

УДК 616.36-008.64-036.1-02

Цитокины в патогенезе алкогольного гепатита и возможности терапии

М.В. Маевская, А.О. Буеверов

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Cytokines in pathogenesis of alcohol-induced hepatitis and therapeutic options

M.V. Mayevskaya, A.O. Buyeверov

Цель обзора. Раскрыть роль цитокинов в патогенезе алкогольного гепатита тяжелого течения и показать направления для терапевтического воздействия.

Основные положения. Цитокины – собирательное понятие, включающее различные группы биологически активных веществ: интерлейкины, семейство фактора некроза опухоли α (*tumor necrosis factor α* – TNF- α), интерфероны, хемокины, ростовые факторы, например трансформирующий фактор роста β (*transforming growth factor β* – TGF- β), колониестимулирующие факторы и т. д.

В настоящее время доказана ключевая роль ряда цитокинов в алкогольном повреждении печени. Именно с их действием связывают такие клинические признаки заболевания, как потеря массы тела, холестаза, фиброз, гипергаммаглобулинемия, синтез острофазовых белков. Интерлейкин-6 и TNF- α вовлечены в развитие холестаза и синтез острофазовых белков. Первое патофизиологическое событие при алкогольном повреждении печени – это продукция TNF- α , который стимулирует выработку других цитокинов. Последние участвуют в привлечении воспалительных клеток в зону повреждения, что в результате приводит к гибели гепатоцитов. Вместе с тем инициируются репаративные процессы, к которым относится и фиброгенез.

У пациентов с прогрессирующим повреждением печени баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами изменяется в пользу первых, что препятствует естественному контролю организма над воспалением и фиброгенезом. Предложена гипотеза «двойного удара» в прогрессировании жировой болезни печени, включая ее алкогольную этиологию.

В лечении алкогольного гепатита тяжелого течения с целью подавления избыточной продукции провоспалительных цитокинов применяются глюкокортикостероиды, ингибиторы синтеза цитокинов и антитела к ним, урсодезоксихолевая кислота.

The aim of review. To discover the role of cytokines in pathogenesis of severe alcohol-induced hepatitis and to show directions for therapeutic action.

Original positions. Cytokines is aggregative term including various groups of biologically active substances: interleukins, tumor necrosis factor- α family (TNF- α), interferons, chemokines, growth factors, for example, transforming growth factor- β (TGF- β), colony-stimulating factors, etc.

Now the key role of some cytokines in alcohol-induced damage of liver is proved. Such clinical signs of disease, as loss of body weight, cholestasis, fibrosis, hypergammaglobulinemia, production of acute-phase proteins are attributed to cytokines action. Interleukin-6 and TNF- α are involved in development of cholestasis and synthesis of acute-phase proteins. The first pathophysiological event at alcoholic damage of liver is TNF- α production which stimulates synthesis of other cytokines. The latter participate in recruitment of inflammatory cells to damage zone that results in hepatocytes destruction. At the same time reparative processes including fibrogenesis are initiated as well.

In patients with progressing damage of the liver the balance between proinflammatory and anti-inflammatory cytokines shifts towards the first, that interferes with natural body control over inflammation and fibrogenesis. The hypothesis of “double impact” in progression of fatty liver disease, including its alcoholic variant is proposed.

In treatment of severe alcohol-induced hepatitis glucocorticosteroids, inhibitors of cytokine synthesis and anti-cytokine antibodies, ursodeoxycholic acid are applied to suppress redundant production of proinflammatory cytokines. Clinical case demonstrating efficacy of combined treatment of the patient with severe alcoholic hepatitis is presented.

Conclusion. Alcohol-induced hepatitis with disorders of liver function is related to one of the most severe forms of alcoholic liver disease associated to high intra-hospital mortality. The leading part in its pathogenesis

Приводится клиническое наблюдение, демонстрирующее эффективность комплексного лечения пациента с тяжелым алкогольным гепатитом.

Заключение. Алкогольный гепатит с нарушением функции печени относится к одной из наиболее тяжелых форм алкогольной болезни печени, сопряженной с высокой госпитальной летальностью. Ведущая роль в его патогенезе принадлежит провоспалительным цитокинам, в первую очередь TNF- α . Лечение данной формы повреждения печени предполагает воздействие на основные звенья ее патогенеза.

Ключевые слова: алкогольный гепатит, цитокины, лечение.

belongs to proinflammatory cytokines, first of all – to TNF- α . Treatment of this liver damage assumes influence on basic pathogenic links.

Key words: alcohol-induced hepatitis, cytokines, treatment.

Алкогольная болезнь печени (АБП) в большинстве стран, в том числе в России, конкурирует по распространенности и социальной значимости с вирусными гепатитами. Известно, что длительное употребление алкоголя приводит к разнообразным нарушениям структуры и функции печени, представленным стеатозом, стеатогепатитом, циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой [1, 2, 4]. Стеатоз печени, как правило, протекает бессимптомно и разрешается в течение нескольких недель после прекращения приема спиртного. Клинически значимое повреждение печени имеет очень небольшое количество лиц, злоупотребляющих алкоголем (15–20%), что предполагает роль определенных особенностей организма и/или влияния внешней среды в развитии тяжелых форм АБП.

К числу установленных факторов, помимо злоупотребления спиртным как таковым, относят полиморфизм метаболизирующих алкоголь ферментов, ожирение, поступление в организм других потенциальных гепатотоксинов, инфицирование вирусом гепатита С. Однако у большинства пациентов специфический фактор риска выявить не удастся. Вместе с тем существует большое количество сообщений, касающихся связи между эпизодами гастроинтестинальных кровотечений и развитием септических осложнений либо быстрой декомпенсацией АБП, что четко указывает на роль эндотоксемии в этом процессе. Клиническое значение данного факта весьма велико. Летальность пациентов в течение месяца после госпитализации по поводу острой декомпенсации печеночной функции на фоне алкогольного гепатита составляет 40–50%. Цирроз печени у выживших формируется в 50% случаев в течение ближайших 5 лет [1, 3, 4].

По современным представлениям, в патогенезе прогрессирующего воспаления при алкогольном гепатите с развитием печеночной недостаточности и тяжелого холестаза основная роль отводится цитокинам.

Цитокины представляют собой регуляторные белки с разнообразными биологическими функ-

циями, которые могут продуцироваться любой ядерной клеткой человеческого организма, включая большинство клеток печени. Цитокины – собирательное понятие, включающее различные группы биологически активных веществ: интерлейкины, семейство фактора некроза опухоли α (tumor necrosis factor α – TNF- α), интерфероны, хемокины, ростовые факторы, например трансформирующий фактор роста β (transforming growth factor β – TGF- β), колониестимулирующие факторы и т. д. В клетках большинства тканей, включая печень, фоновая продукция цитокинов минимальна или отсутствует вообще. В то же время постоянный приток эндотоксина – липополисахарида грамотрицательных бактерий кишечного происхождения – поддерживает «в тонусе» купферовские клетки печени, постоянно секретирующие небольшие количества TNF- α . Различные как физиологические, так и патологические стимулы могут активировать клетки, продуцирующие цитокины, которые, в свою очередь, определяют реакцию ткани на стимул [1, 7].

В настоящее время доказана ведущая роль ряда цитокинов в алкогольном повреждении печени. Именно с их действием связывают такие клинические признаки заболевания, как потеря массы тела, холестаз, фиброз, гипергаммаглобулинемия, синтез острофазовых белков. Интерлейкин-6 и TNF- α вовлечены в развитие холестаза и синтез острофазовых белков.

На ранних стадиях хронического заболевания печени выработку цитокинов стимулирует сам повреждающий агент (алкоголь, вирус и т. д.), на более поздних стадиях эту роль в основном берут на себя эндотоксины. Первое патофизиологическое событие при алкогольном повреждении печени – это продукция TNF- α , который стимулирует выработку других цитокинов. Последние участвуют в привлечении воспалительных клеток в зону повреждения, что в результате приводит к гибели гепатоцитов. Вместе с тем инициируются репаративные процессы, к которым относится и фиброгенез. Большинство типов печеночных клеток, включая купферовские, stellatные, гепа-

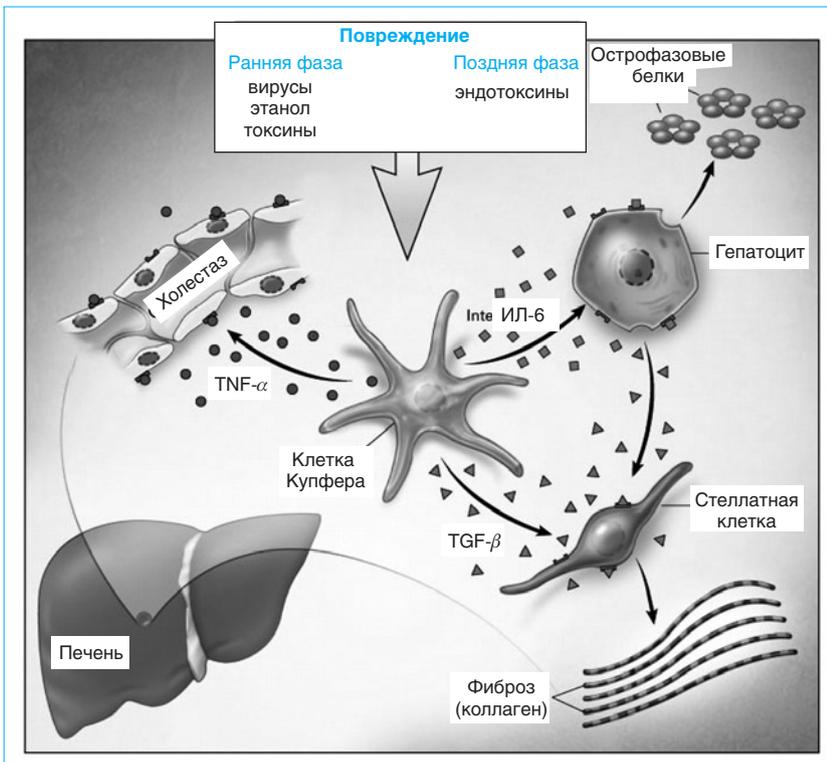


Рис. 1. Место цитокинов в патогенезе хронических заболеваний печени [7]

тичной деполяризации внутренней митохондриальной мембраны, и в случае нарушения трансмембранных ионных градиентов клетка погибает путем некроза.

У больных, длительно принимающих алкоголь, повышается проницаемость кишечной стенки, что сопровождается транслокацией бактериальных продуктов в мезентериальный кровоток и стимулирует региональную и системную продукцию TNF-α и других провоспалительных цитокинов. Продемонстрировано, что сывороточный уровень TNF-α, интерлейкина-1, интерлейкина-6, интерлейкина-8 повышен у пациентов с алкогольным стеатогепатитом в момент госпитализации и постепенно снижается по мере улучшения состояния. Сывороточная концентрация TNF-α и растворимых TNF-рецепторов коррелирует со степенью эндотоксемии, стадией алкогольной болезни печени и госпитальной летальностью [1, 7].

тоциты, либо сами синтезируют цитокины, либо отвечают на их стимулы изменением метаболизма. В процессах фиброгенеза центральную роль играет TGF-β, высвобождаемый активированными купферовскими клетками и гепатоцитами (рис. 1). У пациентов с прогрессирующим повреждением печени баланс между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами изменяется в пользу первых, что препятствует естественному контролю организма над воспалением и фиброгенезом.

Предложена гипотеза «двойного удара» в прогрессировании жировой болезни печени, включая ее алкогольную этиологию (рис. 2). На ранних стадиях алкогольного повреждения печени наблюдается интенсивное воздействие TNF-α на гепатоциты, инициирующие различные клеточные сигналы, которые повышают проницаемость митохондриальной мембраны. Это приводит к высвобождению активных форм кислорода и индуцирует апоптоз гепатоцитов — «первый удар». Большинство интактных гепатоцитов используют «потенциально летальные» сигналы для активации множества адаптивных разнонаправленных ответов, что позволяет клеткам выжить. «Второй удар» подавляет эту адаптационную способность и тоже приводит к апоптозу. Однако даже в том случае, когда адаптация к «первому удару» успешна и гепатоцитам удается выжить, они становятся весьма уязвимыми к различным патогенным воздействиям. Это приводит к час-

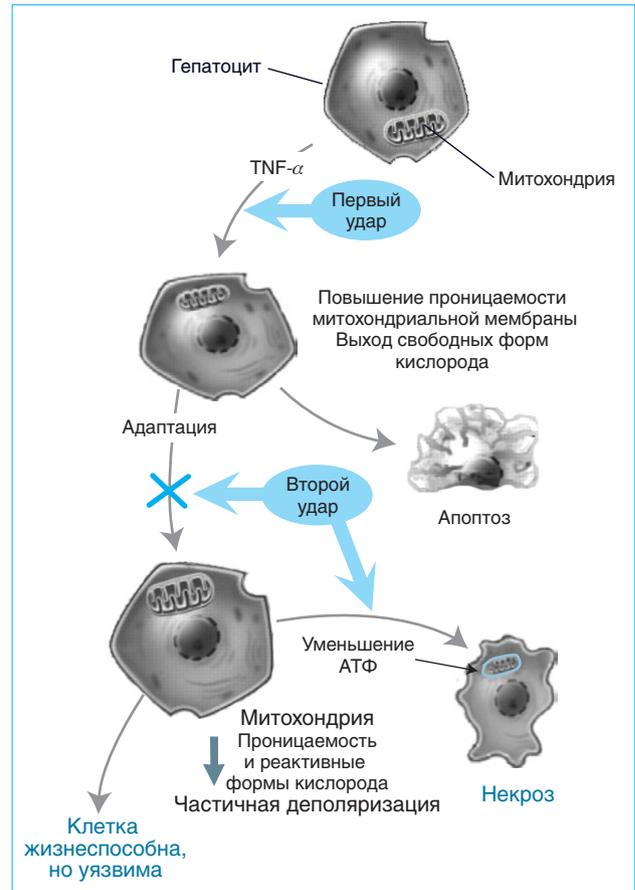


Рис. 2. Модель «двойного удара» в механизме прогрессирования жировой болезни печени [7]

Лечебные мероприятия при АБП, в первую очередь, направлены на полное воздержание от приема алкоголя, что улучшает выживаемость больных на любой стадии заболевания, в том числе при циррозе, но в то же время полностью не исключает прогрессирование поражения печени. Получены данные об улучшении ее регенераторной способности на фоне абстиненции у пациентов на стадии цирроза. Однако в большинстве случаев сформировавшийся алкогольный цирроз персистирует [1–4, 7].

Ключевая роль TNF- α в развитии алкогольного гепатита дает основание рассматривать его в качестве мишени для терапевтического воздействия. Следовательно, патогенетически обосновано применение средств, либо уменьшающих абсорбцию эндотоксинов из тонкой кишки (лактозула, антибактериальные препараты), либо подавляющих активность TNF- α . Много внимания уделяется изучению лекарственных средств, обладающих антицитокиновой активностью: пентоксифиллин (неселективный ингибитор фосфодиэстераз) и инфликсимаб (химерные анти-TNF-антитела). Глюкокортикостероиды широко используются в лечении алкогольного гепатита с тяжелым нарушением функции печени (индекс Маддрей более 32), однако их применение целесообразно лишь в пределах короткого интервала времени (в среднем 4 нед) и ограничено такими побочными эффектами, как повышенный риск развития кровотечения и инфекционных осложнений. Изучается возможность применения у таких больных антиоксидантов (табл. 1). Результаты рандомизированного исследования М. Phillips и соавт., опубликованные в 2006 г., показали, что на фоне лечения глюкокортикостероидами (преднизолон 30 мг/день в течение месяца) внутригоспитальная летальность составила 30%, а на фоне применения антиоксидантного коктейля – 46%. Тем не менее, общее количество микробиологически доказанных инфекционных осложнений было выше на фоне приема кортикостероидов. Через год среди выживших пациентов обеих групп показатели летальности достоверно не различались [6].

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) успешно применяется в лечении алкогольного гепатита, поскольку обладает антиапоптотическим и противовоспалительным действием, что проявляется способностью подавлять высвобождение цитохрома С. Последний принимает участие в переносе электронов по митохондриальной дыхательной цепи и предотвращает проницаемость наружной мембраны митохондрий [5–7]. Спектр действия УДХК представлен на рис. 3.

В качестве иллюстрации приводим клиническое наблюдение.

Больной Х., 25 лет, поступил в клинику с жалобами на слабость, сонливость, желтуху, кожный зуд. Из анамнеза: на протяжении последних 5 лет злоупотребляет алкоголем, что связывает со сменой профессии (работает менеджером в частной компании). В течение последних 6 мес ежедневно употребляет 2 стакана водки (в пересчете на этанол 128 г). В апреле 2008 г. впервые появились желтуха, слабость, сонливость. В начале мая 2008 г. был госпитализирован в клинику им. В.Х. Василенко ММА им. И.М. Сеченова. Объективные данные при поступлении: состояние тяжелое, сонливость днем, бессонница ночью, на вопросы отвечает правильно, но замедленно. Кожа и видимые слизистые оболочки ярко-желтого цвета, имеются следы расчесов. Сердечный ритм правильный, тахикардия (пульс 120 ударов в минуту), тоны сердца приглушены, АД 100/70 мм рт. ст. Живот округлой формы, деформирован увеличенной печенью, которая выполняет практически всю правую половину брюшной полости, имеет плотноэластическую консистенцию, гладкую поверхность, закругленный край (пальпация болезненна).

Среди лабораторных показателей (табл. 2) следует отметить макроцитарную анемию, нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ, высокий коэффициент де Ритиса (отношение АсАТ/АлАТ), повышение уровня сывороточного билирубина в 18 раз. Снижение концентрации сывороточного альбумина, удлинение протромбинового времени отражали нарушение синтетической функции

Таблица 1

Потенциально успешные методы лечения алкогольного гепатита по результатам клинических и экспериментальных исследований

Лечение	Цель
Антибиотики, лактулоза	Предупреждают транслокацию эндотоксинов через кишечную стенку
Анти-TNF-антитела, антагонисты TNF-рецепторов	Подавляют активность TNF- α
Кортикостероиды	Уменьшают воспаление
Предшественники глутатиона (S-аденозилметионин, холин и т.д.)	Уменьшают продукцию реактивных форм кислорода
Урсодезоксихолевая кислота	Уменьшает количество липидов в печени, оказывает антиапоптотическое и антиоксидантное действие

Таблица 2

Лабораторные данные больного X., 25 лет

Клинический анализ крови	Биохимические тесты	Иммунологические показатели
Эритроциты $2,7 \times 10^{12}/л$	АлАТ – 80 ед/л (N 10–40 ед/л)	IgA – 750 мг/дл (N 50–300 мг/дл) IgM – 350 мг/дл (N 40–200 мг/дл) IgG – 2000 мг/дл (N 600–2000 мг/дл)
НЬ 102 г/л	АсАТ – 650 ед/л (N 10–40 ед/л) Коэффициент де Ритиса – 8,1	Гамма-глобулины – 16,0 отн % (N 11,0 – 18,0 отн %)
Цветной показатель – 1,2	ГГТП – 252 ед/л (N 11–61 ед/л) ЩФ – 270 ед/л (N 32–92 ед/л)	
Лейкоциты $15,0 \times 10^9/л$ Нейтрофилы (п. – 6% с. – 76%) Лимфоциты – 14% Моноциты – 4% Эозинофилы – 0%	Общий билирубин – 18,2 мг/дл (N 0,2–1,0 мг/дл) Прямой билирубин – 7,8 мг/дл	
Тромбоциты – $232 \times 10^9/л$ СОЭ – 36 мм/ч	Альбумин – 2,2 г% (N 10–40 ед/л) Протромбиновый индекс – 65% (N 85–110%) ПВ – 21,4 с (ПВ контроля – 16,0 с)	

печени. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости продемонстрировало увеличение размеров печени, ее диффузные изменения; признаков портальной гипертензии не обнаружено.

Анализ клинического течения заболевания и данных лабораторно-инструментальных исследований позволяет выделить синдромы печеночной недостаточности (печеночная энцефалопатия, гипоальбуминемия, удлинение *протромбинового времени* – ПВ), холестаза (желтуха, кожный зуд, рост показателей ЩФ, ГГТП, билирубина), цитолиза (повышение активности АлАТ, АсАТ) и системного воспаления (лейкоцитоз, увеличение СОЭ). Злоупотребление спиртными напитками в течение длительного времени, отсутствие каких-либо других причин развившегося заболевания печени (отрицательные маркеры вирусов гепатитов А, В, С, D; отсутствие антинуклеарного фактора, антигладкомышечных, антимиохондриальных антител, нормальные показатели обмена железа и меди) дают основание для установления диагноза алкогольного гепатита, тяжесть которого оценивается индексом Маддрей. Индекс Маддрей представляет собой *дискриминантную функцию* (ДФ) и рассчитывается следующим образом:

$$ДФ = 4,6 \times (\text{протромбиновое время пациента} - \text{протромбиновое время контроля}) + \text{уровень сывороточного билирубина (мг/дл)}.$$

У больных со значением ДФ более 32 вероятность летального исхода в течение месяца состав-

ляет приблизительно 50%. Данный показатель у наблюдавшегося пациента составил 42,6.

Клинический диагноз сформулирован следующим образом: алкогольный гепатит тяжелого течения (индекс Маддрей 42,6); печеночная энцефалопатия 1 стадии; холестатический синдром; макроцитарная анемия.

Лечение пациента включало следующие мероприятия.

1. С целью подавления тяжелой воспалительной реакции назначен преднизолон 40 мг/сут в течение месяца с постепенным снижением дозы и последующей отменой препарата. Следует обратить внимание, что эффективность преднизолона оценивается по динамике билирубина в течение первой недели приема препарата. Если уровень билирубина снижается не менее чем на 25% от исходного, как это констатировано у нашего пациента, то прием преднизолона продолжается до 4–6 нед. Если через неделю показатель остается прежним, то прием преднизолона прекращается.

2. В качестве антиапоптотического и антиоксидантного средства, с учетом выраженного холестатического компонента заболевания, пациенту назначена урсодезоксихолевая кислота (урсосан) в дозе 1000 мг/сут в три приема – из расчета 10 мг на 1 кг массы тела в сутки.

3. Для уменьшения продукции эндотоксинов в кишечнике применялись лактулоза 30 мл ежедневно утром и рифаксимин 1200 мг/сут в три приема на 10 дней.



Рис. 3. Механизмы действия урсодезоксихолевой кислоты [5]

4. Учитывая низкий уровень сывороточного альбумина, для профилактики развития гепаторенального синдрома внутривенно вводился 20% раствор альбумина – 200 мл (40 г активного вещества) ежедневно в течение 5 дней.

5. Гиперхромная макроцитарная анемия послужила показанием для назначения витаминов группы В и фолиевой кислоты.

На фоне проведенного лечения и абстиненции отмечалось постепенное улучшение состояния больного с полной компенсацией функции печени и разрешением желтухи через 3 мес от момента манифестации болезни.

В настоящее время больной чувствует себя удовлетворительно, сохраняются нормальные показатели клинического анализа крови и сывороточных трансаминаз, ведет активный образ жизни. Прогноз заболевания при условии полной абстиненции можно рассматривать как благоприятный.

Список литературы

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В.Т. Ивашкина. – 2-е изд. – М.: Изд. дом «М-Вести», 2005. – 536 с.
2. Буеверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2005. – Т. 15, № 5. – С. 4–10.
3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. – М.: Литтерра, 2007. – С. 85–118.

Заключение

Алкогольный стеатогепатит с нарушением функции печени относится к одной из наиболее тяжелых форм алкогольной болезни печени, сопряженной с высокой госпитальной летальностью. Ключевая роль в его патогенезе принадлежит провоспалительным цитокинам, в первую очередь TNF- α . Именно с действием цитокинов связывают такие клинические признаки заболевания, как похудание, холестаза, фиброз, гипергаммаглобулинемия, синтез острофазовых белков. На ранних стадиях заболевания выработку цитокинов стимулирует непосредственно повреждающий агент – алкоголь, на более поздних стадиях эту роль в основном берут на себя эндотоксины, проникающие через кишечную стенку в мезентериальную циркуляцию.

Лечебные мероприятия при алкогольном гепатите, в первую очередь, направлены на полное воздержание от приема спиртных напитков, что улучшает выживаемость пациентов на любой стадии АБП. Важная роль в лечении таких больных отводится лекарственным препаратам, обладающим антицитокиновой активностью: пентоксифиллин (неселективный ингибитор фосфодиэстраз) и инфликсимаб (анти-TNF антитела). Глюкокортикостероиды широко используются при тяжелых нарушениях функции печени, однако их применение ограничено побочными эффектами. УДХК также используется в комплексном лечении алкогольного гепатита, поскольку обладает антиапоптотическим и противовоспалительным действием (рис. 3). Продолжает изучаться комбинация кортикостероидов с препаратами, характеризующимися антиоксидантной активностью (включая УДХК), что представляется наиболее перспективным для клинической практики.

4. Хазанов А.И. Алкогольная болезнь печени // Рос. мед. вести. – 2002. – Т. 7, № 1. – С. 18–24.
5. Lazaridis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid: mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders // J. Hepatol. – 2001. – Vol. 35. – P. 134–146.
6. Phillips M., Curtis H., Portmann B. et al. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis-a randomized clinical trial // J. Hepatol. – 2006. – Vol. 44. – P. 633–636.
7. Tilg H., Diehl A. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis // N. Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 343. – P. 1467–1476.