

УДК 616.3

МАРКЕРИ ЗАПАЛЕННЯ ТА ЕНДОГЕННОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ У ХВОРИХ НА АЛКОГОЛЬНИЙ ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ ЗАГОСТРЕННЯ ХРОНІЧНОГО БРОНХІТУ

Н. Г. Вірстюк, І. М. Кобітович

*Івано-Франківський національний медичний університет;
76018, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2;
e-mail: namystynk@gmail.com*

Прогноз перебігу алкогольного цирозу печінки (АЦП) залежить від багатьох чинників, одним із яких є формування гострої на тлі хронічної печінкової недостатності (ГХПН) внаслідок імунозапальної активації та ендотоксемії. Тому важливою є рання діагностика системного запалення та ендогенної інтоксикації у хворих на АЦП на тлі загострення хронічного бронхіту (ХБ).

***Мета дослідження** – вивчення маркерів системної імунозапальної та антиендотоксинової відповіді у хворих на АЦП на тлі загострення ХБ.*

Матеріал і методи дослідження

Об'єктом дослідження були 123 хворих на АЦП, класу В і С за класифікацією Чайльда-П'ю, у 56 випадків без поєднання з ХБ (І група), у 67 – із поєднанням з ХБ у фазі загострення, яке на амбулаторному етапі тривало понад 2 тижні (ІІ група). До контрольної групи залучено 20 умовно здорових осіб того ж віку і статі. Визначення вмісту в крові С-реактивного протеїну (СРП), туморнекротизуючого фактора альфа (ТНФ- α) та антиендотоксिनних антитіл класів А, М, G (анти-ЕТ-IgA, анти-ЕТ-IgM і анти-ЕТ-IgG) проводили імунферментним методом.

Результати роботи

Встановлено, що у хворих на АЦП І і ІІ груп рівень СРП був у 9,12 і 19,01 разів вищий, ніж у контрольній групі; вміст ТНФ- α – у 2,39 і 4,29 рази відповідно ($p < 0,05$). У хворих на АЦП на тлі загострення ХБ відзначалося зростання вмісту антиендотоксिनних антитіл: анти-ЕТ-IgA, анти-ЕТ-IgM та анти-ЕТ-IgG у 28,2, 11,2 і у 6,2 рази відповідно ($p < 0,05$). Встановлені кореляції між показником ТНФ- α та СРП, прогностичними MELD, CLIF-C ACLF, CLIF-SOFA індексами ($r = +0,73$; $r = +0,46$; $r = +0,65$; $r = +0,59$ відповідно; $p < 0,05$); між показниками ендотоксимії та запального процесу: анти-ЕТ-IgM і ТНФ- α , СРП ($r = +0,58$; $r = +0,61$; відповідно; $p < 0,05$).

Висновки

Прогресування АЦП на тлі загострення ХБ супроводжується проявами системної імунозапальної активації та ендотоксемії зі збільшенням рівнів у крові СРП, ТНФ- α та ендотоксिनних антитіл: анти-

ET-IgA і анти-ET-IgM за підвищеного вмісту анти-ET-IgG, що може слугувати діагностично-прогностичним критерієм прогресування захворювання і предиктором розвитку ГХПН.

Ключові слова: *алкогольний цироз печінки, хронічний бронхіт, маркери запалення, антиендотоксинів антитіла.*

Постановка проблеми та аналіз останніх досліджень

Прогноз перебігу алкогольного цирозу печінки (АЦП) залежить від багатьох чинників, одним із яких є формування гострої на тлі хронічної печінкової недостатності (ГХПН). Бактеріальна інфекція (БІ) є однією з основних причин прогресування печінкової недостатності та летальності у хворих на АЦП. У приблизно 30% хворих інфікування має місце на момент госпіталізації або розвиваються під час перебування у стаціонарі, що в 4-5 разів вище, ніж серед населення в цілому [4]. Пацієнти з АЦП мають підвищений ризик розвитку бактеріальної інфекції, сепсису, сепсис-індукованої поліорганної недостатності. БІ може провокувати розвиток гастроінтестинальної кровотечі, гіперволемічної гіпернатріємії, печінкової енцефалопатії (ПЕ), ниркової недостатності і надзвичайно актуальним останнім часом є розвиток ГХПН [12]. Особлива чутливість хворих на ЦП до інфекцій пов'язана з імунодефіцитним станом через наявність різних механізмів: зміни в кишковій флорі та кишковому бар'єрі, зниження ретикулоендотеліальної функції, дефіцити С3 і С4 компонентів системи комплемента, зниження опсонічної активності асцитної рідини та дисфункція нейтрофілів [14]. Вищезгадані механізми підштовхують до зменшення бактеріального кліренсу, що також полегшує транслокацію бактерій, викликану підвищеною проникністю кишки та надмірним бактеріальним ростом. Пацієнти з АЦП мають депресивну фагоцитарну активність нейтрофілів щодо *Staphylococcus aureus* і *Escherichia coli*. У той час як бактеріальна транслокація (БТ) може контролюватися імунною системою здорових людей, патологічна БТ у пацієнтів з АЦП супроводжується пов'язаною з ЦП імунною дисфункцією, що підтримує системне запалення [3].

Бактеріальні ендотоксини приймають участь у вторинному пошкодженні печінки і стимулюють печінкові макрофаги, розпізнають асоційовані з патогенами молекулярні структури, такі як ліпополісахарид (ЛПС), мураміддіпептид, бактеріальні ліпопротеїни і *bactDNA*, через додаткові і внутрішньоклітинні Toll-подібні рецептори (TLR, зокрема TLR2, TLR4, TLR9) або внутрішньоклітинні Nod-подібні рецептори (NLR, зокрема NOD2). Лігування рецепторів розпізнавання патернів (PRR) призводить до активації макрофагів, секреції прозапальних цитокінів: туморнекротизуючого фактора альфа (ТНФа), інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-12 і поляризації до прозапальних макрофагів, вивільнення інтерферону (ІФН)- γ з активованих Т-клітин. Ще одним чутливим, але неспецифічним системним маркером запалення є С-реактивний протеїн

(СРП). Доведено збільшення концентрації СРП у неінфікованих пацієнтів з ЦП, незалежно від його етіології [7]. Велике багатоцентрове дослідження CANONIC [14] виявило підвищений рівень СРП і збільшення кількості лейкоцитів як особливостей, для диференціації гострої декомпенсації ЦП від гострої при хронічній недостатності печінки (ГХПН), навіть якщо пацієнти з бактеріальними інфекціями були виключені.

Ендотоксин (ЕТ), або ліпополісахарид (ЛПС), є головним компонентом зовнішньої мембрани грамнегативних бактерій. Будучи індуктором синтезу різних прозапальних цитокінів і потужним імунотропним агентом [11], ЛПС посилює імунний дисбаланс і суттєво впливає на важкість перебігу основного захворювання. Розпізнавання ЛПС є багатоступеневим процесом зі залученням ЛПС-зв'язувального білка, рецептора CD14, комплексу TLR4/MD-2 [13]. До гуморальних механізмів деактивації ендотоксину можна віднести природні антиендотоксинові антитіла. Антитіла до консервативних частин молекули ЕТ можна розглядати як універсальний інтегральний маркер, який одночасно відображає реакцію організму на надходження ЕТ і характеризує вроджений і набутий імунітет до грамнегативних мікроорганізмів [5, 10].

Мета – вивчення маркерів системної імунозапальної та антиендотоксинової відповіді у хворих на АЦП на тлі загострення хронічного бронхіту.

Матеріали і методи

Об'єктом дослідження були 123 хворих на АЦП, класу В і С за класифікацією Чайльда-П'ю: у 56 випадків без поєднання із ХБ (І група), у 67 – зі поєднанням з ХБ у фазі загострення, яке на амбулаторному етапі тривало понад 2 тижні (ІІ група). До контрольної групи залучено 20 умовно здорових осіб того ж віку і статі.

Діагноз АЦП встановлювали відповідно до Адаптованої клінічної настанови «Алкогольна хвороба печінки» (2014) та протоколу надання медичної допомоги за спеціальністю «Алкогольний гепатит» (Наказ МОЗ України № 826 від 06.11.2014). ХБ у фазі інфекційного загострення діагностували на основі анамнезу захворювання, об'єктивного обстеження, рентгенографії органів грудної клітки, спірометрії, загального аналізу крові, аналізу мокротиння, пульсоксиметрії з виключенням діагнозу хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Хронічне обструктивне захворювання легень» (Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013).

Критеріями не включення у дослідження були: ЦП вірусного, токсичного і метаболічного генезу; хронічний гепатит, стеатоз різного генезу; метаболічні захворювання печінки; декомпенсована соматична патологія, онкологічні та лімфопроліферативні захворювання, бронхіальна

астма; ХОЗЛ; наявність хронічного легеневого серця; відсутність індивідуальної згоди пацієнта на участь у дослідженні.

Пацієнтам було проведено загально клінічне обстеження (аналіз скарг, анамнезу хвороби і життя, об'єктивного статусу, загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові), ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, електро- та ехокардіографію. Ступінь важкості ЦП оцінювали за критеріями Чайльда-П'ю[4]. Для стратифікації важкості АЦП в окремо взятого пацієнта обчислювали дискримінантну функцію Меддрея та MELD індекс (Mayo Endstage Liver Disease, 2001) (1989) (ДМФ) [4, 6]. Діагностику поліорганної недостатності проводили згідно з рекомендаціями CLIF Consortium (European Foundation for the study of chronic liver failure), Європейської та Американської асоціацій з вивчення печінки [6, 9] з розрахунком CLIF-C ACLF (Acute-on-Chronic Liver Failure), CLIF-AD ACLF (Acute decompensation Score) та CLIF-SOFA (оцінка недостатності внутрішніх органів при хронічній недостатності печінки) індексів з використанням електронних калькуляторів.

Для оцінки активності запального процесу визначали вміст СРП та ТНФа у сироватці крові методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів реагентів «Monobind Inc.» (США), «Diameb» (Франція) відповідно. Рівні антиендотоксिनних антитіл класів А, М, G (відповідно анти-ЕТ-IgA, анти-ЕТ-IgM і анти-ЕТ-IgG) визначали методом імуноферментного аналізу з використанням наборів реагентів «Hycult biotech» (Нідерланди), які виражали в умовних одиницях оптичної щільності.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення – табличного процесора Microsoft Excel та пакета прикладних програм Statistica v. 10.0 (StatSoft, США). Статистичну значущість відмінності між середніми величинами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження

Встановлено, що у пацієнтів із АЦП у поєднанні із загостренням ХБ відзначався більш важкий перебіг захворювання, зокрема MELD індекс зростав на 34,79% ($p<0,05$), ДМФ індекс – на 28,55% ($p<0,05$) порівняно з пацієнтами І групи ($p<0,05$), (табл. 1).

За результатами дослідження відзначено, що у пацієнтів із АЦП рівень СРП був у 9,12 разів вищий, ніж у контрольній групі (табл. 2). У пацієнтів із поєднаною патологією рівень СРП був у 19,01 разів вищий від показника контролю та у 2,08 разів вищий від показника І групи ($p<0,05$). Встановлені кореляції між показником СРП та MELD, CLIF-C ACLF, CLIF-SOFA індексами ($r=+0,46$; $r=+0,65$; $r=+0,59$; $p<0,05$). Отже, визначення СРП, на нашу думку, є прогностично вагомим і доводить активацію запального процесу на тлі загострення ХБ.

Встановлено, що вміст прозапального цитокіну ТНФа у крові був достовірно вищим у пацієнтів обох груп порівняно з контролем. При

АЦП його рівень зростав у 2,39 рази, при поєднаній патології – у 4,29 рази відповідно порівняно з показниками здорових осіб ($p < 0,05$). Встановлено, що загострення хронічного бронхіту сприяло збільшенню вмісту ТНФ- α у крові в 1,79 рази порівняно з показником у пацієнтів I групи ($p < 0,05$). Встановлені кореляції між показником ТНФ- α та CRP, MELD, CLIF-C ACLF, CLIF-SOFA індексами ($r = +0,73$; $r = +0,46$; $r = +0,65$; $r = +0,59$ відповідно; $p < 0,05$), які підтверджують несприятливий вплив цього прозапального цитокіну на перебіг АЦП на тлі загострення ХБ.

Таблиця 1. Стратифікація важкості алкогольного цирозу печінки залежно від наявності загострення хронічного бронхіту

Групи хворих на АЦП	I група, n=56	II група, n=67
Прогностичні індекси		
MELD індекс (бали)	11,68 \pm 0,47	15,34 \pm 0,75●
ДМФ індекс (бали)	22,73 \pm 1,81	29,22 \pm 2,24●
CLIF-SOFA (бали)	6,79 \pm 0,91	12,46 \pm 0,83●
CLIF-C ACLF калькулятор (бали)	7,76 \pm 0,84	12,09 \pm 0,84●
CLIF-AD ACLF калькулятор (бали)	42,57 \pm 2,34	49,34 \pm 2,37●

Примітка: ● – достовірність відмінності показників у II групі порівняно з I групою, $p < 0,05$.

Таблиця 2. Показники медіаторів запалення та рівні антиендотоксинних антитіл у хворих на алкогольний цироз печінки на тлі загострення хронічного бронхіту, (M \pm m)

Показники (M \pm m)	АЦП, n=56	АЦП і ХБ, n=67	Контроль, n=20
СРП, мг/л	6,23 \pm 0,15*	12,93 \pm 2,07*/●	0,68 \pm 0,01
ТНФа, пг/мл	48,52 \pm 1,18*	87,21 \pm 3,34*/●	20,29 \pm 1,26
анти-ЕТ-IgA, од. опт. щільності	0,067 \pm 0,002*	1,579 \pm 0,004*/●	0,096 \pm 0,003
анти-ЕТ-IgM, од. опт. щільності	0,092 \pm 0,011*	1,143 \pm 0,043*/●	0,182 \pm 0,013
анти-ЕТ-IgG, од. опт. щільності	0,617 \pm 0,042*	0,371 \pm 0,033*/●	0,108 \pm 0,019

Примітки: * – достовірність відмінності показників у I і II групах порівняно зі здоровими, $p < 0,05$; ● – достовірність відмінності показників у II групі порівняно з I групою, $p < 0,05$.

У хворих на АЦП вміст анти-ЕТ-IgA і анти-ЕТ-IgM у сироватці крові був достовірно меншим ($p < 0,05$), ніж у здорових осіб; вміст анти-ЕТ-IgG був підвищений у 5,71 рази (див. табл. 2), що відображає знижену реакцію організму на надходження ЕТ і хронічну ендотоксемію. Натомість у пацієнтів II групи із загостренням ХБ палітра антитіл до ендотоксинів була збільшена порівняно з I групою.

токсину характеризувалась зростанням вмісту імуноглобулінів класів А та М, відповідно у 28,2 рази (анти-ЕТ-IgA) та у 11,2 рази (анти-ЕТ-IgM); натомість активація вироблення анти-ЕТ-IgG була не такою виразною – у 6,2 рази ($p < 0,05$) порівняно зі здоровими. Встановлені кореляції між показниками ендотоксемії та запального процесу: анти-ЕТ-IgA і ТНФ- α , СРП ($r = +0,38$; $r = +0,43$; відповідно; $p < 0,05$), анти-ЕТ-IgM і ТНФ- α , СРП ($r = +0,58$; $r = +0,61$; відповідно; $p < 0,05$); між анти-ЕТ-IgM та прогностичними показниками перебігу АЦП – MELD, CLIF-C ACLF, CLIF-SOFA індексами ($r = +0,54$; $r = +0,60$; $r = +0,49$; відповідно), що вказує на взаємозв'язок ендотоксемії і системного запалення та її несприятливий вплив на загальний перебіг АЦП.

Отже, результати, отримані при вивченні рівня анти-ЕТ-антитіл, показують, що при АЦП у поєднанні з ХБ спостерігається виражена активація імунозапальної відповіді зі збільшенням вмісту анти-ЕТ-IgA та анти-ЕТ-IgM на тлі хронічної ендотоксемії за показником анти-ЕТ-IgG. На нашу думку, саме активація запального процесу та розвиток ендотоксикозу у хворих на АЦП на тлі загострення ХБ можуть призводити до патофізіологічних ефектів, здатних сприяти формуванню ГХПН.

Обговорення

Відомо, що інфікованість пацієнтів із АЦП, у тому числі й у поєднанні зі ХБ може бути безсимптомною на початкових стадіях [2]. За результатами проведеного дослідження виявлено збільшення рівня СРП у хворих на АЦП на тлі загострення ХБ, який може бути діагностично-прогностичним маркером розвитку ГХПН, що може визначати об'єм терапевтичного впливу. При алкогольних гепатитах, Vanbiervliet та ін встановили, що рівень СРП ($n = 29/101$ активних споживачів алкоголю) суттєво збільшується залежно від важкості захворювання ($P < 0,001$), і є незалежним фактором для прогнозування алкогольного ураження печінки [14].

Загальновідомо, що внаслідок пошкодження та руйнування гепатоцитів при різних патологічних станах виділяються різноманітні біологічно активні речовини, з-поміж яких окремі здатні активувати зірчасті клітини Іто. Це, насамперед, трансформуючий фактор росту- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), ТНФа, інтерлейкін-1, пероксиди, оксид азоту та ендотелін [1]. Встановлено, що ТНФа, синтезований у відповідь на вплив алкоголю, може призвести до розвитку та прогресування цирозу [14]. Нами доведено, що загострення ХБ у хворих на АЦП призводить до надмірної активації цитокінової ланки патогенезу зі зростанням вмісту ТНФа, напруженням гуморального імунітету у відповідь на розвиток ендотоксикозу та може слугувати маркером формування ГХПН.

При алкогольному ураженні на стадії ЦП у якості сильного стимулятора синтезу прозапальних цитокінів виступає бактеріальний ендотоксин, який у значній кількості з'являється в системі циркуляції внаслідок постушення з кишки чи загострення хронічних процесів, зокрема

хронічних захворювань легень [10]. У нейтралізації (детоксикації) біологічно активних форм ЛПС і його кліренсі важливу роль відіграють ендотоксинзав'язувальні системи крові, до яких відносяться природні антигентоксичні антитіла [5], збільшення яких було виявлено в обстежених хворих на АЦП на тлі загострення ХБ.

Таким чином, за результатами дослідження у хворих на АЦП на тлі загострення ХБ відбувається системна імунозапальна активація та розвиток ендотоксикозу, що можуть сприяти прогресуванню захворювання. З метою ранньої діагностики і прогнозування несприятливого прогресуючого перебігу АЦП і розвитку ГХПН можна використовувати комплексне визначення в крові рівнів СРП, ТНФ- α та вмісту антитіл до ендотоксину – анти-ЕТ-IgA анти-ЕТ-IgM й анти-ЕТ-IgG.

Висновки

1. Прогресування алкогольного цирозу печінки на тлі загострення хронічного бронхіту супроводжується проявами системної імунозапальної активації, яка характеризується збільшенням рівнів у крові СРП та ТНФ- α .

2. У хворих на АЦП загострення ХБ супроводжується розвитком ендотоксемії зі зростанням у крові вмісту ендотоксинових антитіл: анти-ЕТ-IgA і анти-ЕТ-IgM за підвищеного вмісту анти-ЕТ-IgG.

3. Збільшення в крові маркерів імунозапальної активації СРП, ТНФ- α та розвитку ендотоксикозу – анти-ЕТ-IgA анти-ЕТ-IgM й анти-ЕТ-IgG може слугувати діагностично-прогностичним критерієм прогресування АЦП на тлі загострення ХБ і предиктором розвитку ГХПН.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку

Вивчення нових біологічних неінвазивних маркерів прогресування АЦП на тлі загострення хронічних запальних захворювань з метою своєчасного використання радикальних засобів лікування таких пацієнтів.

Література

1. Присяжнюк В.П. Вікові особливості вмісту окремих про- та протизапальних цитокінів у крові хворих на цироз печінки невірусної етіології / В.П. Присяжнюк // Гастроентерологія. – 2014. – №1(51). – С. 37-43.
2. Рикало Н.А. Сучасні погляди на патогенез гострого алкогольного гепатиту і можливості його лікування / Н.А. Рикало, І.В. Романенко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2014. – №2, Т.18. – С. 641-645.
3. Ткаченко Т.В. Бактеріальні інфекції у хворих на цироз печінки / Т.В. Ткаченко, Л.О. Пентюк, Н.О. Пентюк // Буковинський медичний вісник. – 2015. – №3(75), Том 19. – С. 245-253.
4. American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the

- European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J. Hepatol.* 2014; 61: 642-659. Doi: ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25015420.
5. Bala S., Marcos M., Gattu A., Catalano D., Szabo G. Acute binge drinking increases serum endotoxin and bacterial DNA levels in healthy individuals. *PLoS ONE* 2014; 9: e96864.
 6. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J. of Hepatology.* 2017; 66:1047-1081. Doi: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(16\)30708-5/pdf](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(16)30708-5/pdf)
 7. Jalan R., Fernandez J., Wiest R., Schnabl B., Moreau R., Angeli P. et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J. Hepatol.* 2014; 60 (6): 1310-1324.
 8. Jalan R., Gines P., Olson J., Mookerjee RP, Moreau R, Garcia-Tsao G. et al. Acute on-chronic liver failure. *J. Hepatol.* 2012; 57: 1336-1348.
 9. Jalan R., Pavesi M., Saliba F., Amorós A., Fernandez J., Holland-Fischer P, et al. The CLIF Consortium Acute Decompensation score (CLIF-C ADs) for prognosis of hospitalised cirrhotic patients without acute-on-chronic liver failure. *J. Hepatol.* 2015;62(4): 831-40. Doi: 10.1016/j.jhep.2014.11.012.
 10. Lippai D., Bala S., Catalano D., Kodys K., Szabo G. Micro-Rna-155 deficiency prevents alcohol-induced serum endotoxin increase and small bowel inflammation in mice. *Clin. Exp. Res.* 2014; 38: 2217–2224.
 11. Lippai D., Bala S., Csak T., Kurt-Jones E.A., Szabo G. Chronic alcohol-induced microRNA-155 contributes to neuroinflammation in a TLR4-dependent manner in mice. *PLoS ONE.* 2013; 8: e70945.
 12. Moreau R., Jalan R., Gines P., Pavesi M., Angeli P., Cordoba J. et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144:1426-1437.
 13. Neuman Manuela G., Maor Yaakov, Nanau Radu M., Melzer Ehud, Mell Haim, Opris Mihai, Cohen Lawrence, Malnick Stephen. Alcoholic Liver Disease: Role of Cytokines. *Biomolecules.* 2015;5: 2023-2034. Doi:10.3390/biom5032023
 14. Pieri Giulia, Agarwal Banwari, Burroughs Andrew K. C-reactive protein and bacterial infection in cirrhosis. // *Annals of Gastroenterology.* 2014; (2): 113-120.
 15. Potts J.R., Goubet S., Heneghan M.A., Verma S. Determinants of long-term outcome in severe alcoholic hepatitis. *Aliment. Pharmacol. Therapy.* 2013; 6: 584-595.

*Стаття надійшла до редакційної колегії 12.11.2017 р.
Рекомендовано до друку д.м.н., професором Гриб В.А.,
д.м.н., професором Білобрівком Р.І. (м. Київ)*

**INFLAMMATION MARKERS AND ENDOGENOUS
INTOXICATION IN PATIENTS WITH ALCOHOLIC LIVER
CIRRHOSIS ON THE BACKGROUND OF CHRONIC BRONCHITIS
EXACERBATION****N. H. Virstiuk, I. M. Kobitovych***Ivano-Frankivsk National Medical University;**76018, Ivano-Frankivsk, Galytska Str., 2; e-mail: namystynk@gmail.com*

The prognosis of the alcoholic liver cirrhosis (ALC) course depends on many factors, one of which is the formation of acute liver failure against the background of chronic liver failure (ACLF) due to immune-inflammatory activation and endotoxemia. Therefore, the early diagnostics of systemic inflammation and endogenous intoxication in patients with ALC against the background of exacerbation of chronic bronchitis (CB) is important.

Objective of the research. *Study of markers of the systemic immunoinflammatory and anti-endotoxin response in patients with ALC on the background of exacerbation of CB.*

Materials and methods of the research. *The subject of the study included 123 patients with ALC, class B and C according to Child-Pugh score; 56 cases without combination with CB (group I), 67 patients – in combination with CB on the background of exacerbation which lasted more than 2 weeks at the outpatient stage (group II). The control group involved 20 relatively healthy persons of the same age and sex. Blood contents of C-reactive protein (CRP), tumor-necrotising factor alpha (TNF- α) and anti-endotoxin antibodies of classes A, M, G (anti-ET-IgA, anti-ET-IgM and anti-ET-IgG) were determined by the enzyme immunoassay using reagent kits of the French firm “Diameb” and the Netherlands firm “Hycultbiotech”, respectively.*

Results. *It was found that in patients with ALC and ALC in combination with CB, the CRP level was 9.12- and 19.01-fold higher than in the control group; the content of TNF- α was 2.39- and 4.29-fold higher, respectively ($p < 0.05$). In patients with ALC on the background of CB exacerbation there was an increase of the content of anti-endotoxin antibodies: anti-ET-IgA, anti-ET-IgM and anti-ET-IgG were 28.2-, 11.2- and 6.2-fold respectively ($p < 0.05$). The correlations between the TNF- α and CRP, prognostic MELD, CLIF-C ACLF, CLIF-SOFA indices ($r = +0.73$; $r = +0.46$; $r = +0.65$; $r = +0.59$ respectively; $p < 0.05$) were determined; also they were determined between indicators of endotoxemia and inflammation: anti-ET-IgM and TNF- α , CRP ($r = +0.58$; $r = +0.61$; respectively; $p < 0.05$).*

Conclusions. *The progression of ALC against the background of CB exacerbation is accompanied by manifestations of systemic autoimmune activation and endotoxemia with an increase of blood levels of CRP, TNF- α and anti-endotoxin antibodies: anti-ET-IgA and anti-ET-IgM in the increased*

content of anti-ET-IgG, that can serve as a therapeutic and prognostic criterion for the progression of the disease and predictor of the ACLF development.

Referens

1. Prysyzhnyuk V.P. *Age-dependent features of certain pro- and anti-inflammatory cytokines in the blood of patients with nonviral liver cirrhosis. Gastroenterolohiya. 2014; 1(51): 37-43.*

2. Rikalo N.A., Romanenko I.V. *Modern views upon pathogenesis of acute alcoholic hepatitis and possibility of its treatment. Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu. 2014;2.vol.18: 641-645.*

3. Tkachenko T.V., Pentiuk L.O., Pentiuk N.O. *Bacterial infections in patients with liver cirrhosis. Bukovynskyi medychnyi visnyk. 2015; 3(75).vol.19: 245-253.*

Key words: *alcoholic liver cirrhosis, chronic bronchitis, inflammation markers, anti-endotoxin antibodies.*