

Эффективность применения глюкокортикостероидов при тяжелом алкогольном гепатите

А.С. Родина¹, <https://orcid.org/0000-0001-6311-3772>, alisarodina2015@yandex.ru

И.В. Курбатова², <https://orcid.org/0000-0001-7620-7065>, irina7m@yandex.ru

М.Э. Шубина¹, <https://orcid.org/0000-0002-4272-9612>, Isu@gmail.com

О.П. Дуданова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2613-5694>, odudanova@gmail.com

¹ Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33

² Карельский научный центр Российской академии наук; 185910, Россия, Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11

Резюме

Введение. Целесообразность и риски применения глюкокортикостероидов (ГКС) при тяжелом алкогольном гепатите (ТАГ) активно обсуждаются гепатологами, и существует реальная потребность в разработке новых биомаркеров как для определения показаний к использованию ГКС, так и для оценки их результативности.

Цель. Оценка эффективности ГКС при ТАГ с использованием маркера апоптоза гепатоцитов и воспалительных цитокинов, наряду с традиционными лабораторными показателями.

Материалы и методы. Преднизолон в дозе 40 мг в сутки получили 68 пациентов ТАГ, развившемся на фоне цирроза печени той же этиологии. Эффективность терапии оценивалась через 7 дней по индексу Лилль, а также по динамике уровня фрагментов цитокератина-18 (ФЦК-18) и цитокинов ИЛ-1β, TNF-α, ИЛ-6 и ИЛ-8.

Результаты. У 50 (73,5%) пациентов отмечался позитивный эффект ГКС, через 7 дней индекс Лилль у них составил $0,23 \pm 0,09$, достоверно снижались уровни ФЦК-18, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF-α с последующим снижением и улучшением печеночных функциональных показателей. Эти пациенты имели 100%-ную краткосрочную (в течение 28 дней) выживаемость. У 18 (26,5%) пациентов был негативный результат ГКС, индекс Лилль составил $0,61 \pm 0,11$, не было достоверного снижения уровня ФЦК-18 и цитокинов. После отмены ГКС у них прогрессировала печеночная недостаточность, у 1/3 развились бактериальные инфекции, все данные пациенты умерли от полиорганной недостаточности в течение 28 дней.

Выводы. Краткосрочный эффект терапии ГКС у пациентов ТАГ составил 73,5%. Наряду с традиционным индексом Лилль, диагностическую значимость продемонстрировали следующие показатели: фрагменты цитокератина-18, цитокины ИЛ-6, ИЛ-8, в меньшей степени – TNF-α и ИЛ-1β.

Ключевые слова: индекс Лилль, фрагменты цитокератина-18, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF-α

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Министерств науки и высшего образования Российской Федерации по темам № 075-15-2021-665, № FMEN-2022-0009 (№ г.р. 122031100064-4).

Для цитирования: Родина А.С., Курбатова И.В., Шубина М.Э., Дуданова О.П. Эффективность применения глюкокортикостероидов при тяжелом алкогольном гепатите. *Медицинский совет.* 2023;17(8):135–141. <https://doi.org/10.21518/ms2022-055>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficiency of glucocorticosteroids in severe alcoholic hepatitis

Alisa S. Rodina¹, <https://orcid.org/0000-0001-6311-3772>, alisarodina2015@yandex.ru

Irina V. Kurbatova², <https://orcid.org/0000-0001-7620-7065>, irina7m@yandex.ru

Marina E. Shubina¹, <https://orcid.org/0000-0002-4272-9612>, Isu@gmail.com

Olga P. Dudanova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0003-2613-5694>, odudanova@gmail.com

¹ Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave, Petrozavodsk, 185910, Russia

² Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences; 11, Pushkinskaya St., Petrozavodsk, 185910, Russia

Abstract

Introduction. The feasibility and risks of glucocorticosteroids (GCS) in severe alcoholic hepatitis (SAH) are actively discussed, and there is a real need to develop new biomarkers both to determine indications for the GCS use and to evaluate their effectiveness.

Aim. To evaluate the effectiveness of GCS in SAH using a marker of hepatocyte apoptosis and inflammatory cytokines along with traditional laboratory parameters.

Materials and methods. Prednisolone at a dose of 40 mg per day was received by 68 patients with SAH. The effectiveness of therapy was assessed after 7 days by the Lille index, the level of cytokeratin-18 fragments (FCK-18) and cytokines – IL-1β, TNF-α, IL-6 and IL-8.

Results. A positive effect of GCS was noted in 50 (73.5%) patients, after 7 days the Lille index was 0.23 ± 0.09 , the levels of FCK-18, IL-6, IL-8, TNF-α were significantly reduced, with subsequent decrease and improvement in hepatic functional parameters. These patients had a 100% short-term (within 28 days) survival rate. Eighteen (26.5%) patients had a negative result, the Lille

index was 0.61 ± 0.11 , there was no significant decrease in FCK-18 and cytokines. After GCS was discontinued, they developed liver failure, 1/3 developed bacterial infections, all patients died of multiple organ failure within 28 days.

Conclusion. The short-term effect of GCS therapy in SAH patients was 73.5%. Along with the traditional Lille index, the following indicators demonstrated diagnostic significance: fragments of cytokeratin-18, cytokines IL-6, IL-8, and, to a lesser extent, TNF- α and IL-1 β .

Keywords: Lille index, fragments of cytokeratin-18, IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α

Acknowledgments. This work was conducted with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation on the topics No. 075-15-2021-665, No. FMEN-2022-0009 (No. g.r. 122031100064-4).

For citation: Rodina A.S., Kurbatova I.V., Shubina M.E., Dudanova O.P. Efficiency of glucocorticosteroids in severe alcoholic hepatitis. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(8):135–141. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-055>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Алкогольный гепатит (АГ) является формой поражения печени у лиц, злоупотребляющих алкоголем, который клинически проявляется быстрым появлением или ухудшением желтухи, признаками печеночно-клеточной недостаточности и декомпенсации портальной гипертензии, включая асцит, энцефалопатию, гастроинтестинальное кровотечение. Краткосрочная смертность в течение 1 мес. при тяжелом АГ достигает 20–50% и связана с развитием синдрома острой хронической печеночной недостаточности, в патогенезе которого основную роль играет системный воспалительный ответ. Более 40 лет для лечения АГ используются глюкокортикостероиды, которые оказывают противовоспалительное и иммунодепрессивное действие, обусловленное их геномным и негеномным механизмами действия [1]. Данные препараты в цитоплазме клеток взаимодействуют с ГКС-рецепторами, которые проникают в ядро и подавляют экспрессию воспалительных генов и синтез провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии ИЛ-1 α , TNF- α , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ICAM-1 и активирует синтез противовоспалительных цитокинов. Кроме того, ГКС оказывают негеномные эффекты, вызывая апоптоз лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, ингибируют экстравазацию нейтрофилов, способствуют трансформации моноцитов в противовоспалительный M2-фенотип, снижают активность CD8⁺, NKT-лимфоцитов, угнетают процесс антигенной презентации, антителообразования, усиливают функцию Трег-лимфоцитов. В то же время ряд серьезных побочных эффектов в виде развития бактериальных инфекций, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, реактивации латентных гепатотропных вирусных инфекций и других патологических процессов ограничивают использование ГКС. Результаты исследований по эффективности ГКС-терапии при АГ противоречивы: большинство авторов отмечают пользу стероидов в отношении краткосрочной выживаемости пациентов, но отдаленные результаты, как правило, неутешительные [2]. Последний кокрейновский обзор не выявил преимуществ преднизолона по сравнению с плацебо при АГ [3].

Несмотря на это, отечественные и зарубежные клинические рекомендации регламентируют применение преднизолона при АГ с уровнем дискриминантной функции

Меддрей более 32 баллов с расчетом индекса Лилля через 7 дней для оценки эффективности терапии, т. к. другие методы лечения пока мало доступны или только проходят клинические испытания [4–7]. В связи с неоднозначностью мнений о пользе ГКС при алкогольном гепатите данная проблема сохраняет свою актуальность. Особую важность и злободневность она приобретает в свете последних данных о роли цитокинового шторма в развитии острой хронической печеночной недостаточности при тяжелом алкогольном гепатите на фоне цирроза печени и имеющихся данных о положительном влиянии ГКС на выживаемость ответивших на лечение пациентов [8, 9].

Целью исследования явилась оценка влияния ГКС-терапии на клиническое течение и ближайший прогноз у пациентов с алкогольным гепатитом с применением новых маркеров печеночно-клеточного повреждения и воспаления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 68 пациентов с клинически доказанным тяжелым алкогольным гепатитом на фоне цирроза печени той же этиологии. Среди них было 37 мужчин (54,4%) и 31 женщина (45,6%), средний возраст составил $52,6 \pm 11,5$ года. Диагноз устанавливался на основании анамнестических данных о сроках и количестве употребляемого этанола, результатов шкалы AUDIT, появления желтухи, признаков печеночно-клеточной недостаточности, энцефалопатии и асцита, данных лучевых методов диагностики – эзофагогастроуденоскопии и абдоминальной сонографии. Был исключен вирусный, аутоиммунный, лекарственный и метаболический генез поражения печени.

У всех пациентов отмечался тяжелый гепатит с уровнем дискриминантной функции Меддрей ≥ 32 баллов и шкалы Глазго ≥ 9 баллов, что явилось показанием для инициации лечения преднизолоном в дозе 40 мг в сутки [10]. Из исследования исключены пациенты, у кого при поступлении были явные очаги бактериальной инфекции и признаки желудочно-кишечного кровотечения. Кроме преднизолона, все пациенты получали ингибиторы протонной помпы, антибиотики (цефалоспорины, фторхинолоны), лактулозу, бета-блокаторы, мочегонные

и ингибиторы минералокортикоидных рецепторов. Эффективность стероидной терапии оценивалась на 7-й день терапии с помощью шкалы Лилля¹.

Методом ИФА (анализатор Sunrise, Tecan, Швейцария) в крови определялись маркер апоптоза гепатоцитов – фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18) (TPS ELISA, Biotech, Швеция) и провоспалительные цитокины ТНФ- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 («Вектор-Бест», Россия).

Контрольную группу составили 39 здоровых лиц в возрасте $48,5 \pm 8,3$ года, мужчин – 20 (51,2%), женщин – 19 (48,7%). Уровень ФЦК-18 у них составил $69,9 \pm 18,3$ Ед/л, ТНФ- α – $4,2 \pm 1,4$ пг/мл, ИЛ-1 β – $3,2 \pm 1,2$ пг/мл, ИЛ-6 – $1,6 \pm 1,4$ пг/мл, ИЛ-8 – $5,8 \pm 3,4$ пг/мл. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике Медицинского института Петрозаводского государственного университета, исследование соответствовало руководящим принципам по этике Хельсинкской декларации 1975 г. (6-й пересмотр, 2008 г.). Статистическая обработка данных выполнялась с применением программы Statgraph 2.1 (Statistical Graphics Corp., США). Данные представлены в виде $M \pm m$. U-критерий Манна – Уитни был использован для вычисления различий между анализируемыми группами пациентов. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В зависимости от краткосрочного 28-дневного исхода выделены 2 группы пациентов: в первую вошли пациенты ($n = 50, 73,5\%$), выжившие в течение 28 дней, и во вторую ($n = 18, 26,5\%$) группу – пациенты, умершие в течение этого срока. У пациентов 1-й группы до начала терапии отмечался выраженный некротически-воспалительный синдром и снижение синтетической функции печени: АСАТ была увеличена в 5 раз, уровень билирубина – более чем в 10 раз, были низкими уровни альбумина, протромбина, холестерина, умеренно увеличенным был маркер холестаза – щелочная фосфатаза (ЩФ) (табл. 1). Развитие локального и системного воспаления подтверждалось высоким уровнем С-реактивного протеина (СРП), числа лейкоцитов, СОЭ и провоспалительных цитокинов (табл. 1). Через 7 дней у пациентов данной группы уровень шкалы Лилля составил $0,20 \pm 0,09$, что свидетельствовало о позитивном эффекте преднизолона, и терапия была продолжена. К 28-му дню нахождения в стационаре у пациентов отмечалась достоверная позитивная динамика со стороны основных показателей печеночно-клеточного воспаления: снизилась активность АСАТ, АЛАТ, уровень ФЦК-18, билирубина, ЩФ, СРП, увеличилась концентрация в крови альбумина, холестерина, протромбина (табл. 1). Значительно уменьшились маркеры иммунного воспаления – цитокины ИЛ-6, ИЛ-8, ТНФ- α .

У пациентов 2-й группы исходные маркеры функционального состояния гепатоцитов и воспаления были значительно изменены, как и в 1-й группе, но через 7 дней терапии преднизолоном уровень шкалы Лилля составил

$0,61 \pm 0,11$, свидетельствуя о неэффективности ГКС (табл. 2). Динамика со стороны основных печеночных тестов была незначительной и недостоверной, появилась тенденция к снижению уровня билирубина, но сохранялись повышенными аминотрансферазы, практически не изменились уровни альбумина, протромбина, МНО и холестерина (табл. 2). Не было существенной динамики со стороны маркеров воспаления. Преднизолон был отменен, пациенты получали базисную терапию, на фоне которой прогрессировала печеночная недостаточность, энцефалопатия, присоединилась почечная, циркуляторная, коагуляционная недостаточность, у 6 (33,3%) пациентов возникли вторичные бактериальные инфекции. Отмечался рост в крови концентрации СРП, СОЭ, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ТНФ- α и ФЦК-18. Через 14–28 дней у всех пациентов наступил летальный исход от прогрессирующей полиорганной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ

До настоящего времени существуют противоречивые мнения о целесообразности использования преднизолона в лечении алкогольного гепатита. Мы применяли преднизолон в дозе 40 мг в сутки у пациентов с алкогольным гепатитом с уровнем дискриминантной функции Меддрей ≥ 32 баллов согласно существующим клиническим рекомендациям. Научная новизна нашего исследования состоит в том, что в оценке эффективности ГКС-терапии, наряду с традиционными маркерами печеночно-клеточного воспаления, применялся комплекс новых лабораторных тестов: показатель клеточного апоптоза – фрагменты цитокератина-18 и провоспалительные цитокины ИЛ-1 β , ТНФ- α , ИЛ-6 и ИЛ-8. У большинства пациентов (73,5%) отмечался позитивный эффект ГКС в отношении купирования некротически-воспалительного процесса и краткосрочной 28-дневной выживаемости; у 26,5% пациентов не получено ответа на ГКС, у них наступил летальный исход в течение 14–28 дней пребывания в стационаре. Данный результат совпадает с результатами других исследователей [11, 12].

Для оценки целесообразности продолжения начатой стероидной терапии мы использовали индекс Лилля, который рассчитывали через 7 дней от начала лечения. Некоторые авторы продемонстрировали в своих работах пользу более раннего контроля лечения ГКС и оценивали индекс Лилля уже через 4 дня [13, 14]. Это позволило избежать более длительного бесполезного использования стероидов, а значит, и предупредить развитие их нежелательных побочных эффектов.

У обследованных пациентов обеих групп до начала стероидной терапии отмечалось выраженное печеночно-клеточное воспаление и обращал на себя внимание диссонанс в уровнях традиционных показателей некроза гепатоцитов – аминотрансфераз и показателе апоптоза гепатоцитов – ФЦК-18. Активность АСАТ была увеличена в 5–6 раз, АЛАТ – в 3,5–4 раза, а содержание ФЦК-18 в крови превышало более чем в 20 раз таковой уровень у здоровых лиц. Уровень АЛАТ у лиц,

¹ www.lillemodel.com.

● **Таблица 1.** Лабораторные показатели у пациентов с алкогольным гепатитом 1-й группы (n = 50) на фоне терапии преднизолоном (M ± m)

● **Table 1.** Laboratory test results in group 1 patients with alcoholic hepatitis (n = 50) during prednisolone therapy (M ± m)

Показатели	Исходные показатели у пациентов до начала терапии преднизолоном	Лабораторные показатели через 7 дней терапии преднизолоном	Лабораторные показатели через 21–28 дней терапии преднизолоном
АСАТ, МЕ/л	175,6 ± 56,8	138,6 ± 28,5*	74,4 ± 44,3***
АЛАТ, МЕ/л	82,3 ± 31,9	66,4 ± 21,0	59,6 ± 17,5*
Билирубин, мкмоль/л	259,8 ± 54,1	198,8 ± 41,7*	86,6 ± 40,3***
ПТИ, %	50,1 ± 9,9	55,7 ± 12,6	60,3 ± 9,6*
МНО	1,9±0,4	1,7±0,4	1,6±0,3*
Альбумин, г/л	27,9 ± 1,3	27,3 ± 1,2	29,9 ± 1,8*
Холестерин, ммоль/л	3,6 ± 0,8	3,6 ± 0,4	4,4 ± 0,5*
ЩФ, Ед/л	188,0 ± 31,9	147,0 ± 21,6*	134,5 ± 37,9*
СРП, мг/л	45,9 ± 8,2	37,4 ± 7,3*	23,8 ± 12,3***
Лейкоциты, n x 10 ⁹ /л	9,1 ± 3,3	12,3 ± 3,5*	11,2 ± 3,5
СОЭ, мм/ч	46,2 ± 8,9	35,9 ± 6,1*	27,0 ± 9,5*
Шкала Лилля		0,23 ± 0,09	
ИЛ-1β, пг/мл	4,5 ± 1,7	5,7 ± 1,2	3,5 ± 1,8
ИЛ-6, пг/мл	35,9 ± 8,8	18,8 ± 11,2*	14,6 ± 7,8*
ИЛ-8, пг/мл	30,9 ± 8,1	25,1 ± 8,3	20,1 ± 5,7*
ТНФ-α, пг/мл	7,8 ± 1,9	4,6 ± 0,7*	4,1 ± 2,5*
Фрагменты ЦК-18, Ед/л	1860,2 ± 401,9	1162,9 ± 456,3*	613,5 ± 285,8***

*Разница достоверна с исходными показателями до начала терапии. **Разница достоверна с показателями через 7 дней терапии.

● **Таблица 2.** Лабораторные показатели у пациентов с алкогольным гепатитом 2-й группы (n = 18) на фоне терапии преднизолоном (M ± m)

● **Table 2.** Laboratory test results in group 2 patients with alcoholic hepatitis (n = 18) during prednisolone therapy (M ± m)

Показатели	Исходные показатели у пациентов до начала терапии преднизолоном	Лабораторные показатели через 7 дней терапии преднизолоном	Лабораторные показатели через 14–28 дней после отмены преднизолона
АСАТ, МЕ/л	191,1 ± 58,7	202,8 ± 71,2	169,6 ± 74,1
АЛАТ, МЕ/л	86,6 ± 39,4	92,1 ± 53,2	86,5 ± 57,3
Билирубин, мкмоль/л	297,3 ± 69,6	269,5 ± 72,7	341,3 ± 75,9
ПТИ, %	46,2 ± 7,6	46,6 ± 8,9	36,1 ± 10,3***
МНО	1,9 ± 0,3	2,0 ± 0,5	2,6 ± 0,4***
Альбумин, г/л	26,8 ± 2,4	25,7 ± 2,6	18,0 ± 3,9***
Холестерин, ммоль/л	3,3 ± 0,9	3,2 ± 1,2	3,1 ± 0,8
ЩФ, Ед/л	230,1 ± 69,4	218,2 ± 72,4	293,2 ± 76,3***
СРП, мг/л	46,7 ± 18,2	42,0 ± 13,1	51,6 ± 23,4
Лейкоциты, n x 10 ⁹ /л	10,3 ± 5,6	14,7 ± 3,6*	12,4 ± 2,4
СОЭ, мм/ч	50,1 ± 8,2	45,3 ± 5,9*	53,7 ± 9,1
Шкала Лилля		0,61 ± 0,11	
ИЛ-1β, пг/мл	6,9 ± 2,6	5,9 ± 1,5	8,6 ± 2,9**
ИЛ-6, пг/мл	38,6 ± 13,1	34,2 ± 7,9	49,7 ± 10,5***
ИЛ-8, пг/мл	28,1 ± 6,8	26,4 ± 5,3	35,5 ± 7,8***
ТНФ-α, пг/мл	6,3 ± 2,2	5,6 ± 1,6	8,5 ± 1,7***
Фрагменты ЦК-18, Ед/л	1850,5 ± 398,1	1701,4 ± 462,0	2045,9 ± 322,3**

*Разница достоверна с исходными показателями до начала терапии. **Разница достоверна с показателями через 7 дней терапии.

злоупотребляющих алкоголем, не отражает истинной гибели гепатоцитов, т. к. для синтеза данного фермента необходим пиридоксин, дефицит которого всегда сопровождает хроническую алкогольную интоксикацию. АСАТ является более достоверным маркером некроза печеночных клеток, но у пациентов с циррозом печени его уровень также значимо не увеличивался из-за снижения массы паренхиматозных клеток и нарушенной пролиферативной активности гепатоцитов. Значительное увеличение маркера апоптоза могло быть связано не только с гибелью зрелых гепатоцитов, но и молодых прогениторных клеток, которые дифференцируются в гепатоциты и/или холангиоциты [15, 16]. В связи с воспалительным окружением и недостатком питания из-за гипоксии в условиях цирротической перестройки, вероятно, прогениторные клетки гибнут, не достигнув зрелости, выделяя в кровотоки частицы разрушенного цитоскелета – ФЦК-18. Данные клетки не могли быть источником аминотрансфераз из-за еще несформировавшегося в них сложного биохимического процесса трансаминирования.

Уровень билирубина достигал значительных цифр, особенно у пациентов 2-й группы, что, как известно, является одним из предикторов неэффективности ГКС [17]. Билирубиностаз при АГ обусловлен преимущественно некротически-воспалительным процессом, но не исключается вклад в этот процесс незрелых холангиоцитов. Имеются данные об экспансии при алкогольном гепатите прогениторных клеток, которые дифференцируются только в холангиоциты [18]. Молодые холангиоциты не способны формировать полноценные желчные протоки, в результате нарушается нормальный отток желчи.

Кроме того, в развитии холестаза при алкогольном гепатите обнаружена роль нейтрофилов, которые связываются с рецепторами на холангиоцитах и нарушают их желчсекреторную функцию [19].

У пациентов 2-й группы динамика ФЦК-18 была параллельной с динамикой уровня билирубина, в связи с чем сохраняющийся высокий уровень маркера апоптоза на 7-й день стероидной терапии также может служить предиктором неблагоприятного прогноза у пациентов АГ. Помимо выраженной печеночно-клеточной недостаточности, у обследованных пациентов отмечался нарушенный цитокиновый гомеостаз в виде значительного роста провоспалительных пептидов – ИЛ-6, ИЛ-8, в меньшей степени – ТНФ- α и ИЛ-1 β . Многие исследователи сообщают о десятикратном увеличении уровня ИЛ-1 β при АГ, и это послужило началом в 2021 г. многоцентрового испытания эффективности канакинумаба при данной патологии [20]. Среди наших пациентов уровень данного цитокина был невысоким, лишь в 2–2,5 раза превышая таковой у здоровых лиц. Известно, что в условиях воспаления данный цитокин может быстро разрушаться, а, кроме того, на его уровень существенное ингибирующее влияние могут оказывать желчные кислоты, которые нарушают сборку инфламмасом и синтез данного цитокина [21, 22]. Уровень внутрипеченочного холестаза у обследованных пациентов был высоким, и, вероятно, он негативно влиял на синтез ИЛ-1 β .

Умеренно повышенным среди наших пациентов оказался и уровень ТНФ- α . Роль ТНФ- α при АГ неоднозначна: с одной стороны, высокий уровень ассоциируется с воспалением, с другой – этот цитокин необходим для выживания гепатоцитов [23, 24]. Недаром одним их побочных эффектов антиТНФ-биологических препаратов является гепатотоксичность и подавление регенерации клеток [24]. Уровень ТНФ- α у пациентов 1-й группы достоверно снижился через 7 дней ГКС-терапии, свидетельствуя об уменьшении активности клеток врожденного иммунитета, в т. ч. купферовских клеток. Более значимой была динамика со стороны другого цитокина – ИЛ-6. Функция данного пептида неоднозначна, как и функция ТНФ- α . С одной стороны, он вызывает индукцию острофазовых белков и отражает интенсивность воспаления, с другой – способствует пролиферации гепатоцитов, оказывая антиапоптотическое действие [25].

Уровень ИЛ-6 достоверно снижился на фоне преднизолонотерапии у пациентов 1-й группы параллельно со снижением СРП и СОЭ, что подтверждало его преимущественное воспалительное, а не трофическое действие при АГ. У пациентов 2-й группы под влиянием ГКС отмечалось незначительное снижение содержания данного протеина, а после отмены стероидов уровень ИЛ-6 достоверно возрастал, особенно значительно у пациентов с присоединившейся бактериальной инфекцией.

Полученные нами результаты в отношении ИЛ-8 совпадают с данными других авторов, которые находили значительное увеличение данного хемокина при АГ [26, 27]. ИЛ-8 является пептидом, ответственным за один из главных признаков АГ, – нейтрофильную инфильтрацию паренхимы печени, и его уровень коррелирует с биохимической и гистологической активностью АГ, по данным различных исследователей [28]. Среди обследованных нами пациентов содержание ИЛ-8 также изменялось параллельно с другими показателями печеночно-клеточного воспаления: снижалось у пациентов 1-й группы и повышалось у пациентов 2-й группы. Известно, что при тяжелом алкогольном гепатите, несмотря на усиление миграции нейтрофилов в печень под влиянием ИЛ-8, происходит дефект функции нейтрофилов, снижается их фагоцитарная активность и это способствует развитию бактериальных инфекций и сепсиса [29]. У 1/3 пациентов 2-й группы отмечалось возникновение бактериальных инфекций, которые внесли значительный вклад в летальный исход АГ. Многочисленные исследования выявляют рост бактериальных инфекций у пациентов АГ, получающих преднизолон [30].

Уровень ФЦК-18 продолжал расти у больных 2-й группы, свидетельствуя о прогрессирующей гибели зрелых и молодых печеночных клеток, прогнозируя развитие терминальной стадии печеночно-клеточной недостаточности.

Выводы

У 73,5% пациентов с тяжелым АГ отмечался позитивный эффект преднизолонотерапии в виде 100%-ной краткосрочной выживаемости и уменьшения

некротически-воспалительного процесса, у 26,5% наблюдался летальный исход в течение 28-дневного срока. Наряду с традиционными показателями оценки эффективности преднизолонотерапии в виде индекса Лилля, диагностическую и прогностическую значимость имело определение уровня ФЦК-18, отражавших степень

апоптотической гибели печеночных клеток, и уровня цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, TNF- α , отражавших степень печеночного и системного воспаления.



Поступила / Received 11.07.2022
 Поступила после рецензирования / Revised 25.09.2022
 Принята в печать / Accepted 07.11.2022

Список литературы / References

- Ye Ch., Li W., Li L., Zhang K. Glucocorticoid Treatment Strategies in Liver Failure. *Front Immunol.* 2022;13:846091. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.846091>.
- Thursz M.R., Forrest E.H., Ryder S. STOPAH investigators. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2015;373(3):282–283. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1506342>.
- Павлов С.С., Варганова Д.Л., Казацка Г., Цохацис Э., Николова Д., Глууд С. Глюкокортикостероиды для больных алкогольным гепатитом (Кокрановский обзор). *Терапевтический архив.* 2019;(8):52–66. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000354>.
- Павлов С.С., Варганова Д.Л., Casazza G., Tsokhatsis E., Nikolova D., Gluud S. Glucocorticosteroids for people with alcoholic hepatitis (Cochrane review). *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2019;(8):52–66. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.08.000354>.
- Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Сиволап Ю.П., Луныков В.Д., Жаркова М.С., Масленников Р.В. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;(6):20–40. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40>.
- Ivashkin V.T., Mayevskaya M.V., Pavlov C.S., Sivolap Yu.P., Lunokov V.D., Zharkova M.S., Maslennikov R.V. Management of adult patients with alcoholic liver disease: clinical guidelines of the Russian Scientific Liver Society. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2017;(6):20–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-6-20-40>.
- Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Тарасова Л.В., Кривошеев А.В., Сас Е.И., Еремина Е.Ю. и др. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;(2):4–28. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28>.
- Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Tarasova L.V., Krivosheev A.V., Sas E.I., Eremina E.Yu. et al. Adult Alcoholic Liver Disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2020;(2):4–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28>.
- Буйеверов А.О., Сюткин В.Е., Богомолов П.О. Тяжелый алкогольный гепатит: почему мы много знаем, но мало можем? *Клиническая медицина.* 2018;(5):401–410. <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-5-401-410>.
- Buyeverov A.O., Syutkin V.E., Bogomolov P.O. Severe alcoholic hepatitis: why do we know a lot, but can do so little? *Clinical Medicine (Russian Journal).* 2018;(5):401–410. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-5-401-410>.
- Rachakonda V., Battaler R., Duarte-Rojo A. Recent advances in alcoholic hepatitis. *F1000Res.* 2020;9:97. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20394.1>.
- Sersté T., Cornillie A., Nijimi H., Pavesi M., Arroyo V., Putignano A. et al. The prognostic value of acute-on-chronic liver failure during the course of severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2018;69(2):318–324. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.02.022>.
- Forrest E.H., Atkinson S.R., Richardson P., Masson S., Ryder S., Thursz M.R., Allison M. STOPAH Trial Management Group. Prevalent acute-on-chronic liver failure and response to corticosteroids in alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2018;69(5):1200–1201. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.06.019>.
- Forrest E.H., Morris A.J., Stewart S., Phillips M., Oo Y.H., Fisher N.C. et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut.* 2007;56(12):1743–1746. <https://doi.org/10.1136/gut.2006.099226>.
- Thursz M.R., Richardson P., Allison M., Austin A., Bowers M., Day P. et al. Prednisolone or Pentoxifylline for Alcoholic Hepatitis. *N Engl J Med.* 2015;372(17):1619–1628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1412278>.
- Louvet A., Thursz M., Kim D.J., Labreuche J., Atkinson S.R., Sidhu S.S. et al. Corticosteroids reduce risk of death within 28 days for patients with severe alcoholic hepatitis, compared with pentoxifylline or placebo—a meta-analysis of individual data from controlled trials. *Gastroenterology.* 2018;155(2):458–468. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.011>.
- García-Saenz-de-Sicilia M., Duvoor C., Altamirano J., Chavez-Araujo R., Prado V., Candolo-Martínelliet A.L. et al. A Day-4 Lille Model Predicts Response to Corticosteroids and Mortality in Severe Alcoholic Hepatitis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(2):306–315. <https://doi.org/10.1038/ajg.2016.539>.
- Foncea C.G., Sporea I., Lupuşoru R., Moga T.V., Bende F., Şirli R., Popescu A. Day-4 Lille Score Is a Good Prognostic Factor and Early Predictor in Assessing
- Therapy Response in Patients with Liver Cirrhosis and Severe Alcoholic Hepatitis. *J Clin Med.* 2021;10(11):2338. <https://doi.org/10.3390/jcm10112338>.
- Lotowska J.M., Sobaniec-Lotowska M.E., Sobaniec P. Ultrastructural Profile Combined with Immunohistochemistry of a Hepatic Progenitor Cell Line in Pediatric Autoimmune Hepatitis: New Insights into the Morphological Pattern of the Disease. *Cells.* 2021;10(8):1899. <https://doi.org/10.3390/cells10081899>.
- Ko S., Russell J.O., Molina L.M., Monga S.P. Liver Progenitors and Adult Cell Plasticity in Hepatic Injury and Repair: Knowns and Unknowns. *Annu Rev Pathol.* 2020;15:23–50. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032824>.
- Sarin S.H., Sharma S. Predictors of steroid non-response and new approaches in severe alcoholic hepatitis. *Clin Mol Hepatol.* 2020;26(4):639–651. <https://doi.org/10.3350/cmh.2020.0196>.
- Dubuquoy L., Louvet A., Lassailly G., Truant S., Boleslawski E., Cannesson A. et al. Progenitor cell expansion and impaired hepatocyte regeneration in explanted livers from alcoholic hepatitis. *Gut.* 2015;64(12):1949–1960. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-308410>.
- Takeuchi M., Vidigal P.T., Guerra M.T., Hundt M.A., Robert M.E., Olave-Martinez M. et al. Neutrophils interact with cholangiocytes to cause cholestatic changes in alcoholic hepatitis. *Gut.* 2021;70(2):342–356. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322540>.
- Vergis N., Patel V., Bogdanowicz K., Czyzewska-Khan J., Fiorentino F., Day E. et al. IL-1 Signal Inhibition In Alcoholic Hepatitis (ISIAH): a study protocol for a multicentre, randomised, placebo-controlled trial to explore the potential benefits of canakinumab in the treatment of alcoholic hepatitis. *Trials.* 2021;22(1):792. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05719-2>.
- Guo Ch., Xie Sh., Chi Z. Bile Acids Control Inflammation and Metabolic Disorder through Inhibition of NLRP3 Inflammasome. *Immunity.* 2016;45(4):802–816. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.09.008>.
- Fiorucci S., Biagioli M., Zampella A., Distrutti E. Bile Acids Activated Receptors Regulate innate immunity. *Front Immunol.* 2018;9:1853. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01853>.
- McClain C.J., Song Z., Barve S.S., Hill D.B., Ion Deaciuc I. Recent Advances in Alcoholic Liver Disease IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004;287(3):G497–502. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00171.2004>.
- Tilg H., Wilmer A., Vogel W., Herold M., Nolchen B., Judmaier G., Huber C. Serum levels of cytokines in chronic liver diseases. *Gastroenterology.* 1992;103(1):264–274. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)91122-k](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91122-k).
- Schmidt-Arras D., Stefan Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: From pathophysiology to therapy. *J Hepatol.* 2016;64(6):1403–1415. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.02.004>.
- Балашова А.А., Аришева О.С., Гармаш И.В., Теребиллина Н.Н., Баронец В.Ю., Кобалава Ж.Д. Цитокины и алкогольная болезнь печени. *Клиническая фармакология и терапия.* 2017;(1):41–46. Режим доступа: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2017-1/tsitokiny-i-alkogolnaya-bolezn-pecheni>.
- Balashova A.A., Arisheva O.S., Garmash I.V., Terebilina N.N., Baronets V.Yu., Kobalava Zh.D. Cytokines in alcoholic liver disease. *Clinical Pharmacology and Therapy.* 2017;(1):41–46. (In Russ.) Available at: <https://clinpharm-journal.ru/articles/2017-1/tsitokiny-i-alkogolnaya-bolezn-pecheni>.
- Patel O.P., Noor M.T., Kumar R., Thakur B.S. Serum interleukin 8 and 12 levels predict severity and mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Indian J Gastroenterol.* 2015;34(3):209–215. <https://doi.org/10.1007/s12664-015-0565-4>.
- French S.W., Mendoza A.S., Affiyan N., Tillman B., Vitocruz E., French B.A. The role of the IL-8 signaling pathway in the infiltration of granulocytes into the livers of patients with alcoholic hepatitis. *Exp Mol Pathol.* 2017;103(2):137–140. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2017.08.005>.
- Mookerjee R.P., Stadlbauer V., Liddler S., Wright G.A., Hodges S.J., Davies N.A., Jalan R. Neutrophil dysfunction in alcoholic hepatitis superimposed on cirrhosis is reversible and predicts the outcome. *Hepatology.* 2007;46(3):831–840. <https://doi.org/10.1002/hep.21737>.
- Vergis N., Atkinson S.R., Knapp S., Maurice J., Allison M., Austin A. et al. In Patients With Severe Alcoholic Hepatitis, Prednisolone Increases Susceptibility to Infection and Infection-Related Mortality, and Is Associated With High Circulating Levels of Bacterial DNA. *Gastroenterology.* 2017;152(5):1068–1077. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.12.019>.

Условия проведения исследования:

Исследование выполнено с использованием Уникальной научной установки (УНУ) «Многокомпонентный программно-аппаратный комплекс для автоматизированного сбора, хранения, разметки научно-исследовательских и клинических биомедицинских данных, их унификации и анализа на базе ЦОД с использованием технологий искусственного интеллекта» (рег. номер: 2075518).

Research conditions:

ENG This study was performed using the Unique Scientific Unit (UNU) «Multicomponent software and hardware system for automated collection, storage, markup of research and clinical biomedical data, their unification and analysis based on Data Center with Artificial Intelligence technologies (reg. number: 2075518).

Вклад авторов:

Концепция статьи – **О.П. Дуданова**

Концепция и дизайн исследования – **А.С. Родина, О.П. Дуданова**

Написание текста – **А.С. Родина, О.П. Дуданова**

Сбор и обработка материала – **А.С. Родина, И.В. Курбатова, М.Э. Шубина**

Обзор литературы – **А.С. Родина, О.П. Дуданова**

Перевод на английский язык – **О.П. Дуданова**

Анализ материала – **А.С. Родина, О.П. Дуданова**

Статистическая обработка – **А.С. Родина, О.П. Дуданова**

Редактирование – **И.В. Курбатова, О.П. Дуданова**

Утверждение окончательного варианта статьи – **А.С. Родина, И.В. Курбатова, М.Э. Шубина, О.П. Дуданова**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Olga P. Dudanova**

Study concept and design – **Alisa S. Rodina, Olga P. Dudanova**

Text development – **Alisa S. Rodina, Olga P. Dudanova**

Collection and processing of material – **Alisa S. Rodina, Irina V. Kurbatova, Marina E. Shubina**

Literature review – **Alisa S. Rodina, Olga P. Dudanova**

Translation into English – **Olga P. Dudanova**

Material analysis – **Alisa S. Rodina, Olga P. Dudanova**

Statistical processing – **Alisa S. Rodina, Olga P. Dudanova**

Editing – **Irina V. Kurbatova, Olga P. Dudanova**

Approval of the final version of the article – **Alisa S. Rodina, Irina V. Kurbatova, Marina E. Shubina, Olga P. Dudanova**

Информация об авторах:

Родина Алиса Сергеевна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; alisarodina2015@yandex.ru

Курбатова Ирина Валерьевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории генетики Института биологии, Карельский научный центр Российской академии наук; 185910, Россия, Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11; Scopus Author ID: 6603406315; irina7m@yandex.ru

Шубина Марина Эдуардовна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; Isu@gmail.com

Дуданова Ольга Петровна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены, Петрозаводский государственный университет; 185910, Россия, Петрозаводск, проспект Ленина, д. 33; Scopus Author ID: 6603343207; odudanova@gmail.com

Information about authors:

Alisa S. Rodina, Postgraduate Student of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave, Petrozavodsk, 185910, Russia; alisarodina2015@yandex.ru

Irina V. Kurbatova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher at the Genetics Laboratory of the Institute of Biology, Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences; 11, Pushkinskaya St., Petrozavodsk, 185910, Russia; irina7m@yandex.ru

Marina E. Shubina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave, Petrozavodsk, 185910, Russia; Isu@gmail.com

Olga P. Dudanova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene, Petrozavodsk State University; 33, Lenin Ave, Petrozavodsk, 185910, Russia; odudanova@gmail.com.