

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2026.10.1.2752>

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ И ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И ИНФЕКЦИЕЙ

Е.Г. Малаева, И.О. Стома

УО «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь
dr-malaeva@mail.ru

УДК 616.36-004-022-036-037

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, цирроз печени, прогноз.**для ЦИТИРОВАНИЯ.** Е.Г. Малаева, И.О. Стома. Оценка клинических исходов и прогноза у пациентов с циррозом печени и инфекцией. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2026, Т. 10, № 1, С. 2752–2760.**Цель исследования.** Изучить клинические исходы и прогноз заболевания у пациентов с циррозом печени и инфекцией.**Материалы и методы.** Проведено проспективное обсервационное исследование 338 госпитализированных пациентов с циррозом печени в возрасте 55,00 (45,00; 63,00) лет, мужчин – 189 (55,92%), женщин – 149 (44,08%), класса А – 78 (23,08%), В – 118 (34,91%), С – 142 (42,01%) человек. Статистический анализ данных выполнялся с помощью языка программирования R (версия 4.5.0). Уровень значимости α принят равным 0,05. Исследование зарегистрировано в Clinicaltrials.gov (NCT05335213).**Результаты.** Выживаемость пациентов с циррозом печени без инфекции значительно выше по сравнению с пациентами с наличием инфекции любой локализации ($p_{adj} < 0,001$).В течение 45 месяцев наблюдения летальный исход заболевания наступил у 70,3% пациентов с циррозом печени с инфекцией мочевыводящих путей, что значительно выше по сравнению с лицами без инфекции – 33,8% (χ^2 (поправка Йетса) 40,77, p (поправка Йетса) $< 0,001$, Cramer's V 0,35).

Частота инфекций мочевыводящих путей и инфекций других локализаций значительно выше у умерших пациентов (56,25% и 39,38%) по сравнению

с пациентами, которые продолжают лечение (21,71%) ($p < 0,001$). У пациентов с неблагоприятным прогнозом выше распространенность декомпенсации цирроза печени, острого повреждения почек ($p < 0,001$).У пациентов с циррозом печени и инфекциями, в том числе мочевыводящих путей, мгновенный риск наступления смерти в любой момент времени более чем в 4 раза выше по сравнению с референсной группой без инфекций с поправкой на пол и возраст ($HR = 4,31$; 95% ДИ: 2,75–6,77; $p < 0,001$), так как мужской пол ассоциирован с умеренным, но статистически значимым повышением риска неблагоприятного исхода ($HR = 1,40$; 95% ДИ: 1,01–1,95; $p = 0,045$). При циррозе печени с наличием инфекции мочевыводящих путей мгновенный риск смерти выше более чем в 4 раза ($HR = 4,32$; 95% ДИ: 2,88–6,50; $p < 0,001$) по сравнению с референсной группой.

У пациентов с циррозом печени и инфекцией ожидаемое время до неблагоприятного исхода заболевания сокращается в 7,7 раз.

Заключение. Выживаемость пациентов с циррозом печени напрямую взаимосвязана с наличием декомпенсации заболевания, острого повреждения почек, инфекций, в том числе мочевыводящих путей, что диктует необходимость их тщательного скрининга и адекватного лечения.

EVALUATING CLINICAL OUTCOMES AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS AND INFECTION

E.G. Malaeva, I.O. Stoma

Gomel State Medical University Republic of Belarus, Lange str., 5, Gomel, 246050

Key words: urinary tract infections, liver cirrhosis, prognosis.**FOR REFERENCES.** E.G. Malaeva, I.O. Stoma. Evaluating clinical outcomes and prognosis in patients with liver cirrhosis and infection. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2026, vol. 10, no. 1, pp. 2752–2760.**Aim.** To study the clinical outcomes and prognosis of patients with liver cirrhosis and infection.**Materials and methods.** A prospective observational study was conducted on 338 hospitalized patients with liver cirrhosis aged 55.00 (45.00, 63.00) years,including 189 (55.92%) men and 149 (44.08%) women. Of these, 78 (23.08%) were class A, 118 (34.91%) class B, and 142 (42.01%) class C. Statistical data analysis was performed using R programming language (version 4.5.0). The significance level α was set to 0.05. The study was registered with Clinicaltrials.gov (NCT05335213).

Results. The survival rate of patients with liver cirrhosis without infections is significantly higher than that of patients with any infection ($p_{adj} < 0.001$).

During 45 months of follow-up, death occurred in 70.3% of patients with liver cirrhosis and urinary tract infection, which is significantly higher than the rate in those without infection (33.8%) (χ^2 with Yates correction = 40.77, $p < 0.001$, Cramer's $V = 0.35$).

The incidence of urinary tract infections and other infections was significantly higher in deceased patients (56.25% and 39.38%, respectively) compared to patients who continued treatment (21.71%) ($p < 0.001$). Patients with an unfavorable prognosis had a higher prevalence of decompensated cirrhosis and acute kidney injury ($p < 0.001$).

In patients with liver cirrhosis and infections, including urinary tract infections, the instantaneous risk of death at any time point was more than

four times higher than in the infection-free reference group, after adjustment for sex and age ($HR = 4.31$; 95% CI: 2.75–6.77; $p < 0.001$). Furthermore, male sex was associated with a moderate but statistically significant increase in the risk of an adverse outcome ($HR = 1.40$; 95% CI: 1.01–1.95; $p = 0.045$). In patients with cirrhosis and urinary tract infection specifically, the instantaneous risk of death was also more than four times higher ($HR = 4.32$; 95% CI: 2.88–6.50; $p < 0.001$) compared to the reference group.

In patients with liver cirrhosis and infection, the expected time to an unfavorable outcome of the disease is reduced by 7.7 times.

Conclusion. The survival rate of patients with liver cirrhosis is directly related to the presence of decompensation of the disease, acute kidney injury, and infections, including urinary tract infections, all of which require careful screening and adequate treatment.

Введение

Выживаемость пациентов с циррозом печени (ЦП) зависит от стадии – компенсации и декомпенсации [1]. Давно признанным фактором прогрессирующего ЦП является гипердинамическая циркуляция – системное нарушение гемодинамики, вызванное расширением периферических артерий [2]. Провоспалительная и прооксидантная среда при декомпенсированном ЦП в настоящее время считается основной причиной диффузной активации эндотелия и микрососудистой дисфункции, которые являются основой для расширения артериальных сосудов, полиорганной дисфункции и недостаточности [3].

Снижение эффективного объема циркулирующей крови, кардиомиопатия, микрососудистая и эндотелиальная дисфункция представляют собой патофизиологическую основу многих осложнений декомпенсированного ЦП, ситуации, при которой компенсаторные механизмы перестают быть эффективными. При синусоидальной портальной гипертензии увеличение общего объема крови, обусловленное задержкой натрия, приводит к образованию асцита и усиленной реабсорбции воды, что приводит к гипонатриемии, связанной с разбавлением. Снижение концентрации сывороточного альбумина, который является наиболее распространенным белком во внеклеточной жидкости и отвечает за 70–80% онкотического давления плазмы крови, часто наблюдаются при декомпенсированном ЦП и имеет неблагоприятный прогностический эффект [3].

Декомпенсированный ЦП имеет неблагоприятный прогноз: пациенты выживают в среднем в течение 2–4 лет после первого появления асцита [4]. Острая декомпенсация ЦП является сложным состоянием, и ее развитие и прогрессирование остаются непредсказуемыми. Это может быть вызвано бактериальной инфекцией, повреждением печени или другими известными и неизвест-

ными механизмами и приводит к развитию целого ряда осложнений, включая асцит, печеночную энцефалопатию (ПЭ), гепаторенальный синдром (ГРС), кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода (ВРВП), саркопению и инфекции [5, 6]. Примерно у трети пациентов с острой декомпенсацией развивается острая сердечная и полиорганная недостаточность. Основным фактором развития декомпенсированного ЦП является портальная гипертензия с артериальной и системной вазодилатацией. Это, по крайней мере, в некоторой степени объясняет развитие гемодинамических нарушений и сердечно-сосудистой дисфункции, которые часто наблюдаются при декомпенсированном ЦП [3].

В последнее время центральное значение в декомпенсации ЦП принадлежит системному воспалению, в сочетании с оксидативным стрессом и митохондриальной дисфункцией [7]. Последующие метаболические изменения приводят к нарушениям гемодинамики, сердечно-сосудистой дисфункции, повреждению тканей и внепеченочной органной недостаточности (почек, сердца, легких и головного мозга), а также серьезному нарушению иммунной системы [8]. Иммуносупрессивный статус повышает восприимчивость к бактериальным инфекциям и их тяжесть, которым также способствует повышенная проницаемость кишечника, что может привести к транслокации бактерий или их компонентов и эндотоксемии. Молекулярные структуры, ассоциированные с патогенами (РАМР) (липополисахариды, пептидогликаны, флагеллин и нуклеиновые кислоты из патогенов) и молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMPs), которые возникают в результате гибели клеток и повреждения тканей, в первую очередь печени, способствуют развитию как локализованного, так и системного воспаления [4].

Инфекции увеличивают смертность при ЦП в несколько раз и пациенты имеют неблагоприятный прогноз: 30% умирают в течение месяца после дебюта инфекции и еще

30% – в течение года. Наиболее часто диагностируемыми инфекциями являются спонтанный бактериальный перитонит (СБП), инфекции мочевыводящих путей (ИМВП), пневмония и кожные инфекции [9]. В патогенезе инфекций при ЦП значимая роль отводится бактериальной транслокации, которой способствует снижение клиренсирующей функции ретикулоэндотелиальной системы печени [4].

Давно известно, что при декомпенсированных заболеваниях печени наблюдается повышение количества лейкоцитов в крови и уровня С-реактивного белка (СРБ). Только менее чем у 1% пациентов с острой декомпенсацией ЦП нет признаков системного воспаления. Повышенные уровни циркулирующих про- и противовоспалительных цитокинов коррелируют с тяжестью заболевания и риском развития острой-на-хроническую печеночной недостаточности. Таким образом, полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что воспаление представляет собой центральный патомеханизм, опосредующий переход от компенсированного ЦП к декомпенсации и дальнейшему повреждению органов с развитием неблагоприятного прогноза заболевания [3, 5, 6].

Цель исследования

Изучить клинические исходы и прогноз заболевания у пациентов с ЦП и инфекцией.

Материалы и методы

Проведено проспективное обсервационное исследование 338 госпитализированных пациентов с ЦП в возрасте от 30 до 84 лет, класса тяжести А – 78 (23,08%), В – 118 (34,91%), С – 142 (42,01%) человек.

Пациентам проведено клиническое обследование, стандартное инструментальное и лабораторное исследование согласно Клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения», микробиологическое исследование 1056 образцов мочи на микробиоту и чувствительность к антибактериальным лекарственным средствам в динамике в течение 48 ч от момента поступления в стационар и после 48 ч госпитализации.

Критерии декомпенсированного ЦП: класс В или С по Чайлд-Пью либо наличие одного или более осложнений – желтуха, асцит, психоневрологические симптомы, острое гастроинтестинальное кровотечение, ГРС, печеночный гидроторакс, СБП, лихорадка, нарушение статуса питания.

Диагностика ИМВП базировалась на наличии симптомов (локальных и/или систем-

ных) и росте бактерий $\geq 10^5$ КОЕ/мл (при катетеризации $\geq 10^3$ КОЕ/мл) в образцах мочи.

Концентрацию лактоферрина, Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL), Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1) в моче, Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) плазмы крови пациентов определяли методом иммуноферментного анализа с применением микропланшетного фотометра «SunriseTecan» (Австрия), используя набор реагентов «Human LTF (Lactoferrin) ELISA Kit», «Human Lipocalin-2 ELISA Kit», «Human KIM-1 ELISA Kit», «Human LBP ELISA Kit» (производства FineTest, Китай).

Статистический анализ данных выполнялся с помощью языка программирования R (версия 4.5.0), с применением библиотеки tidyverse, с использованием пакетов survival (построение моделей Кокса и кривых Каплана–Майера), survminer (сравнение кривых выживаемости), rstatix (вспомогательные статистические тесты и табличные сводки) и ggplot2, forestmodel и ggpubr (построение графиков и оформление фигур). Для описания данных использовалась медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль) (Me [Q1; Q3]). Для сравнения количественных признаков использовался метод Манна–Уитни. Сравнение долей категориальных признаков в независимых группах и анализ ассоциации между категориальными признаками выполнен с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для таблиц сопряженности 2×2 выполнялась поправка Йетса на непрерывность, оценка силы связи выполнялась с помощью V-коэффициента Крамера (с вычислением 95% доверительного интервала (ДИ)).

Анализ выживаемости в течение 45 месяцев от момента включения в исследование проводился 335 пациентам (3 человека изменили место жительства и отсутствует информация об исходе заболевания) с оценкой кривых выживаемости по методу Каплана–Майера (Kaplan-Meier). Сравнение кривых выживаемости между независимыми группами проводилось с помощью логарифмического рангового теста (Log-rank test, тест Мантела–Хензеля). В случае выявления статистически значимых различий при проведении общего лог-рангового теста для трех и более групп, выполнялись апостериорные (post-hoc) попарные сравнения. Для этой цели также применялся лог-ранговый тест с последующей корректировкой уровня значимости (p) на множественность сравнений по методу Холма. Статистическая значимость различий определялась при уровне $p < 0,05$. Для оценки влияния независимых факторов на выживаемость была применена регрессия Кокса (Cox proportional hazards regression). Hazard ratios (HR) – отношение мгновенного риска наступления события в исследуемой

группе к риску в референсной группе в любой момент времени t . $HR > 1$ – фактор (предиктор) повышает (< 1 – снижает) риск возникновения события 1 с течением времени.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» (протокол № 4 от 30.09.2021 г.). Исследование зарегистрировано в Clinicaltrials.gov (NCT05335213).

Результаты и обсуждение

У госпитализированных пациентов с ЦП инфекции (в том числе ИМВП, пневмонии, СБП, целлюлит и др.) установлены в 172 (50,89%) из 338 случаев. ИМВП диагностирована в 128 (37,87%) случаев, бессимптомная бактериурия (ББУ) – у 81 (23,96%), ИМВП отсутствовала у 129 (38,17%) пациентов. Частота ИМВП при ЦП выше популяционной, но сопоставима с результатами других исследователей – от 14% до 41% [10, 11, 12].

Медиана возраста госпитализированных пациентов с ЦП с ИМВП составила 53 [46,00; 62,00] лет и не имела значимых различий от возраста лиц без ИМВП – 56 [44,00; 65,00] ($p = 0,28$). У женщин с ЦП чаще диагностирована ИМВП (у 74 (57,81%)) по сравнению с мужчинами (у 54 (42,19%)) (χ^2 (поправка Йетса) 14,87, p (поправка Йетса) $< 0,001$, Cramer's V 0,21), что объясняется более высокой частотой ИМВП, особенно циститов, у женщин в общей популяции и соответствует результатам других исследований [13, 14]. ИМВП диагностирована преимущественно у пациентов с декомпенсированным ЦП (пациенты класса тяжести А составили 5 чело-

век (3,91%), В – 26 (20,31%), С – 97 (75,78%)) и распределение пациентов по классам тяжести имело значимые различия в группах сравнения без/с ИМВП (χ^2 (поправка Йетса) 101,31, p (поправка Йетса) $< 0,001$, Cramer's V 0,54).

В течение первого месяца умерло 49 (14,63%), 3 месяцев – 63 (18,81%), 6 месяцев – 91 (27,16%), 12 месяцев – 130 (38,81%), 45 месяцев – 160 (47,76%) пациентов с ЦП, которые наблюдались с момента госпитализации в гастроэнтерологическое отделение больницы организации.

Возраст умерших пациентов с ЦП составил 52,00 [44,00; 62,00] года, из них мужчин – 92 (57,5%), женщин – 68 (42,5%). Лица молодого возраста (до 45 лет) – 44 (27,5%) человека, преимущественно мужчины (33,69% против 19,12% женщин) (χ^2 4,17, $p = 0,04$, Cramer's V 0,16); лица трудоспособного возраста – 114 (71,25%) (73,91% мужчин, 67,65% женщин). Основной причиной смерти в большинстве случаев являлась декомпенсация ЦП с развитием ассоциированных осложнений – печеночной недостаточности (у 52 (32,5%)), варикозных кровотечений (у 16 (10%)), ГРС (у 34 (21,25%)), гепатоцеллюлярной карциномы (у 3 (1,88%)). У некоторых пациентов причиной смерти явились ишемическая болезнь сердца (9,38%), нарушение мозгового кровообращения (1,88%), злокачественные новообразования (2,5%), острый панкреатит (1,25%), гангрена Фурнье, дегенеративные заболевания нервной системы (0,62%).

В исследовании выявлена значимая связь между неблагоприятным исходом пациентов с ЦП и наличием инфекций, в т.ч. ИМВП, ГРС, асцита и его выраженности, классом тяжести цирроза ($p < 0,001$) (табл. 1).

Признак Feature	исход заболевания disease outcome		тест Хи-квадрат chi-square test	p	тест Хи-квадрат (поправка Йетса) chi-square test (Yates correction)	p поправка Йетса p Yates correction	Cramer's V
	жив alive (n = 175)	умер died (n = 160)					
ИМВП UTIs –/+	137 (78,29 %)/ 38 (21,71 %)	70 (43,75 %)/ 90 (56,25 %)	42,224	0,000	40,774	0,000	0,351
ББУ ABU –/+	128 (73,14 %)/ 47 (26,86 %)	127 (79,38 %)/ 33 (20,62 %)	1,786	0,181	1,459	0,227	0,048
Др. инфекции Other infections –/+	137 (78,29 %)/ 38 (21,71 %)	97 (60,62 %)/ 63 (39,38 %)	12,379	0,000	11,554	0,001	0,185
ГРС HRS –/+	170 (97,14 %)/ 5 (2,86 %)	127 (79,38 %)/ 33 (20,62 %)	26,238	0,000	24,501	0,000	0,275
Асцит Ascites –/+	104 (59,43 %)/ 71 (40,57 %)	44 (27,50 %)/ 116 (72,50 %)	34,551	0,000	33,268	0,000	0,317
Класс тяжести Severity class A/B/C	62 (35,43 %)/ 78 (44,57 %)/ 35 (20,00 %)	15 (9,38 %)/ 39 (24,38 %)/ 106 (66,25 %)	76,923	0,000	76,923	0,000	0,474

Таблица 1.
Сравнение качественных признаков у пациентов с ЦП в зависимости от исхода заболевания

Table 1.
Comparison of qualitative features in patients with LC, depending on the outcome of the disease

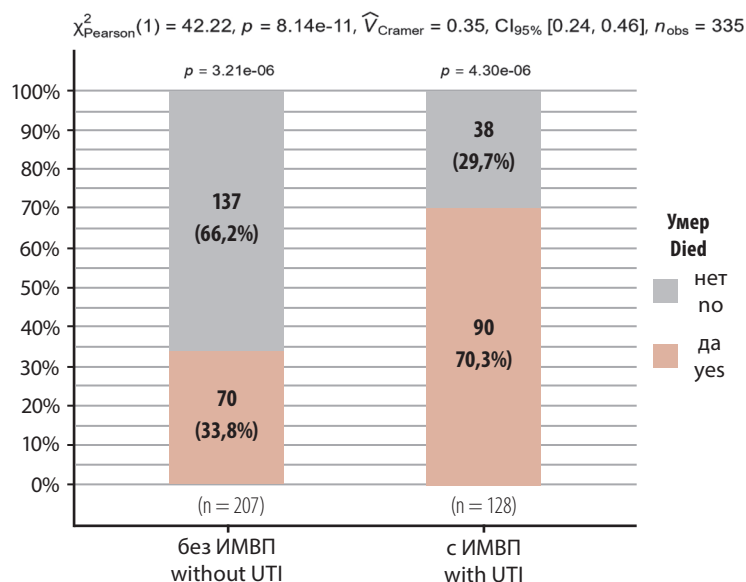


Рисунок 1. Сравнение исхода заболевания у пациентов с ЦП без/с ИМВП

Figure 1. Comparison of disease outcome in patients with LC without/with UTIs

Сочетание ИМВП с инфекциями других локализаций, которые наблюдались у 58 (45,31%) пациентов, с ГРС утяжеляет прогноз пациента, также, как и наличие факторов риска, которые были установлены у 94,5% пациентов с ИМВП.

Распространенность ББУ не отличалась у групп пациентов с разным исходом заболевания, что является подтверждением данных Европейской ассоциации урологов о доброкачественном течении ББУ, которая не требует лечения в большинстве случаев [10].

В течение 45 месяцев наблюдения летальный исход заболевания наступил у 70,3% пациентов с ЦП с ИМВП, что значительно выше по сравнению с лицами без ИМВП – 33,8% (χ^2 (поправка Йетса) 40,77, p (поправка Йетса) $< 0,001$, Cramer's V 0,35) (рис. 1).

В большинстве случаев ИМВП у пациентов с ЦП протекала на фоне факторов риска (94,5%), имела осложненное течение (88,94%), ассоциировалась с системным воспалительным процессом (79,69%), что могло оказывать неблагоприятное влияние на прогноз заболевания.

Умершие пациенты с ЦП имели более высокие показатели билирубина, лейкоцитов крови, СРБ, прокальцитонина и более низкие значения альбумина, протромбинового индекса, гемоглобина по сравнению с живыми пациентами ($p < 0,05$), что подтверждает вклад декомпенсации цирроза и системного воспаления в снижение выживаемости пациентов (табл. 2).

Аналогично исследованию Ashour A.A. и соавт., в котором сообщалось о значительном снижении смертности при длительном применении альбумина (HR = 0,57; 95% ДИ: 0,44–0,73) [15], в нашем исследовании установлен сильный эффект между уровнем альбумина и выживаемостью при ЦП: чем выше уровень альбумина – благоприятнее прогноз заболевания.

Несмотря на общепризнанные преимущества кратковременных инфузий альбумина для лечения асцита, длительное внутривенное введение альбумина приобрело значительное значение только в последнее десятилетие, после признания целого ряда не онкотических эффектов альбумина, которые заключаются в модуляции гемостаза, кислотно-щелочного гомеостаза, поддержании функции эндотелия, а также противовоспалительное, антиоксидантное и иммуномодулирующее действие. Действительно, была установлена корреляция между снижением функциональной способности альбумина и смертностью у пациентов с декомпенсированным ЦП [1, 4]. Новые данные показывают, что альбумин поддерживает кровообращение и уменьшает системное воспаление. Длительная терапия альбумином у па-

Таблица 2.
Сравнение количественных признаков у пациентов с ЦП в зависимости от исхода заболевания

Table 2.
Comparison of quantitative features in patients with LC depending on the disease outcome

Признак Feature Me [Q1; Q3]	жив alive	умер died	statistics	p_val	Effect size	Интерпретация Interpretation
Билирубин, мкмоль/л Bilirubin, $\mu\text{mol/L}$	32,3 [19,35; 63,85]	68,5 [32,925; 155,925]	9280,5	$< 0,001$	-0,337; 95% ДИ (CI): -0,442; -0,223	Умеренный эффект Moderate effect
Альбумин, г/л Albumin, g/l	38,5 [33,1; 43,4]	29 [25,15; 34,875]	20356,5	$< 0,001$	0,576; 95% ДИ (CI): 0,485; 0,654	Сильный эффект Strong effect
Протромбиновый индекс The prothrombin index	0,78 [0,673; 0,86]	0,635 [0,52; 0,742]	19407,5	$< 0,001$	0,464; 95% ДИ (CI): 0,359; 0,556	Умеренный эффект Moderate effect
Лейкоциты крови, $\times 10^9/\text{л}$ Blood leukocytes, $\times 10^9/\text{L}$	5,9 [4,5; 7,85]	8,4 [5,5; 12,75]	9551,5	$< 0,001$	-0,318; 95% ДИ (CI): -0,424; -0,202	Умеренный эффект Moderate effect
СРБ, мг/л CRP, mg/l	12 [5; 27,1]	37 [21,35; 69,65]	1742,5	$< 0,001$	-0,466; 95% ДИ (CI): -0,594; -0,315	Умеренный эффект Moderate effect
Прокальцитонин, нг/мл Procalcitonin, ng/ml	0,5 [0,285; 0,975]	1,27 [0,32; 4,8]	268,0	0,055	-0,312; 95% ДИ (CI): -0,564; -0,006	Умеренный эффект Moderate effect
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	125 [102; 146]	107 [87; 119]	19135,5	$< 0,001$	0,367; 95% ДИ (CI): 0,255; 0,469	Умеренный эффект Moderate effect

циентов с ЦП печени и асцитом улучшает выживаемость, предотвращает осложнения, упрощает лечение асцита и снижает частоту госпитализаций. Так называемые модифицирующие заболевание эффекты длительной терапии альбумином могут оказывать благоприятное влияние на течение заболевания [16].

При сравнении умерших и живых пациентов с ЦП также выявлены достоверные различия уровня СОЭ (32 [17; 45] мм/ч и 19,5 [10; 36] мм/ч, $p_{\text{val}} < 0,001$; Effect size $-0,242$; 95% ДИ: $-0,356$; $-0,122$), ферритина (252 [87; 494] мкг/л и 150 [67,25; 335] мкг/л, $p_{\text{val}} 0,023$; Effect size $-0,168$; 95% ДИ: $-0,305$; $-0,024$), тромбоцитов ($128,35 [76,5; 182] \times 10^9/\text{л}$ и $155 [121,3; 197,5] \times 10^9/\text{л}$, $p_{\text{val}} < 0,001$; Effect size $0,223$; 95% ДИ: $0,102$; $0,337$), общего белка мочи ($1,455 [1,078; 3,125]$ г/л и $1,185 [0,747; 1,89]$ г/л, $p_{\text{val}} 0,005$; Effect size $-0,21$; 95% ДИ: $-0,343$; $-0,068$), мочевины крови ($5,9 [4,175; 10,45]$ ммоль/л и $5,05 [3,9; 6,575]$ ммоль/л, $p_{\text{val}} 0,0017$; Effect size $-0,199$; 95% ДИ: $-0,315$; $-0,078$), креатинина крови ($86,5 [73,75; 115,25]$ мкмоль/л и $81 [73; 90]$ мкмоль/л, $p_{\text{val}} 0,0012$; Effect size $-0,206$; 95% ДИ: $-0,321$; $-0,084$), лактоферрина мочи ($17,478 [4,946; 54,81]$ нг/мл и $9,21 [2,896; 24,53]$ нг/мл, $p_{\text{val}} < 0,001$; Effect size $-0,225$; 95% ДИ: $-0,344$; $-0,098$), NGAL мочи ($36,222 [10,514; 141,19]$ нг/мл и $22,888 [5,656; 58,552]$ нг/мл, $p_{\text{val}} < 0,001$; Effect size $-0,221$; 95% ДИ: $-0,339$; $-0,097$), KIM-1 мочи ($0,862 [0,242; 1,644]$ нг/мл и $0,468 [0,197; 1,144]$ нг/мл, $p_{\text{val}} 0,02$; Effect size $-0,152$; 95% ДИ: $-0,273$; $-0,025$), LBP крови ($88,91 [57,59; 102,53]$ пг/мл, $67,42 [21,24; 97,02]$ пг/мл, $p_{\text{val}} 0,004$; Effect size $-0,26$; 95% ДИ: $-0,415$; $-0,09$). Следует отметить, что уровень лактоферрина, NGAL, KIM-1 мочи и LBP крови

выше у пациентов с ЦП с ИМВП по сравнению без ИМВП: ($27,30 [8,84; 67,37]$ нг/мл и $5,34 [2,18; 14,35]$ нг/мл, $p < 0,001$), ($62,04 [21,75; 212,01]$ нг/мл и $12,68 [3,63; 33,24]$ нг/мл, $p < 0,001$), ($0,87 [0,37; 1,61]$ нг/мл и $0,34 [0,16; 1]$ нг/мл, $p < 0,001$) и ($89,12 [67,24; 98,78]$ пг/мл и $65,53 [23,23; 95,72]$ пг/мл, $p = 0,011$) соответственно. Эти данные еще раз подчеркивают роль воспалительного процесса, хронической болезни почек, ИМВП в прогнозировании исхода заболевания у пациентов с ЦП.

На рисунке 2 представлены оценки кривых выживаемости по методу Каплана-Мейера (Kaplan-Meier) с результатами логарифмического рангового теста (Log-rank test, тест Мантела-Хензеля).

Выживаемость пациентов с ЦП без инфекции была значительно выше по сравнению с лицами с наличием инфекции ($p_{\text{adj}} < 0,001$). Медиана выживаемости (момент времени, когда выживаемость составила 0,5, т.е. осталось 50% от начального количества наблюдаемых пациентов) за время наблюдения не была достигнута у пациентов без инфекций. Медиана выживаемости составила 6 месяцев в группе ИМВП+/Другие инфекции+, 12 месяцев в группе ИМВП+/Другие инфекции-, 23 месяца в группе ИМВП-/Другие инфекции+.

Скорректированные кривые кумулятивного риска были получены на основе модели пропорциональных рисков Кокса для типичных значений ковариат (Model-based cumulative risk with covariate adjustment) (рис. 3).

Кумулятивный риск неблагоприятного исхода у пациентов с ЦП за 45 месяцев наблюдения был максимальным при наличии инфекции любой локализации или изолированной ИМВП (графики совпадают).

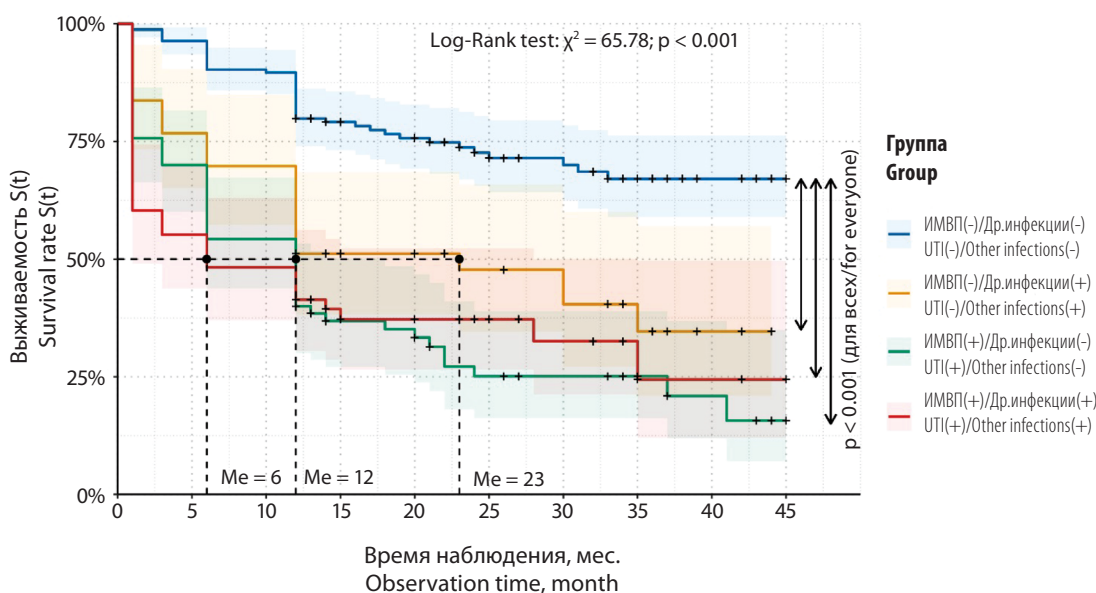
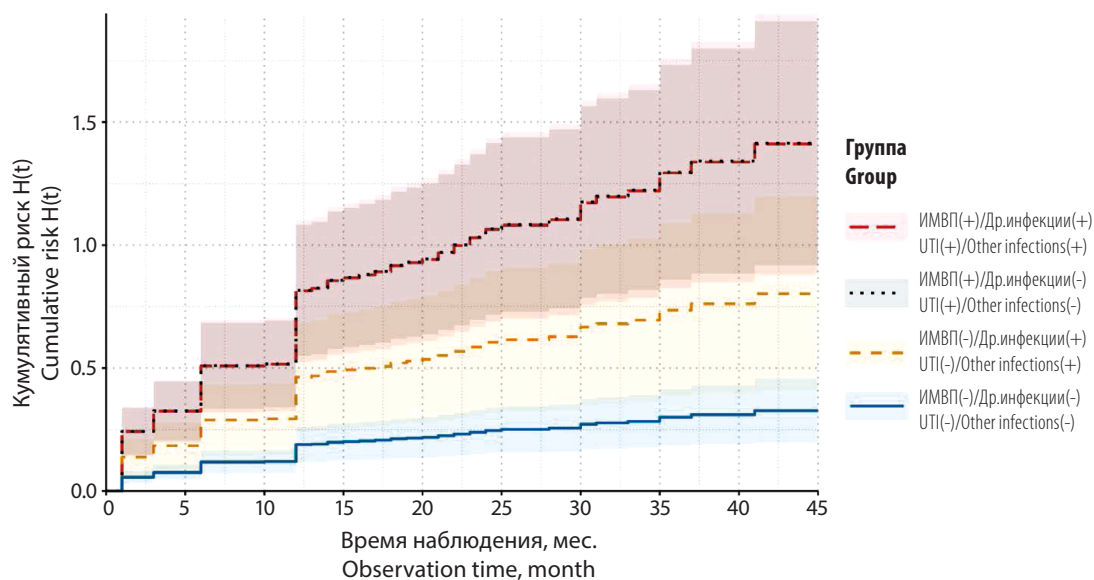


Рисунок 2. Сравнение кривых выживаемости пациентов с ЦП в зависимости от наличия инфекции

Figure 2. Comparison of survival curves of patients with LC depending on the presence of infection

Рисунок 3.
График кумулятивного
риска с поправкой
на ковариаты
(пол и возраст)

Figure 3.
Cumulative risk plot
adjusted for covariates
(gender and age)



Согласно одновариантной модели Кокса можно заключить, что у пациентов с инфекцией, независимо от ее локализации, мгновенный риск наступления смерти в любой момент времени примерно в 4 раза выше по сравнению с референсной группой без инфекции (HR = 4,00; 95% ДИ: 2,59–6,16; $p < 0,001$) (рис. 4).

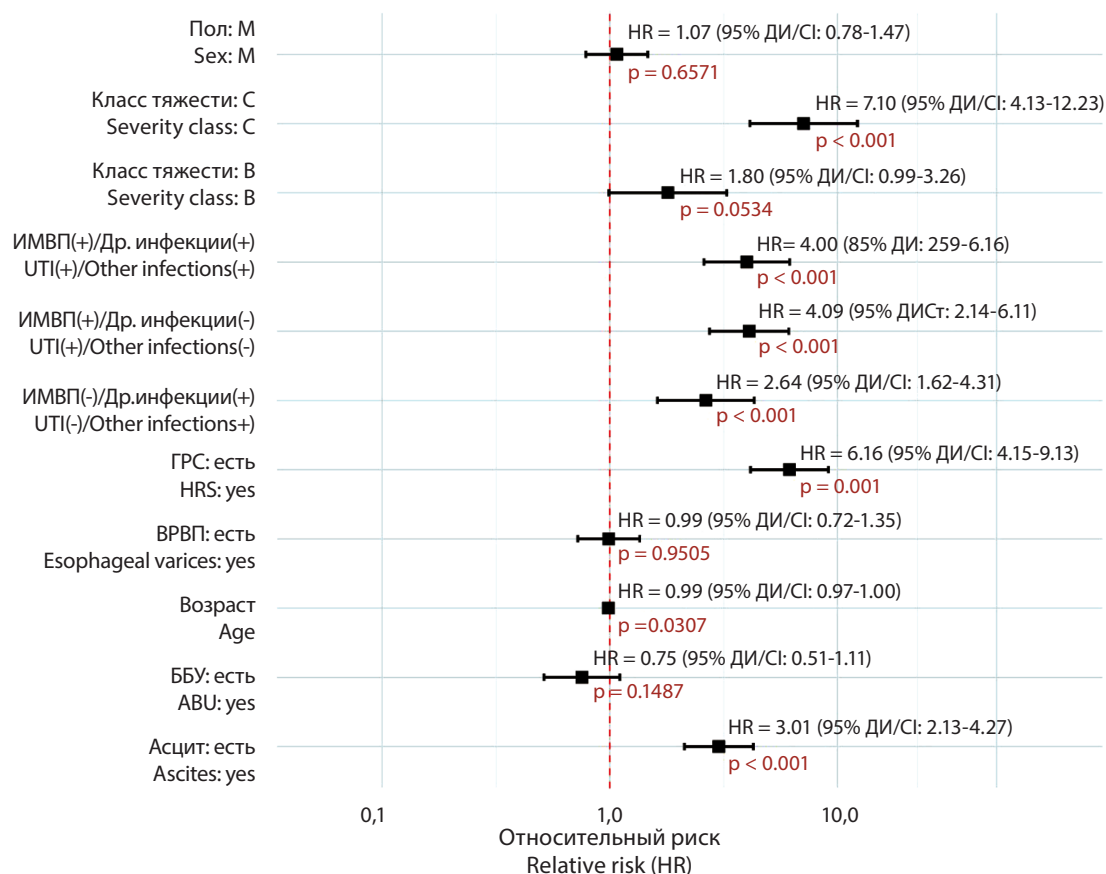
При использовании мультивариантной регрессии Кокса показано, что мужской пол

ассоциирован с умеренным, но статистически значимым повышением риска (HR = 1,40; 95% ДИ: 1,01–1,95; $p = 0,045$). Возраст не продемонстрировал независимой ассоциации с риском события (HR = 0,995; 95% ДИ: 0,98–1,01; $p = 0,433$).

После поправки на пол и возраст установлено, что у пациентов с инфекцией, независимо от ее локализации, мгновенный риск наступления смерти в любой момент вре-

Рисунок 4.
Результаты
применения
одновариантной модели
пропорциональных
рисков Кокса. Forest
Plot относительных
рисков для исходов

Figure 4.
Results of applying
a single-variant Cox
proportional hazards
model. Forest Plot
of relative risks
for outcomes



мени остается прежним – приблизительно в 4 раза выше по сравнению с референсной группой без инфекций (HR = 4,31; 95% ДИ: 2,75–6,77; $p < 0,001$), также как и при наличии только ИМВП (HR = 4,32; 95% ДИ: 2,88–6,50; $p < 0,001$). Наличие инфекции, кроме ИМВП, связано с увеличением мгновенного риска смерти в 2,45 раза по сравнению с референсной группой без инфекции (HR = 2,45; 95% ДИ: 1,49–4,05; $p = 0,0004$). Кроме инфекции, декомпенсированная стадия заболевания, наличие асцита, ГРС ассоциированы с риском неблагоприятного прогноза при ЦП ($p < 0,05$).

В опубликованных исследованиях также выявлено, что инфекции при ЦП увеличивают риск смерти (HR = 6,93; 95% ДИ: 2,64–18,18; $p < 0,001$) [17] и среднее время от первого дебюта инфекции до смерти составляет 17,5 месяцев [18].

При изучении факторов, которые оказывают потенциальное влияние на скорость наступления события (летального исхода), в нашем исследовании наиболее значимыми являлись инфекции и мужской пол (рис. 5).

Группа ИМВП(-)/Другие инфекции(+) (TR = 0,30): ожидаемое время до события в этой группе составляет 30% от времени контрольной группы. Событие наступает в ~3,3 раза быстрее.

Группа ИМВП(+)/Другие инфекции(-) (TR = 0,13): ожидаемое время составляет лишь 13% от контрольного. Очень негативный прогностический признак – время до события сокращается в 7,7 раз.

Группа ИМВП(+)/Другие инфекции(+) (TR = 0,13): аналогично предыдущей группе, время сокращено на 87% относительно контроля.

Мужской пол (TR = 0,63): у мужчин ожидаемое время до события на 37% меньше, чем у женщин (событие наступает в $1/0,63 = 1,58$ раза быстрее).

Возраст (TR = 1,007): коэффициент близок к 1. С каждым годом жизни ожидаемое время до события увеличивается на 0,7%. Фактор имеет очень слабое влияние.

Таким образом, инфекции, наряду с печеночной недостаточностью и острым повреждением почек, являются значимым прогностическим фактором и утяжеляют прогноз пациентов с ЦП.

Заключение

Высокий уровень смертности пациентов с ЦП – 47,76% в течение 45 месяцев, которые в 27,5% случаев – лица молодого возраста, в 71,25% – трудоспособного возраста, обуславливают актуальность изучения факторов, которые оказывают потенциальное влияние на компенсацию и прогноз заболевания.

Инфекции являются частой патологией у госпитализированных пациентов с ЦП

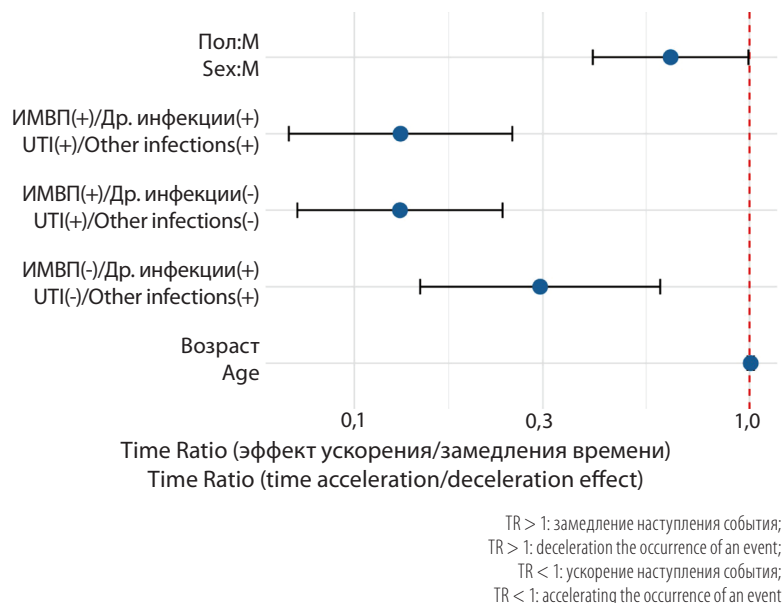


Рисунок 5. Влияние факторов на время до события (AFT модель). Forest plot

Figure 5. Factors Affecting Time to Event (AFT Model): A Forest Plot

и составляют 50,89%, из них наиболее распространенной является ИМВП – 37,87%, которая в 79,69% случаев протекает с признаками системного воспаления. Медиана выживаемости составила 6 месяцев у пациентов с ЦП с инфекцией любой локализации, 12 месяцев у пациентов с ИМВП. Наличие инфекции, асцита, острого повреждения почек, декомпенсированная стадия заболевания ассоциированы с риском неблагоприятного прогноза при ЦП ($p < 0,05$).

При ЦП инфекции в целом и ИМВП, в частности, относятся к очень негативному прогностическому признаку, что необходимо принимать во внимание при обследовании пациента, проводить их своевременную диагностику, лечение и профилактику.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках проекта «Изучить особенности микробиоты различных биотопов организма человека в норме и при патологических состояниях, оценить ее значение в развитии связанных с ними заболеваний» государственной программы научных исследований «Трансляционная медицина», подпрограмма 4.2 «Фундаментальные аспекты медицинской науки» (№ госрегистрации 20220463 от 07.04.2022).

Funding. The study was conducted within the framework of the project «To study the features of the microbiota of various biotopes of the human body in normal and pathological conditions, to assess its importance in the development of related diseases» the state program of scientific research «Translational Medicine», subprogram 4.2 «Fundamental aspects of medical science» (No. state registration 20220463 dated 04/07/2022).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Вклад авторов. Малаева Е.Г.: концепция и дизайн исследования, обзор публикаций по теме статьи, сбор материала, анализ и статистическая обработка результатов и их изложение, обсуждение и выводы, библиография. Стома И.О.: проверка критически важного интеллектуального содержания, редактирование рукописи, окончательное утверждение рукописи для публикации.

Author contributions. Malaeva E.G.: research concept and design, review of publications on the topic of the article, collection of material, analysis and statistical processing of the results and their presentation, discussion and conclusions, bibliography. Stoma I.O.: verification of critical intellectual content, editing of the manuscript, final approval of the manuscript for publication.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Update in the Treatment of the Complications of Cirrhosis / J.G. Abraldes, P. Caraceni, M. Ghabril, G. Garcia-Tsao // *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. — 2023. — Vol. 21, № 8. — P. 2100–2109. doi: 10.1016/j.cgh.2023.03.019.
2. Shukla, A. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a novel gutsy central neuronal mechanism / A. Shukla, A. Kale // *Hepatology international*. — 2023. — Vol. 17, № 3. — P. 517–518. doi: 10.1007/s12072-023-10514-z.
3. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction / C. Engelmann, J. Clària, G. Szabo [et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2021. — Vol. 75, № 1. Suppl. 1. — P. S49–S66. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.002.
4. Albumin Substitution in Decompensated Liver Cirrhosis: Don't Forget Zinc / K. Grüngreiff, T. Gottstein, D. Reinhold, C.A. Blindauer // *Nutrients*. — 2021. — Vol. 13, № 11. — P. 4011. doi: 10.3390/nu13114011.
5. Ferstl, P. Acute Decompensation and Acute-on-Chronic Liver Failure / P. Ferstl, J. Trebicka // *Clinics in liver disease*. — 2021. — Vol. 25, № 2. — P. 419–430. doi: 10.1016/j.cld.2021.01.009.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure // *Journal of Hepatology*. — 2023. — Vol. 79, № 2. — P. 461–491. doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.021.
7. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis / V. Arroyo, P. Angeli, R. Moreau [et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2021. — Vol. 74, № 3. — P. 670–685. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.048.
8. Cirrhosis-associated immune dysfunction / A. Albillos, R. Martin-Mateos, S. Van der Merwe [et al.] // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. — 2022. — Vol. 19, № 2. — P. 112–134. doi: 10.1038/s41575-021-00520-7.
9. Infections in cirrhosis / S. Piano, C. Bunchorntavakul, S. Marciano, K. Rajender Reddy // *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. — 2024. — Vol. 9, № 8. — P. 745–757. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00078-5.
10. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines / J. Kranz, R. Bartoletti, F. Bruyère [et al.] //

REFERENCES

1. Abraldes J.G., Caraceni P., Ghabril M., Garcia-Tsao G. Update in the Treatment of the Complications of Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2023, vol. 21, no. 8, pp. 2100–2109. doi: 10.1016/j.cgh.2023.03.019.
2. Shukla A., Kale A. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a novel gutsy central neuronal mechanism. *Hepatol Int*, 2023, vol. 17, no. 3, pp. 517–518. doi: 10.1007/s12072-023-10514-z.
3. Engelmann C., Clària J., Szabo G., Bosch J., Bernardi M. Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *J Hepatol*, 2021, vol. 75, no. 1, Suppl. 1, pp. S49–S66. doi: 10.1016/j.jhep.2021.01.002.
4. Grüngreiff K., Gottstein T., Reinhold D., Blindauer C.A. Albumin Substitution in Decompensated Liver Cirrhosis: Don't Forget Zinc. *Nutrients*, 2021, vol. 13, no. 11, p. 4011. doi: 10.3390/nu13114011.
5. Ferstl P., Trebicka J. Acute Decompensation and Acute-on-Chronic Liver Failure. *Clin Liver Dis*, 2021, vol. 25, no. 2, pp. 419–430. doi: 10.1016/j.cld.2021.01.009.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol*, 2023, vol. 79, no. 2, pp. 461–491. doi: 10.1016/j.jhep.2023.04.021.
7. Arroyo V., Angeli P., Moreau R. et al. The systemic inflammation hypothesis: Towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol*, 2021, vol. 74, no. 3, pp. 670–685. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.048.
8. Albillos A., Martin-Mateos R., Van der Merwe S., Wiest R., Jalar N., Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 112–134. doi: 10.1038/s41575-021-00520-7.
9. Piano S., Bunchorntavakul C., Marciano S., Rajender Reddy K. Infections in cirrhosis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2024, vol. 9, no. 8, pp. 745–757. doi: 10.1016/S2468-1253(24)00078-5.

- European Urology. — 2024. — Vol. 86, № 1. — P. 27–41. doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.035.
11. Lingiah, V.A. Bacterial Infections in Cirrhotic Patients in a Tertiary Care Hospital / V.A. Lingiah, N.T. Pyrsopoulos // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. — 2021. — Vol. 9, № 1. — P. 32–39. doi: 10.14218/JCTH.2020.00076.
12. Management of bacterial and fungal infections in cirrhosis: The MDRO challenge / J. Fernández, S. Piano, M. Bartoletti, E.Q. Wey // *Journal of Hepatology*. — 2021. — Vol. 75, Suppl. 1. — P. S101–S117. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.010.
13. Малаева, Е.Г. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота / Е.Г. Малаева // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2021. — Т. 18, № 3. — С. 5–14. doi:10.51523/2708-6011.2021-18-3-1.
14. Malaeva, E.G. Urinary tract infections and microbiota / E.G. Malaeva // *Health and ecology issues*. — 2021. — Vol. 18, № 3. — P. 5–14. doi:10.51523/2708-6011.2021-18-3-1. (in Russian)
15. Nosocomial infections in female compared with male patients with decompensated liver cirrhosis / M. Griensmann, T.L. Tergast, N. Simon [et al.] // *Scientific Reports*. — 2022. — Vol. 12, № 1. — P. 3285. doi: 10.1038/s41598-022-07084-9.
16. Albumin administration in patients with decompensated liver cirrhosis: a meta-analytic update / A.A. Ashour, M.A. Atta, K.W. Sadek [et al.] // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. — 2021. — Vol. 33, № 4. — P. 479–486. doi: 10.1097/MEG.0000000000001932.
17. Trebicka, J. Role of albumin in the treatment of decompensated liver cirrhosis / J. Trebicka // *Current opinion in gastroenterology*. — 2022. — Vol. 38, № 3. — P. 200–205. doi: 10.1097/MOG.0000000000000838.
18. Bacterial infections adversely influence the risk of decompensation and survival in compensated cirrhosis / C. Villanueva, A. Albillos, J. Genescà [et al.] // *Journal of Hepatology*. — 2021. — Vol. 75, № 3. — P. 589–599. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.022.
19. Infections increase the risk of decompensation and death in patients with early alcohol-related liver disease / S. Johansen, S. Langkjær, D.N. Rasmussen [et al.] // *JHEP reports: innovation in hepatology*. — 2024. — Vol. 6, № 4. — P. 101016. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101016.

- Kranz J., Bartoletti R., Bruyère F., et al. European Association of Urology Guidelines on Urological Infections: Summary of the 2024 Guidelines. *Eur Urol*, 2024, vol. 86, no 1, pp. 27–41. doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.035.
11. Lingiah V.A., Pyrsopoulos N.T. Bacterial Infections in Cirrhotic Patients in a Tertiary Care Hospital. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, vol. 9, no. 1, pp. 32–39. doi: 10.14218/JCTH.2020.00076.
12. Fernández J., Piano S., Bartoletti M., Wey E.Q. Management of bacterial and fungal infections in cirrhosis: The MDRO challenge. *J Hepatol*, 2021, vol. 75, Suppl. 1, pp. S101–S117. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.010.
13. Малаева Е.Г. Инфекции мочевыводящих путей и микробиота. *Проблемы здоровья и экологии*, 2021, № 18(3), с. 5–14. doi:10.51523/2708-6011.2021-18-3-1.
14. Malaeva E.G. Urinary tract infections and microbiota. *Problemy zdorovya i ekologii*, 2021, vol. 18, no. 3, pp. 5–14. doi:10.51523/2708-6011.2021-18-3-1. (in Russian)
15. Griensmann M., Tergast T.L., Simon N. et al. Nosocomial infections in female compared with male patients with decompensated liver cirrhosis. *Sci Rep*, 2022, vol. 12, no. 1, pp. 3285. doi: 10.1038/s41598-022-07084-9.
16. Ashour A.A., Atta M.A., Sadek K.W. et al. Albumin administration in patients with decompensated liver cirrhosis: a meta-analytic update. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2021, vol. 33, no. 4, pp. 479–486. doi: 10.1097/MEG.0000000000001932.
17. Trebicka J. Role of albumin in the treatment of decompensated liver cirrhosis. *Curr Opin Gastroenterol*, 2022, vol. 38, no. 3, pp. 200–205. doi: 10.1097/MOG.0000000000000838.
18. Villanueva C., Albillos A., Genescà J. et al. Bacterial infections adversely influence the risk of decompensation and survival in compensated cirrhosis. *J Hepatol*, 2021, vol. 75, no. 3, pp. 589–599. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.022.
19. Johansen S., Langkjær S., Rasmussen D.N. et al. Infections increase the risk of decompensation and death in patients with early alcohol-related liver disease. *JHEP Rep*, 2024, vol. 6, no. 4, pp. 101016. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101016.

Поступила 01.03.2026