

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-208-209-10-11-24-30

УДК 616.36-004-02-06:616.9

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Тлеуберди К. КУАНДЫКОВ, <https://orcid.org/0000-0001-9902-8828>,Владимир В. МУТАГИРОВ, <https://orcid.org/0000-0001-5561-1413>

АО «Национальный научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова», г. Алматы, Республика Казахстан

Цирроз печени может провоцировать развитие массы сопутствующих заболеваний, которые могут увеличивать летальность. У пациентов с циррозом печени наблюдается 4-5-кратное увеличение госпитальных инфекционных осложнений в сравнении с общей популяцией. Таким образом, для улучшения выживаемости пациентов с циррозом печени, необходимо всестороннее исследование иммунной дисфункции, что улучшит профилактику, раннюю диагностику и лечение инфекционных осложнений при циррозе печени.

При циррозе печени происходит угнетение синтеза иммунных рецепторов и в том числе Toll-like receptor2 и Toll-like receptor4 (TLR2 и TLR4), которые в настоящее время являются наиболее изученными иммунными рецепторами.

При этом влияние врожденных дефектов рецепторов TLR на частоту развития бактериальных инфекций изучено недостаточно у пациентов с терминальными заболеваниями печени.

Цель данного исследования. Выявить влияние генетических факторов на возникновение и течение бактериальных инфекционных осложнений у пациентов казахской популяции с циррозом печени.

Материал и методы. Исследовали количество и характер бактериальных осложнений, а также выявляли наличие патологического генотипа генов рецепторов TLR2 и TLR4. Исследование проводили у 90 пациентов проспективно.

Результаты и обсуждение. Выявлено, что у 52 пациентов имелись инфекционные осложнения, а патологический генотип рецепторов TLR2 и TLR4 наблюдался у 80,8%.

Относительный риск развития бактериальных осложнений у пациентов с циррозом печени при наличии патологического генотипа генов рецепторов TLR2 и TLR4 составляет 4,59. То есть, при наличии полиморфизмов в генах рецепторов TLR2 и TLR4 количество бактериальных осложнений увеличивается в 4,59 раза.

Вероятность наличия патологического генотипа у пациентов с бактериальными осложнениями при циррозе печени увеличивается в 155,4 раза.

Выводы. Наибольшее значение в развитии бактериальных осложнений пациентов с циррозом печени играет патологический генотип рецептора TLR 2 rs4696480 AT. Его наличие как изолированно, так и в сочетании с другими полиморфизмами в генах рецепторов TLR4, увеличивает риск развития бактериальных осложнений в 4,57 раз, а относительный шанс наличия патологического генотипа у пациентов с бактериальными осложнениями составляет 133,2.

Ключевые слова: цирроз печени, полиморфизм генов, инфекционные осложнения.

Для цитирования: Куандыков Т.К., Мутагиров В.В. Генетические аспекты бактериальных осложнений у пациентов с циррозом печени // Медицина (Алматы). - 2019. - №10-11 (208-209). - С. 24-30. DOI: 10.31082/1728-452X-2019-208-209-10-11-24-30

Т Ы Ж Ы Р Ы М

БАУЫР ЦИРРОЗЫ БАР ЕМДЕЛУШІЛЕРДЕ БАКТЕРИЯЛЫҚ АСҚЫНУЛАРДЫҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІ

Тілеуберді К. КУАНДЫҚОВ, <https://orcid.org/0000-0001-9902-8828>,
Владимир В. МУТАГИРОВ, <https://orcid.org/0000-0001-5561-1413>«А.Н. Сызганов атындағы Ұлттық ғылыми хирургия орталығы» АҚ,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Бауыр циррозы өлімді арттыруы ықтимал көптеген ауруларды дамытуға әкелуі мүмкін. Бауыр циррозы бар емделушілерде жалпы популяциямен салыстырғанда госпитальдық жұқпалы асқынулардың 4-5 есе артуы байқалады. Осылайша, бауыр циррозы бар пациенттердің өмір сүруін жақсарту үшін иммундық дисфункцияны жан-жақты зерттеу қажет, бұл бауыр циррозы кезінде жұқпалы асқынулардың алдын алуды, ерте диагностиканы және емдеуді жақсартады. Бауыр циррозында иммундық рецепторлардың синтезі тежеледі, оның ішінде Toll-like receptor2 және Toll-like

Контакты: Куандыков Тлеуберди Кенесбаевич, канд. мед. наук, заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии Национального научного центра хирургии им. А.Н. Сызганова, главный внештатный специалист департамента Управления здравоохранения г. Алматы, РК, e-mail: tleuberdy@mail.ru.

Contacts: Tleuberdi Kenesbaevich Kuandykov, Candidate of Medical Sciences, the Head of the Department of Anaesthesiology and Intensive Care of National Scientific Center of Surgery, specialist of the Department of Public Health of Almaty city., RK, e-mail: tleuberdy@mail.ru

Поступила: 28.11.2019

Рецензенты: Чуланов Владимир Петрович, доктор медицинских наук, заведующий научно-консультативным клинико-диагностическим центром, ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Член EASL, г. Москва.

Руженцова Татьяна Александровна, д-р мед. наук, руководитель отдела клинических исследований ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, e-mail: ruzhencova@gmail.com.

Бацких Сергей Николаевич, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела гепатологии ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логанова» ДЗ г. Москвы; научный сотрудник ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва, e-mail: zdoc@mail.ru.

рецептор4 (TLR2 и TLR4), олар қазіргі уақытта ең зерттелген иммундық рецепторлар болып табылады. Бұл ретте, бауырдың терминалдық аурулары бар емделушілерде TLR рецепторларының туа біткен ақауларының әсері жеткіліксіз зерттелген.

Бұл зерттеудің мақсаты бауыр циррозы бар қазақ популяциясының емделушілерінде бактериялық инфекциялық асқынулардың пайда болуы мен ағымына генетикалық факторлардың әсерін анықтау болды.

Материал және әдістері. Ол үшін әртүрлі этиологиядағы бауыр циррозы бар 90 емделушіде бактериялық асқынулардың саны мен сипаты зерттелді, сондай-ақ TLR2 және TLR4 рецепторлары гендерінің патологиялық генотипінің болуы анықталды. Зерттеу проспективті жүргізілді.

Нәтижелері және талқылауы. Бұл ретте 52 пациентте инфекциялық асқынулар болғаны анықталды, ал TLR2 және TLR4 рецепторларының патологиялық генотипі 80,8% - да байқалды. TLR2 және TLR4 рецепторлары гендерінің патологиялық генотипі болған кезде бауыр циррозы бар емделушілерде бактериялық асқынулардың дамуының салыстырмалы қаупі 4,59 құрайды. Яғни, TLR2 және TLR4 рецепторларының гендерінде полиморфизмдер болған кезде бактериялық асқынулар саны 4,59 есеге артады.

Бауыр циррозы кезінде бактериялық асқынулары бар емделушілерде патологиялық генотиптің болу ықтималдығы 155,4 есе артады.

Қорытынды. Бауыр циррозы бар пациенттердің бактериялық асқынуларының дамуында TLR 2 rs4696480 AT рецепторының патологиялық генотипі ең үлкен маңызға ие. TLR4 рецепторларының гендерінде оның болуы оқшауланған және басқа полиморфизмдермен бірге бактериялық асқынулардың даму қаупін 4,57 есеге арттырады, ал бактериялық асқынулары бар емделушілерде патологиялық генотиптің болу мүмкіндігі 133,2 құрайды.

Негізгі сөздер: бауыр циррозы, гендердің полиморфизмі, жұқпалы асқынулар.

SUMMARY

GENETIC ASPECTS OF BACTERIAL COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH LIVER CIRROSIS

Tleuberdi K KUANDYKOV, <https://orcid.org/0000-0001-9902-8828>,
Vladimir V MUTAGIROV, <https://orcid.org/0000-0001-5561-1413>

AN Syzganov National Scientific Centre of Surgery, Almaty, Republic of Kazakhstan

Liver cirrhosis may induce number of complications, which may increase morbidity and mortality. In patients with liver cirrhosis hospital acquired infectious complications occur a 4–5-fold greater in comparison with the general population. Thus, the study of immune dysfunction in such patients may benefit survival by improving prevention, early diagnosis and appropriate treatment of infectious complications.

In patients with liver cirrhosis present depression of immune receptors, including Toll-like Receptors 2 and 4 (TLR2 and TLR4), which are currently the most studied immune receptors.

At the same time, the effect of congenital defects of TLR receptors have not comprehensively studied in patients with end-stage liver diseases.

The purpose of this study was to identify the genetic factors influence on the occurrence of bacterial infectious in patients of the Kazakh population with liver cirrhosis.

Material and methods. We studied prospectively 90 patients. The presence of the pathological genotype of TLR2 and TLR4 receptor genes and frequency of bacterial infections in these patients were studied.

Result and discussions. We have revealed 52 patients with bacterial infection as complications of liver cirrhosis, and the pathological genotype of the TLR2 and TLR4 receptors had 80.8% of these patients.

The relative risk of developing bacterial complications in cirrhotic patients with the pathological genotype of the TLR2 and TLR4 receptor genes is 4.59. That means, the presence of polymorphisms in the TLR2 and TLR4 receptor genes, increases the number of bacterial complications by 4.59 times.

The likelihood of a pathological genotype in cirrhotic patients with bacterial complications increases by 155.4 times.

Conclusion. The pathological genotype of the TLR 2 rs4696480 AT receptor plays the greatest role in the development of bacterial complications of patients with liver cirrhosis. Its presence, both in combination with other polymorphisms or the only polymorphism, increases the risk of developing bacterial infections by 4.57 times, and the relative chance of having a pathological genotype in patients with bacterial complications is 133.2.

Key words: liver cirrhosis, gene polymorphism, bacterial infections.

For citation: Kuandykov TK, Mutagirov VV. Genetic aspects of bacterial complications in patients with liver cirrhosis. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*.2019;10-11(208-209):24-30. (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-208-209-10-11-24-30

Цирроз печени и его осложнения являются не последней причиной заболеваемости и смертности. Печень выполняет большую роль в обеспечении иммунной защиты организма, а заболевания печени, в

том числе и цирроз, нарушают эту функцию. У пациентов с циррозом печени наблюдается 4-5-кратное увеличение госпитальных инфекционных осложнений в сравнении с общей популяцией.

Связанная с циррозом иммунная дисфункция приводит к иммунодефициту [1], а также к системному воспалению [2], что в конечном итоге увеличивает летальность до 30% [3]. Иммунодефицит при циррозе печени вызван поражением как местного иммунитета, так и системных иммунных клеток. Системный воспалительный ответ является результатом стойкой стимуляции иммунных клеток, приводящей к выбросу различных провоспалительных цитокинов [2].

При цирротической иммунной дисфункции наблюдается повышенная предрасположенность к воспалительной гиперреакции и системной бактериальной инфекции, вплоть до развития септического шока, полиорганной недостаточности и даже смерти [4-8].

Степень иммунной дисфункции напрямую связана с тяжестью повреждения печени [3], а наибольшая иммунная дисфункция наблюдается при циррозе печени, вызванной алиментарной жировой дистрофией, в частности алкогольной [9].

Немаловажную роль в увеличении количества бактериальных осложнений у пациентов с циррозом печени играют генетические изменения рецепторов иммунных клеток. Доказано, что изменение паттерна иммунных рецепторов Toll-like receptor2 и Toll-like receptor4 (TLR2 и TLR4) у таких пациентов, значительно влияют на прогноз и развитие осложнений. Изменение чувствительности иммунных рецепторов как в сторону гипореактивности, так и в сторону гиперреактивности, значительно изменяют общую реакцию организма на инфекционный процесс. Общей чертой функционального полиморфизма генов TLR2 и TLR4 является снижение способности к распознаванию соответствующих лигандов либо к проведению внутриклеточных сигналов, что приводит к менее выраженной активации клеток после встречи с патогенами [10].

Исследования в данной области на сегодняшний день единичны.

Таким образом, для улучшения выживаемости пациентов с циррозом печени необходимо всестороннее исследование иммунной дисфункции, в том числе и генетически-обусловленных изменений. Это позволит улучшить профилактику, раннюю диагностику и лечение инфекционных осложнений у пациентов с циррозом печени.

Цель исследования – выявить влияние генетических вариаций TLR рецепторов на частоту возникновения и течение бактериальных инфекционных осложнений у пациентов казахской популяции с циррозом печени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

После одобрения Локального этического Комитета и получения письменного информированного согласия пациента на участие в исследовании, исследование проведено проспективно у 90 пациентов с циррозом печени, находившихся на стационарном лечении в Национальном научном центре хирургии им. А.Н. Сыганова, в период с 2012 по 2018 годы.

Пациентам выполнялся комплекс лабораторно-инструментальных исследований, согласно протоколу «Диагностика и лечение цирроза печени» и «Трансплантация печени» [11, 12].

Клиническое обследование пациентов было направлено на выявление признаков наличия инфекционного процесса и очага инфекции в организме и состояло из: сбора субъективных данных (жалоб, анамнеза заболевания и жизни), сбора

демографических данных, физикального обследования (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация), исследования общего анализа крови, биохимического анализа крови, исследования общего анализа мочи, бактериологических исследований, исследования уровня воспалительных маркеров (прокальцитонин, пресепсин, С-реактивный белок).

Из инструментальных методов исследования проводили ультразвуковое исследование, рентгенографию и компьютерную томографию органов грудной и брюшной полостей для выявления источника инфекции. Бактериологические исследования биологических жидкостей из источника инфекции проводились для верификации возбудителя и определения его чувствительности к антибактериальным препаратам. Так как у цирротических пациентов клиническая картина воспалительного процесса стерта, основными критериями бактериальной инфекции у исследуемых пациентов были выявленные очаги, повышение провоспалительных маркеров и высеив возбудителя. У всех пациентов проведен генетический анализ для выявления полиморфизмов в генах TLR2 и TLR4.

Прокальцитонин определяли на иммуноферментном анализаторе Cobase 411 (Roche, Германия) методом хемилюминесценции. Пресепсин определяли на анализаторе Pathfast (Mitsubishi, Япония). С-реактивный белок определялся методом латекс-агглютинации на анализаторе Cobas 6000 (Roche, Германия).

Генотипирование осуществлялось методом ПЦР в режиме реального времени. ПЦР-продукты обрабатывали эндонуклеазой FaiI (SibEnzyme, Россия). Фрагменты рестрикции ампликонов разделяли в 3% агарозном геле с окраской бромистым этидием (5 мкг/мл). Электрофореграммы анализировали с использованием гель-документирующей системы Quantum-ST5-1100 (Vilber Lourmat, Франция). Размер каждого фрагмента определяли путем сравнения с маркерными фрагментами ДНК Gene Ruller 100bp DNA Ladder (Thermo Scientific™).

Пациенты были разделены на две группы: I – пациенты, у которых не выявлены признаки бактериальных осложнений и II – пациенты, у которых выявлены бактериальные осложнения.

Анализ данных проводился по общепринятой статистической методике при помощи средств статистического анализа электронных таблиц Microsoft Excel и SPSS 11.5. Данные представлены в виде абсолютных и относительных значений (n (%)), а также в виде среднего значения и стандартного отклонения (M±m).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных пациентов было 56 (62,2%) мужчины и 34 (37,8%) женщины. Средний возраст исследуемой популяции составил 52,4±8,3 года (21-67). У исследованных пациентов распределение по тяжести цирроза печени по шкале Child-Pugh (общепринятая шкала оценки класса тяжести цирроза печени: <https://medicalc.ru/childpew>) оказалось следующим: Класс А – 1 пациент (0,8%), класс В – 20 пациентов (22,2%) и класс С – 70 пациентов (77,8%). По шкале MELD (оценка тяжести печеночной недостаточности при циррозе печени и срочности трансплантации печени: <https://reference.medscape.com/calculator/meld-score-end-stage-liver-disease>) средний балл составил 23,7±8,4 (14-32). У пациентов имелось множество ослож-

нений цирроза печени, такие как портальная гипертензия, асцит, спленомегалия, гиперспленизм, коагулопатия, энцефалопатия, гидроторакс и другие. Оценка по шкале CLIF-SOFA (шкала определения тяжести «острой-на-фоне-хронической» печеночной дисфункции: <http://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf>) выявила высокий балл, который в среднем составил $6,5 \pm 4,2$ (2-14). Основные характеристики исследованных пациентов представлены в таблице 1 в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm m$), а также в абсолютных (n) и относительных количествах (%).

Таблица 1 - Характеристика обследованных пациентов с циррозом печени

Параметр	Данные
Возраст, (лет) ($M \pm m$)	$52,4 \pm 8,3$ (21-67)
Пол, М/Ж (n (%))	74 (61,7%) / 46 (38,3%)
Масса тела, (кг) ($M \pm m$)	$68,1 \pm 4,9$ (55-82)
MELD, (балл) ($M \pm m$)	$23,7 \pm 8,4$ (14-32)
CLIF-SOFA, (балл) (n (%))	$6,5 \pm 4,2$ (2-14)
Асцит, (n (%))	103 (85,8%)
Гиперспленизм (n (%))	98 (81,7%)
Гепаторенальный синдром (n (%))	8 (6,7%)
Гидроторакс (n (%))	46 (38,3%)
Коагулопатия (n (%))	94 (78,3%)
Энцефалопатия (n (%))	12 (10%)
Длительность в ОРИТ, (суток) ($M \pm m$)	$9,6 \pm 15,5$ (2-27)
Длительность госпитализации, (суток) ($M \pm m$)	$26,3 \pm 18,9$ (10-56)

Причинами цирроза печени послужили различные заболевания, такие как вирусные гепатиты, жировая дистрофия, аутоиммунный гепатит, первичный билиарный цирроз и т.д. данные представлены в таблице 2 в виде абсолютных и относительных значений (n (%)).

Бактериальные инфекции выявлены у 52 пациентов из 90 исследованных (группа II), что соответствует 57,7%. При этом, пациенты обеих групп не различались статистически по основным социально-медицинским показателям (возраст, пол, тяжесть по шкалам Child-Pugh, MELD и CLIF-SOFA. 5 (8,7%) пациентов II группы были госпитализированы с наличием какого-либо инфекционного осложнения. У 52 пациентов (43,3%) инфекционные осложнения возникли во время госпитализации, при этом у 39 (32,5%) такие осложнения возникли после оперативного вмешательства. У 13 неоперированных пациентов (10,8%) возникли бактериальные осложнения во время госпитализации.

В группе с пациентами с бактериальными осложнениями и, наиболее часто наблюдались респираторные инфекции – 29 случаев (55,7%), инфекции брюшной полости – 8 (15,4%), инфекции крови 13 (25,0%), инфекции мочевыводящей системы 5 (8,8%) и другие 8 (14%).

В некоторых случаях (N=9) у одного пациента возникли одновременно несколько видов инфекционных осложнений, например, пневмония и сепсис, перитонит и сепсис, перитонит и пневмония и т.д.

В таблице 3 представлена сравнительная характеристика частоты и структуры инфекционных осложнений у пациентов с циррозом печени в абсолютных и относительных значениях (n (%)).

Наиболее часто бактериальные осложнения наблюдались у пациентов, которым проводились инвазивные процедуры, при этом у половины из них, само наличие инфекции являлось показанием для инвазивной процедуры (табл. 4, где представлены данные в абсолютных и относительных значениях (n (%)).

Этиологические факторы бактериальных осложнений у пациентов с циррозом печени.

Таблица 2 - Этиологический фактор цирроза печени у исследуемых пациентов

Причина	Количество
Хронический вирусный гепатит В без дельта-агента	28 (31,1%)
Хронический вирусный гепатит В с дельта-агентом	29 (32,2%)
Хронический вирусный гепатит С	15 (16,7%)
Жировая дегенерация печени	5 (5,6%)
Алкогольный цирроз печени	1 (1,1%)
Аутоиммунный гепатит	9 (10,0%)
Первичный билиарный цирроз	3 (3,3%)

Таблица 3 - Структура и частота бактериальных осложнений у пациентов с циррозом печени

Вид инфекции	Наши данные. N=90	Гавриленко Д.И., 2011. N=130	de Mattos A.A., 2003. N=426	Jarcuska P., 2004. N=93	Mahurin S., 2009. N=132
Респираторной системы	29 (32,2%)	19 (14,6%)	25,2%	23,6%	17,8%
Брюшной полости	8 (8,9%)	5 (3,8%)	25,9%	18,3%	23,3%
Сепсис/бактериемия	13 (14,4%)	3 (2,3%)	2,9%	3,2%	7,7%
Мочевыводящей системы	5 (4,2%)	18 (13,8%)	31,1%	74,2%	21,7%
Другие	8 (6,7%)	11 (8,4%)	11,1%	15%	29,5%

Из 57 пациентов с бактериальными осложнениями, у 41 этиологией цирроза печени был вирусный гепатит В (71,9%), у 8 – вирусный гепатит С (14%), у 5 – аутоиммунный гепатит (8,8%) и по одному случаю у пациентов с жировой дистрофией и первичным билиарным циррозом.

У исследованных пациентов наиболее часто встречалась грамотрицательная флора – 38 из 57, что составило 66,7%, в ней наиболее часто встречались *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*.

Грамположительная флора встречалась в 10 случаях (17,5%). *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*

Грибковая флора в виде *Candida albicans* выявлена у 5 пациентов (8,8%).

У 4 пациентов (7%) возбудителя выделить не удалось.

Клинические проявления и течение инфекционного процесса у пациентов с циррозом печени были стертые и невыраженные.

В основном инфекционный процесс у пациентов с циррозом печени протекал бессимптомно. Частыми признаками проявления инфекционного осложнения являлись усугубление признаков портальной гипертензии, печеночной энцефалопатии, гепаторенального синдрома, и полиорганной недостаточности в целом, одышка, тахикардия и гипотензия. При инфекциях респираторной системы наблюдались специфические симптомы, такие как кашель, отхождение гнойной мокроты. При наличии инфекции послеоперационной раны специфическим было наличие

отделяемого из раны, при перитонитах и плевритах – наличие отделяемого по соответствующим дренажам.

Наиболее частыми общими признаками инфекционного осложнения являлись лихорадка и лейкоцитоз. Лихорадка наблюдалась у 15 пациентов (26,3%). При этом следует отметить, что при циррозе печени лихорадка может иметь другие, специфические для цирроза печени механизмы: эндотоксемия, катаболический метаболизм, повышенная симпатикотония, нарушение водно-электролитного баланса, циркуляция продуктов деградации белков и андрогеновых стероидов.

Лейкоцитоз встречался у 23 пациентов (40,4%). Системный воспалительный ответ (SIRS) у исследованных больных циррозом печени наблюдался у 10 пациентов (17,6%).

Генетический анализ полиморфизмов генов TLR2 и TLR4 у пациентов с циррозом печени проведен в группе проспективного исследования из 90 пациентов. Эти пациенты в процессе исследования были разделены на группы: 1 – без бактериальных осложнений 38 пациентов (42,2%) и 2 – 52 пациента (57,8%).

При генетическом анализе выявлен нормальный генотип у 47 пациентов (52,2%) и патологический генотип у 43 пациентов (47,8%). При этом у 52 пациентов имелись инфекционные осложнения, что составляет 57,8% от исследованной выборки (табл. 5, где представлены данные в виде абсолютных и относительных значений (n (%)), сравнение проводилось методом определения критерия χ^2 Пирсона).

Патологический генотип TLR2 rs4696480 AT у пациентов с циррозом печени, выявили в 38,3% случаев, geno-

Таблица 4 - Инвазивные процедуры выполненные исследуемым пациентам с циррозом печени

Процедура	Количество
Лапароцентез	45 (50%)
Торакоцентез	10 (11,1%)
Катетеризация центральной вены	86 (95,6%)
Резекция печени	5 (5,6%)
Трансплантация печени	69 (76,6%)

Таблица 5 - Частота патологического генотипа в исследованной выборке пациентов с циррозом печени

Группа/генотип	Норма	Патология	Всего
Без инфекции	37 (97,4%)	1 (2,6%)*	38 (42,2%)
С инфекцией	10 (19,2%)	42 (80,8%)*	52 (57,8%)*
Всего	47	43	90

* = $p < 0,05$ между группами (методом определения критерия χ^2 Пирсона)

Таблица 6 - Виды полиморфизмов генов TLR2 и TLR4 у пациентов с циррозом печени

Генотип/Группа	Без инфекции	С инфекцией	Всего
TLR2 AT	1 (3,8%)	25 (96,2%)*	26
TLR4 CT	0	2 (100%)	2
TLR4 AG	0	1 (100%)	1
TLR2 AT + TLR4 CT	0	5 (100%)*	5
TLR2 AT + TLR4 AG	0	3 (100%)	3
TLR4 CT + TLR4 AG	0	3 (100%)	3
TLR2 AT + TLR4 CT + TLR4 AG	0	3 (100%)	3
Всего	1 (2,3%)	42 (97,3%)*	43

* = $p < 0,05$ между группами (методом определения критерия χ^2 Пирсона)

тип TLR4 rs4986791 CT выявили в 11,1% случаев, генотип TLR4 rs4986790 AG выявили в 7,8% случаев.

У некоторых пациентов выявлены сочетания нескольких патологических полиморфизмов в генах TLR2 и TLR4 (табл. 6, где представлены данные в виде абсолютных и относительных значений (n (%)), сравнение проводилось методом определения критерия χ^2 Пирсона).

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

При анализе влияния генетических полиморфизмов на частоту возникновения бактериальных осложнений используются понятия относительный риск – отношение частоты исходов среди исследуемых, на которых оказывал влияние изучаемый фактор, к частоте исходов среди исследуемых, не подвергавшихся влиянию этого фактора, и отношение шансов – способ описать в численном выражении то, насколько отсутствие или наличие определённого исхода связано с присутствием или отсутствием определённого фактора в конкретной статистической группе.

Относительный риск развития бактериальных осложнений у пациентов с циррозом печени при наличии патологического генотипа генов рецепторов TLR2 и TLR4 оставляет 4,59. То есть, при наличии полиморфизмов в генах рецепторов TLR2 и TLR4 количество бактериальных осложнений увеличивается в 4,59 раза.

Вероятность наличия патологического генотипа у пациентов с бактериальными осложнениями при циррозе печени увеличивается в 155,4 раза.

Наибольшее значение в развитии бактериальных осложнений пациентов с циррозом печени играет патологический генотип рецептора TLR 2 rs4696480 AT. Его наличие как изолированно, так и в сочетании с другими полиморфизмами в генах рецепторов TLR4, увеличивает риск развития бактериальных осложнений в 4,57 раза, а относительный шанс наличия патологического генотипа у пациентов с бактериальными осложнениями составляет 133,2.

Выявление патологических генотипов рецепторов TLR2 и TLR4 у пациентов с циррозом печени может значительно повлиять на тактику лечения и профилактику бактери-

альных осложнений, например, у таких пациентов может применяться профилактическое использование антибактериальных препаратов и препараты резерва для лечения уже развившихся осложнений для предотвращения сепсиса.

Исследования в данном направлении, мы считаем нужным продолжать с целью более углубленного изучения проблемы.

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы**:

1. Риск бактериальных осложнений у пациентов с циррозом печени увеличивается в 4,59 раза при наличии патологических генотипов генов рецепторов TLR2 и TLR4.

2. Наибольшее влияние на развитие бактериальных осложнений у пациентов с циррозом печени имеет патологический полиморфизм TLR 2 rs4696480.

3. Наличие патологических генотипов генов рецепторов TLR2 и TLR4 может повлиять на выбор и тактику профилактики и лечения пациентов с циррозом печени.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Авторы не получали гонорар за статью и ранее нигде не публиковали полученные данные.

Вклад авторов

Куандыков Тлеуберди Кенесбаевич - разработка дизайна, утверждение на Ученом Совете, защита на Локальном Этическом Комитете, набор материала, обработка материала, подготовка и написание статьи, доклад результатов исследования на локальных и международных форумах.

Мутагиров Владимир - разработка дизайна, утверждение на Ученом Совете, защита на Локальном Этическом Комитете, набор материала, обработка материала, подготовка и написание статьи, доклад результатов исследования на локальных и международных форумах.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Bonnel A.R., Bunchorntavakul C., Reddy K.R. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2011. – No 9. – P. 727-738. PMID: 21397731. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.02.031
- 2 Bunchorntavakul C., Chavalitdhamrong D. Bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis // *World J Hepatol.* – 2012. – No 4. – P. 158-168. PMID: 22662285. DOI: 10.4254/wjh.v4.i5.158
- 3 Tandon P., Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis // *Semin Liver Dis.* – 2008. – No 28. – P. 26-42. PMID: 18293275. DOI: 10.1055/s-2008-1040319
- 4 Christou L., Pappas G., Falagas M.E. Bacterial infection-related morbidity and mortality in cirrhosis // *Am J Gastroenterol.* – 2007. – No 102. – P. 1510-1517. PMID: 17509025. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01286.x
- 5 Ghassemi S., Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2007. – No 21. – P. 77-93. PMID: 17223498
- 6 Fiuza C., Salcedo M., Clemente G., Tellado J.M. In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver

REFERENCES

- 1 Bonnel AR, Bunchorntavakul C, Reddy KR. Immune dysfunction and infections in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9: 727-738. PMID: 21397731. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.02.031
- 2 Bunchorntavakul C, Chavalitdhamrong D. Bacterial infections other than spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis. *World J Hepatol.* 2012;4:158-168. PMID: 22662285. DOI: 10.4254/wjh.v4.i5.158
- 3 Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008;28:26-42. PMID: 18293275. DOI: 10.1055/s-2008-1040319
- 4 Christou L, Pappas G, Falagas ME. Bacterial infection-related morbidity and mortality in cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1510-1517. PMID: 17509025. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01286.x
- 5 Ghassemi S, Garcia-Tsao G. Prevention and treatment of infections in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21:77-93. PMID: 17223498
- 6 Fiuza C, Salcedo M, Clemente G, Tellado JM. In vivo neutrophil dysfunction in cirrhotic patients with advanced liver disease.

disease // *J Infect Dis.* – 2000. - No 182. – P. 526-533. PMID: 10915084. DOI: 10.1086/315742

7 Garfia C., Garcia-Ruiz I., Solis-Herruzo J.A. Deficient phospholipase C activity in blood polymorphonuclear neutrophils from patients with liver cirrhosis // *J Hepatol.* – 2004. – No 40. – P. 749-756. PMID: 15094221. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.01.004

8 Shawcross D.L., Wright G.A., Stadlbauer V., Hodges S.J., Davies N.A., Wheeler-Jones C., Pitsillides A.A., Jalan R. Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease // *Hepatology.* – 2008. - No 48. – P. 1202-1212. PMID: 18697192. DOI: 10.1002/hep.22474

9 Wasmuth H.E., Kunz D., Yagmur E., Timmer-Stranghoner A., Vidacek D., Siewert E., Bach J., Geier A., Purucker E.A., Gressner A.M., Matern S., Lammert F. Patients with acute on chronic liver failure display “sepsis-like” immune paralysis // *J Hepatol.* – 2005. - No 42. – P. 195-201. PMID: 15664244. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.10.019

10 Nischalke H.D., Berger C., Aldenhoff K., Thyssen L., Gentemann M., Grunhage F. et al. Toll-like receptor (TLR) 2 promoter and intron 2 polymorphisms are associated with increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis // *J Hepatol.* – 2011. - No 55. – P. 1010-1016. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.022

11 Протокол «Диагностика и лечение цирроза печени» <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%86%D0%B8%D1%80%D1%80%D0%BE%D0%B7-%D0%BF%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8-%D1%83-%D0%B2%D0%B7%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BB%D1%8B%D1%85/14252>

12 Протокол «Трансплантация печени» <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%81%D0%BF%D0%BB%D0%B0%D0%BD%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F-%D0%BF%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8-2017/15549>

J Infect Dis. 2000;182: 526-533 PMID: 10915084 DOI: 10.1086/315742

7 Garfia C, Garcia-Ruiz I, Solis-Herruzo JA. Deficient phospholipase C activity in blood polymorphonuclear neutrophils from patients with liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2004;40:749-756. PMID: 15094221 DOI: 10.1016/j.jhep.2004.01.004

8 Shawcross DL, Wright GA, Stadlbauer V, Hodges SJ, Davies NA, Wheeler-Jones C, Pitsillides AA, Jalan R. Ammonia impairs neutrophil phagocytic function in liver disease. *Hepatology.* 2008;48:1202-1212. PMID: 18697192. DOI: 10.1002/hep.22474

9 Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, Timmer-Stranghoner A, Vidacek D, Siewert E, Bach J, Geier A, Purucker EA, Gressner AM, Matern S, Lammert F. Patients with acute on chronic liver failure display “sepsis-like” immune paralysis. *J Hepatol.* 2005;42:195-201. PMID: 15664244. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.10.019

10 Nischalke HD, Berger C, Aldenhoff K, Thyssen L, Gentemann M, Grunhage F, et al. Toll-like receptor (TLR) 2 promoter and intron 2 polymorphisms are associated with increased risk for spontaneous bacterial peritonitis in liver cirrhosis. *J Hepatol.* 2011;55:1010-1016. DOI: 10.1016/j.jhep.2011.02.022

11 Протокол «Диагностика и лечение тсирроза печени» [Protocol "Diagnosis and treatment of cirrhosis"]. Available from: <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%86%D0%B8%D1%80%D1%80%D0%BE%D0%B7-%D0%BF%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8-%D1%83-%D0%B2%D0%B7%D1%80%D0%BE%D1%81%D0%BB%D1%8B%D1%85/14252>;

12 Протокол «Transplantatsiia pečeni» [Protocol "Liver transplantation"]. Available from: <https://diseases.medelement.com/disease/%D1%82%D1%80%D0%B0%D0%BD%D1%81%D0%BF%D0%BB%D0%B0%D0%BD%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F-%D0%BF%D0%B5%D1%87%D0%B5%D0%BD%D0%B8-2017/15549>