

Бактериальные инфекции и цирроз печени

По материалам монотематической конференции EASL

21 мая 2013 г. в г. Барселоне под эгидой Европейской ассоциации по изучению болезней печени (EASL) состоялась монотематическая конференция, посвященная бактериальным инфекциям (БИ) у пациентов с циррозом печени. В ходе 2-дневного мероприятия делегаты ознакомились с современными представлениями о патогенетических механизмах возникновения БИ у больных циррозом, рассмотрели возможности ранней диагностики и адекватного лечения данной патологии, а также обсудили аспекты первичной и вторичной профилактики БИ. Осознавая клиническую значимость представленной информации, эксперты Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver – EASL) опубликовали ключевые положения, которые были сформированы в ходе конференции, в *Journal of Hepatology* (2014). Предлагаем нашим читателям ознакомиться с основными тезисами этой публикации.



Клиническая значимость

Приступая к изложению материала, эксперты EASL подчеркнули значимость определения БИ, которые являются одной из главных причин прогрессирования печеночной недостаточности и летальности у больных циррозом печени. Кроме того, БИ могут спровоцировать развитие гастроинтестинального кровотечения, гипертонической гипернатриемии, печеночной энцефалопатии, почечной недостаточности и острой печеночной недостаточности, развившейся на фоне уже имеющейся хронической (ОХПН). Значительно ухудшая качество жизни пациентов, БИ обуславливают также повышение экономических затрат на лечение: увеличивается количество повторных госпитализаций, возникает потребность в приеме дорогостоящих препаратов, растет стоимость медицинских услуг.

В рекомендациях EASL отмечается, что распространенность БИ у пациентов с циррозом в 4-5 раз выше, чем в общей популяции, при этом у 25-35% таких больных уже на момент госпитализации имеет место инфицирование или же развивается на протяжении стационарного лечения. Наиболее частыми инфекционными осложнениями являются спонтанный бактериальный перитонит (СБП) и инфекции мочевыводящих путей, к которым впоследствии могут присоединиться пневмония, инфекции кожи и мягких тканей, бактериемия. Вероятность летального исхода у больных декомпенсированным циррозом при наличии БИ возрастает в 3,75 раза, достигая 30% случаев в течение 1-го месяца и 63% случаев в течение 1 года.

Этиология

Большинство спонтанных инфекций при циррозе вызываются энтеробактериями и неэнтерококковыми стрептококками. Иногда БИ провоцируются мультирезистентными бактериями (патогенами, устойчивыми к ≥ 3 основным группам антибиотиков, включая β -лактамы). Основные мультирезистентные бактерии – это энтеробактерии, продуцирующие β -лактамазу широкого спектра действия (ESBL), неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* или *Acinetobacter baumannii*), метициллинрезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA) и ванкомицинчувствительные (ВЧЭ) или ванкомицинрезистентные (ВРЭ) энтерококки. По данным последних эпидемиологических исследований, в странах Южной Европы и Азии доминируют ESBL, тогда как в США и странах Южной Америки преобладают MRSA и ВРЭ.

Патогенез

В публикации EASL перечисляются следующие ведущие патогенетические механизмы развития БИ при циррозе: патологические изменения состава и функции кишечного микробиома, нарушение кишечной проницаемости, бактериальная транслокация (БТ) и иммунологическая недостаточность (рис.).

Рассмотрев особенности количественных (синдром избыточного бактериального роста – СИБР) или качественных (дисбиоз) изменений микробиома, эксперты EASL подчеркнули, что у больных циррозом чаще развивается СИБР. На возникновение этого состояния влияют преимущественно модуляция желудочной секреции, снижение моторики тонкого кишечника, недостаток желчных кислот, антимикробные пептиды, а также портальная гипертензия. В подтверждение клинической значимости нарушения количественного состава кишечной микрофлоры эксперты привели интересный факт: у больных циррозом с сопутствующим СИБР чаще развивается СБП, чем у пациентов без СИБР.

Повышение кишечной проницаемости при патологии печени имеет место на поздних стадиях заболевания

или при возникновении септических осложнений. Барьерная дисфункция обусловлена механическим и секреторным факторами. Ослабление функции плотных контактов между эпителиальными клетками приводит к увеличению параселлюлярного проникновения и транслокации жизнеспособных бактерий посредством трансцитоза. Одним из ключевых регуляторов, модулирующих функцию плотных контактов и ускоряющих процесс трансцитоза, является фактор некроза опухоли, концентрация которого при циррозе печени значительно возрастает. В то же время количество секретируемых медиаторов, ограничивающих непосредственный контакт кишечных бактерий с поверхностью эпителиальной клетки (IgA, липиды желчи, антимикробные пептиды),

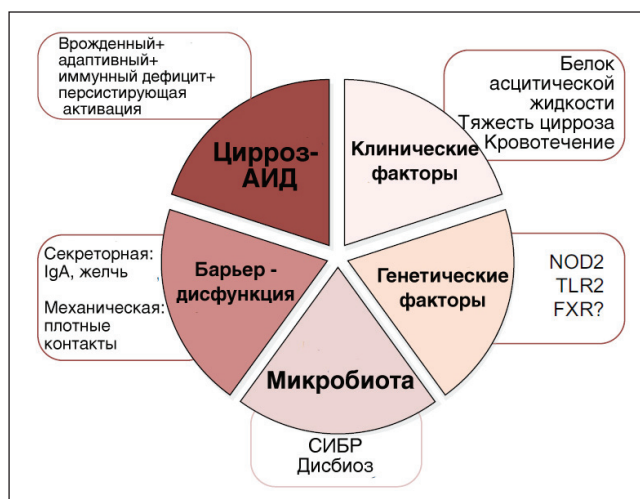


Рис. Патогенез БИ при циррозе (по R. Jalan et al., 2014)

существенно снижается. Комбинация этих факторов приводит к нарушению барьерной функции энтероцитов и проникновению патогенных микроорганизмов внутрь клетки.

По мнению экспертов EASL, в развитии БИ немаловажную роль играет генетическая предрасположенность. Мутация генов, ответственных за строение и функционирование Toll-подобных (TLR) и Nod-подобных рецепторов (NLR), приводит к нарушению распознавания внеклеточных бактерий: не происходит активация ядерного фактора κB , не стимулируется высвобождение антимикробных белков. Измененные TLR1 и TLR2 теряют способность распознавать триацилированный липопротеин грамположительных бактерий, TLR4 – не может обнаружить липополисахарид, NOD2 утрачивает специфичность к мурамилдипептиду (компоненту клеточной стенки грамотрицательных бактерий). Одновременное носительство двух вариантных генов TLR4 и NOD2 свидетельствует о высоком риске развития СБП и является суррогатным маркером патологической кишечной проницаемости и БТ.

Огромное значение в развитии БИ отводится цирроз-ассоциированной иммунной дисфункции (цирроз-АИД), которая представляет собой иммунодефицитное состояние, протекающее на фоне персистирующей активации иммунной системы с продукцией провоспалительных цитокинов.

Цирроз-АИД приводит к изменению функции нейтрофилов, Th- и Tc-клеток, а также В-клеток памяти (CD27⁺). Одновременно с уменьшением численности мононуклеары и нейтрофилы теряют способность к фагоцитозу и мобилизации. Кроме того, при циррозе развивается ретикулоэндотелиальная дисфункция, обусловленная уменьшением количества ретикулоэндотелиальных мононуклеарных клеток и портосистемным шунтированием.

Определение органной недостаточности

Для определения органной недостаточности эксперты EASL рекомендуют воспользоваться шкалой CLIF-SOFA (Chronic Liver Failure – Sequential Organ Failure Assessment), предназначенной для определения степени дисфункции органов и прогнозирования вероятности внутрибольничной летальности у больных циррозом (табл. 1).

Продолжение на стр. 44.

Таблица 1. Шкала CLIF-SOFA						
Определение дисфункции органов/систем при помощи шкалы CLIF-SOFA						
Орган/система		0	1	2	3	4
Печень	Билирубин (мг/дл)	<1,2	$\geq 1,2$ -<1,9	≥ 2 -<5,9	≥ 6 -<12	≥ 12
Почки	Креатинин (мг/дл)	<1,2	$\geq 1,2$ -<1,9	≥ 2 -<3,5	$\geq 3,5$ -<5	≥ 5
Головной мозг	Степень ПЭ	Нет ПЭ	1	2	3	4
Коагуляция	МНО	<1,1	1,1-1,25	1,26-1,5	1,51-2,5	>2,5 или тромбоциты $\leq 20 \times 10^9$ /мкл
Гемодинамика	САД (мм рт.ст.)	≥ 70	<70	Допамин ≤ 5 или добутамин, или терлипрессин	Допамин >5- ≤ 15 или эpineфрин $\leq 0,1$, или норэpineфрин $\leq 0,1$	Допамин >15 или эpineфрин >0,1, или норэpineфрин >0,1
Легкие	PaO_2/FiO_2 или SpO_2/FiO_2	>400	≤ 400	≤ 300	≤ 200	≤ 100
Дефиниция наличия/отсутствия ОХПН по данным исследования CANONIC						
Степень ОХПН	Определение					
Отсутствует	<ul style="list-style-type: none"> Нет органной недостаточности Недостаточность одного органа (почки, коагуляция, гемодинамика, легкие) + креатинин <1,5 мг/дл Только церебральная недостаточность + креатинин <1,5 мг/дл 					
1	<ul style="list-style-type: none"> Только почечная недостаточность Недостаточность одного органа (печень, коагуляция, гемодинамика, легкие) + креатинин 1,5-$\leq 1,9$ мг/дл и/или 1-2 степень ПЭ Только церебральная недостаточность + креатинин 1,5-$\leq 1,9$ мг/дл 					
2	Недостаточность двух органов					
3	Недостаточность ≥ 3 органов					
Примечание. Дозы катехоламинов указаны в мкг/кг/мин. Области, выделенные желтым цветом, соответствуют диагностическим критериям органной недостаточности. ПЭ – печеночная энцефалопатия, МНО – международное нормализованное отношение, САД – среднее артериальное давление, PaO_2 – парциальное давление кислорода в артериальной крови, FiO_2 – фракция кислорода во вдыхаемой смеси, SpO_2 – сатурация.						

Бактериальні інфекції і цирроз печені

По матеріалам монотематическої конференції EASL

Продолжение. Начало на стр. 43.

Последствия БИ

Констатируя способность БИ провоцировать острую декомпенсацию у больных циррозом, эксперты EASL подчеркивают, что у одних пациентов острая БИ может привести только к декомпенсации цирроза, а у других осложниться развитием печеночной и/или внепеченочной органной недостаточности. Больные циррозом и острой органной недостаточностью относятся к высокой группе риска формирования ОХПН и внезапной смерти. По данным исследования CANONIC, при I степени ОХПН риск внезапной смерти составляет 22%, а при 3 степени ОХПН резко возрастает и достигает 77%.

Среди других клинически значимых последствий БИ в публикации EASL выделяют способность бактериальных компонентов инициировать чрезмерный воспалительный ответ иммунной системы организма-хозяина, что может приводить к повреждению тканей, органной недостаточности.

Еще одним возможным нежелательным последствием БИ для больных циррозом печени является развитие почечной недостаточности. Почечная недостаточность, как правило, возникает у пациентов с СБП, имеющих чрезмерный провоспалительный ответ иммунной системы. У таких больных клинические проявления почечной недостаточности фиксируют практически при разрешении инфекционного процесса на фоне проведения антибиотикотерапии.

БИ при циррозе может стать отправной точкой в развитии печеночной энцефалопатии и отека головного мозга, диссеминированного внутрисосудистого свертывания и кровотечения из варикозно расширенных вен, относительной надпочечниковой недостаточности и рефрактерного шока.

Ранняя диагностика

Настаивая на необходимости ранней диагностики БИ, эксперты EASL призывают врачей сохранять настороженность в отношении выявления стертых и атипичных форм БИ. В публикации рекомендуется всех госпитализированных больных циррозом печени следует считать потенциально инфицированными до тех пор, пока не будет доказано обратное. При поступлении в стационар или ухудшении состояния госпитализированных пациентов должно быть проведено тщательное обследование с целью обнаружения возможной инфекции.

Доказано, что БИ могут индуцировать развитие системного воспалительного ответа (СВО), который диагностируют у 57-70% инфицированных больных циррозом. Однако эти показатели, скорее всего, не отражают истинную распространенность СВО в данной популяции, так как низкая частота сердечных сокращений у таких пациентов может быть обусловлена приемом β -блокаторов. В то же время СВО может быть ошибочно диагностирован у больных циррозом при отсутствии БИ из-за гипердинамического типа кровообращения, печеночной энцефалопатии, напряженного асцита, гиперспленизма, которые изменяют частоту сердечных сокращений и дыхательных движений, температуру тела и количество белых клеток в крови.

Недостаточное количество чувствительных и специфических маркеров для обнаружения СВО затрудняет своевременную диагностику сепсиса у этих пациентов. В публикации EASL отмечается, что в настоящее время для выявления и оценки тяжести БИ используются новые маркеры: проницаемость кишечной стенки, состояние кишечной микрофлоры, наличие/отсутствие продуктов жизнедеятельности бактерий, концентрация белков острой фазы воспаления, функционирование клеток врожденного иммунитета, активность клеточных рецепторов, ответственных за представление эндотоксинов (табл. 2).

Лечение

Основополагающими принципами в лечении больных циррозом и БИ являются ранняя диагностика и своевременное начало адекватной антибактериальной терапии, так как промедление в назначении антимикробного препарата ассоциировано с ростом летальности. Эксперты подчеркивают, что инициальный эмпирический выбор антибиотика должен основываться на сведениях о типе, тяжести и локализации инфекции (внебольничная, нозокомиальная, ассоциированная с проведением медицинских манипуляций), а также локальных эпидемиологических данных об антибиотикорезистентности. Золотым

стандартом терапии большинства инфекций, развившихся во внебольничных условиях, остаются цефалоспорины третьей генерации (табл. 3). Неэффективность эмпирической антибиотикотерапии обусловлена некорректным выбором антибактериального препарата, инфицированием мультирезистентными штаммами, отсроченным началом лечения. Несмотря на то что длительность антимикробной терапии при циррозе формально не исследовалась и в настоящее время окончательно не определена (за исключением СБП), минимальный срок приема антибиотиков, по мнению экспертов EASL, составляет 5 дней. Эффективность антибактериальной терапии при СБП оценивается через 48 ч от момента установления предположительного диагноза и назначения антибиотика и проявляется уменьшением количества

полиморфноядерных лейкоцитов в асцитической жидкости. В случае неэффективности терапии эксперты рекомендуют заменить антибактериальный препарат.

Эксперты EASL рекомендуют дополнять антибиотикотерапию внутривенным введением альбумина. Данная рекомендация основана на результатах одного открытого рандомизированного клинического исследования, в котором больные циррозом с СБП и высоким риском летального исхода получали цефотаксим и 20% альбумин. Оказалось, что дополнительное введение альбумина уменьшает вероятность возникновения почечной недостаточности и снижает уровень летальности с 29 до 10%. Этот эффект не наблюдался у пациентов с низким риском летальности (показатели общего билирубина составляли <4 мг/дл и креатинина <1 мг/дл).

Профилактика

В большинстве случаев СБП у больных циррозом развивается вследствие бактериальной транслокации кишечных грамотрицательных микроорганизмов. Исходя из этого постулата, эксперты EASL считают, что профилактические препараты должны эффективно снижать концентрацию указанных бактерий в кишечнике,

Таблица 2. Потенциальные маркеры ранней диагностики БИ

Маркер	Потенциальная польза	Недостаток
Потенциальные маркеры для ранней диагностики наличия и определения тяжести БИ		
СРБ	Может использоваться для прогнозирования развития клинически значимой БИ у больных циррозом печени без признаков явного воспалительного процесса (при пороговом значении СРБ ≥ 10 мг/мл) При прогнозировании вероятности возникновения сепсиса у больных циррозом печени площадь под ROC-кривой для порогового значения СРБ 24,7 мг/мл составляет 0,811	У ряда больных циррозом печени уровень СРБ остается достаточно низким, невзирая на наличие БИ. Более >14,8% пациентов с циррозом и БИ имеют исходные значения СРБ (<10 мг/л) Воспалительный процесс и БТ потенциально способны увеличивать синтез СРБ У большинства больных (62,5%) уровень СРБ может долгое время оставаться повышенным, несмотря на разрешение БИ
ПКТ	При прогнозировании вероятности возникновения сепсиса у больных циррозом площадь под ROC-кривой для порогового значения ПКТ 0,49 составляет 0,89	Воспалительный процесс и БТ способны индуцировать синтез ПКТ
СРБ и ПКТ	У больных циррозом одновременное определение СРБ и ПКТ увеличивает чувствительность и диагностическую ценность отрицательного результата в определении БИ на 10 и 5% соответственно по сравнению с СРБ	Превосходство ПКТ над СРБ в выявлении БИ и диагностике сепсиса остается спорным и до сих пор является предметом дискуссии
Потенциальные методы раннего определения патогена и установления его чувствительности к антибиотикам		
ПЦР в реальном времени	Для ранней диагностики БИ (менее чем за 6 ч); основан на выявлении ДНК бактерий и грибов непосредственно в образце крови без предшествующей инкубации и культивирования Чувствительность и специфичность при определении ДНК бактерий в асцитической жидкости у больных циррозом по сравнению со стандартным культуральным методом составляет 100 и 91,5% соответственно	Не превосходит точность культуры крови при идентификации патогенов в неотобранной популяции пациентов с подозрением на сепсис. Дорогостоящее исследование, необходимо специальное оборудование
Непосредственное определение антимикробной чувствительности	Для ранней диагностики резистентных бактерий и определения их чувствительности к антибиотикам в культуре крови или других жидких культурах. Время начала обработки результатов при непосредственном определении антимикробной чувствительности колеблется от 3,3 до 17,5 ч, тогда как при использовании стандартных методов необходимо 1-2 дня. Основан на матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации	Полученные результаты должны быть подтверждены стандартными методами. Проведение исследования не рекомендуется при подозрении на инфекцию смешанной или грибковой этиологии

Примечание. СРБ – С-реактивный белок, ПКТ – прокальцитонин, ПЦР – полимеразная цепная реакция.

Таблица 3. Рекомендуемая эмпирическая антибиотикотерапия внебольничной и нозокомиальной БИ при циррозе печени

Тип инфекции	Внебольничная инфекция	Нозокомиальная инфекция*
СПБ, спонтанная бактериальная эмпиема, спонтанная бактериемия	Цефотаксим или цефтриаксон, или амоксициллин/клавулановая кислота	Пиперациллин/тазобактам, или меропенем [§] ± гликопептид [¶]
Инфекции мочевых путей	Неосложненная Ципрофлоксацин или котримоксазол Сепсис Цефотаксим или цефтриаксон, или амоксициллин/клавулановая кислота	Неосложненная Нитрофурантоин или фосфомицин Сепсис Пиперациллин/тазобактам ^Δ или меропенем [§] ± гликопептид [¶]
Пневмония**	Амоксициллин/клавулановая кислота или цефтриаксон + макролид, или левофлоксацин, или моксифлоксацин	Пиперациллин/тазобактам ^Δ или меропенем/цефтазидим + ципрофлоксацин ± гликопептид [¶] должны быть добавлены больным с факторами риска инфицирования MRSA
Целлюлит	Амоксициллин/клавулановая кислота, или цефтриаксон + оксациллин	Меропенем/цефтазидим ^Δ + оксациллин, или гликопептиды [¶]

Примечание. Дозы антибиотиков у больных циррозом формально не исследовались или не определялись; рекомендуется использовать стандартные дозировки.

* Рекомендуется эмпирическое лечение для инфекций мочевых путей, развившихся после проведения медицинских манипуляций, и пневмонии.

^Δ – в регионах с низкой распространенностью мультирезистентных бактерий.

[§] – для подавления ESBL-продуцирующих энтеробактерий.

[¶] – ванкомицин или тейкопланин внутривенно в регионах с высокой распространенностью MRSA и ВЧЭ. Гликопептиды должны быть заменены на линезолид внутривенно в регионах с высокой распространенностью ВРЭ.

** в руководствах заболевания печени рассматриваются как тяжелая сопутствующая патология при внебольничной пневмонии.

^Δ – антибиотик, активный в отношении *Pseudomonas aeruginosa*.

Таблиця 4. Антибіотикопрофілактика при циррозах

Показання	Препарат
Гастроінтестинальне кровотечення	Сохраненная функция печени: норфлоксацин 400 мг/12 ч per os на протяжении 7 дней Прогрессирующий цирроз (не менее 2 из следующих параметров: асцит, желтуха, печеночная энцефалопатия, мальнутриция): внутривенно цефтриаксон 1 г/сут на протяжении 7 дней
Первичная профилактика СБП у пациентов с низким содержанием белка в асцитической жидкости (<15 г/л)	Норфлоксацин 400 мг/сут per os или ципрофлоксацин 500 мг/сут до трансплантации печени или смерти у больных с прогрессирующим циррозом: – Child-Pugh ≥9 баллов и уровнем сывороточного билирубина ≥3 мг/дл и/или – Почечная дисфункция (сывороточный креатинин ≥1,2 мг/дл, азот мочевины крови ≥25 мг/дл и/или сывороточный натрий ≤130 мэкв/л)
Вторичная профилактика СБП	Норфлоксацин 400 мг/сут per os до трансплантации печени, смерти, разрешения асцита или улучшения функции печени до стадии компенсации

сохраняя при этом популяцию протекторной анаэробной флоры. Именно поэтому для профилактики БИ при циррозах используют норфлоксацин – плохо адсорбирующийся хинолон, селективно действующий на грам-отрицательные бактерии (табл. 4). В публикации EASL отмечено, что профилактический прием антибиотиков должен быть рекомендован только больным, имеющим высокий риск развития БИ: с гастроинтестинальным кровотечением, прогрессирующим циррозом и низким содержанием общего белка в асцитической жидкости, а также с отягощенным анамнезом по СБП.

У 55-66% больных циррозом с верхним гастроинтестинальным кровотечением в течение первых 5-7 дней от его начала развивается БИ. Прием системных антибактериальных препаратов (пенициллина, цефалоспорины, хинолонов) снижает вероятность возникновения БИ на 10-20%, повышает контроль над гемостазом, способствует профилактике повторных кровотечений и увеличивает выживаемость. Золотым стандартом антибиотикопрофилактики у больных с сохраненной функцией печени является прием норфлоксацина per os (400 мг/12 ч на протяжении 7 дней). Больным, инфицированным ESBL-продуцирующими штаммами Enterobacteriaceae, показано назначение нитрофурантоина или эртапенема. В публикации EASL отмечается, что идеальным является начало антибиотикопрофилактики до проведения эндоскопического исследования или непосредственно после его завершения.

Пациенты с низким содержанием белка в асцитической жидкости (10-15 г/л), печеночной недостаточностью (сывороточный билирубин >3,2 мг/дл) и низким количеством тромбоцитов (<98 000/мм³) относятся к группе высокого риска развития СБП. По данным одного рандомизированного клинического исследования, у пациентов с циррозом и высоким риском СБП назначение норфлоксацина по сравнению с плацебо способствует снижению вероятности возникновения СБП в течение 1 года (соответственно, 7 vs 61%), гепаторенального синдрома (соответственно, 28 vs 41%; p=0,02) и улучшает 3-месячную выживаемость (соответственно, 94 vs 62%). В этой популяции больных альтернативой норфлоксацину является пероральный прием ципрофлоксацина в дозе 500 мг/сут.

Пациенты, перенесшие один эпизод СБП, имеют очень высокий риск рецидива СБП. Длительный прием норфлоксацина (400 мг/сут per os) эффективен в качестве вторичной профилактики: его применение позволяет снизить вероятность рецидива СБП в течение 1 года с 60 до 3% (при приеме плацебо с 68 до 20%). Эксперты EASL также отмечают, что пролонгированная терапия норфлоксацином может обусловить формирование штаммов бактерий, резистентных к хинолонам, триметоприм-сульфаметоксазолу. Длительный профилактический прием норфлоксацина в 2,7 раза увеличивает риск возникновения мультирезистентных бактерий и в 4 раза – инфекции, вызванной ESBL-продуцирующими штаммами Enterobacteriaceae. По мнению специалистов EASL, для того чтобы избежать

таких негативных последствий, можно заменить норфлоксацин на рифаксимин (антибиотик широкого спектра действия, неселективно действующий на кишечную флору), так как его назначение больным печеночной энцефалопатией не ассоциировано с риском появления мультирезистентных бактерий. В то же время, отмечают эксперты, необходимо учитывать отсутствие данных сравнительных исследований, в которых сопоставлялась эффективность норфлоксацина и рифаксимины.

Ключевые положения

- Распространенность и тяжесть БИ у больных циррозом печени превышает таковую в общей популяции.
- БИ, вызванные мультирезистентными организмами, часто развиваются у пациентов с циррозом печени; их возникновение ассоциировано с более высокими показателями летальности по сравнению с таковыми у пациентов без сопутствующего цирроза.
- У больных циррозом печени повреждения органов-мишеней при БИ развиваются значительно чаще (вследствие измененной чувствительности), что часто приводит к ОХПН.
- Поздняя диагностика и несвоевременно начатое лечение ассоциированы с высокими показателями летальности, особенно у больных циррозом печени с сопутствующей гипотонией.
- Дополнительное назначение альбумина к антибактериальным препаратам у пациентов с СБП снижает показатели летальности.
- Первичная профилактика СБП с использованием норфлоксацина показана пациентам с варикозным кровотечением, крайне декомпенсированным циррозом и содержанием белка в асцитической жидкости <15 г/л.
- Внутривенное введение цефалоспоринов III поколения пациентам с варикозным кровотечением улучшает показатели выживаемости.
- Прием норфлоксацина с целью профилактики рецидивов СБП снижает летальность у больных циррозом.

Подготовила Лада Матвеева



Анкета читателя

Здоров'я України
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

Заполните анкету и отправьте по адресу:

Медична газета «Здоров'я України»,
03035, г. Киев, ул. Механизаторов, 2.

Укажите сведения, необходимые
для отправки тематического номера
«Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»



Фамилия, имя, отчество

Специальность, место работы

Индекс

город

село

район область

улица дом

корпус квартира

Телефон: дом

раб.

моб.

E-mail:

Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». Также даю согласие на их использование для получения от компаний (ее связанных лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на включение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.

Подпись

Нам важно знать ваше мнение!

Понравился ли вам тематический номер
«Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»?

Назовите три лучших материала номера

1.

2.

3.

Какие темы, на ваш взгляд, можно поднять в следующих номерах?

Публикации каких авторов вам хотелось бы видеть?

Хотели бы вы стать автором статьи для тематического номера
«Гастроэнтерология, гепатология, колопроктология»?

На какую тему?

Является ли для вас наше издание эффективным в повышении
врачебной квалификации?