

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2022-26(4)-13

УДК: 616.74:616.36-004:621.3.088.6

ВПЛИВ БАКТЕРІАЛЬНОЇ ТРАНСЛОКАЦІЇ ТА СИСТЕМНОГО ЗАПАЛЕННЯ НА НУТРИТИВНИЙ СТАН, СТАН СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ І ВИЖИВАННЯ ХВОРИХ НА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

Моцюк В. М., Пентюк Н. О.

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

Відповідальний за листування:
e-mail: pentiuk.na@gmail.com

Статтю отримано 07 липня 2022 р.; прийнято до друку 12 серпня 2022 р.

Анотація. Мальнутриція та саркопенія є поширеними прогноз-модифікуючими ускладненнями цирозу печінки (ЦП). Бактеріальна транслокація та системне запалення можуть бути причетні до розвитку нутритивної та м'язової недостатності при ЦП. Мета дослідження - оцінити зв'язок маркерів бактеріальної транслокації та системного запалення з нутритивним станом, станом скелетних м'язів і виживанням хворих на декомпенсований ЦП. У дослідження було включено 74 хворих (вік $55,3 \pm 11,4$ років). Нутритивний стан оцінювали за шкалою сукупного суб'єктивного оцінювання стану пацієнта (Patient-Generated Subjective Global Assessment, PG-SGA), масу скелетних м'язів оцінювали за індексом скелетних м'язів (Skeletal Muscle Index, SMI), силу м'язів оцінювали за силою стиснення кисті. Вміст ліпополісахарид-зв'язуючого білка (Lipopolysaccharide-Binding Protein, LBP), інтерлейкіну-6 (Interleukin-6, IL-6) та С-реактивного білка (C Reactive Protein, CRP) у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу. Статистичну обробку даних проводили у SPSS22. Встановлено, що сироваткові рівні LBP, IL-6 та CRP помірно корелювали з PG-SGA ($r = 0,549, 0,434$ та $0,453$, відповідно, $p < 0,005$), SMI ($r = -0,517, -0,518, -0,468$ відповідно, $p < 0,005$), силою стиснення кисті ($r = -0,338, -0,427, -0,423$, відповідно, $p < 0,005$) та дозволяли прогнозувати важку нутритивну недостатність (AUC (LBP) = $0,746$; AUC (IL-6) = $0,672$; AUC (CRP) = $0,745$, $p < 0,05$) та саркопенію (AUC (LBP) = $0,861$; AUC (IL-6) = $0,789$; AUC (CRP) = $0,744$, $p < 0,01$). За період спостереження (Ме 367 (82-569) днів) 42 хворих померли від ускладнень ЦП. В аналізі Каплана-Мейєра смертність пацієнтів з високими рівнями LBP (більше $33,4$ пг/мл), IL-6 (більше $7,68$ пг/мл) та CRP (більше $5,52$ мг/л) була достовірно вищою, ніж у пацієнтів з умовно низькими рівнями. Подальші дослідження необхідні, щоб з'ясувати, чи може корекція бактеріальної транслокації та системного запалення покращити нутритивний стан, структурно-функціональний стан скелетних м'язів та виживання хворих на декомпенсований ЦП.

Ключові слова: ліпополісахарид-зв'язуючий білок, інтерлейкін-6, С-реактивний білок, мальнутриція, виживаність, цироз печінки.

Вступ

Мальнутриція та її основний клінічний наслідок - саркопенія - є поширеними прогноз-модифікуючими ускладненнями цирозу печінки (ЦП) та асоціюються з підвищеним ризиком декомпенсації захворювання, печінкової енцефалопатії, інфекційних ускладнень і сепсису, збільшенням терміну перебування в стаціонарі та витрат на лікування, зменшенням виживаності хворих [9, 13, 30]. Механізми виникнення нутритивної недостатності та втрати маси скелетних м'язів при ЦП є складними та недостатньо вивченими. Зменшення споживання енергії внаслідок дієтичних обмежень, анорексії, зміни смаку, порушення травлення та всмоктування внаслідок портальної гіпертензії та холестази, глибокі зміни обміну білків, жирів, вуглеводів внаслідок печінкової недостатності, порушення гормональної, адипокінової та міокінової регуляції, зміни амінокислотного складу крові імовірно причетні до розвитку мальнутриції та саркопенії при ЦП [4, 31].

Провідну роль у прогресуванні ЦП, розвитку гемодинамічних порушень і поліорганної недостатності відіграють підвищена проникність кишечника, транслокація бактерій та їх компонентів у системний кровоплин та індуція системної запальної відповіді [32]. Отримані в останні

роки клінічні та експериментальні дані дозволяють вважати, що бактеріальна транслокація та системне запалення можуть бути причетні до розвитку нутритивної та м'язової недостатності при ЦП [25]. Доведено, що за умов системного запалення поряд з активацією неспецифічного імунітету, підвищенням циркулюючих рівнів запальних медіаторів, проліферацією імунних клітин, виникають глибокі зміни метаболізму. Гіперкатаболічний стан, інтенсивні процеси глікогенолізу, ліполізу та протеолізу, пріоритезація обміну речовин на потреби імунної системи можуть мати негативний вплив на нутритивний стан хворих [19]. Крім того, прозапальні цитокіни можуть бути залучені до молекулярних шляхів атрофії скелетних м'язів через виникнення дисбалансу між синтезом і катаболізмом білків м'язів [6, 20]. Тому метою нашого дослідження стало оцінити зв'язок серологічних маркерів бактеріальної транслокації та системного запалення з нутритивним станом, структурно-функціональним станом скелетних м'язів і виживанням хворих на декомпенсований ЦП.

Матеріали та методи

Протягом 2019-2021 років у проспективне дослідження було залучено 74 хворих, госпіталізованих у

Вінницьку міську клінічну лікарню №1 з приводу декомпенсації ЦП, 29 жінок та 45 чоловіків (середній вік $55,3 \pm 11,4$ років). Усі пацієнти були інформовані щодо мети дослідження та надали письмову згоду. Комісія з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (Протокол №8 від 17.10.2019) встановила, що дослідження не суперечить біоетичним стандартам Гельсінської Декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.) та законодавству України. Вірусна (HBV, HCV) етіологія ЦП була підтверджена у 8, алкогольна - у 49, вірусно-алкогольна - у 17 хворих. Усі включені до дослідження пацієнти відповідали критеріям декомпенсованого ЦП за класифікацією G. D'Amico et al. (2018) [11]. Стадія В за шкалою Child-Turcotte-Pugh (СТП) була діагностована у 24 хворих, Стадія С - у 50 хворих. Середній бал за Model For End-Stage Liver Disease (MELD) становив $28,5 \pm 7,04$. Гостра декомпенсація ЦП стала причиною госпіталізації у 39 пацієнтів. Жодний із хворих не мав клінічних ознак гострої інфекції, шлунково-кишкової кровотечі, гострої на-хронічну печінкової недостатності. Подальше спостереження за хворими тривало до червня 2022 року. Протягом цього часу 42 пацієнти померли внаслідок ускладнень ЦП.

Нутритивний стан хворих оцінювали за допомогою шкали сукупного суб'єктивного оцінювання стану пацієнта (Patient-Generated Subjective Global Assessment, PG-SGA) [18, 23]. PG-SGA включає блоки, які заповнюються пацієнтом (втрата ваги, споживання їжі, симптоми, активність і функціонування) та додатки професійної оцінки (підрахунок відсотку втрати ваги, хвороба та її зв'язок з потребами в харчуванні, метаболічні потреби, нутритивно-орієнтований огляд). Загальна оцінка PG-SGA враховує ступінь зменшення ваги, споживання нутриєнтів, функціонування, виразність симптомів, що впливають на харчування, дані фізикального обстеження та класифікує хворих на три категорії: задовільний нутритивний стан (Стадія А), помірна мальнутриція (Стадія В) та тяжка мальнутриція (Стадія С). У дослідженні була використана україномовна версія PG-SGA, створена на основі оригінальної v4.3.20 PG-SGA (доступна на <http://pt-global.org>), перекладена та крос-культурально адаптована згідно рекомендацій International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (2021) [24].

Оцінку маси скелетних м'язів виконували методом комп'ютерної томографії. За допомогою програмного забезпечення NIH ImageJ version 1.52a в діапазоні - 29 +150 НУ проводили візуалізацію та обчислення площі поперечного зрізу скелетних м'язів на рівні L3, нормалізували її до зросту та розраховували індекс скелетних м'язів (Skeletal Muscle Index, SMI) [17, 28]. Референтні значення SMI для української популяції були визначені нами раніше і становили $>52,2$ та $>39,3$ cm^2/m^2 , у чоловіків і жінок, відповідно [22]. Зниження SMI розцінювали як саркопенію. Оцінку сили скелетних м'язів виконували методом динамометрії. Силу стискання кисті

вимірювали тричі на недомінантній руці, найкраще значення брали для аналізу. Силу стискання кисті <27 кг у чоловіків і менше <16 кг у жінок розцінювали як динапенію [10].

Вміст маркера бактеріальної транслокації ліпополісахарид-зв'язуючого білка (Lipopolysaccharide-Binding Protein, LBP), прозапального цитокіну інтерлейкіну-6 (Interleukin-6, IL-6) та С-реактивного білка (C Reactive Protein, CRP) у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем MyBioSource Inc. (San Diego, USA), Cat. № MBS721952, MBS2019894, MBS2023610.

Статистичну обробку даних проводили у пакеті прикладних програм SPSS22 (©SPSS Inc.). Обчислювали середнє значення, стандартне відхилення, стандартну похибку середнього. Для оцінки міжгрупової різниці використовували параметричний t-критерій Ст'юдента та непараметричний U-критерій Манна-Вітні, при визначенні зв'язків між показниками - кореляційний аналіз Спірмена та Пірсона. Прогностичне значення LBP, IL-6 та CRP вивчали в ROC аналізі. Аналіз виживаності хворих проводили методом Каплана-Мейєра, порівняння кривих виживаності - за допомогою тесту Логранка. Результати наведені як $M \pm SD$, $M \pm m$, Me (P25 - P75). Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$.

Робота виконана в рамках НДР "Оптимізація курції хворих з розповсюдженими захворюваннями внутрішніх органів з урахуванням генетичних, функціональних, метаболічних чинників, психічного статусу, параметрів якості життя та фармакоекономічних показників", № держреєстрації 0121U108280 від 11.02.2021 р.

Результати

Отримані нами дані засвідчили, що вміст LBP, IL-6 та CRP у сироватці крові хворих на декомпенсований ЦП не характеризується нормальним розподілом та коливається в значних межах (табл. 1). Вміст LBP корелював з вмістом CRP та IL-6 у сироватці крові (коефіцієнт кореляції $r = 0,427$ та $0,486$, відповідно, $p < 0,001$).

Маркери бактеріальної транслокації та системного запалення виявляли деяку залежність від тяжкості ЦП (табл. 2). Так рівні LBP та IL-6 у сироватці крові були достовірно вищими у хворих на ЦП класу С за СТП та у пацієнтів з виразною печінковою енцефалопатією. Вміст LBP був достовірно вищим при маніфестному асциті, вміст IL-6 - при тяжкій гіпоальбуміємії, вміст CRP - при виразній печінковій енцефалопатії. LBP виявляв слабкий кореляційний зв'язок з тяжкістю асцити та печінкової енцефалопатії ($r = 0,416$, $0,363$, відповідно, $p < 0,01$). IL-6 та CRP корелювали з рівнем альбуміну сироватки крові ($r = -0,293$ та $-0,306$, відповідно, $p < 0,05$) та тяжкістю печінкової енцефалопатії ($r = 0,313$ та $0,336$, відповідно, $p < 0,05$). Нами не було встановлено зв'язку між рівнями LBP, IL-6, CRP та прогностичною шкалою MELD.

Відповідно до шкали PG-SGA лише 18(24,3%) об-

Таблиця 1. Метрологічні параметри вмісту LBP, IL-6 та CRP у хворих на декомпенсований ЦП.

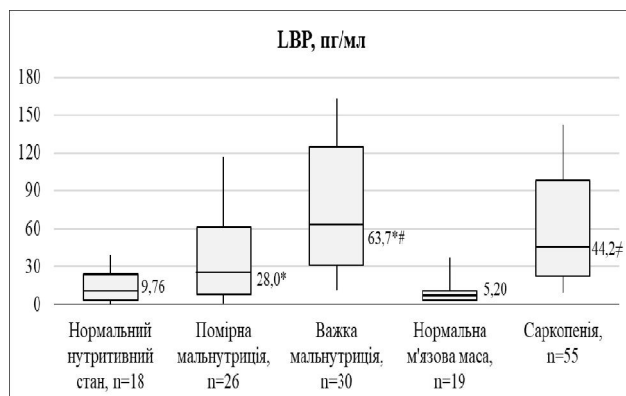
Групи	M±m	s	Me	Персентилі					
				p ₅	p ₁₀	p ₂₅	p ₇₅	p ₉₀	p ₉₅
LBP (пг/мл), n = 74	48,6±5,63	48,5	33,4	3,25	4,84	9,80	67,1	134	152
IL-6 (пг/мл), n = 74	11,9±1,37	11,8	7,68	0,95	1,23	2,93	18,2	33,1	38,3
CRP (мг/л), n = 74	12,1 ± 1,64	1,64	14,1	5,52	0,28	0,71	2,76	17,3	25,3

Примітки: LBP - ліпополісахарид-зв'язуючий білок; IL-6 - інтерлейкін-6; CRP - С-реактивний білок.

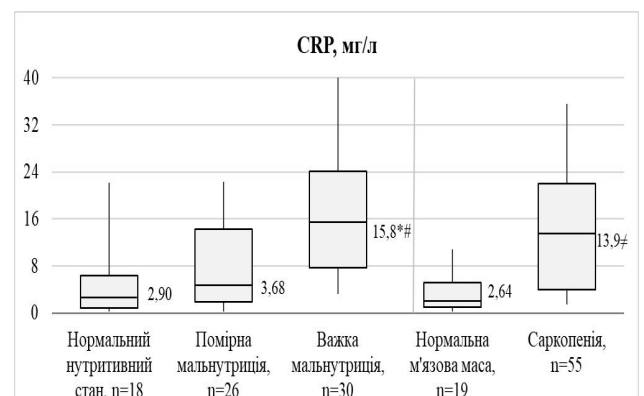
Таблиця 2. Вміст LBP, IL-6 та CRP в сироватці крові залежно від тяжкості ЦП, Me (p₂₅ - p₇₅).

Показники тяжкості ЦП		LBP (пг/мл)	IL-6 (пг/мл)	CRP (мг/л)
СТР	Клас В, n = 24	22,6 (5,51 - 37,3)	4,21 (1,39 - 14,4)	3,76 (2,39 - 15,6)
	Клас С, n = 50	43,5 (10,2 - 99,9) p = 0,023	9,80 (3,76 - 22,2) p = 0,026	8,21 (3,17 - 20,8) p = 0,166
MELD	≥ 29 балів, n = 39	22,8 (8,70 - 60,2)	5,90 (2,74 - 16,5)	5,39 (2,56 - 21,9)
	< 29 балів, n = 35	42,8 (10,2 - 98,6) p = 0,204	9,30 (3,01 - 21,9) p = 0,233	5,81 (3,25 - 15,4) p = 0,791
Асцит	0-1 ступеню, n = 48	20,7 (5,50 - 42,3)	5,62(2,82 - 17,0)	5,53 (2,39 - 15,8)
	2-3 ступеню, n = 26	77,1 (30,5 - 131) p = 0,000	10,3 (4,06 - 24,5) p = 0,096	13,2 (3,24 - 22,3) p = 0,167
Печінкова енцефалопатія	0-1 стадії, n = 28	20,8 (5,62 - 34,4)	3,49 (1,97 - 13,0)	3,33 (1,97 - 5,97)
	2-3 стадії, n = 46	47,8 (14,4 - 106) p = 0,002	9,80 (3,31 - 23,7) p = 0,004	13,9 (3,31 - 22,3) p = 0,006
Альбумін сироватки крові	≥ 30 г/л, n = 37	22,8 (6,81 - 43,7)	4,21 (1,80 - 10,4)	2,56 (2,47 - 15,2)
	< 30 г/л, n = 37	45,8 (10,2 - 96,3) p = 0,056	13,8 (5,22 - 26,3) p = 0,001	8,21 (2,98 - 23,0) p = 0,114

Примітки: LBP - ліпополісахарид-зв'язуючий білок; IL-6 - інтерлейкін-6; CRP - С-реактивний білок; СТР - Child-Turcotte-Pugh; MELD - Model For End-Stage Liver Disease; стадію печінкової енцефалопатії оцінювали за критеріями West Haven.

**Рис. 1.** Вміст LBP у сироватці крові хворих на декомпенсований ЦП залежно від нутритивного стану та стану скелетних м'язів.

Примітки: 1. LBP - ліпополісахарид-зв'язуючий білок; 2. Верхня і нижня межа боксів відповідають P₂₅ та P₇₅, лінії за межами боксів - P₁₀ та P₉₀, лінія всередині боксу - P₅₀; 3. * - p<0,01 порівняно з нормальним нутритивним станом; # - p<0,01 порівняно з помірною мальнутрицією; ¹ - p<0,01 порівняно з нормальною м'язовою масою.

**Рис. 2.** Вміст CRP у сироватці крові хворих на декомпенсований ЦП залежно від нутритивного стану та стану скелетних м'язів.

Примітки: 1. CRP - С-реактивний білок; 2. Верхня і нижня межа боксів відповідають P₂₅ та P₇₅, лінії за межами боксів - P₁₀ та P₉₀, лінія всередині боксу - P₅₀; 3. * - p<0,01 порівняно з нормальним нутритивним станом; # - p<0,01 порівняно з помірною мальнутрицією; ¹ - p<0,01 порівняно з нормальною м'язовою масою.

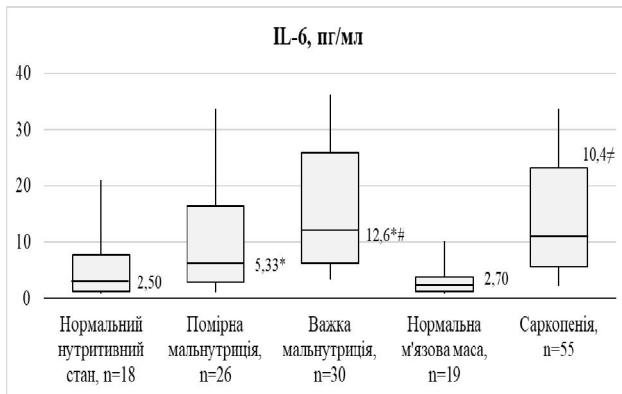


Рис. 3. Вміст IL-6 в сироватці крові хворих на декомпенсований ЦП залежно від нутритивного стану та стану скелетних м'язів.

Примітки: 1. IL-6 - інтерлейкін-6; 2. Верхня і нижня межа боксів відповідають P_{25} та P_{75} , лінії за межами боксів - P_{10} та P_{90} , лінія всередині боксу - P_{50} ; 3. * - $p < 0,01$ порівняно з нормальним нутритивним станом; # - $p < 0,01$ порівняно з нормальною м'язовою масою.

стежених хворих мали задовільний нутритивний стан, 26 (35,1%) хворих - помірну мальнутицію, 30 (40,5%) - тяжку мальнутицію. Встановлено, що погіршення нутритивного стану хворих асоціювалось з посиленням явищ бактеріальної транслокації та системного запалення (рис. 1, рис. 2, рис. 3). Медіана рівнів LBP та IL-6 у пацієнтів з помірною нутритивною недостатністю була вдвічі вищою, а у пацієнтів з тяжкою нутритивною недостатністю - у п'ятеро вищою, ніж у пацієнтів із задовільним нутритивним станом. LBP, IL-6 та CRP виявляли помірної сили кореляційний зв'язок з цифровою шкалою PG-SGA ($r = 0,549$, $0,434$ та $0,453$, відповідно, $p < 0,005$).

Саркопенія та динапенія були виявлені у 55 (74,3%) та 34 (45,9%) обстежених нами хворих, відповідно. Зниження маси та сили скелетних м'язів у хворих на ЦП асоціюва-

Таблиця 3. Вміст LBP, IL-6, CRP в сироватці крові хворих на ЦП, які померли та вижили протягом періоду спостереження, Ме (P_{25} - P_{75}).

Хворі на декомпенсований ЦП	LBP, пг/мл	IL-6, пг/мл	CRP, мг/л
Вижили, n=32	17,5 (5,51 - 35,8)	3,73 (2,16 - 6,82)	3,23 (1,62 - 5,97)
Померли, n=42	50,7 (18,8 - 100) $p = 0,002$	16,2 (6,07 - 25,8) $p = 0,000$	15,1 (4,99 - 23,6) $p = 0,000$

Примітки: LBP - ліпополісахарид-зв'язуючий білок; IL-6 - інтерлейкін-6; CRP - С-реактивний білок.

лось із збільшенням рівнів LBP, IL-6 та CRP. Так пацієнти з саркопенією мали достовірно, у 5-8 разів вищі медіани сироваткових рівнів маркерів мікробної транслокації та системного запалення, ніж пацієнти з нормальною масою скелетних м'язів (рис. 1, рис. 2, рис. 3). У пацієнтів з динапенією вміст LBP, IL-6 та CRP був достовірно вищим, ніж у пацієнтів із збереженою м'язовою силою (17,5 (5,19-41,7) проти 57,7 (22,7-99,9) пг/мл; 3,73 (1,90-8,70) проти 16,4 (6,28-25,8) пг/мл; 3,30 (1,81-7,71) проти 15,7 (5,49-23,7) мг/л; відповідно, $p < 0,001$). LBP, IL-6 та CRP помірно корелювали із SMI ($r = -0,517$, $-0,518$, $-0,468$ відповідно, $p < 0,005$) та слабо корелювали із силою стискання кисті ($r = -0,338$, $-0,427$, $-0,423$, відповідно, $p < 0,005$).

ROC аналіз засвідчив, що підвищені рівні маркерів мікробної транслокації та системного запалення в сироватці з високою імовірністю прогнозують наявність мальнутиції та саркопенії хворих на декомпенсований ЦП (рис. 4). Найбільшу прогностичну цінність мав LBP. Площа під кривою прогнозування важкої нутритивної недостатності (стадія С за PG-SGA) та саркопенії (знижений SMI) складала 0,746 та 0,861, відповідно, $p = 0,000$.

Протягом періоду подальшого спостереження (Ме 367 (82-569) днів) жодний пацієнт не був втрачений для аналізу, а 42 (56,8%) пацієнтів померли від ускладнень ЦП. Встановлено, що пацієнти, які померли, мали достовірно вищі значення LBP, IL-6 та CRP при первинному обстеженні, ніж пацієнти, які вижили (табл. 3). Аналіз Каплана-Мейєра засвідчив, що загальна виживаність пацієнтів з умовно високими значеннями LBP, IL-6 та CRP (вище від Ме в обстеженій нами когорті) була достовірно меншою, ніж у пацієнтів з умовно низькими значеннями цих медіаторів (рис. 5-7). Середній очікуваний час дожиття хворих з високими рівнями маркерів бактеріальної транслокації та системного запалення був достовірно меншим, ніж у хворих з низькими рівнями (табл. 4).

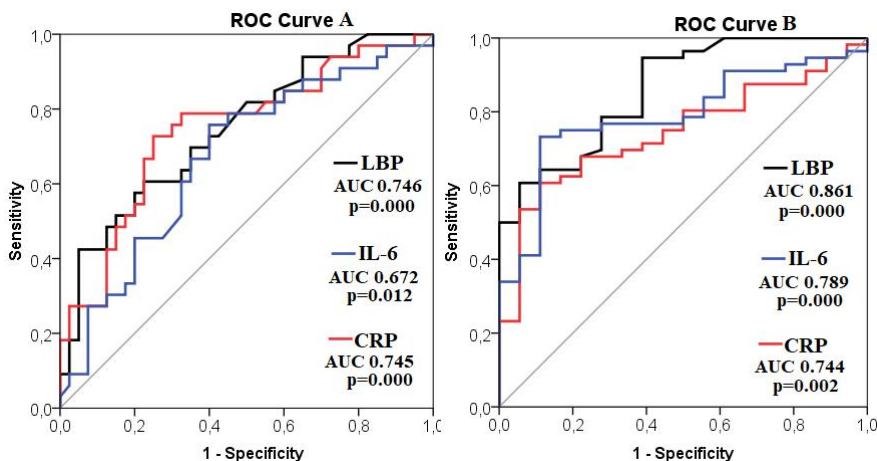


Рис. 4. ROC-криві тесту прогнозування тяжкої мальнутиції (А) та саркопенії (В) у хворих на декомпенсований ЦП залежно від рівня LBP, IL-6, CRP у сироватці крові.

Примітки: LBP - ліпополісахарид-зв'язуючий білок; IL-6 - інтерлейкін-6; CRP - С-реактивний білок.

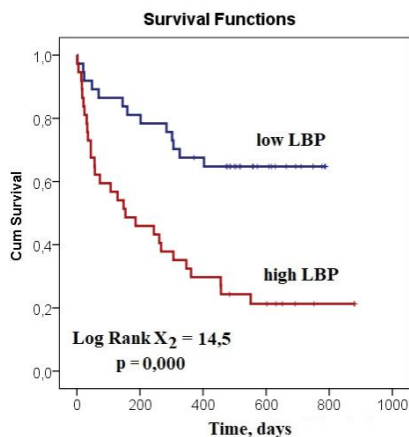


Рис. 5. Аналіз виживаності Каплана-Мейєра залежно від рівня LBP (ліпополісахарид-зв'язуючого білка) у сироватці крові хворих на декомпенсований ЦП.

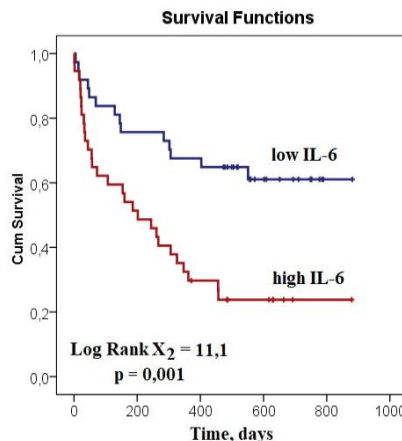


Рис. 6. Аналіз виживаності Каплана-Мейєра залежно від рівня IL-6 (інтерлейкіну-6) у сироватці крові хворих на декомпенсований ЦП.

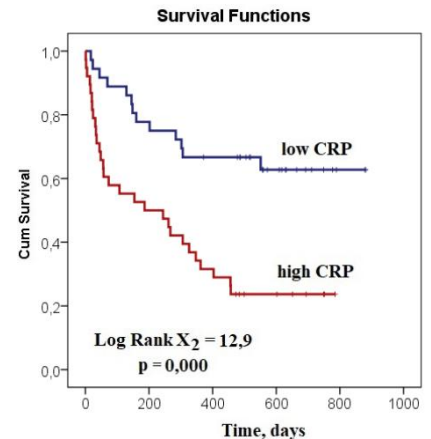


Рис. 7. Аналіз виживаності Каплана-Мейєра залежно від рівня CRP (С-реактивного білка) у сироватці крові хворих на декомпенсований ЦП.

Таблиця 4. Середній очікуваний час дожиття хворих на декомпенсований ЦП залежно від рівнів LBP, IL-6 та CRP в сироватці крові.

Показники		Очікуваний час життя, дні	
		M±m	95% CI
LBP	< 33,4 пг/мл	573±49,8	476 - 671
	≥ 33,4 пг/мл	310±54,1*	203 - 416
IL-6	< 7,68 пг/мл	611±58,7	495 - 726
	≥ 7,68 пг/мл	327±54,9*	219 - 435
CRP	< 5,52 мг/л	625±57,9	512 - 739
	≥ 5,52 мг/л	301±48,8*	205 - 396

Примітки: 1. LBP - ліпополісахарид-зв'язуючий білок; IL-6 - інтерлейкін-6; CRP - С-реактивний білок; 2. * - $p < 0,05$.

Обговорення

Останні дослідження свідчать, що спричинені портальною гіпертензією та печінковою дисфункцією зміни кишкової мікробіоти, порушення цілісності кишкового бар'єру та бактеріальна транслокація є провідними чинниками подальшого прогресування ЦП, виникнення розладів спланхноїчної та системної гемодинаміки, гепаторенального синдрому, печінкової енцефалопатії, спонтанного бактеріального перитоніту, поліорганної недостатності та смерті хворих [19]. Бактеріальна транслокація є міграцією кишкових бактерій або їх фрагментів, таких як ліпополісахарид (ендотоксин грам-негативних бактерій), пептидоглюкан, ліпопептид, інших молекул так званого патоген-асоційованого патерну в мезентеріальні лімфовузли, асцитичну рідину, портальний і системний кровоплин [3]. Продукти бактеріального походження зв'язуються з відповідними рецепторами, активують імунні клітини, стимулюють синтез і вивільнення каскаду вазоактивних, прооксидантних і прозапальних медіаторів, які запускають гемодинамічні порушення, імунне ураження органів і тканин та глибокі порушення метаболізму [15].

Вміст ліпополісахариду в сироватці крові не може слугувати надійним маркером мікробної транслокації через короткий період напіврозпаду, залежність від концентрації відповідних транспортерів, антитіл, ліпопротеїнів високої щільності [3]. LBP є білком гострої фази, що синтезується печінкою, зв'язує ліпід А ліпополісахариду, транспортує його до CD14 рецепторів мієлоїдних клітин, макрофагів, у тому числі клітин Купфера, та промотує вивільнення фактору некрозу пухлин-альфа (Tumor Necrosis Factor alpha, TNF- α), IL-6 та інших прозапальних цитокінів [35]. На відміну від ліпополісахариду, LBP є стабільним впродовж тривалого часу після епізоду бактеріємії або ендотоксинемії та розглядається як надійний маркер бактеріальної транслокації [3]. У відповідь на секрецію макрофагами та Т-лімфоцитами IL-6 гепатоцити продукують гостро-фазовий CRP, який, за останніми даними, є не лише маркером, але і медіатором системного запалення та втручається в систему комплементу, процеси апоптозу, фагоцитозу, вивільнення оксиду азоту та продукцію цитокінів [29].

Отримані нами дані засвідчили, що у значної частини хворих на декомпенсований ЦП, які не мали клінічних або лабораторних ознак інфекції, реєструвались високі рівні LBP, IL-6 та CRP. При цьому збільшення тяжкості ЦП асоціювалось із збільшенням концентрації маркерів мікробної транслокації та запалення в сироватці. Пацієнти з маніфестною печінковою енцефалопатією мали вищі рівні LBP, IL-6 та CRP. Пацієнти з тяжким асцитом мали вищий вміст LBP. Зв'язок між маркерами мікробної транслокації, системного запалення та тяжкістю портальної гіпертензії був продемонстрований в інших дослідженнях [2, 26].

Наші дані свідчать, що нутритивний стан хворих на декомпенсований ЦП та структурно-функціональний стан скелетних м'язів більшою мірою, ніж традиційні показники тяжкості ЦП, пов'язані з бактеріальною транслокацією та прозапальним станом. Медіани си-

роваткових рівнів LBP, IL-6 та CRP у хворих з важкою нутритивною недостатністю, саркопенією та динапенією у кілька разів перевищували такі у пацієнтів із задовільним нутритивним станом та збереженою масою та силою скелетних м'язів. Числова шкала PG-SGA, SMI та сила стискання кисті помірно корелювали з LBP, IL-6 та CRP. Нещодавно S. Sato et al. (2021) продемонстрували, що активність бактеріального ендотоксину в сироватці крові хворих на алкогольний ЦП корелювала з індексом скелетних м'язів, визначеним з допомогою комп'ютерної томографії або рентгенівської абсорбціометрії [27]. Останній метааналіз 141 досліджень підтвердив достовірний кореляційний зв'язок між показниками сили та маси скелетних м'язів і маркерів запалення (TNF- α , IL-6, CRP) у саркопенічних хворих онкологічного, кардіологічного, нефрологічного, геріатричного, пульмонологічного та ревматологічного профілю [33]. Нами було встановлено, що високі рівні CRP, IL-6 та LBP з великою імовірністю прогнозують наявність тяжкої нутритивної недостатності та саркопенії у хворих на декомпенсований ЦП (AUC 0,67-0,75 для стадії C за PG-SGA, AUC 0,74-0,86 для SMI).

Відомі сьогодні експериментальні дані дозволяють вважати, що системне запалення, навіть низького ступеня, може втручатись у регуляцію процесів анаболізму та катаболізму скелетних м'язів, що в кінцевому підсумку веде до атрофії та зменшення сили м'язів. Зокрема було показано, що за умов запалення відбувається перерозподіл амінокислотного пулу крові для синтезу великої кількості гострофазових білків у печінці, що веде до депривації доступу м'язової тканини до амінокислот [14]. Системне запалення сприяє зменшенню біодоступності та зниженню біологічних ефектів ключових гормонів росту та підтримання м'язової маси, таких як тестостерон, інсуліновий фактор росту-1 та ін. [12]. Прозапальні цитокіни, зокрема IL-6, промотують експресію у м'язових волокнах каспази-3 та міостатину, -медіаторів, що пригнічують ріст і диференціацію клітин і збільшують гідроліз м'язових білків. IL-6 та TNF- α прискорюють деградацію м'язових волокон шляхом активації убіквітин-залежної системи протеолізу [36] та порушують регенерацію сателітних стовбурових клітин м'язів [5]. За умов запалення зростають явища оксидативного стресу та прискорюється апоптоз міоцитів [21]. Гострофазовий білок CRP також імовірно залучений до механізмів втрати м'язової маси. В експерименті було показано, що високі концентрації CRP безпосередньо інгібують синтез білка у скелетних м'язах, а також зменшують реактивність ендотелію, перфузію скелетних м'язів, які, в свою чергу, є визначальними для утворення енергії та білка у м'язових волокнах [16, 34].

Наші дані засвідчили, що високі рівні маркерів бактеріальної транслокації та запалення у хворих асоціюються з несприятливим прогнозом. Пацієнти, які померли від ускладнень ЦП протягом періоду спостереження, мали вищі рівні LBP, IL-6 та CRP у сироватці крові.

Раніше J. P. Cervoni et al. (2012) показали, що рівень CRP виявився незалежним предиктором шестимісячної смертності 148 хворих на декомпенсований ЦП, 37% з яких мали підтверджену бактеріальну інфекцію [8]. Пізніше була проаналізована тримісячна виживаність 583 хворих з гострою декомпенсацією ЦП, 20% з яких мали симптоми бактеріальної інфекції на момент включення в дослідження. З'ясувалось, що персистенція високих (більше 29 мг/л) рівнів CRP, вік хворих і бали за MELD, є незалежними предикторами смерті хворих [7].

Включені до нашого дослідження хворі не мали клінічних або лабораторних ознак інфекції при первинному обстеженні. Протягом періоду спостереження померло 57% хворих, однак клінічно значущі інфекції у жодному випадку не були зазначені серед причин смерті пацієнтів. Ми встановили, що виживаність хворих з умовно високими рівнями LBP, IL-6 та CRP (більше 33,4 пг/мл, 7,68 пг/мл та 5,52 мг/л, відповідно) була достовірно меншою, ніж виживаність хворих з умовно низькими рівнями. Нещодавно D. Agiasotelli et al. (2017) продемонстрували, що бактеріальна транслокація асоціювалась із зниженням виживаності 70 хворих на ЦП, які не мали ознак бактеріальних інфекцій. Тримісячна смертність пацієнтів з високими (більше Ln13,5) рівнями LBP складала 48% і була вдвічі більшою, ніж у пацієнтів з низькими рівнями LBP. У множинному регресійному аналізі лише вміст LBP (HR 8,1, $p=0,003$) та MELD були незалежними предикторами смертності хворих [1]. Таким чином, бактеріальна транслокація та системне запалення у хворих на декомпенсований ЦП асоціюються з розвитком нутритивної недостатності, саркопенії та зменшенням виживаності.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Розвиток мальнутриції, саркопенії та динапенії у хворих на декомпенсований ЦП асоціюється з посиленням явищ бактеріальної транслокації та системного запалення. Рівні LBP, IL-6 та CRP у сироватці крові хворих помірно корелюють із шкалою нутритивної оцінки PG-SGA ($r=0,549$, $0,434$ та $0,453$, відповідно, $p<0,005$), радіологічним індексом скелетних м'язів SMI ($r=-0,517$, $-0,518$, $-0,468$, відповідно, $p<0,005$), силою стискання кисті ($r=-0,338$, $-0,427$, $-0,423$, відповідно, $p?0,005$) та слабко корелюють з тяжкістю асцити, печінкової енцефалопатії та гіпоальбумінемії.

2. Підвищені рівні маркерів бактеріальної транслокації та системного запалення в сироватці крові мають високу цінність у прогнозуванні важкої нутритивної недостатності (Стадія C за PG-SGA) та саркопенії (знижений SMI) у хворих на декомпенсований ЦП (AUC (LBP) = $0,746$ та $0,861$; AUC (IL-6) = $0,672$ та $0,789$; AUC (CRP) = $0,745$ та $0,744$, відповідно, $p<0,05$).

3. Бактеріальна транслокація та системне запалення чинять несприятливий вплив на виживання хворих на декомпенсований ЦП. Загальна смертність пацієнтів

з високими рівнями LBP (більше 33,4 пг/мл), IL-6 (більше 7,68 пг/мл) та CRP (більше 5,52 мг/л) є достовірно вищою, ніж у пацієнтів з умовно низькими рівнями.

Подальші дослідження необхідні, щоб з'ясувати, чи

може корекція бактеріальної транслокації та системного запалення покращити нутритивний стан, структурно-функціональний стан скелетних м'язів та виживання хворих на декомпенсований ЦП.

Список посилань - References

- [1] Agiasotelli, D., Alexopoulou, A., Vasilieva, L., Hadziyannis, E., Goukos, D., Daikos, G. L., & Dourakis, S. P. (2017). High serum lipopolysaccharide binding protein is associated with increased mortality in patients with decompensated cirrhosis. *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver*, 37(4), 576-582. <https://doi.org/10.1111/liv.13264>
- [2] Albillos, A., de la Hera, A., Gonzalez, M., Moya, J. L., Calleja, J. L., Monserrat, J., Ruiz-del-Arbol, L., & Alvarez-Mon, M. (2003). Increased lipopolysaccharide binding protein in cirrhotic patients with marked immune and hemodynamic derangement. *Hepatology* (Baltimore, Md.), 37(1), 208-217. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50038>
- [3] Alexopoulou, A., Agiasotelli, D., Vasilieva, L. E., & Dourakis, S. P. (2017). Bacterial translocation markers in liver cirrhosis. *Annals of gastroenterology*, 30(5), 486-497. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0178>
- [4] Anand, A. C. (2017). Nutrition and Muscle in Cirrhosis. *Journal of clinical and experimental hepatology*, 7(4), 340-357. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2017.11.001>
- [5] Brzeszczynska, J., Meyer, A., McGregor, R., Schilb, A., Degen, S., Tadini, V., ... & Jacobi, C. (2018). Alterations in the in vitro and in vivo regulation of muscle regeneration in healthy ageing and the influence of sarcopenia. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 9(1), 93-105. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12252>
- [6] Budui, S. L., Rossi, A. P., & Zamboni, M. (2015). The pathogenetic bases of sarcopenia. *Clinical cases in mineral and bone metabolism : the official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases*, 12(1), 22-26. <https://doi.org/10.11138/ccmbm/2015.12.1.022>
- [7] Cervoni, J. P., Amoros, Á., Bañares, R., Luis Montero, J., Soriano, G., Weil, D., ... & EASL-CLIF Consortium. (2016). Prognostic value of C-reactive protein in cirrhosis: external validation from the CANONIC cohort. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 28(9), 1028-1034. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000676>
- [8] Cervoni, J. P., Thevenot, T., Weil, D., Muel, E., Barbot, O., Sheppard, F., ... & Di Martino, V. (2012). C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*, 56(6), 1299-1304. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.030>
- [9] Chapman, B., Goh, S. K., Parker, F., Romero, S., Sinclair, M., Gow, P., ... & Testro, A. (2022). Malnutrition and low muscle strength are independent predictors of clinical outcomes and healthcare costs after liver transplant. *Clinical nutrition ESPEN*, 48, 210-219. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.02.013>
- [10] Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyere, O., Cederholm, T., ... & Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*, 48(4), 601. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz046>
- [11] D'Amico, G., Morabito, A., D'Amico, M., Pasta, L., Malizia, G., Rebora, P., & Valsecchi, M. G. (2018). Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of hepatology*, 68(3), 563-576. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.10.020>
- [12] Debigare, R., Marquis, K., Cote, C. H., Tremblay, R. R., Michaud, A., LeBlanc, P., & Maltais, F. (2003). Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest*, 124(1), 83-89. <https://doi.org/10.1378/chest.124.1.83>
- [13] Dumont, C., Wuestenberghs, F., Lanthier, N., Piessevaux, H., & Dahlqvist, G. (2022). Malnutrition is highly prevalent in hospitalized cirrhotic patients and associates with a poor outcome. *Acta gastro-enterologica Belgica*, 85(2), 311-319. <https://doi.org/10.51821/85.2.9016>
- [14] Engelen, M. P., Wouters, E. F., Deutz, N. E., Menheere, P. P., & Schols, A. M. (2000). Factors contributing to alterations in skeletal muscle and plasma amino acid profiles in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of clinical nutrition*, 72(6), 1480-1487. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.6.1480>
- [15] Engelmann, C., Claria, J., Szabo, G., Bosch, J., & Bernardi, M. (2021). Pathophysiology of decompensated cirrhosis: Portal hypertension, circulatory dysfunction, inflammation, metabolism and mitochondrial dysfunction. *Journal of hepatology*, 75(1), 49-66. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.002>
- [16] Fichtlscherer, S., Rosenberger, G., Walter, D. H., Breuer, S., Dimmeler, S., & Zeiher, A. M. (2000). Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 102(9), 1000-1006. <https://doi.org/10.1161/01.cir.102.9.1000>
- [17] Gomez-Perez, S. L., Haus, J. M., Sheean, P., Patel, B., Mar, W., Chaudhry, V., ... & Braunschweig, C. (2016). Measuring Abdominal Circumference and Skeletal Muscle From a Single Cross-Sectional Computed Tomography Image: A Step-by-Step Guide for Clinicians Using National Institutes of Health ImageJ. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 40(3), 308-318. <https://doi.org/10.1177/0148607115604149>
- [18] Jager-Wittenaar, H., & Ottery, F. D. (2017). Assessing nutritional status in cancer: role of the Patient-Generated Subjective Global Assessment. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 20(5), 322-329. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000389>
- [19] Jagan, R., D'Amico, G., Trebicka, J., Moreau, R., Angeli, P., & Arroyo, V. (2021). New clinical and pathophysiological perspectives defining the trajectory of cirrhosis. *Journal of hepatology*, 75(1), 14-26. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.018>
- [20] Jo, E., Lee, S. R., Park, B. S., & Kim, J. S. (2012). Potential mechanisms underlying the role of chronic inflammation in age-related muscle wasting. *Aging clinical and experimental research*, 24(5), 412-422. <https://doi.org/10.3275/8464>
- [21] Kuwano, K., & Hara, N. (2000). Signal transduction pathways of apoptosis and inflammation induced by the tumor necrosis factor receptor family. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 22(2), 147-149. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.22.2.f178>
- [22] Motsiuk, V. M., & Pentiuik, N. O. (2021). Діагностичне та прогностичне значення показників товщини та площі поперекового м'язу у хворих на цироз печінки, ускладнений саркопенією [Diagnostic and prognostic value of indicators of the thickness and area of the lumbar muscle in patients with liver cirrhosis complicated by sarcopenia]. *Вісник Вінницького національного медичного університету - Reports of the Vinnytsia National Medical University*, 25(4), 551-558. [https://doi.org/https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(4\)-06](https://doi.org/https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(4)-06)

- [23] Ottery, F. D. (1996). Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif.), 12(1), 15-19. [https://doi.org/10.1016/0899-9007\(96\)90011-8](https://doi.org/10.1016/0899-9007(96)90011-8)
- [24] Pentyuk, N. O., Motsyuk, V. M., & Ferry, A. S. (2021). Адаптація та валідація україномовної версії шкали оцінки нутритивного стану Patient-Generated Subjective Global Assessment (PGSGA) у хворих на цироз печінки [Adaptation and validation of the Ukrainian version of the Patient-Generated Subjective Global Assessment (PGSGA) nutritional status scale in patients with liver cirrhosis]. *Сучасна гастроентерологія - Modern gastroenterology*, 117(1), 58-66. <http://doi.org/10.30978/MG-2021-1-58>
- [25] Ponziani, F. R., & Gasbarrini, A. (2018). Sarcopenia in Patients with Advanced Liver Disease. *Current protein & peptide science*, 19(7), 681-691. <https://doi.org/10.2174/1389203718666170428121647>
- [26] Reiberger, T., Ferlitsch, A., Payer, B. A., Mandorfer, M., Heinisch, B. B., Hayden, H., ... & Vienna Hepatic Hemodynamic Lab. (2013). Non-selective betablocker therapy decreases intestinal permeability and serum levels of LBP and IL-6 in patients with cirrhosis. *Journal of hepatology*, 58(5), 911-921. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.12.011>
- [27] Sato, S., Namisaki, T., Murata, K., Fujimoto, Y., Takeda, S., Enomoto, M., ... Yoshiji, H. (2021). The association between sarcopenia and endotoxin in patients with alcoholic cirrhosis. *Medicine*, 100(36), e27212. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027212>
- [28] Shen, W., Punyanitya, M., Wang, Z., Gallagher, D., St-Onge, M. P., Albu, J., ... & Heshka, S. (2004). Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md.: 1985), 97(6), 2333-2338. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00744.2004>
- [29] Sproston, N. R., & Ashworth, J. J. (2018). Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Frontiers in immunology*, 9, 754. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754>
- [30] Tandon Anand, P., Montano-Loza, A. J., Lai, J. C., Dasarathy, S., & Merli, M. (2021). Sarcopenia and frailty in decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*, 75(1), 147-162. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.025>
- [31] Traub, J., Reiss, L., Aliwa, B., & Stadlbauer, V. (2021). Malnutrition in Patients with Liver Cirrhosis. *Nutrients*, 13(2), 540. <https://doi.org/10.3390/nu13020540>
- [32] Trebicka, J., Macnaughtan, J., Schnabl, B., Shawcross, D. L., & Bajaj, J. S. (2021). The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation. *Journal of hepatology*, 75(1), 67-81. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.11.013>
- [33] Tuttle, C. S. L., Thang, L. A. N., & Maier, A. B. (2020). Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis. *Ageing research reviews*, 64, 101185. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101185>
- [34] Wåhlin-Larsson, B., Wilkinson, D. J., Strandberg, E., Hosford-Donovan, A., Atherton, P. J., & Kadi, F. (2017). Mechanistic Links Underlying the Impact of C-Reactive Protein on Muscle Mass in Elderly. *Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, 44(1), 267-278. <https://doi.org/10.1159/000484679>
- [35] Xiao, S., & Zhao, L. (2014). Gut microbiota-based translational biomarkers to prevent metabolic syndrome via nutritional modulation. *FEMS microbiology ecology*, 87(2), 303-314. <https://doi.org/10.1111/1574-6941.12250>
- [36] Zhang, L., Du, J., Hu, Z., Han, G., Delafontaine, P., Garcia, G., & Mitch, W. E. (2009). IL-6 and serum amyloid A synergy mediates angiotensin II-induced muscle wasting. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 20(3), 604-612. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008060628>

THE INFLUENCE OF BACTERIAL TRANSLOCATION AND SYSTEMIC INFLAMMATION ON THE NUTRITION, SKELETAL MUSCLES, AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

Motsiuk V. M., Pentiuk N. O.

Annotation. Malnutrition and sarcopenia are common prognosis-modifying complications of liver cirrhosis (LC). Bacterial translocation and systemic inflammation may be involved in the development of nutritional and muscle insufficiency in LC. The aim of the study was to assess the relationship between serum markers of bacterial translocation and systemic inflammation with nutrition, skeletal muscle, and survival in patients with decompensated LC. 74 patients (age 55.3 ± 11.4 years) were included in the study. Nutritional status was assessed using the Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA). Skeletal muscle mass was assessed using the Skeletal Muscle Index (SMI), and muscle strength was assessed by handgrip strength. The level of lipopolysaccharide-binding protein (LBP), interleukin-6 (Interleukin-6, IL-6), and C-reactive protein (C Reactive Protein, CRP) in blood serum was determined by enzyme immunoassay (ELISA). Statistical data processing was performed in SPSS22. It was found that serum LBP, IL-6, and CRP levels moderately correlated with PG-SGA ($r = 0.549, 0.434$, and 0.453 , respectively, $p < 0.005$), SMI ($r = -0.517, -0.518$, and -0.468 , respectively, $p < 0.005$), and handgrip strength ($r = -0.338, -0.427$, and -0.423 , respectively, $p < 0.005$), and predicted severe malnutrition (AUC (LBP) = 0.746; AUC (IL-6) = 0.672; AUC (CRP) = 0.745, $p < 0.05$) and sarcopenia (AUC (LBP) = 0.861; AUC (IL-6) = 0.789; AUC (CRP) = 0.744, $p < 0.01$). 42 patients died from LC complications during the follow-up (Me 367 (82-569) days). In the Kaplan-Meier analysis, the mortality of patients with high levels of LBP (more than 33.4 pg/ml), IL-6 (more than 7.68 pg/ml), and CRP (more than 5.52 mg/l) were significantly higher than that of patients with conditionally low levels. Further studies are needed to determine whether correction of bacterial translocation and systemic inflammation can improve nutritional, skeletal muscle status, and survival in patients with decompensated LC.

Keywords: lipopolysaccharide-binding protein, IL-6, CRP, malnutrition, survival, liver cirrhosis.