

УДК 616.36-004.7-07

## Новые направления в изучении алкогольной болезни печени

И.И. Комкова, М.С. Жаркова, М.В. Маевская  
(ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»)

### Recent trends in studying of alcohol-induced liver disease

I.I. Komkova, M.S. Zharkova, M.V. Mayevskaya

**Цель обзора.** Проанализировать основные эпидемиологические тенденции возникновения алкогольной болезни печени, механизмы ее развития, смертность в данной популяции больных. Рассмотреть возможность использования новых мишеней для терапии заболевания.

**Основные положения.** Злоупотребление алкоголем является третьей ведущей причиной заболеваемости и смертности в молодом возрасте. В исследованиях показано, что существует значительная разница в уровне смертности от цирроза печени между странами Европы. К факторам риска заболевания относятся: количество употребляемого алкоголя, его вид, кратность употребления, женский пол, избыточная масса тела. Кроме повреждающего эффекта в ответ на поступление алкоголя запускаются процессы защиты и регенерации печени через активацию рецепторов IL-6, IL-22, системы STAT-белков. Изучен механизм действия TNF $\alpha$ , приводящий к апоптозу гепатоцитов через активацию кислой сфингомиелиназы.

**Заключение.** В качестве новых мишеней для терапии алкогольной болезни печени возможно использование кислой сфингомиелиназы, воздействие на фенотип клеток Купфера, на каннабиноидные рецепторы. При лечении больных с тяжелым алкогольным гепатитом активно применяются кортикостероиды, значительно увеличивающие 28-дневную выживаемость. Для повышения эффективности лечения острого алкогольного гепатита рассматривается вопрос добавления к стандартной терапии глюкокортикостероидами IL-22.

**Ключевые слова:** алкогольная болезнь печени, IL-6, IL-22, STAT3, поляризация купферовских клеток, CB1, CB2.

**The aim of review.** To analyze main epidemiologic tendencies of development of alcoholic liver disease, mechanisms of its development, mortality in this population of patients. To discuss an option of new targets for treatment of this disease.

**Original positions.** Alcohol abuse is the third leading cause of morbidity and mortality in the young age. In the studies it was demonstrated, that there is significant difference in death rate of liver cirrhosis between European countries. Disease risk factors include: amount of taken alcohol, its type, frequency of use, female gender, excessive body weight. Besides damaging effect, in response to admission of alcohol processes of protection and neogenesis of the liver through activation of IL-6, IL-22 receptors, STAT-proteins system are initiated. Mechanism of TNF $\alpha$  action, resulting in apoptosis of hepatocytes through activation of acidic sphingomyelinase is investigated.

**Conclusion.** Application of acidic sphingomyelinase, influence on Kupffer's cells phenotype, cannabinoids receptors as new targets for treatment of alcoholic liver disease is possible. At treatment of patients with severe alcohol-induced hepatitis corticosteroids considerably increasing 28-day's survival rate are actively applied. To increase efficacy of treatment of acute alcoholic hepatitis the issue of addition to standard treatment by glucocorticosteroids IL-22 is taken into account.

**Key words:** alcoholic liver disease, IL-6, IL-22, STAT3, Kupffer's cells polarization, CB1, CB2

**Комкова Инна Игоревна** – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация для переписки: pushman34@yandex.ru; 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, отделение гепатологии

**Жаркова Мария Сергеевна** – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней, врач-терапевт отделения гепатологии клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко УКБ № 2 ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития РФ. Контактная информация для переписки: zharkovamaria@mail.ru; 119435, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, отделение гепатологии

Актуальность проблемы заставляет многих исследователей углубляться в вопросы патогенеза алкогольной болезни печени и искать новые возможности лечения. В декабре 2010 г. в Греции прошла монотематическая конференция, на которой большое внимание уделялось распространенности данного заболевания в странах Восточной и Западной Европы, обсуждались тенденции к росту заболеваемости в одних странах и снижению в других. Несмотря на длительную историю существования болезни, продолжается активное изучение патогенетических механизмов ее развития с целью поиска новых мишеней для терапии.

Злоупотребление алкоголем является третьей ведущей причиной заболеваемости и смертности в молодом возрасте, уступая лишь табакокурению и гипертонии. Пик смертности, связанной с употреблением алкоголя, в Европе выпадает на возраст 15–29 лет. Одна из 4 смертей среди молодых мужчин приходится на алкоголь, причем чаще всего непосредственной причиной смерти являются ДТП, убийства, насилие. Среди женщин этого возраста 1 из 10 смертей связана с алкогольным опьянением [31].

Существенная медико-социальная значимость алкогольной болезни печени обусловлена еще и тем, что она стоит на втором месте (33%) среди причин трансплантации печени в Европе. Лидирующую позицию занимают вирусные гепатиты (38%). На третьем месте (10%) – первичный билиарный цирроз печени (ЦП) [8].

Исследователи отмечают значительную разницу в уровне смертности от цирроза печени между странами Европы. Более высокие ее показатели в восточных европейских странах по сравнению с западными – преимущественно среди лиц в возрасте до 45 лет [37]. На рис. 1 представлены страны с тенденцией к снижению смертности от ЦП.

В России уровень смертности от цирроза печени к 2010-му году составил 50 человек на 100 тыс. населения. После РФ особую обеспокоенность вызывают страны бывшего Советского Союза – Литва, Эстония, Латвия, которые наряду с Россией относятся к странам с тенденцией к повышению смертности от ЦП (рис. 2). Как следует из доклада Минздравсоцразвития «Состояние и совершенствование наркологической службы РФ» (октябрь 2010 г.), по уровню потребления алкоголя на душу населения наша страна по-прежнему лидирует в мире. Среднедушевое потребление алкогольной продукции в перерасчете на этиловый спирт составляет в России около 15 л на человека в год. Эксперты констатируют некоторую наметившуюся положительную динамику по отношению к 2008-му году в связи со снижением данного показателя с 18 до 15 л. Тем не менее, по оценкам Всемирной организации здравоохранения, если потребление чистого алкоголя на душу населения превышает 8 л в год, то это уже опасно для здоровья граждан. Каждый добавочный литр сверх предела, установленного ВОЗ, уносит 11 месяцев жизни у мужчин и 4 месяца у женщин.

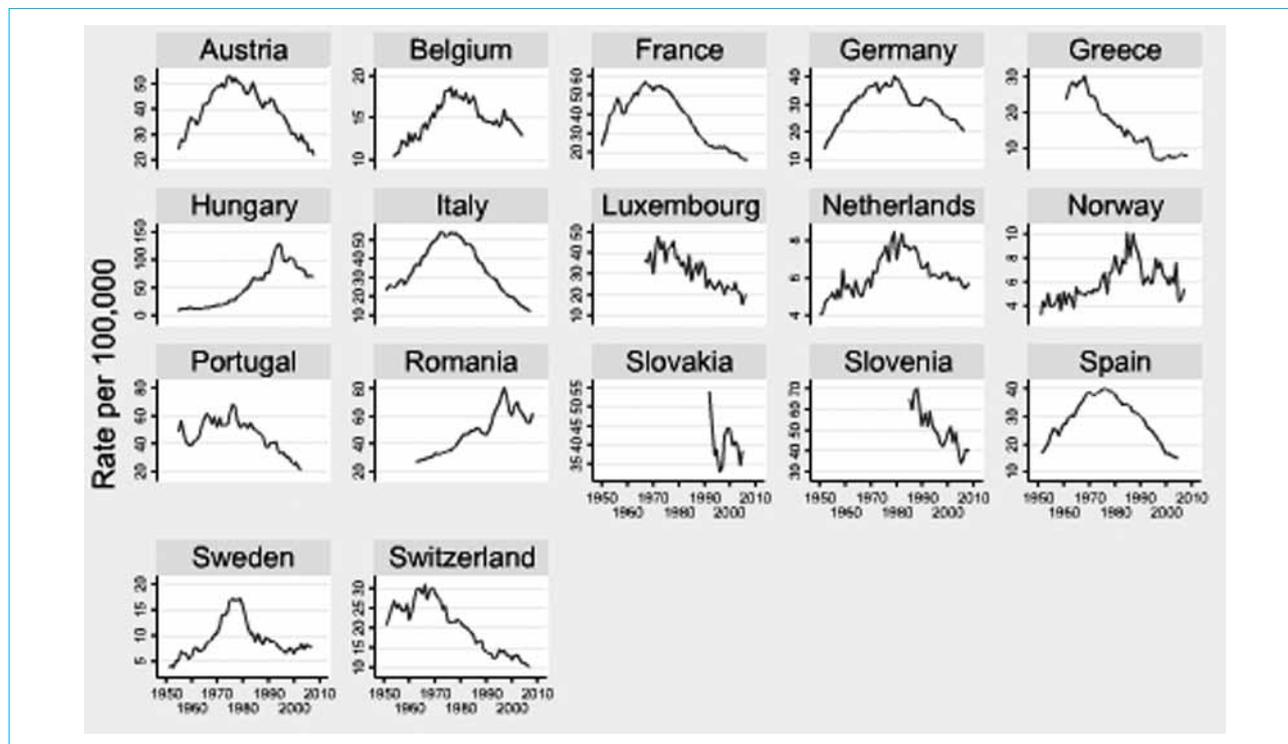


Рис. 1. Страны с тенденцией к снижению смертности от цирроза печени за период с 1950 по 2008 г. (Leon D., EASL Greece, 2010). <http://www.multiwebcast.com/easl/2010/athens>

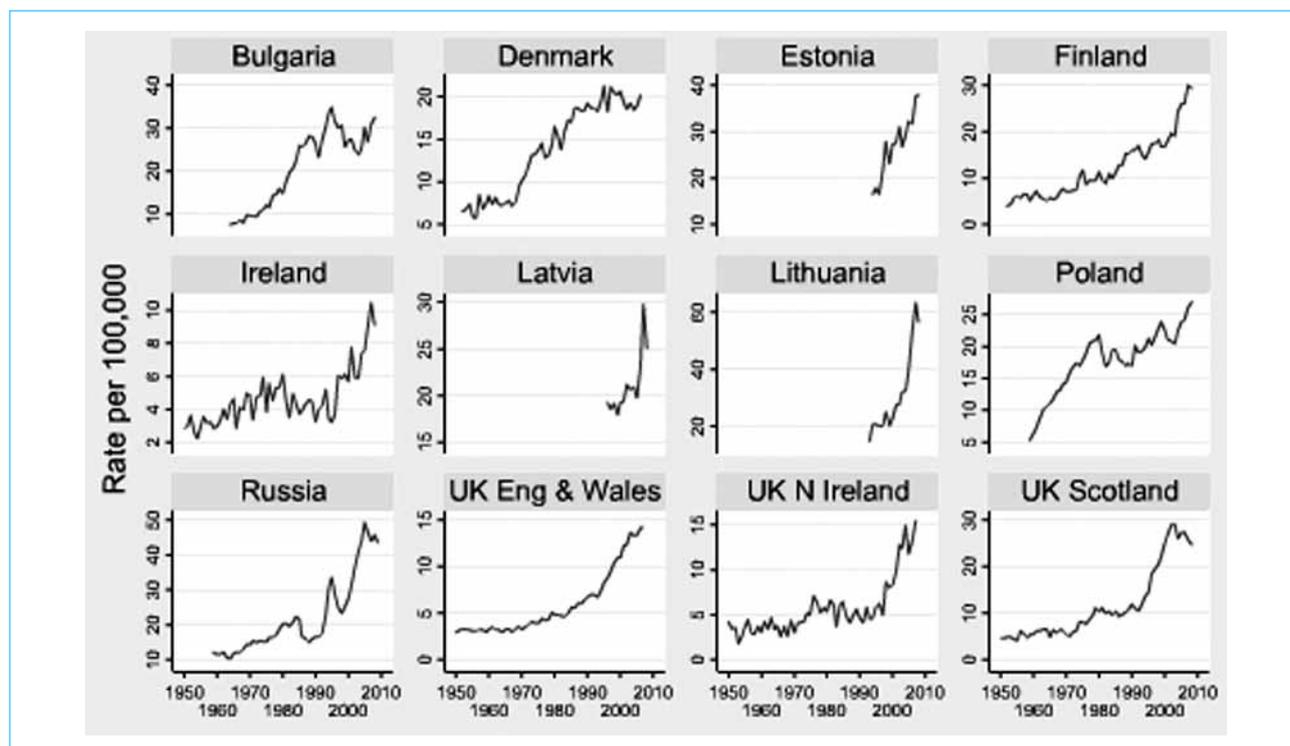


Рис. 2. Страны с тенденцией к повышению смертности от цирроза печени за период с 1950 по 2008 г. (Leon D., EASL Greece, 2010). <http://www.multiwebcast.com/easl/2010/athens>

### Факторы, повышающие риск возникновения алкогольной болезни печени

В отличие от многих других гепатотоксинов вероятность развития и прогрессирования алкоголь-индуцированного повреждения печени не носит абсолютно дозозависимый характер, так как болезнь возникает только у части больных. В этом аспекте были выделены определенные факторы риска прогрессирования алкогольной болезни печени. На первый план, конечно, выходит количество употребляемого алкоголя, но и здесь зависимость между дозой алкоголя и развитием повреждения печени не совсем закономерна [3]. Исследователи называют приблизительные дозы этанола, приводящие к развитию цирроза: для мужчин >60–80 г алкоголя в день в течение 10 лет и более, для женщин >20 г в день. Тем не менее, употребление алкоголя даже в этих количествах вызывает цирроз печени только у 6–41% людей.

На развитие заболевания печени влияет также и вид употребляемого алкогольного напитка. Проведенное в Дании исследование с участием 30 тыс. человек показало, что употребление пива и других спиртосодержащих напитков по сравнению с вином повышало риск возникновения поражения печени в 2,5 раза [5].

Широко известно и то, что употребление алкоголя вне приемов пищи увеличивает шансы получить алкогольную болезнь печени в 3,4 раза

[6]. Кроме того, доказано, что лица, ежедневно принимающие алкоголь, подвержены развитию заболевания печени в 2,5 раза чаще, нежели выпивающие только по выходным дням [16].

Исследователи акцентируют внимание и на том факте, что женщины в 2 раза более предрасположены к алкоголь-индуцированной гепатотоксичности. У них может развиваться более тяжелое поражение печени при употреблении более низких доз алкоголя и меньшем по продолжительности. Это объясняется разницей в содержании алкогольной дегидрогеназы желудка между мужчинами и женщинами, более высоким распределением жировой ткани у женщин, зависимостью скорости всасывания алкоголя от фазы менструального цикла [4].

Кроме этих факторов, на течение заболевания печени влияет также *индекс массы тела* (ИМТ). В 2010 г. получены результаты проспективного когортного исследования [22] длительностью 6 лет с включением 1 млн 230 тыс. женщин (средний возраст 56 лет). При обработке результатов учитывались количество употребляемого алкоголя, количество выкуриваемых сигарет, социально-экономический статус и уровень физической активности. Среди женщин с ИМТ от 22,5 до 25 кг/м<sup>2</sup>, принимавших алкоголь в количестве менее 70 г этанола в неделю, абсолютный риск развития ЦП на 1000 женщин в течение 5 лет составил 0,8 (рис. 3). Данный показатель увеличивался до 1,0 в случае ИМТ выше 30. При употреблении более 150 г в неделю такой риск составил 2,7 и

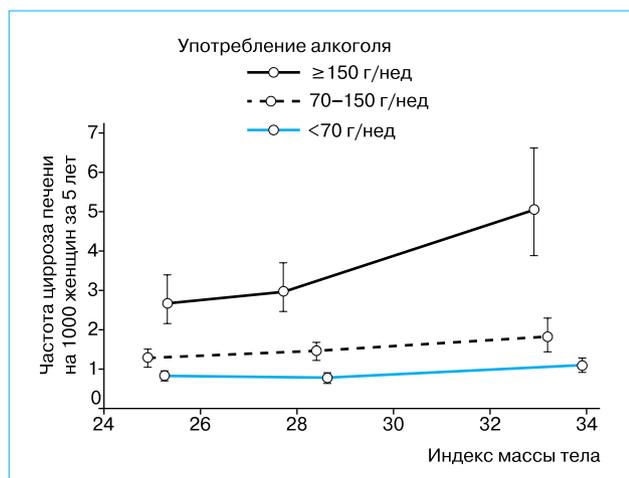


Рис. 3. Индекс массы тела и развитие цирроза печени у женщин, употребляющих алкоголь (Liu B. et al., BMJ, 2010)

5,0 соответственно. Основываясь на полученных данных, авторы пришли к заключению, что избыточная масса тела влияет на развитие цирроза у женщин, употребляющих алкоголь.

Сочетание ожирения и злоупотребления алкоголем отрицательно сказывается и на выживаемости таких больных. Дополнительный риск смертности при наличии избыточной массы тела меньше (1,29) по сравнению с тем же риском (3,66) при злоупотреблении алкоголем — 120 г этанола и более в неделю; значительно повышается этот показатель (9,53) при комбинации указанных факторов [15].

### Патогенез алкогольной болезни печени

В патогенезе алкогольной болезни печени можно выделить следующие основные звенья: токсическое действие алкоголя и его метаболитов, окислительный стресс, воспаление и иммунный ответ, фиброгенез.

Наибольший вклад в развитие иммунного воспаления вносит иннатная, или врожденная, иммунная система, реализующая свое действие через фагоцитирующие клетки — нейтрофилы, моноциты, макрофаги (клетки Купфера), лимфоциты (*натуральные киллеры* — NK), а также через гуморальные факторы — комплемент, *интерфероны* (IFN), *паттерн-распознающие рецепторы* (PRRs), *толл-подобные рецепторы* (TLR) [29].

Клиническими доказательствами участия адаптивной иммунной системы в патогенезе алкогольной болезни печени являются обнаружение циркулирующих антител к измененным алкоголем собственным гепатоцитам, поликлональная гиперпродукция  $\gamma$ -глобулинов, выявление в ткани печени CD4 и CD8 Т-лимфоцитов, продукция

IFN- $\gamma$  и TNF $\alpha$  в ответ на стимуляцию Т-клеточных рецепторов [7, 35].

Под действием этанола в клетках печени развивается окислительный стресс, заключающийся в деградации полиненасыщенных жирных кислот реактивными формами кислорода, накоплении продуктов *перекисного окисления липидов* (ПОЛ), в частности *малондиальдегида* (MDA), производных *малондиальдегида* — *ацетальдегида* (MAA) и др. MDA и MAA способны реагировать с ДНК, изменяя структурные белки, вследствие чего последние приобретают антигенные свойства, стимулируя образование антител [27].

При подробном рассмотрении влияния алкоголя на регуляцию иннатной иммунной системы можно отметить, что в ответ на поступление этанола наблюдается избыточный бактериальный рост в кишечнике (преимущественно за счет грамотрицательной флоры), увеличивается проницаемость кишечной стенки, в результате чего в систему воротной вены поступает значительное количество *липополисахарида* (LPS). Когда LPS-эндотоксин попадает в кровь портальной вены, он связывается с LPS-связывающим белком. LPS–LPS-связанный протеиновый комплекс связывается с рецептором CD14 клеточной мембраны купферовских клеток печени. Активация клеток Купфера LPS-эндотоксином требует наличия трех клеточных протеинов: CD14 (известный также как антиген дифференцировки моноцитов), toll-подобный рецептор 4 (TLR4), и протеин MD2, который ассоциируется с TLR4 для связывания с LPS–LPS-связанным протеином.

Тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ) способствуют активации, миграции и делению звездчатых клеток печени, увеличивая печеночный фиброз.

В гепатоцитах этанол превращается в ацетальдегид под действием цитозольного фермента *алкогольдегидрогеназы* (ADH) и *микросомального фермента цитохрома P-450 2E1* (CYP2E1). Ацетальдегид превращается в ацетат. Эти реакции производят NADH и тормозят окисление триглицеридов и жирных кислот. Реактивные формы кислорода (ROS), выработанные CYP2E1, вызывают перекисное окисление липидов и образование белковых карбониллов. Продукты ПОЛ могут соединяться с ацетальдегидом и протеинами с образованием неоантигенов, которые способны стимулировать аутоиммунный ответ.

Торможение протеосом уменьшает катаболизм поврежденных белков и может способствовать накоплению цитокератина и образованию телец Мэллори. Уменьшение числа ферментов, превращающих гомоцистеин в метионин, повышает концентрацию гомоцистеина, подвергая стрессу эндоплазматический ретикулум. Активация Fas и *TNF рецептора 1* (TNF-R1) стимулирует каспа-

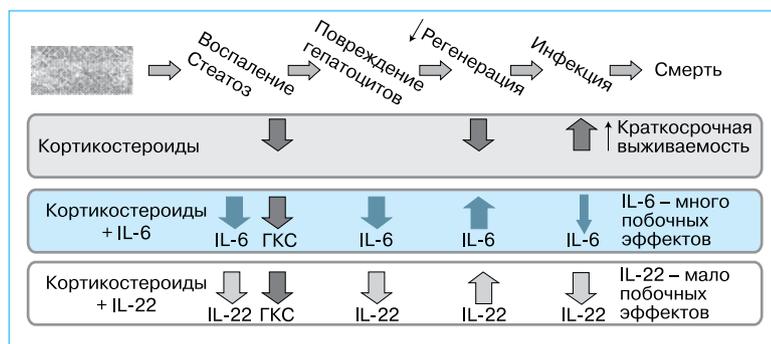


Рис. 4. Лечение алкогольного гепатита

зу 8, вызывая повреждение митохондрий и открытие митохондриальных транспортных пор (МТП), высвобождение цитохрома С и активацию каспаз, которые способствуют апоптозу. Активация TNF-R1 ведет к активации ядерного фактора  $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) и экспрессии генов, поддерживающих выживание клеток. Этанол приводит также к активации системы комплемента (преимущественно C3 и C5 его компонентов), препятствует антифибротическому эффекту натуральных киллеров [14, 32, 35].

Кроме повреждающего эффекта в ответ на поступление этанола запускаются процессы защиты и регенерации печени через активацию рецепторов IL-6, системы STAT-белков, что ведет к пролиферации гепатоцитов и оказывает гепатопротективный эффект [33].

У мышей с заблокированным IL-6, как показано в исследованиях В. Gao и соавт., более выражены явления стеатоза печени. При последующем искусственном введении IL-6 таким мышам явления стеатоза регрессируют [37].

Рецепторы к IL-6 присутствуют на мембранах практически всех многоядерных клеток. При соединении IL-6 со специфическим рецептором происходит активация JAK-киназ (фосфотирозинкиназы), в результате чего неактивные мономеры STAT-белков фосфорилируются, преобразуясь в димеры, транслоцируются в ядро клетки, запуская процесс транскрипции кодируемых генов. Таким образом, взаимодействие LPS с рецепторами макрофагов приводит к выбросу цитокинов, в частности TNF $\alpha$ , вследствие чего развиваются воспаление, стеатоз, некроз гепатоцитов. IL-6, взаимодействуя со STAT-белками, тормозит развитие воспалительных процессов и альтерации ткани печени, играя гепатопротективную роль в патогенезе алкогольного повреждения печени [10, 20, 33, 36].

Исходя из сказанного, можно заключить, что эндогенный IL-6 играет ключевую роль в защите печени при алкоголь-индуцированном стеатозе, улучшает регенерацию гепатоцитов и репарацию ДНК.

*In vivo* курсы терапии с применением IL-6 уменьшают жировую инфильтрацию печени, сни-

жают летальность при алкогольном гепатите. IL-6 вырабатывается практически всеми многоядерными клетками, рецепторы к нему экспрессируются также повсеместно. Таким образом, использование IL-6 в терапии алкогольного гепатита сопряжено с большим количеством побочных эффектов, тогда как IL-22, обладающий сходными с IL-6 свойствами, вырабатывается НК-клетками, активированными Т-клетками, Th17. Рецепторы IL-22 присутствуют преимущественно на гепатоцитах, что позволяет избежать большого количества нежелательных явлений [19].

На рис. 4 представлены схемы лечения алкогольного гепатита тяжелого течения (индекс Мэддрей более 32): стандартная терапия с использованием глюкокортикостероидов (ГКС), комбинации последних с IL-6, IL-22. Видно, что сочетание с IL-22 позволяет увеличить противовоспалительное действие ГКС, препятствует связанному с их применением развитию побочных эффектов (присоединение инфекции, снижение регенераторных способностей гепатоцитов). Кроме того, как говорилось выше, само по себе использование IL-22 не сопряжено с развитием большого количества нежелательных явлений [37].

Остановившись более подробно на развитии оксидативного стресса, можно отметить, что липополисахарид через NADPH-оксидазу активирует NF $\kappa\text{B}$ .

NADPH-оксидаза — клеточный мембрано-связанный мультимолекулярный ферментный комплекс, локализующийся на плазматической мембране и в некоторых органеллах. Особенно обогащены им макрофаги (фагоцитирующие клетки). Реакция, катализируемая оксидазой, заключается в окислении NADPH до NADP внутри клетки с переносом электронов на другую сторону клеточной мембраны и в образовании на наружной стороне клетки супероксидного радикала из кислородной среды.

NADPH-оксидаза опосредует продукцию активных форм кислорода, играет ведущую роль в развитии воспалительной активности купферовских клеток. Оксидантная активность клеток Купфера через ядерный фактор  $\kappa\text{B}$  вызывает повышение продукции TNF $\alpha$ , а он, в свою очередь, индуцирует нейтрофильную инфильтрацию и стимулирует продукцию митохондриями оксидантов в гепатоцитах, что ведет к развитию апоптоза [32, 35].

На рис. 5 подробно изложен механизм действия TNF $\alpha$ , который через активацию кислой сфингомиеллиназы (ASMase) приводит к апоптозу гепатоцитов. Кислая сфингомиеллиназа является лизосомной фосфодиэстеразой, катализирующей реакцию распада сфингомиелина на церамид и фосфохолин. Сфингомиелин синтезируется

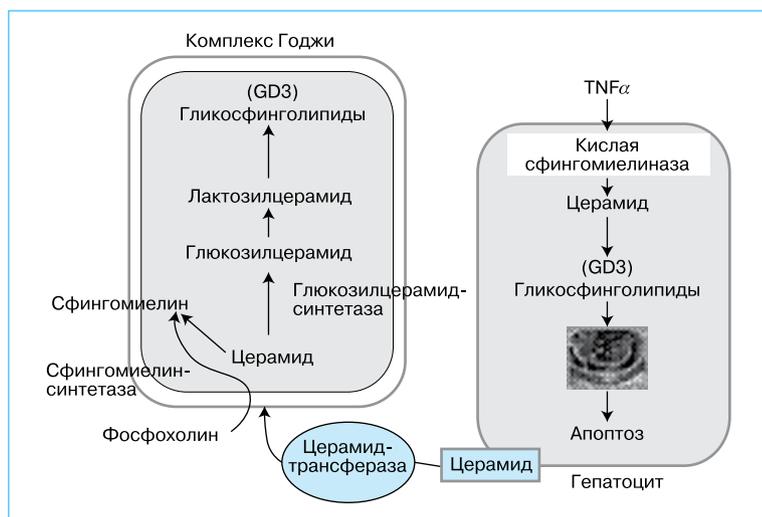


Рис. 5. Механизм действия TNF, приводящий к апоптозу гепатоцитов через активацию кислой сфингомиелиназы

в люменах аппарата Гольджи. Существует пул сфингомиелина, который участвует в апоптозе. Церамиды — важный компонент клеточной мембраны, подкласс липидных молекул, состоящих из сфингозина и жирной кислоты, соединенных амидной связью, ингибирующих клеточную пролиферацию и стимулирующих апоптоз. Гликофинголипиды регулируют рост и апоптоз клеток [12, 14, 28].

В плазматических мембранах клеток всех типов локализованы специфические рецепторы TNF $\alpha$ , присоединение к ним молекулы цитокина запускает активацию каскада протеинкиназ, NF $\kappa$ B, ASMase. На активность последней влияет уровень окислительных процессов в клетке. Оптимум действия приходится на pH 4,4–4,8.

В то же время при активации ASMase, накоплении церамида снижается содержание естественных антиоксидантов клетки — аденозил-метионинтрансферазы, S-аденозил-L-метионина, глутатиона, что в итоге приводит к гибели клетки [11].

*S-аденозил-L-метионин* (SAMe) — активный метаболит аминокислоты метионина. Его молекула включена в биохимические реакции как донор метильной группы (метилирование фосфолипидов в составе липидного слоя клеточных мембран), как непосредственный предшественник физиологических тиоловых соединений — цистеина, таурина, глутатиона, коэнзима А (транссульфурирование), как предшественник полиаминов — путресцина, стимулирующего регенерацию клеток, пролиферацию гепатоцитов. Роль данной молекулы в лечении пациентов с алкогольной болезнью печени обсудим ниже.

Апоптоз и повреждение гепатоцитов стимулируют фиброгенетическую активность печеночных миофибробластов. Клетки воспаления (лимфоци-

ты, полиморфноядерные клетки) активируют звездчатые клетки к продукции коллагена.

Показано, что этанол-индуцированный стеатоз печени у мышей с заблокированной кислой сфингомиелиназой представлен аккумуляцией холестерина и сфингомиелина, тогда как у мышей дикого типа преобладают триглицериды и свободные жирные кислоты, принимающие наиболее активное участие в ПОЛ и развитии оксидативного стресса [37].

Кроме того, мыши с заблокированной ASMase резистентны к воздействию LPS. У мышей дикого типа, получавших этанол, при добавлении LPS резко повышается уровень аланиновой трансаминазы, у мышей же с заблокированной кислой сфингомиелиназой отмечается незначительное повышение фермента [37].

Таким образом, ASMase участвует в процессах апоптоза и фиброгенеза, регулирует этанол-индуцированный стеатоз, а также увеличивает чувствительность к LPS. Жировой гепатоз при недостатке ASMase характеризуется аккумуляцией холестерина и сфингомиелина, а уровень свободных жирных кислот и триглицеридов, напротив, снижается [37]. В связи с перечисленным выше предполагается использовать данный фермент в качестве мишени для терапии алкогольной болезни печени.

Метаболизм алкоголя провоцирует печеночный фиброгенез, индуцируя генетическую матрицу миофибробластов путем стимуляции фибронектина, генов коллагена  $\alpha$ 1 и  $\alpha$ 2, что приводит к увеличению выработки TGF- $\beta$ .

На систематическое поступление алкоголя в организм stellate клетки отвечают выработкой эндогенного каннабиноида 2-AG (2-арахидонил-глицерина), который, связываясь с CB1 рецепторами в гепатоцитах, провоцирует развитие стеатоза. Показано, что печеночные миофибробласты с заблокированным CB1 рецептором более чувствительны к апоптозу [17].

У мышей с заблокированным CB1 рецептором отмечено уменьшение выраженности фиброза. Инактивация CB1 рецептора ограничивает прогрессирование процесса путем стимуляции апоптоза печеночных миофибробластов [37].

Установлено, что существуют два основных фенотипа купферовских клеток: M1, реализующийся под действием LPS, проявляющийся производством провоспалительных цитокинов, что в результате приводит к фиброзу, и M2, характеризующийся продукцией противовоспалительных цитокинов и ферментов. Таким образом, культура печеночных миофибробластов с M1-поляризованными клетками Купфера приводит к увеличению уровня коллагена, что вносит

вклад в развитие фиброза печени. При ограничении M1-поляризации выраженность фиброза уменьшается [13, 25].

Блокада СВ2 рецептора приводит к усилению печеночного фиброгенеза. СВ2 рецептор обладает антифибротическими свойствами. Механизм СВ2-опосредованных антифибротических эффектов: СВ2 экспрессируется на печеночных миофибробластах, вызывая их апоптоз [18]. Он экспрессируется также на клетках Купфера. СВ2 рецепторы оказывают благотворное влияние на алкоголь-индуцированное воспаление путем ограничения M1-поляризации купферовских клеток.

Основное свойство СВ2 рецепторов – снижение аккумуляции печеночных миофибробластов путем стимуляции их апоптоза. Уменьшение M1-поляризации клеток Купфера и как результат снижение активности воспалительного процесса приводит к уменьшению выраженности фиброза [23, 25].

В основе механизмов этанол-индуцированного фиброза печени лежат взаимодействия паренхиматозных, иммунных, фиброгенетических клеток. Для уменьшения воспалительного ответа в качестве мишени для терапии планируется воздействовать на фенотип клеток Купфера, сдвигая их поляризацию в сторону противовоспалительного M2 фенотипа, а с целью уменьшения фиброза – воздействовать на печеночные миофибробласты, снижая их аккумуляцию путем стимуляции апоптоза.

### Тактика лечения тяжелого алкогольного гепатита

Неоспорим тот факт, что фундамент ведения пациентов с алкогольной болезнью печени составляет абстиненция. Во многих клинических исследованиях абстиненция приводила к регрессу гистологических изменений в ткани печени, уменьшала давление в портальной системе, улучшала выживаемость и прогноз на всех стадиях заболевания. Причем у значительной части пациентов улучшение состояния наблюдалось быстро, уже в течение 3 мес.

Другим компонентом лечения является заместительная терапия отдельными витаминами и минералами (витамины А, D, тиамин, пиридоксин, фолаты, цинк). В более тяжелых случаях может потребоваться нутритивная энтеральная поддержка [2]. Правильно подобранное питание улучшает азотистый баланс и способствует нормализации показателей печеночных тестов.

В клинической практике при лечении больных с алкогольным поражением печени широкое применение нашел S-аденозил-L-метионин (SAMe, Гептрал), что вполне закономерно, учитывая свойства и механизм действия данной молекулы [1, 2]. SAMe участвует в реакциях нескольких типов, в том числе трансметилировании и транссульфури-

ровании. Нарушение последней реакции приводит к дефициту глутатиона, который является важным клеточным антиоксидантом. SAMe необходим для уменьшения токсичности свободных радикалов, образующихся при воздействии различных токсинов, включая алкоголь. Результаты исследования группы J.M. Mato продемонстрировали достоверное увеличение выживаемости больных алкогольным циррозом классов А и В по Child–Pugh на фоне длительного приема SAMe по сравнению с плацебо [27]. Проводятся некоторые экспериментальные работы по изучению указанной молекулы применительно к лечению алкогольного поражения печени, однако требуются крупные, хорошо спланированные клинические исследования.

Несмотря на некоторые противоречивые сведения относительно применения глюкокортикоидов при тяжелом алкогольном гепатите (индекс Мэддрей  $>32$ ), препараты этой группы остаются терапией первой линии в лечении таких пациентов. В 2011 г. опубликованы результаты мета-анализа, сравнивающего эффективность терапии кортикостероидами (преднизолон 40 мг/сут) против плацебо в последних пяти рандомизированных контролируемых исследованиях [26]. Анализ показал, что ГКС значительно повышали 28-дневную выживаемость больных с тяжелым алкогольным поражением печени по сравнению с симптоматической терапией. В этих исследованиях использовался индекс Лилль для оценки ответа на терапию глюкокортикоидами в течение первой недели и при расчете индекса учитываются такие показатели, как альбумин, креатинин, динамика уровня билирубина, МНО. Наибольшая 28-дневная выживаемость наблюдалась в группе пациентов, ответивших на терапию (индекс Лилль  $\leq 0,16$ ). В то же время ГКС не оказывали существенного влияния на прогноз заболевания у больных, не отвечающих на лечение в течение первой недели (индекс Лилль  $\geq 0,56$ ).

Широкое применение гормональных препаратов у пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом ограничено, прежде всего из-за опасения развития инфекционных осложнений. Исследование с включением 246 больных, страдающих тяжелым алкогольным гепатитом, не выявило существенной разницы в частоте инфекций до и после начала лечения стероидами (25,6 против 23,7%) [24]. В случае выявления инфекционного осложнения дополнительно к лечению ГКС назначалась антибактериальная терапия. Инфекции чаще возникали в группе не отвечающих на лечение стероидами (42,5%) по сравнению с ответившими на него (11,1%).

Таким образом, исследователи пришли к выводу, что скрининг инфекций необходим у таких пациентов, но выявление инфекции не является противопоказанием для назначения глюкокортикоидов. Отсутствие ответа на терапию сте-

роидами служит ключевым фактором в развитии инфекции и предиктором выживаемости.

## Заключение

Злоупотребление алкоголем является третьей ведущей причиной заболеваемости и смертности в молодом возрасте. Пик смертности, связанной с употреблением алкоголя, в Европе приходится на возраст 15–29 лет. Наметила тенденция к разделению стран Европы по уровню смертности: более высокая она в восточных регионах, преимущественно в группе лиц в возрасте до 45 лет.

Среди факторов риска возникновения алкогольной болезни печени наряду с количеством употребляемого алкоголя, его видом, кратностью употребления, женским полом внимание исследователей обращено на повышенную массу тела. Сочетание избыточной массы тела и употребления алкоголя повышает уровень смертности от заболевания печени почти в 10 раз.

Следует отметить, что в качестве новых мишеней для терапии алкогольной болезни печени воз-

можно использование кислой сфингомиелиназы, воздействие на фенотип клеток Купфера, сдвигая их поляризацию в сторону противовоспалительного M2 фенотипа, воздействие на каннабиноидные рецепторы с целью ограничения фиброгенеза путем стимуляции апоптоза печеночных миофибробластов.

Для повышения эффективности терапии острого алкогольного гепатита с индексом Мэддрей >32 рассматривается вопрос добавления к стандартной терапии глюкокортикостероидами IL-22. В лечении больных с тяжелой формой заболевания кортикостероиды остаются терапией первой линии. Они значительно повышают 28-дневную выживаемость в данной группе больных.

Известно, что тяжелый алкогольный гепатит связан с повышенным риском возникновения инфекций. Однако опасение развития инфекционных осложнений не должно служить противопоказанием для назначения кортикостероидов. Необходимо помнить, что отсутствие ответа на терапию стероидами является ключевым фактором в развитии инфекции и предиктором выживаемости.

## Список литературы\*

1. *Ивашкин В.Т., Буеверов А.О.* Рациональная фармакотерапия в гепатологии: Руководство для практических врачей. — М.: Литтерра, 2009.
2. *Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Маевская М.В.* Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2005. — № 5. — С. 8–13.
3. *Ивашкин В.Т., Маевская М.В.* Алкогольно-вирусные заболевания печени. — М.: Литтерра, 2007. — С. 85–118.
4. *Маевская М.В., Морозова М.А., Ивашкин В.Т.* Алгоритм ведения пациентов с алкогольной болезнью печени. — Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 6. — С. 1–10.
5. *Becker U, Grønbaek M, Johansen D, Sørensen TI.* Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. *Hepatology.* 2002; Apr;35(4): 868–75.
6. *Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, et al.* Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. *Gut* 1997;41:845–50 doi:10.1136/gut.41.6.845.
7. *Bone-Larson CL, Simpson KJ, Colletti LM, et al.* The role of chemokines in the immunopathology of the liver. *Immunol Rev*, 2000; 177: 8–20.
8. *Burra P, Senzolo M, Adam R, et al.* Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease in Europe: A Study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *American Journal of Transplantation*, 2010; 10; 1: 138–48.
9. *Dey A, Cederbaum AI.* Alcohol and oxidative liver injury. *Hepatology.* 2006; 43(2) Suppl 1: 63–74.
10. *Gao B.* Cytokines, STATs and liver disease. *Cell Mol Immunol.* 2005; 2(2): 92–100.
11. *García-Ruiz C., Colell A., Mari M., et al.* Direct effect of ceramide on the mitochondrial electron transport chain leads to reactive oxygen species. Role of mitochondrial glutathione. *J. Biol. Chem.* 1997; 272: 11369–77.
12. *García-Ruiz C., Colell A., Paris R., Fernández-Checa J.C.* Direct interaction of GD3 ganglioside with mitochondria generates reactive oxygen species followed by mitochondrial permeability transition, cytochrome c release and caspase activation. *FASEB J.* 2000; 14: 847–58.
13. *Gordon S.* Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2003; Jan; 3(1):23–35.
14. *Hannun YA, Luberto C, Argraves KM.* Enzymes of sphingolipid metabolism: from modular to integrative signaling. *Biochemistry.* 2001; 40: 4893–903.
15. *Hart C, Morrison D, Batty G, et al.* Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. *BMJ.* 2010; 340: 1240.
16. *Hatton J, Burton A, Nash H, et al.* Drinking patterns, dependency and life-time drinking history in alcohol-related liver disease. *Addiction.* 2009; 104; 4:587–92.
17. *Jeong W.I., Osei-Hyiaman D., Park O., et al.* Paracrine activation of hepatic CB1 receptors by stellate cell-derived endocannabinoids mediates alcoholic fatty liver. *Laboratory of Physiologic Studies, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA.*
18. *Julien B., Grenard P., Teixeira-Clerc F., et al.* Anti-fibrogenic role of the cannabinoid receptor CB2 in the liver. *Gastroenterology.* 2005; 128: 742–55.
19. *Ki S.H., Park O., Zheng M., et al.* Interleukin-22 treatment ameliorates alcoholic liver injury in a murine model of chronic-binge ethanol feeding: role of signal transducer and activator of transcription 3. *Hepatology.* 2010; Oct;52(4): 1291–300.
20. *Kovalovich K., DeAngelis R.A., Li W., et al.* Increased toxin-induced liver injury and fibrosis in interleukin-6-deficient mice. *Hepatology.* 2000; 31: 149.
21. *Kroemer G., Reed J.C.* Mitochondrial control of cell death. *Nat. Med.* 2000; 6: 513–9.
22. *Liu B, et al.* Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study. *BMJ.* 2010; 340: 912.
23. *Lotersztajn S., Teixeira-Clerc F., Julien B., et al.* CB2 receptors as new therapeutic targets during liver diseases. *Br J Pharmacol.* 2008; 153: 286–9.
24. *Louvet A., Wartel F., Castel H., et al.* Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with

\* Библиография представлена в авторском варианте

- steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology*. 2009; 137; 2:541–8.
25. *Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M.* Macrophage activation and polarization. *Front Biosci*. 2008; 13: 453–61.
  26. *Mathurin P., O'Grady J., Carithers R., et al.* Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut*. 2011; 60: 255–60.
  27. *Mato J.M., Cámara J., Fernández de Paz J., et al.* S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol*. 1999; Jun; 30(6):1081–9.
  28. *McClain C.J., Barve S., Deaciuc I., Hill D.B.* Tumor necrosis factor and alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998; 22:248–52.
  29. *Merrill A.H., Jr, Lingrell S., Wang E., et al.* Sphingolipid biosynthesis de novo by rat hepatocytes in culture. Ceramide and sphingomyelin are associated with, but not required for, very low-density lipoprotein secretion. *J. Biol. Chem*. 1995; 270:13834–41.
  30. *Nagy L.E.* Recent insights into the role of the innate immune system in the development of alcoholic liver disease. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2003; 228(8): 882–90.
  31. *Rehm J., Taylor B.* Global burden of disease from alcohol, illicit drugs and tobacco. *Drug and Alcohol Review*. 2006; 25; 6:503–13.
  32. *Szabo G.* New insights into the molecular mechanisms of alcoholic hepatitis: a potential role for NF- $\kappa$ B activation? *J Lab Clin Med*. 2000; 135: 367–9.
  33. *Taub R.* 2003. Hepatoprotection via the IL-6/Stat3 pathway. *J. Clin. Invest*. 112:978.
  34. *Teixeira-Clerc F., Julien B., Grenard P., et al.* CB1 cannabinoid receptor antagonism: a novel strategy for the treatment of liver fibrosis. *Nature Medicine*. 2006; 12:671–6.
  35. *Tsukamoto H., Lu S.C.* Current concepts in the pathogenesis of alcoholic liver injury. *FASEB J*. 2001; 15(8):1335–49.
  36. *Zhang X., Tachibana S., Wang H., et al.* Interleukin-6 is an important mediator for mitochondrial DNA repair after alcoholic liver injury in mice. *Hepatology*. 2010; Dec; 52(6):2137–47. doi: 10.1002/hep.23909. Epub 2010 Oct 7.
  37. <http://www.multiwebcast.com/easl/2010/athens>