. М.) и их коллективов. Бактериальные инфекции считаются наиболее важными осложнениями поздней стадии ЦП по частоте, тяжести, стоимости услуг и неблагоприятным исходам, обусловленным развивающейся на фоне инфекционного процесса острой декомпенсацией заболевания [Garcia-Tsao G., 2016; Wong F. et al., 2016]. Согласно данным из разных регионов мира на протяжении последних 20 лет частота бактериальных инфекций у пациентов с ЦП при госпитализации и в процессе стационарного лечения составляет от 25 до 38%, достигая 48% у пациентов в отделении интенсивной терапии; около 20–30% случаев госпитализации по причине острой декомпенсации ЦП связаны с инфекциями или инфекции развиваются в процессе стационарного лечения [Fernandez J. et al., 2002; Runyon B. A., 2013; Jalan R. et al., 2014; Deutsch et al., 2017]. Исследования особенностей и последствий бактериальных инфекций, расширение методов ранней диагностики 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 гг., утвержденным Указом Президента Республики Беларусь от 05.07.2005 № 315, а также приоритетному направлению фундаментальных научных исследований в Республике Беларусь на 2006–2010 годы (Разработка новых лечебных, диагностических, профилактических и реабилитационных технологий), утвержденному Постановлением Совета Министров Республики Беларусь от 17.05.2005 г. № 512. Часть диссертационного исследования выполнена в рамках научно-исследовательской работы «Клиническое значение выявления мутаций *C282Y* и *H63D* в гене гемохроматоза у больных хроническими гепатитами и циррозами печени», финансируемой из средств Белорусского Республиканского фонда фундаментальных исследований (номер госрегистрации 20092210; срок выполнения: 15.04.2009 г. – 31.03.2011 г.)

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

**Задачи исследования**

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

**Объект исследования:** клинические (151 пациент) и секционные (378 умерших) случаи цирроза печени.

**Предмет исследования:** клинические и лабораторно-инструментальные показатели состояния пациентов с ЦП, морфологические характеристики умерших пациентов с ЦП.

**Научная новизна**

Установлена частота, виды, особенности и последствия бактериальных инфекций в отдельных группах пациентов с ЦП (госпитализированные в гастроэнтерологический стационар, умершие в стационаре, умершие вне стационара, с гастроинтестинальными кровотечениями, с острым тубулярным некрозом (ОТН)). У пациентов с гастроинтестинальными кровотечениями доказана связь бактериальных инфекций и длительности стационарного лечения. Установлена высокая частота ОТН у пациентов с ЦП, определен риск развития ОТН у пациентов с ЦП при бактериальных инфекциях, в том числе при пневмонии.

Доказано преимущество оценки множественной органной дисфункции у пациентов с ЦП и бактериальными инфекциями на основе определения синдрома «острой-на-хроническую» печёночной недостаточности с помощью шкалы CLIF-C в сравнении со шкалой Child-Pugh.

Установлена диагностическая значимость дополнительных методов диагностики спонтанного бактериального перитонита (СБП) – подсчёта в асцитической жидкости (АЖ) общего числа лейкоцитов (ОЧЛ) в автоматическом гематологическом анализаторе (АГА) и определения полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ) с помощью индикаторных тест-полосок для исследования мочи; по соотношению чувствительность/специфичность определены точки отсечения для методов (ROC-анализ). Разработан, апробирован и внедрен способ определения числа ПЯЛ с помощью индикаторных тест-полосок при геморра-

гическом асците (патент № 16444 Республики Беларусь) [38]. Разработан и апробирован алгоритм диагностики СБП у пациентов с ЦП и асцитом (регистрационный № 001-0112) [37].

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

1. Бактериальные инфекции при циррозе печени имеются у 44,4% пациентов гастроэнтерологического отделения городской больницы (преобладают инфекции 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. 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, а также микробных ассоциаций.

2. По секционным данным острый тубулярный некроз имеет место в 45,3% случаев цирроза печени, в том числе среди пациентов, умерших в стационаре, в 49,3%, вне стационара – в 37,1%. При бактериальных инфекциях частота острого тубулярного некроза составляет 72,4%, шанс его развития увеличен в 5,3 раза в сравнении с пациентами без инфекций, в том числе при пневмонии в 6,6 раза. Из числа установленных при жизни случаев острого повреждения почек в 56,8% отмечается острый тубулярный некроз.

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

4. Для прогнозирования летальности пациентов с циррозом печени и бактериальными инфекциями шкала оценки множественной органной дисфункции на основе определения синдрома «острой-на-хроническую» печёночной недостаточности CLIF-C имеет преимущества в сравнении со шкалой Child-Pugh (площадь под кривой 0,97 против 0,66;  $p = 0,015$ ).

5. Методы подсчета общего числа лейкоцитов в автоматическом гематологическом анализаторе и определения полиморфноядерных лейкоцитов в асцитической жидкости с помощью индикаторных тест-полосок для анализа мочи могут использоваться для диагностики спонтанного бактериального перитонита. Для общего числа лейкоцитов оптимальным соотношением чувствительность/специфичность обладает точка отсечения 400 клеток/мкл, наиболее точный пороговый уровень – 900 клеток/мкл. Для полиморфноядерных лейкоцитов наиболее оптимальным пороговым значением по соотношению чувствитель-

ность/специфичность для набора тест-полосок UR1stik A10 является значение шкалы 2, для набора Мульти Тест10 – значение шкалы 1; максимальной диагностической точностью обладают значения шкалы 3 для обоих наборов.

#### **Личный вклад соискателя ученой степени**

Совместно с научным руководителем автором 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 отбор пациентов, их клиническое обследование, а также принимал участие в заборе биологического материала (образцы 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» (Гомель, 2010–2014), II Международной молодежной научно-практической конференции «Научные стремления 2011» (Минск, 2011), II Республиканской научно-практической молодежной конференции «Декабрьские чтения. Инфекции в медицине» (Гомель, 2012), на научно-практическом семинаре «Хронические диффузные заболевания печени» (Минск, 2012), Республиканской научно-практической конференции, посвященной Всемирному дню здоровья пищеварительной системы (Минск, 2011, 2012), Республиканской конференции «Достижения гастроэнтерологии – в практику» (Минск, 2014), 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), XXIV ежегодном Конгрессе

Латиноамериканской Ассоциации по изучению печени (Сантьяго, Чили, 2016), ежегодной Пищеварительной неделе (Алагарве, Португалия, 2017).

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, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека. Автором осуществлено внедрение полученных практических результатов в учебный процесс кафедр внутренних болезней № 1, пропедевтики внутренних болезней учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

### **Опубликование результатов диссертации**

По теме диссертации опубликованы 36 печатных работ, в том числе статей в научных журналах, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, – 20 (10,3 авторских листа), статей в рецензируемых научных сборниках, материалах конференций, съездов и симпозиумов – 16 (1,6 авторских листа). В единоличном авторстве опубликовано 22 печатные работы. По теме диссертации утверждена инструкция по применению, получен 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 154 страницы компьютерного текста, содержит 64 таблицы (20 страниц) и 14 иллюстраций (6 страниц), а также приложения (14 страниц). Раздел «Библиографический список» содержит два подраздела: «Список использованных источников», включающий 304 работы (29 на русском языке и 275 на иностранных языках), и «Список публикаций соискателя», в котором приводится 38 работ автора.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

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

1. Проспективное исследование частоты, видов, особенностей течения и последствий бактериальных инфекций 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.

2. Одномоментное (поперечное) сравнительное исследование диагностической значимости дополнительных методов диагностики СБП с участием 57 пациентов (33 мужчины и 24 женщины) с ЦП и асцитом в возрасте от 27 до 71 года (Me возраста 55 лет [43 года; 61 год]) из числа включенных в исследование, указанных в п. 1 (при наличии асцита 2 или 3 степени).

3. Поперечное с ретроспективным анализом исследование частоты, видов и исходов 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, Me 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, Me 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.

Пациентам выполнялся комплекс лабораторно-инструментальных исследований согласно «Клиническим протоколом 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 производился на автоматическом гематологическом анализаторе МЕК-7222 (NIHON KONDEN, Япония). Биохимическое исследование крови выполнялось с реагентами фирм Cormay (Польша), Анализ X, Анализ+, Медреал, Белреамед (Республика Беларусь) с использованием спектрофотометра SOLAR PM 2111 (Республика Беларусь). Электролиты крови исследовались на анализаторе Plus (Medica, США) и приборе Easy-Life (Medica, США). Показатели системы гемостаза – на четырехканальном 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». Био-

логический материал подвергался стандартному биологическому исследованию с определением чувствительности к антимикробным препаратам 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 микроорганизмов и определение лекарственной чувствительности проводили по мере получения результата. 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 [Moog K. P. et al., 2003]. Бактериальные инфекции (СБП, пневмония, спонтанная бактериемия, инфекция мочевыводящих путей (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 экспертов медицинских обществ (SCCM\ESICM\ACCP\ATS\SIS International Sepsis Definitions Conference, 1992/2001), острое повреждение почек (ОПП) – как повышение сывороточного креатинина на 50% или более от исходного уровня и достижение его конечного значения 133 мкмоль/л [Salerno F. et al., 2007].

Синдром «острой-на-хроническую» печеночной недостаточности («acute-on-chronic» liver failure, ACLF) устанавливался на основании критериев, предложенных Moreau R. et al. (2013) с использованием шкалы 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 диагностический парацентез выполняли под контролем УЗИ. Диагностика СБП производилась на основании подсчета ПЯЛ в 1 мкл АЖ ручным методом. В качестве дополнительных изучали два метода диагностики СБП: подсчет ПЯЛ и общего количества лейкоцитов АЖ в АГА и определение ПЯЛ с помощью индикаторных тест-полосок для анализа мочи. Подсчет ОЧЛ и ПЯЛ проводили в автоматическом анализаторе (NIHON KONDEN 6410K, Япония), для тестирования использовали тест-полоски URistik A10 (Китай) и Мульти Тест10 (Республика Беларусь).

На каждого пациента с ЦП заполнялась карта регистрации, в которой содержались демографические, анамнестические сведения, данные субъективного и объективного физикального обследования, лабораторного, инструментального 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 оценивали с помощью ранговой корреляции по Кендаллу с определением коэффициента ранговой корреляции ( $\tau$ ). Для определения информативности методов исследования выполнялось построение характеристических кривых (ROC-кривых). Статистически значимыми считали различия на уровне  $p < 0,05$  [Реброва О. Ю., 2006].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Оценка частоты и видов бактериальных инфекции 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 или повторные инфекционные осложнения, так что общее число инфекционных эпизодов составило 83. Из 35 пациентов с ЦП неясной этиологии у 9 была выявлена мутация *HFE* гена *H63D* в гетерозиготном состоянии (26%; 95% ДИ 13–43), других мутаций *HFE* гена выявлено не было. Как показал сравнительный анализ, пациенты с мутацией *H63D* гена *HFE* и нормальным генотипом не различались по общей частоте эпизодов бактериальных инфекций (3 из 9 против 8 из 26,  $p=1,000$ ) и их видам.

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. Количество пациентов, имевших сочетанные или повторные эпизоды инфекций в группе госпитализированных

в гастроэнтерологическое отделение, умерших в стационаре, умерших вне стационара, составило 11 (16,4%), 39 (30,2%) и 4 (17,0%) соответственно. 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.

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

Инфекции	Перспективный 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)

Наиболее частыми вариантами бактериальных инфекций были ИМП, пневмония, СБП, сепсис, что соответствует литературным данным [Caly W. R., 1993, Fernández J., 2002, Deutsch et al., 2017]. 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, карбункул почки, флегмонозный тифлит. На рисунке 1 представлена структура основных инфекций в группах пациентов.

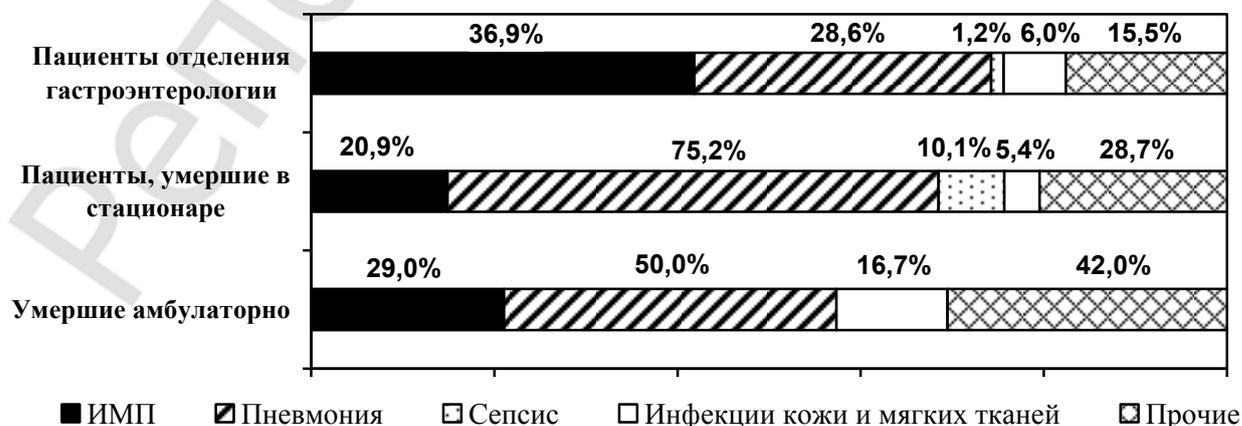


Рисунок 1. – Структура основных бактериальных инфекций в группах пациентов с циррозом печени

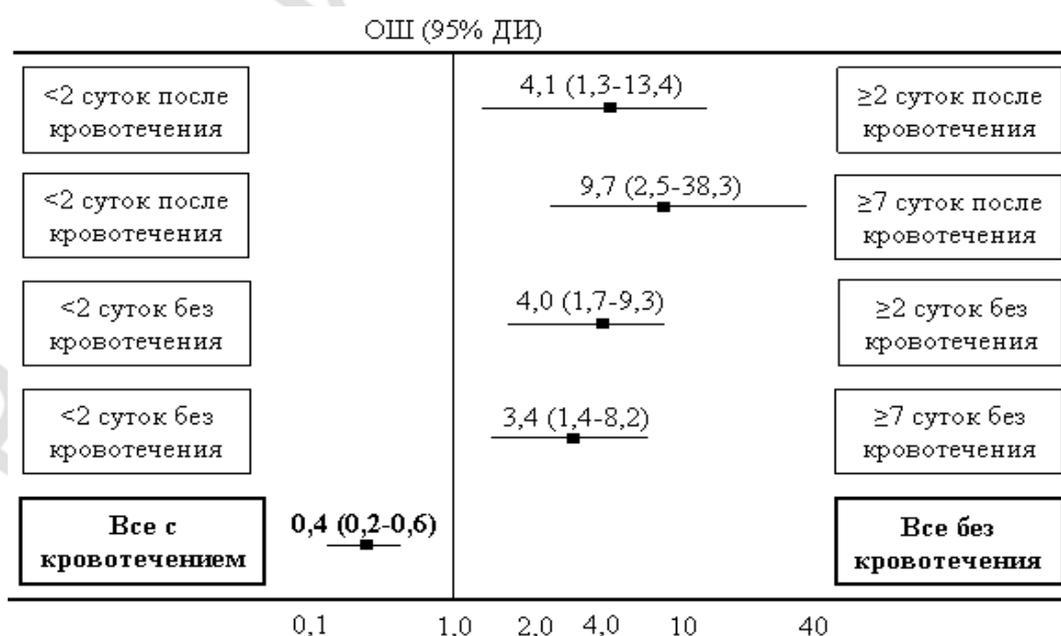
У пациентов отделения гастроэнтерологии преобладала ИМП, которая традиционно считается нетяжелым вариантом бактериального осложнения ЦП, в то же время среди включенных в исследование пациентов наблюдались случаи сочетания ИМП с сепсисом и со СБП. У умерших в стационаре и вне стационара преобладала пневмония. По результатам исследования АЖ 57 пациентов СБП установлен в 6 случаях (10,5%; 95% ДИ 2,6–18,5). При патологоанатомическом исследовании в группе умерших в стационаре пациентов в 8 случаях (2,6%; 95% ДИ 1,1–5,1) и в одном амбулаторном 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.

У пациентов гастроэнтерологического отделения преобладающими возбудителями ИМП были Гр– микроорганизмы (12 из 17; 70%), среди которых большинство представители семейства *Enterobacteriaceae*. Все выделенные возбудители ИМП за исключением одного штамма *Enterococcus faecalis* были чувствительны к фторхинолонам (16 из 17; 94%), что может быть связано с отсутствием практики использования фторхинолонов для профилактики СБП. У 5 пациентов выделены полирезистентные возбудители 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%.

Анализ результатов микробиологического исследования ткани легких у 28 умерших в стационаре пациентов с ЦП и с пневмонией показал широкий спектр микроорганизмов с преобладанием Гр– бактерии (75% от всех выделенных штаммов). Среди Гр– микрофлоры чаще отмечались 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% (10 случаев) была выявлена грибковая флора: в одном – рода *Aspergillus*, в двух – *Candida spp.*, в 7 – ассоциации грибов рода *Candida* с Гр– флорой. Всего ассоциации микроорганизмов установлены в 13 случаях (46%), из них в 12 – двух, в одном случае – 4 микроорганизмов (*P. aeruginosa* + *P. vulgaris* + *E. coli* + *S. aureus*). Наличие грибов рода *Candida* в гистологическом материале легких умерших пациентов свидетельствовало об инвазивном кандидозе.

## Особенности осложнений цирроза печени и последствия у пациентов с бактериальными инфекциями

Гастроинтестинальные кровотечения имели место у 48,7% (95% ДИ 43,0–54,4) умерших в стационаре (с преобладанием варикозных, 83,3%) и у 21,4% (95% ДИ 12,5–32,9) вне стационара. Из числа 150 случаев смерти пациентов с кровотечениями инфекционные осложнения были обнаружены в 30,0% (95% ДИ 22,8–38,0), из них с варикозными кровотечениями – в 27,2% (95% ДИ 19,6–35,9), с неварикозными – в 44,0% (95% ДИ 24–65). Вопреки ожиданиям, частота инфекционных осложнений у пациентов с кровотечениями была ниже (30%; 95% ДИ 22,8–38,0) по сравнению с пациентами без кровотечений (53,2%; 95% ДИ 45,1–61,1;  $\chi^2=16,96$ ,  $p<0,001$ ) и риск инфекций был меньше (ОШ=0,4; 95% ДИ 0,2–0,6;  $\chi^2=16,96$ ,  $p<0,001$ ). При уточнении обстоятельств, объясняющих полученные данные, установлено, что пациенты с кровотечением имели менее продолжительный период госпитализации до летального исхода в сравнении с пациентами без кровотечения ( $U_{[150; 158]}=9772,5$ ;  $p=0,008$ ). Были сформированы группы умерших с различными сроками пребывания в стационаре до летального исхода, а также проведен сравнительный анализ групп умерших без кровотечения с аналогичными сроками пребывания в стационаре. Ключевым сроком, необходимым для возможного развития нозокомиальной инфекции, был выбран период 2 суток; дополнительным сроком выбран  $\geq 7$ . Было установлено, что частота инфекций в группе умерших с кровотечением до 2 суток была наименьшей – 10,3%, в срок  $\geq 2$  суток – 32,1%. По мере увеличения продолжительности стационарного лечения риск инфекций возрастал и с седьмых суток, по сравнению с коротким (до 2 суток), достигал почти 10-кратного увеличения (ОШ=9,7; 95% 2,5–38,3;  $p<0,001$ ) (рисунок 2).



**Рисунок 2. – Риск бактериальных инфекций у умерших в стационаре с циррозом печени и гастроинтестинальным кровотечением**

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 установлен ОТН, в том числе у 49,3% (95% ДИ 40,8–57,8) умерших в стационаре, у 37,1% (95% ДИ 25,9–49,5) умерших вне стационара. ОТН статистически значимо чаще был обнаружен 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;  $\chi^2=7,02$ ,  $p=0,008$ ). Из 95 пациентов, имевших при жизни признаки ОПП, расцененные клинически как гепаторенальный синдром (ГРС), на основании патоморфологического исследования ОТН определён у 54 (56,8%), интерстициальный нефрит – у 3 (3,2%), отсутствовали патоморфологические изменения почек у 38 (40,0%), из них у 33 пациентов с бактериальными инфекциями ОТН определён у 23 (69,7%), интерстициальный нефрит – у 2 (6,0%), отсутствовали патоморфологические изменения у 8 (24,0%). Фактически такая ситуация отражает интерпретацию азотемии при отсутствии данных морфологического исследования почки в реальной практике.

При интегральной оценке проявлений декомпенсации ЦП на основе синдрома «острой-на-хроническую» печеночной недостаточности 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%;  $p=0,070$ ). Вместе с тем риск развития более тяжелой ACLF (2 и 3 степени) был увеличен именно у пациентов с бактериальными инфекциями (ОШ=8,2; 95% ДИ 1,0–69,6,  $p=0,045$ ). Развитие инфекций увеличивало риск летального исхода с правдоподобностью 8,2 (95% ДИ 1,0–69,6;  $p=0,045$ ). Проведен сравнительный анализ диагностической значимости шкалы Child–Pugh и шкалы CLIF-C для прогнозирования летального исхода в стационаре у пациентов с ЦП и инфекциями (рисунок 3).

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 летальности пациентов с ЦП и с 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;  $p=0,015$ ).

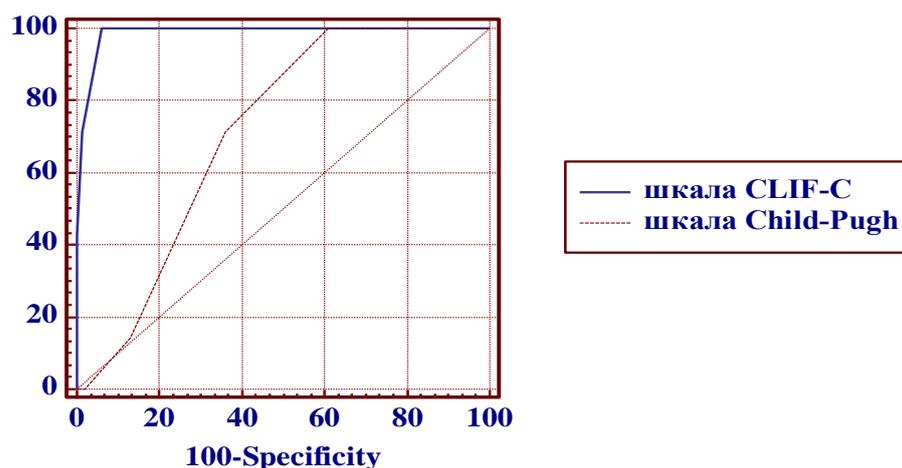


Рисунок 3. – ROC-анализ диагностической значимости шкалы CLIF-C для прогнозирования госпитальной летальности пациентов с ЦП и бактериальными инфекциями

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

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

Таблица 2. – Результаты исследования асцитической жидкости

Условные номера пациентов	Число клеток в 1 мкл					Культуры АЖ	Варианты СБП
	ПЯЛ при микроскопии	Анализатор		Тест-полоски			
		ПЯЛ	Общее число лейкоцитов	Uristik A10	Мульти Тест10		
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.

С целью оценки дополнительных методов диагностики СБП исследовали два: подсчет ПЯЛ и общего количества лейкоцитов АЖ в АГА и определение ПЯЛ с помощью индикаторных тест-полосок. Как видно из представленных данных, при использовании АГА только в 3 образцах АЖ (все из числа 4 с нейтрофильной реакцией АЖ) были подсчитаны ПЯЛ. В образце 1 при относительно невысоком, но диагностически значимом числе ПЯЛ в АГА подсчитаны не были. ОЧЛ было подсчитано во всех образцах АЖ (n=57). Учитывая

данное обстоятельство, было проведено изучение корреляционной связи ОЧЛ в АГА и ПЯЛ ручным методом. Получена сильная статистически значимая связь ( $r=0,880$ , 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 ОЧЛ рассчитаны следующие характеристики: оптимальным соотношением чувствительность/специфичность 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%. Наиболее точным пороговым уровнем являлась точка отсечения 900 лейкоцитов/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, было показано, что подсчет ОЧЛ в АГА может использоваться для диагностики СБП.

Проведено исследование определения ПЯЛ в АЖ полуколичественным методом с помощью двух наборов индикаторных тест-полосок (URistik A10 и Мульти Тест10). Были выбраны значения 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 чувствительность/специфичность для тест-полосок URistik A10 было значение 2, для набора Мульти Тест10 – значение шкалы 1. Однако максимальной диагностической точностью обладали значения шкалы > 3 для обоих наборов. При количестве эритроцитов в АЖ более 10 000 в 1 мкл (геморрагический характер АЖ) нами было предложено предварительно осаждать эритроциты центрифугированием в течение 10 мин при 1500 об/мин, после чего погружать тест-полоску в надсадочную область образца АЖ (патент № 16444 от 30.08.12) [38]. Стоимость одного исследования образца АЖ с использованием тест-полоски значительно ниже в сравнении с референтным методом (1,37–2,04 бел. рубля) и составляет от 0,13 до 0,3 бел. рубля (тест-полоски URistik A10, КНР и Мульти Тест 10, РБ, прайс-лист на 01.09.2017).

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **Основные научные результаты диссертации**

1. Бактериальные инфекции у пациентов с ЦП 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 ЦП в гастроэнтероло-

гическом отделении главной причиной ИМП были Гр– бактерии (75%) с доминированием семейства *Enterobacteriaceae*. Выделенные возбудители ИМП в большинстве были чувствительными к фторхинолонам (16 из 17; 94%). Основными бактериальными агентами, выделенными из крови и АЖ, были Гр+ бактерии, представленные в основном семейством *Staphylococcaceae*. У умерших пациентов с циррозом печени и пневмонией микрофлора, выделенная из ткани легкого, была представлена в основном Гр– бактериями (75%), а также микробными ассоциациями с Гр+ флорой и грибами [3, 4, 5, 6, 7, 12, 13, 16, 18, 20, 23, 25, 26, 28, 29, 32, 34].

2. По секционным данным ОТН установлен у 45,3% (95% ДИ 38,5–52,3) умерших пациентов с ЦП, в том числе у 49,3% (95% ДИ 40,8–57,8) умерших в стационаре, у 37,1% (95% ДИ 25,9–49,5) – вне стационара. У умерших пациентов с ОТН бактериальные инфекции имелись чаще по сравнению с умершими без ОТН: в стационаре – 60,0% против 22,2% ( $\chi^2=20,96$ ,  $p<0,001$ ; ОШ=5,3, 95% ДИ 2,5–10,9,  $p<0,001$ ), у умерших вне стационара – 54,0% против 23,0% ( $\chi^2=7,02$ ,  $p=0,008$ ; ОШ=4,0; 95% ДИ 1,4–11,3). Из числа пациентов, имевших при жизни признаки ОПП, расцененные клинически как гепаторенальный синдром ( $n=95$ ), на основании патоморфологического исследования ОТН определён в 56,8% (при инфекциях в 69,7%), интерстициальный нефрит – в 3,2% (при инфекциях в 2,0%), отсутствовали патологические изменения почек в 40,0% (при инфекциях – в 24,0%) случаев [5, 12, 13, 14, 30, 33, 35, 36].

3. Гастроинтестинальные кровотечения имели место у 48,7% умерших в стационаре (с преобладанием варикозных, 83,3%) и у 21,4% вне стационара. Из 150 случаев смерти пациентов с кровотечениями инфекции были обнаружены в 45, из них с варикозными кровотечениями – в 34 (27,2%; 95% ДИ 19,6–35,9;  $n=125$ ), с неварикозными – в 11 (44; 95% ДИ 24–65;  $n=25$ ). Общая частота инфекционных осложнений у пациентов с кровотечениями без учета длительности стационарного лечения была ниже (30%, 95% ДИ 22,8–38,0) по сравнению с пациентами без кровотечений (53,2%, 95% ДИ 45,1–61,1;  $\chi^2=16,96$ ,  $p<0,001$ ). Наименьшая частота бактериальных инфекций отмечалась в группе пациентов, поступивших в стационар с кровотечениями и проживших менее двух суток (10,3%; 95% ДИ 2,9–24,2). При длительности стационарного лечения после эпизода кровотечения  $\geq 7$  суток по сравнению с коротким (до двух суток) отмечено 10-кратное увеличение риска бактериальных инфекций (ОШ=9,7, 95% ДИ 2,5–38,3;  $p<0,001$ ) [12, 13, 19].

4. При интегральной оценке проявлений декомпенсации ЦП установлено, что синдром «острой-на-хроническую» печеночной недостаточности развивался у 29,1% пациентов (95% ДИ 22,0–37,1) гастроэнтерологического отделения. Наиболее тяжелые варианты данного синдрома (2 и 3 степени) чаще наблюдались среди пациентов с инфекциями ( $p=0,045$ ). Инфекции увеличивали риск ле-

тального исхода с правдоподобностью 8,2. Для прогнозирования летальности у пациентов с ЦП и инфекционными осложнениями в гастроэнтерологическом отделении шкала CLIF-C имела преимущества в сравнении со шкалой Child-Pugh (ППК=0,97, 95% ДИ 0,89–0,99 против ППК=0,66, 95% ДИ 0,54–0,77,  $p=0,015$ ) [5, 10, 12, 13, 14, 17, 31].

5. Спонтанный бактериальный перитонит (все варианты) установлен у 10,5% (95% ДИ 2,6–18,5) пациентов с ЦП в гастроэнтерологическом стационаре. При оценке метода подсчета общего числа лейкоцитов в АГА для диагностики СБП установлены следующие характеристики (ROC-анализ): оптимальным соотношением чувствительность/специфичность обладала точка отсечения 400 лейкоцитов/мкл (чувствительность – 100% (95% ДИ 40,2–100,0), специфичность – 86,8% (95% ДИ 74,7–94,5), диагностическая точность – 87,7%). Наиболее точным пороговым уровнем являлась точка отсечения 900 лейкоцитов/мкл (чувствительность – 75% (95% ДИ 20,3–95,9), специфичность – 100% (95% ДИ 93,2–100,0), диагностическая точность – 98,2%). Оптимальным пороговым значением по соотношению чувствительность/специфичность для тест-полосок URistik A10 было значение шкалы 2 (ППК=0,976, 95% ДИ 0,896–0,997,  $p<0,001$ ), для набора Мульти Тест10 – значение шкалы 1 (ППК=0,960, 95% ДИ 0,871–0,993,  $p<0,001$ ). Разработан, апробирован и внедрен способ определения числа полиморфноядерных лейкоцитов с помощью индикаторных 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, 21, 22, 24, 27, 29, 37, 38].

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

1. У пациентов с декомпенсированным циррозом печени и бактериальными инфекциями целесообразно использовать шкалу CLIF-C для оценки дисфункции органов/систем и прогнозирования летальности в стационаре [10, 17].

2. При появлении/нарастании азотемии у пациентов с циррозом печени следует исключать инфекционные осложнения, которые значительно увеличивают риск острого тубулярного некроза [14].

3. 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 индикаторных тест-полосок (URistik A10 и/или Мульти Тест10) [9, 37, 38]. При геморрагическом характере асцита следует предварительно осаждавать эритроциты центрифугированием в течение 10 мин при 1500 об/мин, после чего погружать тест-полоску в надосадочную область образца асцитической жидкости [9, 38].

## 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.

20. Гавриленко, Д. И. Особенности течения пневмонии у пациентов с декомпенсированным циррозом печени / Д. И. Гавриленко, Н. Н. Силивончик, М. Ю. Жандаров // Здоровоохранение. – 2017. – № 8. – С. 19–23.

#### **Материалы конференций**

21. 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: материалы науч.-практ. конф., посвящ. 50-летию кафедры терапии БелМАПО, Минск, 3 дек. 2010 г. / Бел МАПО; под общ. ред. Ю. Е. Демидчик. – Минск: БелМАПО, 2010. – С. 90–93.

22. 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: материалы респ. науч.-практ. конф., Минск, ноябрь 2010 г. / Минск: БелМАПО, 2010. – С. 75–77.

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

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

24. 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: материалы 9 междунар. симпозиума гепатологов Беларуси, Брест, 29–30 сент. 2011 г. / под ред. В. М. Цыркунова. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – С. 31–32.

25. 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.

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

27. 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: материалы 10 междунар. симпозиума гепатологов Беларуси, Гродно, 26–27 сент. 2013 г. / под ред. В. М. Цыркунова. – Гродно: ГрГМУ, 2013. – С. 20–23.

28. Гавриленко, Д. И. Некоторые особенности клинического течения мочевого 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. Т. 1 / под ред. В. А. Лазаренко, И. Э. Есауленко, К. Ш. Зыятдинова. – Курск: ГБОУ ВПО КГМУ, 2013. – С. 254–260.

#### **Тезисы докладов**

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

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

31. 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.

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

33. Haurylenka, D. Acute tubular necrosis in cirrhotic patients who meet the criteria of hepatorenal syndrome / D. Haurylenka, 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.

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

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

36. Haurylenka, D. Acute tubular necrosis in cirrhotic patients with hepatorenal syndrome / D. Haurylenka, N. Silivontchik // Annals of Hepatology. – 2016. – 15(6): Abstract section. XXIV Annual Meeting of the Latin American Association for the Study of the Liver. [Sept. 28 – Oct. 1 2016, Santiago, Chile]. – P. 969.

### **Инструкция по применению**

37. Алгоритм диагностики спонтанного бактериального перитонита у пациента с циррозом печени с асцитом: инструкция по применению № 001-0112: утв. М-вом здравоохр. 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**

38. 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.

**Гаўрыленка Дзмітрый Іванавіч**  
**Бактэрыяльныя інфекцыі пры цырозе печані: клінічная маніфестацыя і наступствы 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 цырозам печані, ускладненым бактэрыяльнымі інфекцыямі, на аснове ўдасканалення метадаў дыягностыкі, выяўлення асаблівасцяў цяжэння і наступстваў бактэрыяльных інфекцый.

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

**Атрыманыя вынікі і іх навуковая навізна:** выкананы аналіз распаўсюджанасці, клінічных асаблівасцяў і зыходаў інфекцыйных ускладненняў у пацыентаў з ЦП, у тым ліку пры наяўнасці пашкоджання нырак, гаэраінтэстынальнага крывацёку, а таксама ў амбулаторных памерлых. Разнастайныя інфекцыі распаўсюджаны ў пацыентаў с ЦП: гаэраэнтэралагічнага аддзялення – 44,4% (n=67; 95 % ДІ 36,5–52,3%), памерлых у стацыянары – 41,9% (n=129; 95% ДІ 36,3–47,6), у амбулаторных памерлых – 34,3% (n=24; 95% ДІ 23,2–45,4%). Пры знаходжанні ў стацыянары на працягу сямі і больш сутак пасля эпідэмічнага гаэраінтэстынальнага 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. У мэтах прагназавання ўнутрыбальнічнай смертнасці ў групе пацыентаў з ЦП і інфекцыйнымі ўскладненнямі выканана параўнальная ацэнка дыягнастычнай значнасці шкал CLIF-C і Child–Pugh для вызначэння ступені дысфункцыі органаў.

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

**Галіна прымянення:** вобласці практычнай медыцыны – унутраныя хваробы, гаэраэнтэралогія, інфекцыйныя хваробы.

## РЕЗЮМЕ

**Гавриленко Дмитрий Иванович**

### **Бактериальные инфекции при циррозе печени: клиническая манифестация и последствия 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, осложнённым 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 при наличии повреждения почек, гастроинтестинального кровотечения, у 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 на протяжении семи 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 летальности в группе пациентов с ЦП и инфекционными осложнениями выполнена сравнительная оценка диагностической значимости шкал CLIF-C и Child–Pugh 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:** области практической медицины – 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 CLIF-C and Child–Pugh 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.

Репозиторий БГМУ

Подписано в печать 20.04.18. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,5. Тираж 60 экз. Заказ 265.

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.