

РОЛЬ СИСТЕМНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ У ПАТОГЕНЕЗІ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМУ

Н.О. Сливка, Н.Г. Вірстюк¹

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

¹Вищий державний навчальний заклад України "Івано-Франківський національний державний медичний університет"

Ключові слова:
гепаторенальний синдром, алко-гольний цирроз печінки, синдром системної запальної відповіді, цитокіни.

Клінічна та експериментальна патологія Т.18, №4 (70). С.74-79.

DOI:10.24061/1727-4338.XVIII.4.70.2019.294

E-mail: slyvkanataliia@gmail.com

Мета роботи - оцінити рівень маркерів синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) у пацієнтів із гепаторенальним синдромом (ГРС) на тлі алкогольного цирозу печінки (АЦП) залежно від типу ГРС та наявності чи відсутності інфекційних ускладнень.

Матеріал та методи. Для досягнення поставленої мети обстежено 165 пацієнтів з декомпенсованим АЦП, які розподілені на три групи відповідно до стану функції нирок: група 1 - АЦП без ГРС (n=44), група 2 - АЦП+ГРС тип 2 (n=63), група 3 - АЦП+ГРС тип 1 (n=58).

Результати. Поширеність ССЗВ, кількість лейкоцитів і рівень СРБ були вищими у крові пацієнтів з ГРС-1 порівняно з іншими двома групами. У групі з ГРС-1 був цитокіновий профіль мав значно вищі рівні МСР-1 сечі та сироваткових ІЛ-6, TNF- α , VCAM-1, ІЛ-8, і нижчі рівні МІРІ- α і фракталіну. Із 5-ти цитокінів, які були значно підвищені у пацієнтів із ГРС-1, тільки плазмовий ІЛ-6 був значно вищим у хворих із ГРС-1, асоційованим з інфекціями, порівняно з пацієнтами без інфекцій - 59,26 \pm 13,41 проти 23,15 \pm 11,34 пг/мл відповідно (p<0,05), що засвідчує на користь гіпотези про ГРС як причину розвитку ССЗВ у таких хворих.

Висновки. Виявлено, що у хворих на АЦП, ускладнений ГРС, рівні системних запальних маркерів і цитокінів є вищими, ніж у хворих без такого ускладнення, що вказує на вагомую роль запальної реакції у його патогенезі. Підвищення рівнів МІРІ- α , МСР-1, ІЛ-8 плазми та іМСР-1 (пг/мл) сечі можуть використовуватися як диференційна ознака ГРС типу 1, що є важливим у виборі лікувальної тактики.

Ключевые слова:
гепаторенальный синдром, алко-гольный цирроз печени, синдром системного воспалительного ответа, цито-кины.

Клиническая и экспериментальная патология Т.18, №4 (70). 74-79.

РОЛЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОГО СИНДРОМА

Н.А. Сливка, Н.Г. Вирстюк

Цель работы - оценка уровня маркеров синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) у пациентов с гепаторенальным синдромом (ГРС) на фоне алкогольного цирроза печени (АЦП) в зависимости от типа ГРС и наличия или отсутствия инфекционных осложнений.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели обследовано 165 пациентов с декомпенсированным АЦП, которые были разделены на три группы в соответствии с состоянием функции почек: группа 1- АЦП без ГРС (n=44), группа 2 - АЦП+ГРС тип 2 (n=63), группа 3 - АЦП+ГРС тип 1 (n=58).

Результаты. Распространенность ССВО, количество лейкоцитов и уровень СРБ были выше у пациентов с ГРС-1 по сравнению с другими двумя группами.

В группе больных с ГРС-1 цитокіновий профіль имел значительно более высокие уровни МСР-1 мочи и сывороточных ІЛ-6, TNF- α , VCAM-1, ІЛ-8, и более низкие уровни МІРІ- α и фракталіна.

Із 5-ти цитокінов, которые были значительно повышены у пациентов с ГРС-1, только плазменный ІЛ-6 был значительно выше у больных с ГРС-1, ассоциированным с инфекциями, по сравнению с пациентами без инфекций - 59,26 \pm 13,41 против 23,15 \pm 11,34 пг/мл соответственно (p<0,05), что свидетельствует в пользу гипотезы о ГРС как причине развития ССВО у этой категории больных.

Выводы: Выведено, что у больных АЦП, осложненным ГРС, уровни системных воспалительных маркеров и цитокінов выше, чем у больных без такого осложнения, что свидетельствует о весомой роли воспалительной реакции в его патогенезе. Повышение уровней МІРІ- α , МСР-1, ІЛ-8 плазмы и іМСР-1 (пг / мл) мочи могут использоваться как дифференциальный признак ГРС типа 1, что является важным в выборе лечебной тактики.

Key words:
 hepatorenal
 syndrome,
 alcoholic liver
 cirrhosis, systemic
 inflammatory
 response
 syndrome,
 cytokines.

Clinical and
 experimental
 pathology. Vol.18,
 №4 (70). P.74-79.

ROLE OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN THE PATHOGENESIS OF HEPATORENAL SYNDROME

N.O. Slyvka, N.G. Virstyuk

Objective - assessment of the level of markers of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in patients with hepatorenal syndrome (HRS) against a background of alcoholic liver cirrhosis (ALC), depending on the type of HRS and presence or absence of infectious complications.

Material and methods. To achieve this goal, 165 patients with decompensated ALC were examined and were divided into three groups according to the renal function: group 1 - ALC without HRS (n=44), group 2 - ALC+HRS type 2 (n=63), group 3 - ALC+HRS type 1 (n=58).

Results. SIRS prevalence, leukocyte counts, and CRP levels were higher in patients with HRS-1 compared to the other two groups. In the HRS-1 group, the cytokine profile had significantly higher levels of MCP-1 in urine and serum IL-6, TNF- α , VCAM-1, IL-8, and lower levels of MIP1- α and fractalkine. Of the 5 cytokines that were significantly elevated in patients with HRS -1, only plasma IL-6 was significantly higher in patients with HRS -1 associated with infections compared with patients without infections - $59,26 \pm 13,41$ vs $23,15 \pm 11,34$ pg/ml, respectively ($p < 0,05$), which testifies to the hypothesis of HRS as the cause of the development of SIRS in this case.

Conclusions. It has been found that in patients with ALC complicated with HRS, the levels of systemic inflammatory markers and cytokines are higher than in patients without such complications, which indicates a significant role of the inflammatory response in its pathogenesis. Increased levels of MIP1- α , MCP-1, IL-8 plasma, and uMCP-1 (pg/ml) urine can be used as a differential sign of type 1 HRS, which is important in the choice of therapeutic tactics.

Вступ

Гепаторенальний синдром (ГРС) - це унікальний тип гострої ниркової недостатності (ГНН), яка розвивається у пацієнтів із декомпенсованим цирозом і вважається дуже важким ускладненням захворювання у його термінальній стадії [4, 5].

Значна кількість досліджень демонструє, що дисфункція кровообігу відіграє ключову роль у патофізіології ГРС [6]. Показано, що ГРС виникає як наслідок інтенсивної вазоконстрикції ниркових судин із вираженим зниженням кровотоку в них, а також зниження швидкості клубочкової (ШКФ), яка патогенетично пов'язана із вражаючою спіланхнічною вазодилатацією та активізацією основних судинозвужувальних систем унаслідок портальної гіпертензії [8]. Останнім часом стає все більш очевидним, що цироз печінки є станом із вираженою системною запальною відповіддю (ССЗВ), яка збільшується із прогресуванням хвороби, від компенсованого до декомпенсованого цирозу, і сильно впливає на прогноз пацієнта [9]. У деяких клінічних дослідженнях оцінювали запалення при цирозі шляхом вимірювання кількості лейкоцитів або рівнів С-реактивного білка (СРБ) [10, 11]; однак ці методи не є досить точними для оцінки запалення. Окрім того, дослідження на експериментальних тваринах також продемонстрували наявність ССЗВ, яка є більш помітною у тварин із асцитом, порівняно з іншими [12]. Нарешті, деякі дослідження оцінили велику кількість запальних цитокінів і підтвердили наявність ССЗВ підвищеними плазмовими рівнями відповідних цитокінів, що беруть участь у запаленні, які збільшуються з прогресуванням хвороби [8, 13, 14]. Тому з'явилася гіпотеза про те, що цироз є захворюванням, що супроводжується значним і прогресуючим запаленням, яке відіграє важливу роль у роз-

Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №4(70)

витку ускладнень [14]. Однак досі не існує достатньо доказів щодо наявності, ступеня та значущості запалення у пацієнтів із ГРС, але така інформація може бути актуальною не тільки щодо патогенезу, але й для виявлення потенційних цілей терапії для запобігання прогресування захворювання.

Мета роботи

Оцінити рівень маркерів ССЗВ у пацієнтів з ГРС на тлі алкогольного цирозу печінки (АЦП) залежно від типу ГРС та наявності чи відсутності інфекційних ускладнень.

Матеріал і методи дослідження

У поточному дослідженні досліджено 165 пацієнтів з декомпенсованим АЦП, що лікувалися стаціонарно в Чернівецькому обласному наркологічному диспансері та реанімаційному відділенні Чернівецької обласної психіатричної лікарні, які розподілені на три групи відповідно до стану функції нирок: група 1 - АЦП без ГРС (n=44), група 2 - АЦП+ГРС тип 2 (n=63), група 3 - АЦП+ГРС тип 1 (n=58). Розподіл на групи за типом ГРС обумовлений значною різницею у патогенезі цих двох станів - ГРС типу 1 розвивається переважно внаслідок гострої - на хронічну печінкової недостатності (ГХПН) на тлі бактеріальних інфекцій, а ГРС типу 2 - внаслідок системної гіповолемії та резистентного до діуретиків асциту [1]. Критеріями вилучення були: хронічна хвороба нирок, хронічний гемодіаліз до поступлення, гепатоцелюлярна карцинома поза Міланськими критеріями та інші злоякісні новоутворення, вірусна етіологія цирозу та відсутність інформованої згоди пацієнта.

Усього визначали 18 цитокінів і молекул адгезії судин у плазмі крові за допомогою набору Luminox®

Immunoassay (Panomics®, Affymetrix Inc, Santa Clara, CA, США): еотаксин, G-CSF, фракталкін, IFN- γ , IL-10, IL-1RA, IL-1 β , IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , TNF- α , VEGF, ICAM-1, VCAM-1 і RANTES. Аналізували також MCP-1 сечі (R&D® Systems, Міннеаполіс, М.Н., США). Цитокіни IL-10, IL-1RA та IL-1 β були вилучені зі статистичного аналізу, оскільки їхні рівні були нижчими за межі виявлення у більш ніж 30% зразків.

ГНН і ГХПН діагностували згідно з критеріями ICA [2] і CANONIC [3] відповідно, важкість стану - за шкалами MELD та Чайлд-П'ю [7].

Середній артеріальний тиск (САТ) визначали на онлайн калькуляторі (https://www.physiologyweb.com/calculators/mean_arterial_pressure_calculator.html) за формулою Хікема [1]:

$$\text{САТ} = \text{ДТ} + 1/3 \text{ ПТ},$$

де ДТ - діастолічний тиск, мм рт.ст., ПТ - пульсовий тиск (різниця між систолічним та діастолічним тиском), мм рт. ст.

Порівняння нормально розподілених безперервних змінних проводили за t-тестом Стьюдента або ANOVA.

Порівняння не нормально розподілених безперервних змінних зроблено за тестами Манна-Вітні (U) або Краскел-Волліса. Категоріальні змінні були виражені як число і відсоток і порівнювалися між собою за допомогою тесту хі-квадрат (χ^2) або точного тесту Фішера. Усі статистичні дослідження проводили з використанням статистичного пакету SPSS, версія 23.0. Значення p менше 0,05 для всіх досліджень було встановлено як статистично достовірне.

Результати та їх обговорення

Базові характеристики пацієнтів із декомпенсованим АЦП, залучених до цього дослідження, наведені в таблиці 1. Важливо, що бактеріальні інфекції були більш поширеними у пацієнтів з ГРС типу 1 порівняно з іншими двома групами - висновок, що відповідає відомій ролі бактеріальних інфекцій як преципітуючих факторів ГРС типу 1. Як і очікувалося, частота і тяжкість ГХПН були вищими у пацієнтів з ГРС типу 1 порівняно з ГРС типу 2.

Поширеність ССЗВ, кількість лейкоцитів і рівень СРБ

Таблиця 1

Клініко-лабораторні дані пацієнтів

	Група 1 (АЦП без ГРС) (n=44)	Група 2 (АЦП+ГРС-2) (n=63)	Група 3 (АЦП+ГРС-1) (n=58)
Вік, роки	42,34±12,57	44,28±11,82	43,45±13,04
Чоловіча стать, n (%)	30 (68%)	43 (68%)	45 (78%)
Асцит, n (%)	23 (52%)	44 (67%)*	58 (100%)*/**
Печінкова енцефалопатія, n (%)	3 (7%)	12 (19%)*	28 (48%)*/**
Бактеріальні інфекції, n (%)	22 (50%)	20 (32%)	42 (72%)*/**
Креатинін (мг/дл)	0,85 ±0,44	2,68±0,68*	3,79±0,72*/**
Білірубін (мг/дл)	2,52±0,94	2,61 ±0,95	4,24±0,88*/**
МНС	1,57±0,57	1,55±0,63	1,96±0,69*/**
На сироватки (ммоль/л)	137,54±6,42	135,68±3,54	131,47±5,61*/**
Тромбоцити ($\times 10^9/L$)	85,18±19,25	77,26±21,18*	76,74±20,87*/**
САТ (мм рт. ст.)	82,55±6,25	77,45±5,34*	74,58±4,36*/**
Шкала MELD, бали	14,32±2,24	19,21±3,17*	28,43±5,11*/**
Шкала Чайлд-П'ю, бали	8,52±1,93	8,47±1,92	11,33±2,03*/**
ГХПН			
Частота	0	27 (43%)*	49 (84%)*/**
Ступінь 1 проти 2/3	–	21/6	26/23*/**

Примітка: * - різниця достовірна у порівнянні з групою 1; ** - різниця достовірна у порівнянні з групою 2

були вищими у пацієнтів з ГРС-1 порівняно з іншими двома групами (табл. 2). Що стосується рівнів цитокинів, то у пацієнтів з ГРС-1 був цитокиновий профіль, відмінний від профілів у двох інших групах, зі значно вищими рівнями MCP-1 сечі та сироватковими IL-6,

TNF- α , VCAM-1, IL-8, і нижчими рівнями MIP-1 α і фракталкіну.

У обох групах пацієнтів з АЦП+ГРС (група 2 і група 3) рівні системних запальних маркерів і цитокинів були вірогідно вищими, ніж у пацієнтів з АЦП без ГРС, що Клінічна та експериментальна патологія. 2019. Т.18, №4 (70)

Таблиця 2

Порівняння рівнів системних запальних маркерів і цитокінів у плазмі та сечі між 3 групами пацієнтів

	Група 1 (АЦП без ГРС) (n=44)	Група 2 (АЦП+ГРС-2) (n=63)	Група 3 (АЦП+ГРС-1) (n=58)
СРБ (мг/дл)	1,62±1,11	1,01±0,98	3,24±1,75
Лейкоцити ($\times 10^9/L$)	5,18±1,42	5,21±1,39	7,64±1,77
ССЗВ	7 (16%)	10 (16%)	17 (33%)
IL-6 (пг/мл)	14,52±3,21	14,46±3,35	45,74±4,65
TNF- α (пг/мл)	22,36±2,73	30,67±4,25*	47,54±4,76*/**
Фракталкін (пг/мл)	111,69±24,37	363,82±31,75*	194,56±28,32*/**
MIP1- α (пг/мл)	2048,47±132,79	41,23±11,25*	14,35±5,28*/**
VCAM-1 (пг/мл)	1816,38±112,27	2184,47±141,52*	2410,61±138,24*
IL-8 (пг/мл)	25,16±4,72	45,31±6,54*	56,28±7,92*/**
VEGF (пг/мл)	453,75±19,17	179,14±15,81*	166,71±5,39*
G-CSF (пг/мл)	30,27±3,82	14,49±3,41*	30,62±6,58**
MCP-1 (пг/мл)	269,17±37,52	284,41±39,63	340,12±41,57*/**
RANTES (пг/мл)	7458,19±223,96	4515,24±279,85*	4399,93±207,74*
INF- γ (пг/мл)	29,51±4,72	37,16±5,22*	35,13±5,19*
IP-10 (пг/мл)	961,59±167,22	1000,94±169,37	1206,69±172,53*
ICAM-1 (нг/мл)	269,21±21,19	279,18±22,35	306,23±24,31*
Еотаксин (пг/мл)	115,78±17,23	101,68±16,18	109,84±17,12
MIP1- β (пг/мл)	40,15±5,38	30,25±3,17*	36,21±4,23
Цитокіни сечі			
uMCP-1 (пг/мл)	408,27±125,73	443,93±134,28	1292,69±335,16*/**

Примітка. * - різниця достовірна у порівнянні з групою 1; ** - різниця достовірна у порівнянні з групою 2

Таблиця 3

Порівняння рівнів системних запальних маркерів і цитокінів у плазмі та сечі у пацієнтів із ГРС-1 інфекційного та неінфекційного походження

	ГРС-1 Неінфекційного походження (n=16)	ГРС-1 Інфекційного походження (n=42)	Значення p
1	2	3	4
СРБ (мг/дл)	2,53±1,53	3,48±1,96	0,072
Лейкоцити ($\times 10^9$)	4,81±1,95	7,62±2,13	0,032*
ССЗВ	1 (7%)	16 (43%)	0,011*
Цитокіни плазми			
Еотаксин (пг/мл)	108,87±14,21	109,79±17,24	0,986
G-CSF (пг/мл)	23,13±5,64	32,21±5,97	0,202
Фракталкін (пг/мл)	74,94±7,33	144,57±12,25	0,438
INF- γ (пг/мл)	52,61±13,25	33,67±11,24	0,876

1	2	3	4
IL-6 (пг/мл)	23,15±11,34	59,26±13,41	0,022*
IL-8 (пг/мл)	69,44±15,22	49,35±14,27	0,126
IP-10 (пг/мл)	1146,59±127,38	122076±129,61	0,862
MCP-1 (пг/мл)	273,21±18,34	350,63±17,23	0,305
MIP1- α (пг/мл)	10,21±1,05	17,24±1,16	0,739
MIP1- β (пг/мл)	55,23±6,13	35,23±4,27	0,481
TNF- α (пг/мл)	39,15±5,52	49,64±5,82	0,117
VEGF (пг/мл)	181,24±15,32	161,45±13,22	0,727
ICAM (нг/мл)	297,23±23,48	306,43±25,27	0,394
VCAM (нг/мл)	2494,81±178,18	2372,39±185,24	0,781
RANTES (пг/мл)	4399,15±125,44	4200,67±129,42	0,767
Цитокіни сечі			
uMCP-1 (пг/мл)	1312,67±132,43	1274,73±129,48	0,666

Примітка. * - різниця достовірна у порівнянні з групою 1

засвідчує про вагомий роль ССЗВ у патогенезі ГРС. Проте у пацієнтів з ГРС-1 лише незначна кількість цитокінів відрізнялася від ГРС-2. Так, при ГРС-1 значно підвищувалися MIP1- α , MCP-1, IL-8 у плазмі та uMCP-1 (пг/мл) - у сечі, що дає змогу використовувати ці показники для диференційної діагностики різних типів ГРС.

Для подальшого вивчення цитокинового профілю ГРС-1 ми оцінювали, чи можуть бути підвищені рівні цитокінів, виявлені у цих пацієнтів, пов'язаними зі скупними бактеріальними інфекціями, які були більш поширеними у цій групі суб'єктів. З цією метою ми порівнювали рівень цитокінів у пацієнтів з ГРС-1, класифікованих за наявністю або відсутністю інфекції (42 та 16 пацієнтів, відповідно) (табл. 3).

З 5 цитокінів, які були значно підвищеними у пацієнтів із ГРС-1, тільки плазматичний IL-6 був значно вищим у пацієнтів із ГРС-1, асоційованим з інфекціями, порівняно з пацієнтами без інфекцій - 59,26±13,41 проти 23,15±11,34 пг/мл відповідно, $p < 0,05$), що вказує на користь гіпотези про ГРС як причину розвитку ССЗВ у цієї категорії хворих.

Висновки

Виявлено, що у хворих на алкогольний цироз печінки, ускладнений гепаторенальним синдромом, рівні системних запальних маркерів і цитокінів є вищими, ніж у хворих без такого ускладнення, що засвідчує про вагомий роль запальної реакції у його патогенезі. Підвищення рівнів MIP1- α , MCP-1, IL-8 плазми та uMCP-1 (пг/мл) сечі можуть використовуватися як диференційна ознака гепаторенального синдрому типу 1, що є важливим у виборі лікувальної тактики.

Список літератури:

1. Брин ВБ, Зонис БЯ. Физиология системного кровообращения. Формулы и расчеты. Ростов-на-Дону: Издательство Ростовского университета; 1984. 88 с.

2. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A,

et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut*. 2015;62(4):531-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308874>

3. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>

4. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018[cited 2019 Nov 27];4(1):23. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-018-0022-7> doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0022-7>

5. Giron-Gonzalez JA, Martínez-Sierra C, Rodríguez-Ramos C, Macías MA, Rendón P, Díaz F, et al. Implication of inflammation-related cytokines in the natural history of liver cirrhosis. *Liver Int*. 2004;24(5):437-45. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2004.0951.x>

6. Albillos A, Lario M, Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014;61(6):1385-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.010>

7. Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology*. 2007;46(6):1872-82. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.21920>

8. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2016;64(4):1249-64. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.28740>

9. Solà C, Solà E, Morales-Ruiz M, Fernández G, Huelin P, Graupera I, et al. Characterization of inflammatory response in acute-on-chronic liver failure and relationship with prognosis. *Sci Rep* [Internet]. 2016[cited 2019 Nov 27];6:32341. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5006032/pdf/srep32341.pdf> doi: <https://doi.org/10.1038/srep32341>

10. Solà C, Solà E, Huelin P, Carol M, Moreira R, Cereijo U, et al. Characterization of inflammatory response in hepatorenal syndrome: Relationship with kidney outcome and survival. *Liver Int*. 2019;39(7):1246-55. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.14037>

11. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: from peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2019. Т.18, №4 (70)

thesis. *J Hepatol.* 2015;63(5):1272-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.004>

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(7):1426-37. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>

13. Vestweber D. How leukocytes cross the vascular endothelium. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(11):692-704. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3908>

14. Lo Iacono O, Rincón D, Hernando A, Ripoll C, Catalina MV, Salcedo M, et al. Serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule are related to hyperdynamic circulation in patients with liver cirrhosis. *Liver Int.* 2008;28(8):1129-35. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01763.x>

References:

1. Brin VB, Zonis BYa. Fiziologiya sistemnogo krovoobrashcheniya. Formuly i raschety [Physiology of systemic circulation. Formulas and calculations]. Rostov-na-Donu: Izdatel'stvo Rostovskogo universiteta; 1984. 88 p. (in Russian)

2. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut.* 2015;62(4):531-7. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308874>

3. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406-60. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>

4. Ginès P, Solà E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath PS. Hepatorenal syndrome. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. 2018[cited 2019 Nov 27];4(1):23. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-018-0022-7> doi: <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0022-7>

5. Giron-Gonzalez JA, Martínez-Sierra C, Rodríguez-Ramos C, Macías MA, Rendón P, Díaz F, et al. Implication of inflammation-related cytokines in the natural history of liver cirrhosis. *Liver Int.* 2004;24(5):437-45. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1478-231.2004.0951.x>

0951.x

6. Albillos A, Lario M, Alvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.* 2014;61(6):1385-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.010>

7. Thabut D, Massard J, Gangloff A, Carbonell N, Francoz C, Nguyen-Khac E, et al. Model for end-stage liver disease score and systemic inflammatory response are major prognostic factors in patients with cirrhosis and acute functional renal failure. *Hepatology.* 2007;46(6):1872-82. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.21920>

8. Clària J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology.* 2016;64(4):1249-64. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.28740>

9. Solé C, Solà E, Morales-Ruiz M, Fernández G, Huelin P, Graupera I, et al. Characterization of inflammatory response in acute-on-chronic liver failure and relationship with prognosis. *Sci Rep* [Internet]. 2016[cited 2019 Nov 27];6:32341. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5006032/pdf/srep32341.pdf> doi: <https://doi.org/10.1038/srep32341>

10. Solé C, Solà E, Huelin P, Carol M, Moreira R, Cereijo U, et al. Characterization of inflammatory response in hepatorenal syndrome: Relationship with kidney outcome and survival. *Liver Int.* 2019;39(7):1246-55. doi: <https://doi.org/10.1111/liv.14037>

11. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: from peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol.* 2015;63(5):1272-84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.07.004>

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(7):1426-37. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.042>

13. Vestweber D. How leukocytes cross the vascular endothelium. *Nat Rev Immunol.* 2015;15(11):692-704. doi: <https://doi.org/10.1038/nri3908>

14. Lo Iacono O, Rincón D, Hernando A, Ripoll C, Catalina MV, Salcedo M, et al. Serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule are related to hyperdynamic circulation in patients with liver cirrhosis. *Liver Int.* 2008;28(8):1129-35. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01763.x>

Відомості про авторів:

Сливка Н.О. - к.мед.н., асистент кафедри догляду за хворими та вищої медсестринської освіти, Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці.

Вірстюк Н.Г. - д.мед.н., професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини стоматологічного факультету ім. проф. М.М. Бережницького, Вищий державний навчальний заклад України "Івано-Франківський національний державний медичний університет", м. Івано-Франківськ.

Сведения об авторах:

Сливка Н.А. - к.мед.н., ассистент кафедры ухода за больными и высшего медсестринского образования, Высшее государственное учебное заведение Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы.
Вирстюк Н.Г. - д.мед.н., профессор, заведующая кафедрой внутренней медицины стоматологического факультета им. проф. Н.Н. Бережницкого, Высшее государственное учебное заведение Украины "Ивано-Франковский национальный государственный медицинский университет", г. Ивано-Франковск.

Information about authors:

Slyvka N.O. - Ph.D., Assistant Professor of the Department of Patients Care and Higher Nursing Education, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine.

Virstyuk N.G. - Ph.D., MD, Head of the Department of Internal Medicine of the Dentistry Faculty named after prof. M.M. Berezhnyskyi, the Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ivano-Frankivsk National State Medical University", Ivano-Frankivsk, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 10.11.2019

Рецензент – проф. О.І. Волошин

© Н.О. Сливка, Н.Г. Вірстюк, 2019