

Д. И. Гавриленко¹, Н. Н. Силивончик²

ИНФЕКЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ И ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

*Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, г. Гомель¹*

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск²

Статья содержит данные оригинального ретроспективного исследования. Представлены данные о частоте гастроинтестинальных кровотечений у пациентов с циррозом печени (ЦП). Выполнена оценка зависимости инфекционных осложнений от длительности стационарного лечения с/без гастроинтестинальных кровотечений. Результаты: из 308 пациентов с ЦП, умерших в стационаре, гастроинтестинальные кровотечения имели место у 150 (48,7%; 95% ДИ 43,0–54,4%). Среди пациентов с ЦП и гастроинтестинальными кровотечениями инфекционные осложнения были обнаружены в 45 случаях (30,0%; 95% ДИ 19,6–35,9%). В группе пациентов с кровотечениями велика частота смертельных исходов, наступающих в первые 2 суток, еще до развития инфекционных осложнений. Увеличение длительности нахождения в стационаре после эпизода гастроинтестинального кровотечения увеличивает количество инфекционных осложнений.

Ключевые слова: *цирроз печени, гастроинтестинальное кровотечение, инфекционные осложнения, зоокомиальные инфекции.*

D. I. Gavrilenko, N. N. Silivonchik

INFECTIOUS COMPLICATIONS AT THE HOSPITALIZED PATIENTS WITH CIRRHOSIS AND GASTROINTESTINALNY BLEEDING

Article contains results of original retrospective study. The frequency of gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients is presents. We evaluated the dependence of infectious complications in cirrhotic patients with and without gastrointestinal bleeding on the length of stay. Results: among 308 patients with cirrhosis, died in the hospital, gastrointestinal bleeding detected in 150 (48,7%; 95% CI, 43,0–54,4%). Among patients with cirrhosis and gastrointestinal bleeding infectious complications were found in 45 cases (30,0%; 95% CI 19,6–35,9%). In the group of patients with bleeding is high frequency of deaths occurs in the first 2 days before the onset of infection. The increase in length of stay after an episode of gastrointestinal bleeding increases the number of infectious complications.

Key words: liver cirrhosis, gastrointestinal bleeding, infectious complications, nosocomial infections.

Гастроинтестинальные кровотечения, обусловленные портальной гипертензией, являются одной из наиболее тяжелых клинических ситуаций у пациентов с циррозом печени (ЦП). К настоящему времени распространено мнение о повышенном риске и высокой частоте инфекций при кровотечении (25–65% в сравнении с 15–35% в общей популяции пациентов с ЦП) и в свою очередь об инфекции как факторе риска кровотечения и его рецидива [1–3]. Вместе с тем участники the EASL Special Conference (Барселона, 2013), посвященной проблеме инфекционных осложнений при ЦП, констатировали отсутствие однозначных доказательств этих рисков [4]. Мы попытались оценить связь инфекционных осложнений у пациентов с ЦП после гастроинтестинальных кровотечений с длительностью госпитализации.

Цель – оценка частоты инфекционных осложнений у пациентов с ЦП с гастроинтестинальными кровотечениями, умерших в стационаре.

Материалы и методы

В настоящем исследовании проанализированы секционные данные 308 умерших в лечебных учреждениях г. Гомеля у пациентов с ЦП (201 мужчина и 107 женщин, Me возраста 52 года, класс тяжести В у 14,4%, С – у 85,6%) в период с 2000 по 2010 гг. Диагноз ЦП устанавливался при патологоанатомическом исследовании на основании макро- и микроморфологических признаков с учетом клинических данных. К гастроинтести-

нальным кровотечениям отнесены случаи варикозных и неварикозных кровотечений с источником в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке, а также из эктопических варикозных вен брюшины и сальника. Оперативные вмешательства были выполнены у 14 пациентов, из них в 8 случаях с целью гемостаза. Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы Statistica 6.0. Результаты обработаны с помощью непараметрической статистики. Описательная статистика представлена 25-м квартилем (Q1) и 75-м квартилем (Q 75), медианой (Me). Изучение частоты признаков проводилось с использованием процентов (%) с 95% доверительных интервалов (95% ДИ), а их сравнение – на основании критерия χ^2 (использовалось значение точного критерия Фишера, а также критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность). Для сравнительной вероятности изучаемых событий выполнен расчет отношения шансов (ОШ с 95% ДИ). За критический уровень статистической значимости принимали вероятность безошибочного прогноза, равную 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Гастроинтестинальные кровотечения имели место у 150 из 308 умерших в стационаре пациентов (частота составила 48,7%; 95% ДИ 43,0-54,4), таким образом, кровотечения осложняли течение ЦП класса В и С почти в половине случаев. Структура и частота кровотечений представлена в таблице 1.

Таблица 1. Структура гастроинтестинальных кровотечений у умерших в стационаре пациентов с циррозом печени

Кровотечения	Пациенты n = 308	
	абс.	% (95% ДИ)
Кровотечения из варикозных вен пищевода/желудка, в т.ч.: из эктопических варикозных вен париетальной брюшины, большого сальника	125 2	40,6 (35,1–46,3)
Неварикозные кровотечения, в т.ч.: разрывно-геморрагический синдром (Меллори-Вейса) язва желудка язва двенадцатиперстной кишки гастродуоденальные эрозии	25 6 14 8	8,1 (5,3–11,8)
Сочетанные варикозные и неварикозные кровотечения	9	2,9 (1,3–5,5)

В структуре кровотечений преобладали кровотечения из варикозных вен пищевода/желудка и экстрагепатических варикозных вен – 125 (83,3%; 95% ДИ 76,4–88,9), а их частота составила 40,6% (95% ДИ 35,1–46,3).

Среди пациентов с гастроинтестинальными кровотечениями инфекционные осложнения были обнаружены в 45 случаях (30,0%; 95% ДИ 22,8–38,0), из них с варикозными кровотечениями – в 34 случаях (27,2%; 95% ДИ 19,6–35,9; $n = 125$), с неварикозными – в 11 (44%; 95% ДИ 24–65; $n = 25$).

При сопоставлении частоты инфекционных осложнений у пациентов с кровотечениями и без кровотечений вопреки ожиданиям частота инфекционных осложнений у пациентов с кровотечениями оказалась значительно ниже чем у пациентами без кровотечений (53,2%, 95% ДИ 45,1–61,1; $\chi^2 = 16,96$, $p < 0,001$), и ОШ составило 0,4 (95% ДИ (0,2–0,6)).

Проведен анализ видов инфекционных осложнений в общей группе умерших с кровотечениями в сопоставлении с группой без кровотечений ($n = 158$) – результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2. Сравнительная характеристика видов инфекционных осложнений у пациентов с/без гастроинтестинальных кровотечений

Бактериальные инфекции	Пациенты с кровотечениями, $n = 150$		Пациенты без кровотечений, $n = 158$		χ^2	p
	абс.	%; 95% ДИ	абс.	%; 95% ДИ		
Пневмония	38	25,3; 18,6–33,1	59	37,3; 29,8–45,4	5,14	0,023
Пиелонефрит	6	4,0; 1,5–8,5	21	13,3; 8,4–19,6	7,13	0,007
Сепсис	2	1,3; 0,2–4,7	11	7,0; 3,5–12,1		0,012
Прочие	8	5,3; 2,3–10,2	30	19,0; 13,2–26,0	12,03	0,001
Сочетание инфекций	6	4,0; 1,5–8,5	34	21,5; 15,4–28,8	20,90	<0,001

При сравнительном анализе отдельных видов инфекционных осложнений, а также их сочетаний сохранялась аналогичная ситуация. С целью установления обстоятельств, которые могли повлиять на такие результаты, был проведен сравнительный анализ основных характеристик (возраст, пол, класс тяжести, этиология, отдельные осложнения ЦП, длительность пребывания в стационаре) групп пациентов с ЦП с/без кровотечений. Как показал анализ, единственным признаком, по которому были получены статистически значимые различия, была длительность пребывания в стационаре до летального исхода: пациенты с гастроинтестиналь-

ным кровотечением имели более короткий период госпитализации ($Me = 5$; $Q1 = 1$, $Q3 = 11$ суток) в сравнении с пациентами без кровотечения ($Me = 7$; $Q1 = 3$, $Q3 = 14$ суток) и различия были статистически значимыми ($U[150;158] = 9772,5$; $p = 0,008$).

Из 150 пациентов с гастроинтестинальным кровотечением у большинства ($n = 95$; 63,3%; 95% ДИ 55,1–71,0) данное осложнение развивалось вне стационара и было основной причиной госпитализации. Данную группу пациентов сравнили с пациентами, у которых кровотечение развилось в стационаре (таблица 3).

Таблица 3. Сравнительная характеристика групп пациентов с кровотечениями, развившимися до и во время госпитализации

Признак	Пациенты, поступившие с кровотечением $n = 95$	Пациенты с кровотечением, развившимся в стационаре $n = 55$	U/χ^2	p
Возраст, лет $Me [Q1;Q3]$	54 [45;61]	51 [44;56]	2222,5	0,128
Пол, мужчины/женщины, абс. (%)	67(70,5)/28 (29,5)	37 (67,3) /18 (32,7)	5,35	0,020
Класс тяжести В/С, абс. (%) ($n = 139$)	13 (14,8)/75 (85,2)	8 (15,7) /43 (84,3)	0,01	0,920
Хирургическое вмешательство, абс. (%)	9 (9,5)	5 (9,1)	0,05	0,831
Длительность пребывания в стационаре, дней $Me [Q1;Q3]$	2 [1;6]	7 [3;14]	1257,0	<0,001
Инфекции, абс. (%), в том числе:	22 (23,2)	23 (41,8)	5,78	0,016
пневмония	18 (18,9)	20 (36,4)	5,59	0,018
пиелонефрит	1 (1,1)	5 (9,1)		0,025
сепсис	1 (1,1)	1 (1,8)		1,000
прочие	6 (6,3)	2 (3,6)		0,710

Как показал анализ, для пациентов, госпитализированных с кровотечением, были характерны некоторые особенности: большая доля мужчин, менее продолжительный срок госпитализации до развития летального исхода ($U_{[95;55]} = 1257,0$, $p < 0,001$): значительная часть пациентов умерли в стационаре в первые 2 суток. Относительно инфекционных осложнений можно отметить меньшее их число, в том числе случаев пневмонии

и пиелонефрита у пациентов, поступивших с кровотечением ($\chi^2 = 5,78$, $p = 0,016$). Далее была предпринята попытка проанализировать причины более короткого срока пребывания в стационаре пациентов с ЦП, у которых гастроинтестинальное кровотечение было причиной госпитализации, для чего выполнен сравнительный анализ главных характеристик данного осложнения в исследуемых группах (таблица 4).

Таблица 4. Сравнительная характеристика гастроинтестинальных кровотечений, развившихся до и после госпитализации

Характеристики	Пациенты, поступившие с кровотечением, n = 95		Пациенты с кровотечением, развившимся в стационаре, n = 55		χ ²	p
	абс.	%	абс.	%		
Варикозные кровотечения	83	87,4	42	76,4	3,04	0,081
Рецидив кровотечения в стационаре	46	48,4	15	27,3	6,46	0,011
Использование зонда Блэкмора	38	40,0	5	9,1	14,80	<0,001
Хирургический гемостаз	7	7,4	3	5,5		0,466

Среди видов кровотечений, которые стали причиной поступления в стационар, преобладали варикозные. В данной группе чаще были рецидивы кровотечения, а также гемостаз с применением зонда Блэкмора, что характеризует большую тяжесть кровотечений, развивавшихся до поступления в стационар и может быть объяснением сокращения сроков пребывания таких пациентов в стационаре ввиду летальных исходов.

С целью проверить предположение о связи инфекционных осложнений и длительности стационарного

лечения у пациентов с кровотечениями были сформированы группы пациентов с различными сроками пребывания в стационаре до летального исхода. Дополнительно проведен сравнительный анализ групп пациентов без кровотечений с аналогичными сроками пребывания в стационаре. Ключевым сроком как необходимым для возможного развития нозокомиальной инфекции был выбран период до 2-х суток; следующими дополнительными сроками выбраны 3, 7 и более суток (таблица 5).

Таблица 5. Анализ частоты инфекционных осложнений в группах в зависимости от сроков развития кровотечений и длительности пребывания в стационаре

Сравниваемые группы	n	Частота инфекционных осложнений, % (95% ДИ)	χ ² (p)	ОШ (95% ДИ)
Пациенты с кровотечением	150	30,0 (22,8–38,0)	16,96 (<0,001)	0,4 (0,2–0,6)
Пациенты без кровотечения	158	53,2 (45,1–61,1)		
Пациенты, поступившие в стационар с кровотечением	95	23,2 (15,1–32,9)	5,78 (0,016)	2,4 (1,2–4,9)
Пациенты с кровотечением, развившимся в стационаре	55	41,8 (28,7–55,9)		
Пациенты, поступившие с кровотечением и прожившие менее 2 суток	39	10,3 (2,9–24,2)	(0,014)	4,1 (1,3–13,4)
Пациенты, поступившие с кровотечением и прожившие 2 и более суток	56	32,1 (20,3–46,0)		
Пациенты, поступившие с кровотечением и прожившие менее 2 суток	39	10,3 (2,9–24,2)	(0,073)	0,3 (0,1–1,1)
Пациенты без кровотечения, прожившие в стационаре менее 2 суток	33	27,3 (13,3–45,5)		
Пациенты, поступившие с кровотечением и прожившие 2 и более суток	56	32,1 (20,3–46,0)	12,1 (<0,001)	0,3 (0,2–0,6)
Пациенты без кровотечения, прожившие в стационаре 2 и более суток	125	60,0 (50,9–68,7)		
Пациенты, поступившие с кровотечением и прожившие 3 и более суток	31	41,9 (24,6–60,9)	2,84 (0,092)	0,5 (0,2–1,1)
Пациенты без кровотечения, прожившие в стационаре 3 и более суток	119	58,8 (49,4–67,7)		
Пациенты, поступившие с кровотечением и прожившие 7 и более суток	19	52,6 (28,9–75,6)	0,08 (0,778)	0,9 (0,3–2,3)
Пациенты без кровотечения, прожившие в стационаре 7 и более суток	89	56,2 (45,3–66,7)		
Пациенты, поступившие с кровотечением и прожившие менее 2 суток	39	10,3 (2,9–24,2)	<0,01	9,7 (2,5–38,3)
Пациенты, поступившие с кровотечением и прожившие 7 и более суток	10	52,6 (28,9–75,6)		

Как видно из представленных данных, частота инфекций в группе пациентов, поступивших с кровотечением и умерших до истечения двух суток пребывания в стационаре, составила 10,3% (95% ДИ 2,9–24,2), в группе с кровотечением и длительностью нахождения в стационаре ≥ 2 суток была выше – 32,1% (95% ДИ;

20,3–46,0; p = 0,014), а ОШ увеличилось до 4,1 (95% ДИ 1,3–13,4). С увеличением сроков пребывания в стационаре (≥ 3 суток) различия по частоте инфекций между группами становились статистически незначимыми, шансы уравнивались, а превышения частоты инфекций в группе пациентов с кровотечением в сравнении

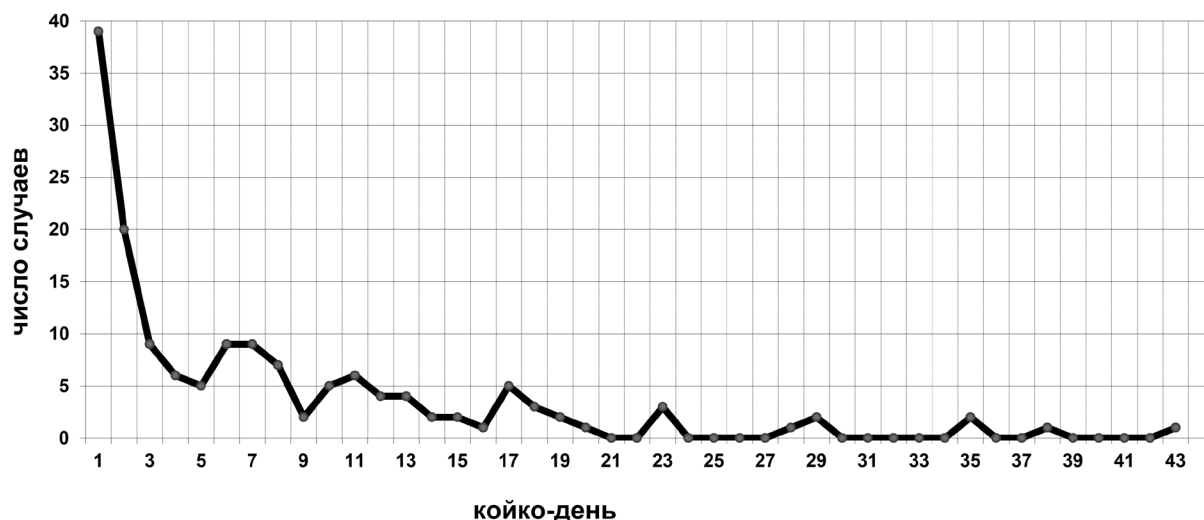


Рисунок. Сроки летальных исходов у пациентов с циррозом печени и верхним гастроинтестинальным кровотечением

с пациентами без кровотечений так и не было получено. В пользу предположения о влиянии длительности нахождения в стационаре для развития инфекций свидетельствует тот факт, что в группе пациентов без кровотечений инфекции также обнаруживались чаще в срок госпитализации ≥ 2 суток, чем в первые 48 часов (60,0% против 27,3%, $p < 0,001$). У пациентов, поступивших с кровотечением, через 7 суток риск развития инфекционного осложнения значительно увеличивается по сравнению с поступившими с кровотечением и прожившие менее 2 суток (ОШ 9,7; 95% ДИ (2,5–38,3)).

Проведен анализ сроков стационарного лечения у пациентов с кровотечениями до наступления летального исхода (рис.)

В группе пациентов с кровотечениями наибольшее число смертельных исходов наступало в течение первых двух суток (рисунок), еще до формирования инфекционных осложнений.

Полученные в работе результаты позволили показать одну из возможных причин неоднозначного мнения экспертов относительно частоты инфекционных осложнений у пациентов с ЦП, осложненном кровотечениями: частота гастроинтестинальных кровотечений может быть разной и зависит от выбора изучаемых пациентов.

Выводы

1. Гастроинтестинальные кровотечения имели место у 150 из 308 умерших в стационаре пациентов с ЦП (48,7%; 95% ДИ 43,0–54,4). Среди пациентов с гастроинтестинальными кровотечениями инфекционные осложнения были обнаружены в 45 случаях (30,0%; 95% ДИ 22,8–38,0).

2. Частота инфекционных осложнений у пациентов с ЦП с кровотечениями оказалась ниже по сравнению с пациентами без кровотечений (53,2%; 95% ДИ 45,1–61,1; $\chi^2 = 16,96$, $p < 0,001$) с ОШ 0,4 (95% ДИ 0,2–0,6).

3. Частота инфекций в группе пациентов, поступивших с кровотечением и умерших до истечения двух суток пребывания в стационаре, составила 10,3% (95% ДИ 2,9–24,2), при длительности нахождения в стационаре ≥ 2 суток была выше – 32,1% (95% ДИ; 20,3–46,0; $p = 0,014$), ОШ 4,1 (95% ДИ 1,3–13,4).

4. Частота инфекционных осложнений у пациентов ЦП как с кровотечениями, так и без кровотечений увеличивается по мере увеличения длительности пребывания в стационаре, и после трех суток пребывания в стационаре шансы уравниваются. У пациентов, поступивших с кровотечением через 7 суток ОШ развития инфекционного осложнения значительно увеличивается по сравнению с поступившими с кровотечением и прожившие менее 2 суток (ОШ 9,7; 95% ДИ (2,5–38,3)).

5. У пациентов с гастроинтестинальными кровотечениями наибольшее число смертельных исходов наступало в течение первых двух суток, еще до формирования инфекционных осложнений.

Литература

1. Sanchez-Rodriguez, A., Criado M., Rodriguez-Lopez A. M. et al. Increased nitric oxide synthesis and inducible nitric oxide synthase expression in patients with alcoholic and non-alcoholic liver cirrhosis // Clin. Sci. (Lond). – 1998. – Vol. 94. – P. 637–43.
2. Thalheimer, U., Triantos C. K., Samonakis D. N. et al. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 556–563.
3. Chavez-Tapia, N. C., Criado M., Rodriguez-Lopez A. M. et al. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010.
4. Jalan, R., Fernandez J., Wiest R. et al. Bacterial infections in cirrhosis. A position statement based on the EASL Special Conference 2013 // J. Hepatol. – 2014. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.024>.

Поступила 26.01.2016 г.