

ZNAČAJ SERUMSKIH VREDNOSTI REAKTANATA AKUTNE FAZE ZAPALJENJA U RANOM OTKRIVANJU, PRAĆENJU I INICIJALNOJ PROGNOZI TOKA BAKTERIJSKIH INFEKCIJA DONJEG RESPIRATORNOG TRAKTA KOD BOLESNIKA SA ALKOHOLNOM CIROZOM JETRE

Violeta Dinić - Radović¹, Aleksandar Nagorni¹ i Lidija Ristić²

Kombinovane metaboličko-hemodinamske promene u organizmu kod obolelih od alkoholne ciroze jetre indukuju znatan stepen slabljenja odbrambenih mehanizama, što predstavlja osnovni uzrok za nastanak i razvoj bakterijskih infekcija, dominantno respiratornog trakta i povećavaju stopu mortaliteta.

U cilju procene uticaja bakterijske respiratorne infekcije donjih disajnih puteva bolesnika sa alkoholnom cirozom jetre, na tok i prognozu osnovne bolesti, a u odnosu na stepen opšte inflamatorne aktivnosti organizma, retrospektivno smo analizirali kliničke podatke 67 bolesnika sa verifikovanom Child B - umereno teškom alkoholnom cirozom jetre, dijagnostikovanom i lečenom u periodu od septembra 2001. do februara 2006. godine. Zavisno od postojanja infekcije, bolesnici su podeljeni u dve grupe: I - eksperimentalnu od 37 ispitanika i II - kontrolnu od 30 ispitanika.

Utvrđeno je da kod bolesnika I grupe postoje signifikantno povišene inicijalne vrednosti C-reaktivnog proteina i fibrinogena ($p < 0,001$) i brzine sedimentacije eritrocita ($p < 0,05$) u odnosu na ispitanike kontrolne grupe, dok su ove vrednosti, po završenom antimikrobnom tretmanu, bile u značajanom padu. Dominirala je infekcija Gram negativnim bakterijama, dok su inicijalno registrovane signifikantno niže vrednosti ukupnih proteina i albumina ($p < 0,05$), odnosno povišene vrednosti alanin aminotransferaze i laktat dehidrogenaze ($p < 0,05$) u odnosu na bolesnike kontrolne grupe, s tendencijom normalizacije po završetku kauzalnog antimikrobnog tretmana.

Pravovremena detekcija, praćenje i prognoza toka respiratornih infekcija donjih disajnih puteva kod obolelih od alkoholne ciroze jetre, određivanjem nespecifičnih serumskih markera inflamacije, značajni su u cilju postizanja što efikasnije remisije osnovne bolesti, ali i dalje predstavljaju nedovoljno definisanu kariku u lancu kompleksnih patofizioloških mehanizama aktivacije nepovoljnog toka bolesti. *Acta Medica Medianae* 2008;47(2):38-43.

Ključne reči: jetra, ciroza, alkohol, infekcija

Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju¹
Klinika za plućne bolesti i tuberkulozu u Knez Selu Kliničkog centra u Nišu²

Kontakt: Violeta Dinić - Radović
Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog centra
Bulevar dr Zorana Đinđića br. 41
18 000 Niš, Srbija
Tel.: +38118537343
E-mail: mradovic@bankerinter.net

Uvod

Ciroza jetre predstavlja hronično oboljenje koje se karakteriše nekrozom hepatocita, nodularnom regeneracijom jetrenog parenhima sa stvaranjem pseudolobulusa, uvećanjem kolagenog vezivnog tkiva i poremećajima arhitektonike lobulusa (1). Bitna karakteristika ciroze jetre je inflamatorni proces, koji na terenu nekroze

hepatocita oslobađa različite citokine i medijatore zapaljenja, a daljom aktivacijom limfocita i makrofaga stimuliše stvaranje fibroblasta i vezivnog-kolagenog tkiva, što je karakteristika alkoholne ciroze, gde miofibroblasti čine i do 60% svih mezenhimskih ćelija jetre. Na taj način, zbog hijalinog skleroziranja centralnih vena i stvaranja centrolobularne fibroze u alkoholnoj bolesti jetre dolazi od povećanja pritiska u sistemu portne vene i razvoja manifestne ciroze (1,2).

Nekroza hepatocita i kombinovane metaboličko-hemodinamske promene u organizmu kod obolelih od ciroze indukuju i znatan stepen slabljenja ili potpuni izostanak odbrambenih mehanizama na terenu sekundarne imunodeficijencije, primarno nastale kao oštećenje retikuloendotelnog sistema (limforetikularnog tkiva) jetre. Ovo stanje predstavlja glavni uzrok za nastanak bakterijskih infek-

cija, dominantno respiratornog trakta, kao jedne od komplikacija i povećava stopu mortaliteta ovih bolesnika (3,4). Retikuloendotelni sistem jetre funkcioniše kao odbrambeni mehanizam kroz fagocitnu aktivnost prema bakterijama i endotoksинима koji dospevaju u jetru preko intestinalne mukoze i portne vene, te na taj način sprečava dalju invaziju infektivnih agenasa. Smanjen broj i funkcija Kupffer-ovih ćelija u cirozi, kao i slabija hemotaksa i fagocitna aktivnost limfocita, povećava mogućnost za uspešan nastanak i razvoj bakterijske infekcije kod ovih bolesnika. S druge strane, pothranjenost i smanjena sintetska funkcija jetre u cirozi doprinosi daljim poremećajima ćelijskog, a manjim delom i humoralnog imuniteta, kroz nedostatak komponenti komplemента ili njihovom prevelikom potrošnjom u stanjima s izraženom funkcionalnom glomerulopatijom (hepatorenalni sindrom) (5). Cirotični bolesnici često za komplikaciju imaju gram - negativnu bakterijsku infekciju donjih respiratornih puteva, koja je pristuna kod 30%-50% hospitalizovanih (6). Graudal i saradnici u svojoj studiji ukazuju da razvoj infekcije kod ovih bolesnika direktno ne koreliše s njihovom dužinom preživljavanja, ali da je infekcija češća kod bolesnika s uznapredovalim stadijumom bolesti i smrtnim ishodom u 15,4% slučajeva. Kod ostalih bolesnika, infekcija indukuje dalje pogoršanje bolesti u smislu pokretanja jetrene, respiratorne i bubrežne insuficijencije, što utiče na lošu prognozu bolesti (7).

Cilj rada

Cilj ovog rada bio je procena uticaja i određivanje stepena korelacije bakterijske respiratorne infekcije donjih disajnih puteva kod hospitalizovanih bolesnika s umereno teškom alkoholnom cirozom jetre na dalji tok osnovnog oboljenja, sagledavanjem vrste uzročnika respiratorne infekcije, karaktera i ishoda funkcionalnog oštećenja jetre, u odnosu na stepen opšte inflamatorne aktivnosti organizma, kvantitativnim određivanjem pojedinih nespecifičnih serumskih markera inflamacije.

Materijal i metod rada

Istraživanje je vršeno po tipu retrospektivne kliničke studije, analizom kliničkih podataka 67 bolesnika sa verifikovanom umereno teškom alkoholnom cirozom jetre, dijagnostikovanom i lečenom u Klinici za gastroenterologiju i hepatologiju i Klinici za plućne bolesti i tuberkulozu, Kliničkog centra u Nišu, u periodu od 01. septembra 2001. do 28. februara 2006. godine.

Bolesnici-subjekti ispitivanja

Ispitanici su podeljeni u dve grupe: I - eksperimentalnu grupu koju su činila 37 bolesnika sa kliničkom, radiološkom, laboratorijskom i mikrobiološki verifikovanom bakterijskom respiratornom infekcijom donjih disajnih puteva i umereno teškom alkoholnom cirozom jetre, i II - kontrolnu grupu, koju je sačinjavalo 30 bolesnika sa umereno teškom alkoholnom cirozom jetre bez infektivnih komplikacija. Bolesnici I grupe su

uz hepatoprotektivnu i potpurnu-supstitionu terapiju bili tretirani i nespecifičnom antimikrobnom hemoterapijom, dok su bolesnici II grupe bili tretirani samo hepatoprotektivnom i potpurnom-supstitionom terapijom.

Dijagnoza alkoholne ciroze jetre je postavljena na osnovu kliničkih (pozitivna lična anamneza na desetogodišnju konzumaciju alkohola u dnevnoj količini od 80 g etanola na dan, fizikalni pregled), ehosonografskih (Toshiba Ecossee 96, 3,75 MHz konveksna sonda, 1996, Japan) i laboratorijskih parametara oštećenja jetre (serumski markeri hepatocelularne insuficijencije).

Bakterijske infekcije donjih disajnih puteva su u ovom ispitivanju definisane kao skup: kliničkih simptoma, fizičkih znakova, laboratorijskih parametra (pozitivan biogram - kultura jutarnjeg sputuma i/ili bronhoalveolarnog lavata i/ili hemokultura), uz prisustvo pneumoničnih parenhimskih plućnih lezija na standardnom postero-anteriornom radiogramu grudnog koša. Kod pojedinih ispitanika je zbog atipičnog radiološkog nalaza i neubedljive kliničke slike izvedena i endoskopska eksploracija (fiberoptička bronhoskopija) bronhijalnog stabla s uzimanjem bronhoalveolarnog lavata.

Ispitivanjem nisu bili obuhvaćeni svi febrilni bolesnici i oni s povišenim vrednostima C - reaktivnog proteina, za koje je utvrđeno da je uzrok istih nebakterijska infekcija (virusne pneumonije, orofaringealna, gastrointestinalna i sistemska kandidijaza, autoimune bolesti, reumatizam i malignitet). Svi ispitivani bolesnici su bili HIV - seronegativni.

Određivanje stepena težine ciroze jetre

Stepen težine ciroze jetre je ocenjivan scoring sistemom oštećenja jetrene funkcije korišćenjem Child-Pough klasifikacije, koja uključuje određivanje tri biohemijska parametra - serumskog nivoa ukupnih albumina, bilirubina, kao i određivanje protrombinskog vremena i dva klinička parametra - prisustvo/odsustvo ascites-a i klinički manifestne hepatične encefalopatije. Raspon od minimalnih (5 poena) do maksimalnih (15 poena) vrednosti izračunatog skora svrstava bolesnika u jednu od tri grupe po težini bolesti: od 5 do 7 poena - Child A-bлага ciroza, od 9 do 11 poena - Child B - umereno teška ciroza jetre i >11 poena - Child C - teška ciroza jetre.

Laboratorijska ispitivanja

Od hematoloških analiza, svim bolesnicima u obe ispitivane grupe praćene su vrednosti:

- brzine sedimentacije eritrocita (SE) - standardnom hematološkom procedurom - SED timerima, Bekton-Dickenson, UK,
- kompletna krvna slika sa leukocitarnom formulom, na hematološkom analizatoru Analyzer AVL 816, USA metodom impedance i spektrofotometrije,
- skrining koagulacije - određivanje protrombinskog vremena ili INR-a (ACL-7000, Femili, 2004, USA), a od biohemijskih analiza serumski nivo:
- C reaktivnog proteina (CRP) - kvantitativnom turbidimetrijskom metodom na analizatoru Olympus AV 400, Japan,

- Fibrinogena - kvantitativnom turbidimetrijskom metodom po Parfontie-u, spektrofotometrijski na analizatoru Beckman DU 650, Germany,
- ukupnog bilirubina - fotometrijskim kolor testom, Olympus, AU 400, 2003, Japan,
- ukupnih proteina - fotometrijskim kolor testom, Olympus, AU 400, 2003, Japan,
- albumina - fotometrijskim kolor testom, Olympus, AU 400, 2003, Japan,
- aspartat-aminotransferaze (AST) i alanin-aminotransferaze (ALT) - kinetičkim UV testom, Olympus, AU 400, 2003, Japan,
- laktat dehidrogenaze - kinetički UV testom, Olympus, AU 400, 2003, Japan,
- ukupnog holesterola - enzimskim kolor testom, Olympus, AU 400, 2003, Japan,

Sve navedene metode hematološkog i bio-hemijskog ispitivanja krvi i seruma prihvaćene su od strane međunarodne federacije za kliničku hemiju (International Federation for Clinical Chemistry-IFCC).

Od bakterioloških analiza kod bolesnika I (eksperimentalne) grupe urađene su:

- biogram jutarnjeg sputuma (KP, XE, inkubacija 24^h) i
- hemokultura (pripremljene gotove podloge, inkubacija 10 dana, s očitavanjem na drugi dan).

HIV skrining je izveden na svim ispitanicima obe ispitivane grupe enzimskim imunovezujućim (enzyme-linked immunosorbent assay - ELISA) testom, a u slučaju pozitivnih rezultata potvrđen Western blot testom, uz prethodni pisanu saglasnost ispitanika.

Praćenje bolesnika-ispitanika

Od svakog bolesnika-ispitanika korišćeni su klinički podaci sa prijema na bolničko lečenje (rezultati standardne kliničke, ehosonografske i laboratorijske obrade) u cilju verifikacije etiologije i stepena težine ciroze jetre, a potom, u skladu sa inkluzionim i ekskluzionim kriterijumima ispitivanja, svrstavani su u eksperimentalnu i/ili kontrolnu grupu i nadalje praćeni tokom hospitalizacije u odnosu na definisane parametre.

Određivanje serumskih vrednosti nespecifičnih markera inflamacije (reaktanata akutne faze zapaljenja) vršeno je na početku hospitalizacije bolesnika i po završenom antimikrobnom tretmanu, odnosno nakon 2 sedmice, kod bolesnika I (eksperimentalne) grupe, dok su kod bolesnika II (kontrolne) grupe korišćene samo vrednosti istih po prijemu na bolničko lečenje.

Statistička obrada rezultata ispitivanja

Statistička obrada dobijenih rezultata izvodila se izračunavanjem srednjih vrednosti i standardne devijacije za gore navedene parametre epidemiološkog, kliničkog i laboratorijskog ispitivanja, kao i metodama deskriptivne statistike. Statistička značajnost dobijenih rezultata određivana je Student-ovim t-testom razlike aritmetičkih sredina malih nezavisnih uzoraka. P vrednosti manje od 0,05 su smatrane statistički značajnim (8,9,10).

Rezultati

Analizirani su klinički podaci 67 bolesnika sa verifikovanom umereno teškom alkoholnom cirozom jetre koji su dijagnostikovani i lećeni u Klinici za gastroenterologiju i hepatologiju i Klinici za plućne bolesti i tuberkulozu, Kliničkog centra Niš, u periodu od septembra 2001. do februara 2006. godine. Ispitanici su podeljeni u dve grupe, I - eksperimentalnu grupu, koju su činila 37 bolesnika sa kliničkom, radiološkom, laboratorijskom i mikrobiološki verifikovanom bakterijskom respiratornom infekcijom donjih disajnih puteva i Child B - umereno teškom alkoholnom cirozom jetre, a II grupu - kontrolnu, sačinjavalo je 30 bolesnika sa Child B - umereno teškom alkoholnom cirozom jetre bez manifestnog infektivnog sindroma. Statistički značajno više ispitanika je bilo muškog pola (95,52%, $p < 0,05$), prosečne starosti $49,21 \pm 6,71$ godina. Kod bolesnika I grupe, od respiratornih simptoma su dominirali kašalj (75,67%), iskašljavanje mukoidnog (71,42%) ili purulentnog (28,58%) ispljuvka i febrilnost (48,64%). Prosečna dužina trajanja respiratornih simptoma iznosila je $2,43 \pm 1,28$ sedmice. Po prijemu na bolničko lečenje svi ispitanici eksperimentalne grupe su imali povišene vrednosti ćelija bele krvne loze - prosečne vrednosti od $12,09 \pm 3,45$ G/l, dok su u diferencijalnoj leukocitarnoj formuli dominirali neutrofilni leukociti (70-86%).

Inicijalne vrednosti parametara nespecifičnih serumskih markera inflamacije su kod bolesnika I - eksperimentalne grupe, bile statistički značajno povišene u odnosu na ispitanike II - kontrolne grupe (C - reaktivni protein, fibrinogen - $p < 0,001$ i brzina sedimentacije eritrocita - $p < 0,05$).

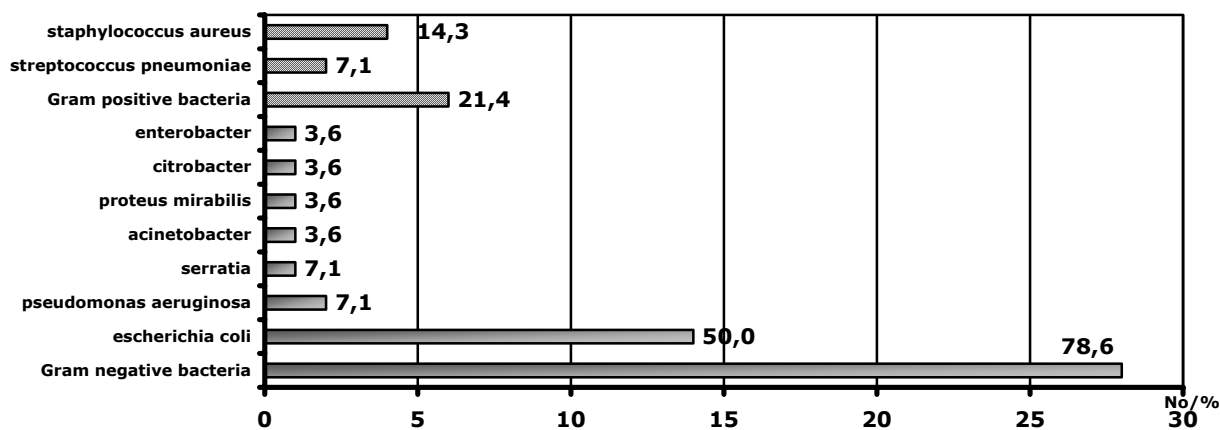
Tabela 1. Inicijalne serumske vrednosti reaktanata akutne faze zapaljenja

	I grupa	II grupa	p
Brzina sedimentacije eritrocita (1h/2h)	68,64±22,45/ 46,23±14,23	12,32±9,61/ 16,41±7,54	$p < 0,05$
C-reaktivni protein (mg/l)	54,46±13,75	6,32±3,58	$p < 0,001$
Fibrinogen (g/l)	18,45±7,86	3,41±1,26	$p < 0,001$
Broj leukocita (G/l)	12,09±3,45	7,09±1,56	-

Kod bolesnika I - eksperimentalne grupe registrovan je signifikantan pad serumskih vrednosti C-reaktivnog proteina i fibrinogena ($p < 0,05$), po završenom antimikrobnom tretmanu (nakon 2 sedmice), što je prikazano u Tabeli 2.

Tabela 2. Vrednosti reaktanata akutne faze zapaljenja unutar I eksperimentalne grupe

I eksp. grupa	Početak antimikrobnog tretmana	Završen antimikrobni tretman	p
Brzina SE Er (1h/2h)	68,64±22,45/ 46,23±14,23	48,44±11,42/ 26,21±8,36	-
C-reaktivni protein (mg/l)	54,46±13,75	11,16±3,85	$p < 0,05$
Serumski fibrinogen (g/l)	18,45±7,86	7,65±4,95	$p < 0,05$
Le (G/l)	12,09±3,45	8,09±1,63	-



Grafikon 1. Kulture izolata (biogram) jutarnjeg sputuma kod bolesnika I - eksperimentalne grupe

U biogramu jutarnjeg sputuma kod 28 bolesnika I grupe, dominirala je Gram negativna bakterijska flora (78,6%), dok je od izolovanih uzročnika u najvećem procentu izolovana *Escherichia coli* (50,0%), *Pseudomonas aeruginosa* (7,1%) i *Serratia* (7,1%), a od Gram pozitivnih *Staphylococcus aureus* (14,3%).

Kod 7 bolesnika I grupe, zbog atipične radiološke prezentacije, neubedljive kliničke slike, izvedena je i fiberoptička bronhoskopija s uzimanjem bronhoalveolarnog lavata, čijom su kultivacijom kod svih izolovane Gram negativne bakterije (*Escherichia coli* 28,6%, *Pseudomonas aeruginosa* 57,1% i *Acinetobacter* 14,3%), dok je kod preostala 2 bolesnika I grupe, verifikacija uzročnika postavljena hemokulturom (*Staphylococcus aureus*). Odnos serumskih markera hepatocelularne insuficijencije kod ispitivanih grupa bolesnika prikazan je u Tabeli 3. Registrovane su značajno snižene inicijalne vrednosti ukupnih serumskih proteina i albumina, a povišene alaninaminotransferaze i laktat dehidrogenaze kod bolesnika prve grupe, u odnosu na bolesnike kontrolne grupe ($p < 0,05$), koje su se po sprovedenom antimikrobnom tretmanu značajno popravljale.

Tabela 3. Odnos serumskih markera hepatocelularne insuficijencije kod ispitivanih grupa bolesnika pre i nakon sprovedenog antibiotskog tretmana

Gr./Ser. markeri	i/k*	I eksper. grupa	II kontrolna grupa	p
Ukupni proteini (g/l)	i	51,32±4,3	60,4±3,1	p<0,05
	k	59,3±2,4		
Albumini (g/l)	i	21,3±2,1	29,1±2,7	p<0,05
	k	29,2±3,1		
AST (U/l)	i	54,6±15,7	48,4±23,2	-
	k	64,3±17,8		
ALT (U/l)	i	186,4±32,1	49,5±18,7	p<0,05
	k	48,5±15,6		
LDH (U/l)	i	567,8±45,4	267,86±65,4	p<0,05
	k	387,7±45,7		

*Inicijalno (i) / Na kraju AB Th (k)

Vrednosti ukupnog serumskog holesterola kod bolesnika I grupe ($2,80 \pm 0,8$ / $3,25 \pm 0,6$ $\mu\text{mol/l}$) u odnosu na iste kod bolesnika II grupe ($2,98 \pm 0,4$ $\mu\text{mol/l}$), nisu se značajno razlikovale, kao ni vrednosti ukupnog serumskog bilirubina (I grupa: $16,7 \pm 5,6$ / $18,2 \pm 4,6$ $\mu\text{mol/l}$ vs. II grupa: $17,4 \pm 6,8$ $\mu\text{mol/l}$). Protrombinsko vreme kod bolesnika I grupe ($4,3 \pm 0,9$ s / $5,2 \pm 0,4$ s), nije se značajno razlikovalo u odnosu na ispitanike kontrolne grupe ($4,9 \pm 0,6$ s). Inicijalno, svi bolesnici I - eksperimentalne grupe tretirani su parenteralnim penicilinskim antibioticima širokog spektra (Ampicilin), da bi po verifikaciji uzročnika tretman nastavljan ciljanim lečenjem antibiotikom po antibiogramu.

Diskusija

Osnovna karakteristika alkoholne ciroze jetre je inflamatorni proces, u kome se na terenu nekroze hepatocita oslobađaju različiti medijatori i citokini, a daljom aktivacijom imunokompetentnih ćelija, pre svega, limfocita i makrofaga, stimuliše stvaranje fibroblasta i vezivnog-kolagenog tkiva, gde miofibroblasti u krajnjem, čine i do 60% svih mezenhimskih ćelija jetre. Hijalnim skleroziranjem centralnih vena i razvojem centrolobularne fibroze, dolazi do povećanja pritiska u sistemu vene porte i razvoja klinički manifestne ciroze u alkoholnoj bolesti jetre (1,2). Kombinovane metaboličko-hemodinamske promene u organizmu kod obolelih od alkoholne ciroze jetre, indukuju znatan stepen slabljenja ili potpuni izostanak odbrambenih mehanizama, pa se na terenu sekundarne imunodeficijencije, primarno nastale kao oštećenje retikuloendotelnog sistema (limforetikularnog tkiva) jetre, sprečava fagocitna aktivnost prema bakterijama i endotoksinima, koji dospevaju u jetru preko intestinalne mukoze i portne vene, što predstavlja glavni uzrok za nastanak bakterijskih infekcija, dominantno respiratornog trakta, kao jedne od komplikacija i povećava stopu mortaliteta ovih bolesnika (3, 4). S druge strane, pothranjenost i smanjena sintetska funkcija jetre u cirozi doprinosi daljim poremećajima ćelijskog, a manjim delom i humoralnog imuniteta, kroz nedostatak komponenti komplementa, ili njihovom prevelikom potrošnjom u stanjima s izraženom funkcionalnom glomerulopatijom (hepatorenalni sindrom) (5).

Ovi bolesnici često za komplikaciju imaju gram - negativnu bakterijsku infekciju donjih respiratornih puteva, koja je pristuna kod 30-50% hospitalizovanih. Kuo i saradnici, potvrđuju da su kod 75,6% cirotičnih bolesnika najčešći uzrok respiratornih infekcija gram-negativni bacilli (6). U našem istraživanju, kod 78,6% ispitanika je u biogramu jutarnjeg sputuma izolovan Gram negativni uzročnik infekcije, kao i kod svih 7 bolesnika sa atipičnom radiološkom prezentacijom plućne infekcije u bronhoal-velarnom lavatu. Graudal i saradnici u svojoj studiji ukazuju da je učestalost i stepen težine respiratornih infekcija češći kod bolesnika s uznapredovalim stadijumom bolesti i predstavlja visok rizik od smrtnog ishoda, u čak 15,4% slučajeva (7). Kod ostalih bolesnika, ove infekcije indukuju dalje pogoršanje bolesti u smislu pokretanja jetrene, respiratorne i/ili bubrežne insuficijencije, te same po sebi predstavljaju loš prognostički znak (8,9).

U našem istraživanju, stepen težine alkoholne ciroze jetre na početku ispitivanja bolesnika eksperimentalne grupe bio je u korelaciji sa stepenom težine bolesnika kontrolne grupe, da bi po sprovedenom antibiotskom i hepatoprotektivnom tretmanu bio značajno manji, u smislu skora ciroze, ali, ipak, u granicama Child B - umereno teške alkoholne ciroze jetre, što posredno ukazuje na značaj pravovremenog prepoznavanja infekcije i adekvatnog terapijskog pristupa problemu, slično radovima Navasa-e i Caly-a (7,8). Prisustvo bakterijske respiratorne infekcije je loš prognostički faktor preživljavanja ovih bolesnika (8,10). Mortalitet ovih bolesnika se registruje od 6% do 30%, u zavisnosti od različitih studija, ali ukazuje da je prisustvo bakterijske respiratorne infekcije loš prognostički faktor preživljavanja ovih bolesnika. Veći rizik za razvoj ovih infekcija imaju bolesnici s niskim nivoima serumskog albumina i holesterola, povećanim vrednostima serumske laktat-dehidrogenaze i ukupnog bilirubina, kao i sniženim protrombinskim vremenom, u korelaciji s težinom stadijuma bolesti po Child-Pough klasifikaciji (11,12). Lahnborg i

Yoneyama u svojim studijama navode da veći rizik za razvoj ovih infekcija imaju bolesnici s niskim nivoima serumskog albumina (<2,65 g/dl) i holesterola, povećanim vrednostima serumske laktat-dehidrogenaze i ukupnog bilirubina, kao i sniženim protrombinskim vremenom, a u korelaciji s težinom stadijuma bolesti po Child - Pough klasifikaciji (3, 5). U našem ispitivanju, svi bolesnici eksperimentalne grupe su inicijalno pokazivali statistički značajno smanjene vrednosti ukupnih serumskih proteina i albumina, a povišene alanin-aminotransferaze i laktat dehidrogenaze kod bolesnika prve grupe, koje su se po sprovedenom antimikrobnom tretmanu značajno popravljale ($p < 0,05$), što odgovara rezultatima studije Rosa-e i saradnika (4).

S druge strane, inicijalne vrednosti reaktanata akutne faze zapaljenja su kod bolesnika eksperimentalne grupe bile statistički značajno povišene u odnosu na ispitanike kontrolne grupe ($p < 0,001$ i $p < 0,05$), dok su iste, po završenom antimikrobnom tretmanu, kod bolesnika eksperimentalne grupe imala značajan pad, što posredno ukazuje na dobru prognozu osnovne bolesti, slično studiji Graudal-a i saradnika, kao i u radovima Yoneyama-e i Caly-a (5, 7).

Zaključak

Pravovremena prevencija potencijalnih respiratornih infekcija donjih disajnih puteva, kod obolelih od alkoholne ciroze jetre je od izuzetnog značaja, kako u pogledu poboljšanja kvaliteta njihovog života i dužine preživljavanja tako i u postizanju što protrahanijeg toka, odnosno remisije osnovne bolesti.

Kvantitativno određivanje reaktanata akutne faze zapaljenja kao nespecifičnih serumskih markera u detekciji, praćenju i prognozi toka bakterijske infekcije kod ovih bolesnika, značajna je u cilju postizanja što efikasnije remisije osnovne bolesti, ali i dalje predstavlja nedovoljno definisanu kariku u lancu kompleksnih patofizioloških mehanizama aktivacije njenog nepovoljnog toka.

Literatura

- Podolsky D, Isselbacher K. Alcohol-related liver disease and cirrhosis in Harrison T, Isselbacher K, Braunwald E et al. Principles of internal medicine, 1999, Mc Graw Hill inc., USA: 1483-94.
- Glišić LJ. Ciroza jetre u Glišić LJ, Dijagnostika i terapija gastrointestinalnih, hepatobilijarnih i pankreasnih obolenja, dopunjeno izdanje, 1999, Službeni list, Beograd : 428-31.
- Lahnborg G, Friman L, Beghem L. Reticuloendothelial function in patients with alcoholic liver cirrhosis. Scand J Gastroenterology 1981;16:481-9.
- Rosa H, Silverio AO, Peirni RF, Arruda CB. Bacterial infection in cirrhotic patients and its relationship with alcohol. Am J Gastroenterol 2000;95:1290-3.
- Yoneyama K, Miyagishi K, Kiuchi Y, Shibata M, Mitamura K. Risk factors in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma, J Gastroenterol 2002;37:1028-34.
- Kuo CH, Changchien CS, Yang CY, Sheen IS, Liaw YF. Bacteriemia in patients with cirrhosis of the liver. Liver 1999; 11:334-9.
- Graudal N, Huback B, Bonde J, Thomsen AC. The prognostic significance of bacteriemia in hepatic cirrhosis. Liver 1987;7:138-41.
- Basant KP. Choosing a statistical test. In: Basant KP (ed), SPSS in practice-an illustrated guide, Arnold, London, UK 2002:35-40.
- Filipović M, Đinđić B, Cekić S. Patogeneza hronične opstruktivne bolesti pluća. Acta Medica Medianae 2006;45(1):73-81.
- Donald A, Ruairdh M. Implementing research findings in clinical practice. In: Haines A, Donald A, Getting research findings into practice, 2nd ed., BMJ books, London, UK, 2002:95-106.
- Navasa M, Rimola A, Rodes J. Bacterial infections in liver disease. Semin Liver Dis 1997;17:323-33.
- Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. J Hepatol 1993;18:353-8.

IMPORTANCE OF ACUTE PHASE INFLAMMATION SERUM LEVEL MARKERS FOR EARLY DETECTION, FOLLOUP AND INITIAL PROGNOSIS OF BACTERIAL LOW RESPIRATORY TRACT INFECTIONS IN PATIENTS WITH ALCOHOL LIVER CIRRHOSIS

Violeta Dinic - Radovic, Aleksandar Nagorni and Lidija Ristic

Combined metabolic and haemodynamic changes in patients (pts) with alcohol liver cirrhosis induce a significant loss of immune response, which represents the main cause of bacterial infections, primarily of low respiratory tract, with high risk of mortality.

Considering the influence of bacterial low respiratory tract infections on the course and prognosis of liver cirrhosis, comparing the level of general inflammation response, the clinical data of 67 alcohol liver cirrhosis pts in Child B stage of disease were retrospectively analyzed, diagnosed and treated from September 2001 till February 2006. Regarding the presence of infection, pts were divided in two groups: I-experimental including 37 pts and II-control group with 30 pts.

In I group of pts, a significant initial increase of C-reactive protein and fibrinogen serum level ($p < 0.001$) were reported as well as increased erythrocyte sedimentation rate ($p < 0.05$) compared to the control group. The same values were significantly decreased after antibiotic treatment. Gram-negative bacteria were dominant in the culture isolates, the total proteins and albumins serum levels were initially significantly lower ($p < 0.05$), while alanin-aminotransferase and lactate dehydrogenase were increased ($p < 0.05$) compared to the control group, with further normalizing tendency at the end of antibiotic treatment.

Early detection of bacterial low respiratory tract infections in patients with alcohol liver cirrhosis, by determination of acute phase inflammation serum level markers, is important in achieving the effective and prolonged remission of disease, but it still remains the missing link in complex chains of the unfavorable disease course activation. *Acta Medica Medianae 2008;47(2):38-43.*

Key words: *liver, cirrhosis, alcohol, infections*