

## Печеночная недостаточность и медиаторы воспалительного ответа при алкогольной болезни печени и кардиомиопатии. Эффект пентоксифиллина\*

- ПАНЧЕНКО Л.Ф.** д.м.н., академик РАМН, руководитель лабораторий биохимии  
ФГУ ННЦ наркологии Минздравсоцразвития России и НИИ Общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва;  
e-mail: biochn@mail.ru
- ОГУРЦОВ П.П.** д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии Российского университета дружбы народов (РУДН), Москва
- ПИРОЖКОВ С.В.** д.м.н., профессор, в.н.с. лаборатории биохимии ФГУ ННЦ наркологии Минздравсоцразвития РФ, Москва
- ТЕРЕБИЛИНА Н.Н.** к.м.н., в.н.с. лаборатории биохимии ФГУ ННЦ наркологии Минздравсоцразвития России, Москва
- НАУМОВА Т.А.** к.б.н., в.н.с. лаборатории биохимии ФГУ ННЦ наркологии Минздравсоцразвития России, Москва
- БАРОНЕЦ В.Ю.** к.н.с. лаборатории биохимии ФГУ ННЦ наркологии Минздравсоцразвития России, Москва
- ЖУРАВЛЕВА А.С.** аспирант кафедры госпитальной терапии РУДН, Москва
- ГОНЧАРОВ А.С.** аспирант кафедры госпитальной терапии РУДН, Москва

*Исследовали связь между генерацией про- и противовоспалительных цитокинов, степенью функциональной недостаточности печени и наличием признаков кардиомиопатии у больных с различными формами алкогольной болезни печени (АБП). Проведена оценка эффектов препарата пентоксифиллин на профиль цитокинов плазмы и функциональные характеристики печени у больных с гепатопатией алкогольного генеза. В исследовании участвовали 69 больных алкоголизмом, страдающих алкогольным гепатитом (АГ), алкогольным циррозом печени (АЦ), АЦ с атакой гепатита и алкогольной кардиомиопатией (АКМ). Установлено, что цитолиз гепатоцитов активнее идет при АГ, чем при АЦ. Показатели холестаза значительно увеличены во всех группах больных АБП, достигая при АГ 15–20-кратных величин по сравнению с нормой. Функциональные показатели печени существенно снижены во всех исследованных группах, особенно у больных ЦП. Лечение оказывает эффект на цитолитические показатели только у больных АГ, но полностью не восстанавливает функции печени. Пентоксифиллин, не оказывая значительного влияния на цитолитический процесс у больных с АБП, способствует устранению холестаза. У больных с различными формами АБП провели исследование содержания в плазме профиброгенных и провоспалительных цитокинов — TGF- $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-2, ИЛ-17, и антифиброгенных цитокинов — ИЛ-10, ИЛ-12, ФНО $\alpha$ . Установлено, что концентрация в плазме всех исследованных цитокинов, за исключением ФНО $\alpha$ , значительно повышена при всех формах АБП. При этом в ряду АГ — АЦ — АЦ с атакой гепатита последовательно и многократно возрастает содержание в плазме ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, что сочетается с постепенным накоплением эндотоксина. Применение традиционной схемы лечения больных алкоголизмом не оказывало существенного влияния на содержание цитокинов и эндотоксина в плазме крови. Сделан вывод, что развитие фиброза и цирроза печени у больных алкоголизмом не связано с накоплением какого-либо одного вида профиброгенного цитокина или с дефицитом определенного антифиброгенного цитокина, а определяется соотношением про- и противовоспалительных, а также про- и антифиброзных цитокинов. Клинические проявления АКМП выявлены у 13% обследованных больных алкоголизмом. Установлено, что АКМП сочетается с признаками цитолиза гепатоцитов, холестаза, печеночной недостаточности и угнетения тромбоцитопоэза. Сделано заключение, что на больных с легкими формами алкогольного поражения печени, в отличие от страдающих циррозом, комплексное лечение оказывает существенное восстанавливающее действие. У больных АГ и АЦ с атакой гепатита включение пентоксифиллина в терапевтический комплекс способствует быстрому устранению холестаза и ограничению острой воспалительной реакции за счет торможения синтеза ИЛ-8.*

*Ключевые слова:* алкогольное поражение печени, алкогольная кардиомиопатия, цитокины, пентоксифиллин

### Введение

**В**ысокий уровень потребления спиртных напитков в различных возрастно-половых группах приводит к тяжелым соматическим осложнениям, связанным с хроническим токсическим действием алкоголя. Злоупотребление алкоголем сопровождается широким спектром соматической патологии, среди которой наиболее часто

встречаются цирроз печени, алкогольная кардиомиопатия, хронический панкреатит, алкогольная энцефалопатия. Фиброз печени с последующим переходом в цирроз и тяжелую печеночную недостаточность развивается примерно у 10–20% больных алкоголизмом [7].

Употребление алкоголя в больших дозах повышает проницаемость эпителиального барьера стенки кишеч-

\* Работа поддержана грантом РФНФ 10-06-00719а.

ника к микробным токсинам, в частности эндотоксину. Последний, всасываясь в кишечнике и попадая в печень, подвергается нейтрализации факторами нативного иммунитета [7]. Эти факторы включают фагоцитирующие клетки (макрофаги, нейтрофилы), а также неспецифические цитотоксические Т-лимфоциты и натуральные киллеры. В печени основными клетками нативного иммунитета являются купфферовские макрофаги. Последним отводят существенную роль в патогенезе алкогольного гепатита. Патогенный эффект купфферовских клеток связывают с их активацией продуктами микроорганизмов, прежде всего эндотоксином. Активированные клетки Купффера выделяют множество различных медиаторов, среди которых фактор некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ), ИЛ-1, другие воспалительные, а также противовоспалительные (ИЛ-10) цитокины, активные формы кислорода (АФК) [10]. Содержание ФНО- $\alpha$  существенно возрастает в плазме крови больных с АБП и коррелирует с летальностью [16].

При развитии гепатитов и циррозов часто отмечают нарушения баланса между про- и противовоспалительными цитокинами. Например, при циррозе печени снижение сывороточных маркеров разрушения коллагена, избыточное осаждение которого считается основной причиной развития цирроза, коррелирует с повышением уровня провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- $\alpha$ ) и с уменьшением уровня противовоспалительных цитокинов [8]. Однако неясно, является ли дисбаланс цитокинов этиологическим фактором или следствием патологического процесса в печени.

Алкоголизм — одна из основных причин ишемической болезни сердца. Клинически выявляемая патология сердца отмечается у 50% больных хроническим алкоголизмом, а у 15% из них она является причиной смерти. Установлено, что АКМ часто сочетается с АБП. Так, в одном из исследований цирроз печени был диагностирован у 13 из 30 пациентов с АКМ и только у 2 из 30 больных алкоголизмом без АКМ [4]. Цирроз печени сам по себе способствует развитию кардиомиопатии, получившей название *цирротической* [1]. Характерными признаками цирротической кардиомиопатии являются: ослабление систолического и диастолического ответа на стрессовый стимул; изменения ЭКГ, появление в сыворотке маркеров сердечного стресса [1]. При АЦП на сердце действует дополнительный патогенный фактор — этанол. Однако неясно, каким образом токсические эффекты этанола на миокард усиливают патогенные эффекты метаболических нарушений, характерных для АЦП. Неизвестно также, имеет ли значение дисбаланс цитокинов в прогрессировании АКМ на фоне АБП и могут ли циркуляторные расстройства, сопутствующие АКМ, усугублять течение АЦП.

Один из важных подходов к лечению АЦП состоит в применении лекарств с противовоспалительным действием. Неудовлетворительные результаты терапии больных АБП стероидными противовоспалительными средствами стимулировали поиск препаратов с другим механизмом действия. В качестве альтернативы кортикостероидам рассматривают пентоксифиллин (ПФ). ПФ представляет собой метилксантин, ингибирующий фермент фосфодиэстеразу и способствующий накоплению циклического 3',5'-аденозинмонофосфата ( $\text{цАМФ}$ ) в гладких миоцитах стенки сосудов, в форменных элементах крови и в других клетках. В свою очередь,  $\text{цАМФ}$  уменьшает сократительную активность миоцитов, снижает тонус сосудов и улучшает микроциркуляцию. Кроме того, ПФ ингибирует продукцию ряда цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8 и интерферона), играющих роль в развитии воспаления и иммунного ответа организма [5]. Установлено, что препарат угнетает продукцию ФНО- $\alpha$  за счет торможения транскрипции его гена [2]. Антицитокиновый эффект ПФ лежит в основе его благоприятного действия при различных заболеваниях, например ревматоидном артрите, бронхиальной астме и др. [14].

Целью настоящей работы было исследовать связь между генерацией про- и противовоспалительных цитокинов, функциональной недостаточности печени и наличием признаков кардиомиопатии у больных с различными формами АБП. Кроме того, исследовали эффекты ПФ на профиль цитокинов плазмы и функциональные характеристики печени у больных с гепатопатией алкогольного генеза.

### Пациенты и методы исследования

Исследования были проведены на 69 больных алкоголизмом, проходивших лечение в терапевтическом отделении 64 ГКБ г.Москвы. Из них у 15 чел. выявлен алкогольный гепатит (АГ), у 20 чел. — АЦ с атакой гепатита, у 27 — АЦ, у 9 чел. — АКМ. Всем больным в первые дни поступления в стационар назначали традиционное лечение для восстановления функции печени. Часть больных с разными формами АБП получала дополнительно ПФ в течение 2 недель в таблетках по 400 мг 2 раза в день. Диагноз АБП установлен на основании клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования.

Уровень эндотоксина определяли в сыворотке крови с использованием хромогенного LAL-теста фирмы САМВРЕХ (США).

Содержание цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-12p40) определяли с использованием коммерческих ИФА наборов фирмы Biosource (Бельгия), ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-17, трансформирующие факторы роста (TGF-1 $\beta$ ) и (TGF-2 $\beta$ ), фактор некроза опухоли

(ФНО- $\alpha$ ), а также С-реактивный белок — с использованием наборов фирмы Bender Med System (Австрия).

Биохимические показатели (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, гаммаглутамилтранспептидаза (ГГТП), лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза (ЩФ), амилаза, холинэстераза, билирубин общий и прямой, мочевины, креатинин, холестерин, общий белок, альбумин, глюкоза) определяли на биохимическом анализаторе «Хумалайзер Джуниор» (Германия).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Microsoft Excel: описательная статистика, корреляционный анализ, двухвыборочный t-тест для групп с различными дисперсиями.

### Результаты и их обсуждение

В табл. 1 показаны результаты исследования функциональных параметров печени и маркеров ее повреждения в группах больных алкоголизмом с разными формами алкогольной гепатопатии. Каждую группу случайным образом делили на две, одна из которых получала только стандартное лечение (традиционное), а другая — дополнительно ПФ в течение 2 недель. Характерно умеренное повышение активности АЛТ у пациентов с АБП и, главным образом, в тех случаях, когда имелось обострение воспалительного процесса (АГ, АЦ с атакой гепатита). В то же время, активный гепатит приводит к более значительному возрастанию активности АСТ (до пятикратного уровня у больных, получавших ПФ). Эти данные соответствуют угнетающему действию алкоголя на всасывание витамина В<sub>6</sub>, в котором больше нуждается АЛТ, чем АСТ. В результате отношение АСТ/АЛТ в большинстве групп превышает 2, что характерно именно для АБП [9]. Лечение оказывало эффект на цитолитические показатели только у больных АГ, уменьшая активность АЛТ и АСТ примерно в 2 раза. При этом добавление ПФ к традиционной схеме лечения не имело существенного значения.

Показатели холестаза — прямой билирубин, активность ГГТП и ЩФ (табл. 1) — значительно увеличены во всех группах больных АБП, достигая в тех, которые характеризовались АГ, 15—20-кратных величин по сравнению с нормой. Подобно влиянию на цитолиз гепатоцитов, лечение существенно уменьшало выраженность холестаза в группе больных АГ, а прием ПФ не оказывал дополнительного положительного эффекта. Однако в группах с АЦ и АЦ с атакой гепатита добавление ПФ позволило существенно уменьшить концентрацию в плазме прямого билирубина (соответственно, в 1,6 раза и 2,0 раза) и активность ГГТП (соответственно в 1,9 и 1,5 раза), в то время как традиционное лечение мало влияло на эти параметры. Отмечено также положительное действие ПФ на активность ЩФ у больных АГ и

АЦ с атакой гепатита. Таким образом, не оказывая значительного влияния на цитолитический процесс у больных с АБП, пентоксифиллин способствует устранению холестаза. Данный эффект, по-видимому, не опосредован противовоспалительным действием ПФ, так как концентрация С-реактивного белка, значительно (в 2—3 раза) повышенная у больных с АЦ и АЦ с атакой гепатита, не снижалась и после проведенного курса терапии. Более того, степень цирроза печени, по шкале Чайлд-Пью, положительно коррелировала содержанием в крови С-реактивного белка ( $r = 0,63$ ;  $p < 0,05$ ), что ставит этот показатель в ряд ценных предиктивных параметров для АЦ.

Функциональные показатели печени — содержание альбумина, протромбиновый индекс, активность холинэстеразы — были существенно снижены во всех исследованных группах, особенно у больных ЦП. При этом содержание альбумина в ряду АГ — АЦ — АЦ с атакой гепатита было уменьшено соответственно на 17, 25 и 33% по сравнению с нижней границей нормы. Протромбиновый индекс оставался в пределах нормы у больных АГ, незначительно уменьшался по сравнению с нижней границей нормы (70%) в группе АЦ с атакой гепатита и существенно снижался (до 53%) у больных АЦ. Активность холинэстеразы была снижена примерно в 2 раза в группах с АЦ и АЦ с атакой гепатита. Лечение, включая прием ПФ, не оказывало существенного влияния на функциональные показатели печени. Этот факт можно объяснить утратой массы активной паренхимы печени, особенно в случае цирроза.

Таким образом, терапия может ставить цель остановить или замедлить функциональную деградацию печени у больных ЦП, однако полное восстановление, по крайней мере белок-синтетической функции, вряд ли может быть достигнуто.

Содержание тромбоцитов у обследованных с АГ колебалось в широких пределах, но в среднем соответствовало нижней границе нормы. У больных с АЦ и АЦ с атакой гепатита количество тромбоцитов снижалось соответственно на 31 и на 24% по сравнению с нижней границей нормы, что наряду с увеличением соотношения АСТ/АЛТ > 1 в этих группах является надежным показателем фиброза печени [6].

В экспериментальных исследованиях на мышцах с дефектными генами цитокинов установлено, что развитие цирроза печени связано с CD4+ Th2-зависимым клеточным ответом, включающим генерацию ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13 и ИЛ-21 [17]. Мощным профиброзным фактором является также ТФР- $\beta$ . Этот цитокин, выделяемый макрофагами, способствует фиброзу за счет непосредственной стимуляции резидентных мезенхимальных клеток и превращения их в collagen-синтезирующие миофибробласты [17]. В то же время, интерферон- $\gamma$  и ИЛ-12 — цитокины Th1-зависимого ответа

**Динамика клинико-биохимических показателей у больных алкогольной зависимостью с различной степенью алкогольного поражения печени**

Показатели	До/после лечения (1/2)	Алкогольный гепатит		Алкогольный цирроз с атакой гепатита		Алкогольный цирроз		Нормы
		Традиционное лечение (n=7)	Пентоксифиллин (n=8)	Традиционное лечение (n=9)	Пентоксифиллин (n=11)	Традиционное лечение (n=19)	Пентоксифиллин (n=8)	
АЛТ	1	36,9±7,2	81±22	72,1±18,6	51,5±8,3	23,6±3,3	36,7±7,5	0—38 Ед/л
	2	16,2±6,6*	47±11	39,6±9,1	60,4±7	25,7±3,6	40±7,5	
АСТ	1	38±8,3	203±146	147±43	146,8±20	40,6±6,2	116±20,9	0—38 Ед/л
	2	18,6±6,1*	104±63	79,8±22	128±15,5	46,1±6,6	80,3±9,2	
АСТ/АЛТ	1	1,05±0,14	2,06±1	2,33±0,89	3,33±0,32	1,99±0,3	3,7±0,5	0,9—1,75
	2	1,37±0,55	1,89±0,88	1,92±0,4	2,32±0,2	1,9±0,2	2,58±0,3	
ГГТП	1	171±10,1	813±61,8	222±70,4	787±77	119,9±24	377±46	0—50 Ед/л
	2	84,5±24,5**	115±28***	112±79	424±94**	90±16	254±36*	
ЛДГ	1	527±156	314±38	348±151	378±17,7	351,6±35	451,8±46	225—480 Ед/л
	2	368±56	325±46	397±53	374±60	321±43	364±55	
ЩФ	1	248±104	472±50,3	368±62,8	521±32	284,8±40	413±41	64—306 Ед/л
	2	295±87	290±38*	550±195	407±27*	257±41	409±73	
Амилаза	1	30±14,6	30,5±15,5	37,6±19	48,7±19	53±27	43,8±12	10—220 Ед/л
	2	32±13,5	29±7,0	42±16,3	70,1±24	20,5	30±5,3	
Холинэстераза	1	119±33,4	41±13	44,5±10,7	56,3±5,9	46±6,2	43,9±3,4	90—110 мккат/л
	2	110,3±26	78,1±8,5*	20±4,1	51±5,5	45,4±6,6	41,5±3,5	
Билирубин общий	1	23,9±9	157±26,8	204±70,4	281±26,8	52,4±12,2	169±28,1	7,5—25,5 мкмоль/л
	2	10,9±3,1	83±25*	162±66	198±24,5*	43±9,2	95,3±20,2*	
Билирубин прямой	1	10,5±5,8	102±19,8	76,6±39	131±14,2	21,9±6,8	74,9±15	0—4,3 мкмоль/л
	2	2,3±0,6	44,4±18*	72±43	83±17*	18,2±6	37,2±9,9*	
Мочевина	1	8,5±4,8	5,65±1,2	6,76±1,09	5,55±1,19	5,6±0,96	6,5±1,47	1,7—8,3 ммоль/л
	2	3,1±1,3	3,85±0,85	9,16±3,6	6,52±1,9	6,34±1,38	7,86±1,7	
Креатинин	1	85,3±8	61,5±17	96±9,6	88,3±17	77,8±5,4	95,2±22	44—110 мкмоль/л
	2	78±7	62,2±12,9	147,8±54	92±20	82±7,7	100,9±20	
Холестерин	1	4,3±1,7	5,56±1,5	3,64±0,77	4,06±0,36	3,74±0,31	4,2±0,41	3,1—5,2 ммоль/л
	2	5,7±2,02	4,75±1,85	4,4±1,5	3,57±0,45	3,24±0,3	4±0,6	
Общий белок	1	67,5±5,8	67,1±5,8	72,3±3,8	69,8±1,67	70,5±2,03	71,3±2,5	68—81 г/л
	2	71,9±5,6	54,5±19	70,3±4,56	69±1,7	68,7±4,1	71,9±2,04	
Альбумин	1	29±2,8	29,3±3,9	20,5±2,5	26±1,3	27,3±1,63	25,3±1,3	35—53 г/л
	2	31,2±2,4	34,5±3,5	21,75±5,5	27±1,5	28,9±1,67	25,9±1,43	
Глюкоза	1	5,33±0,8	6,9±0,9	4,4±0,4	6,07±0,39	5,72±0,34	5,74±0,27	3,5—6,2 ммоль/л
	2	5,65±0,63	7,25±1,45	3,79±1,4	5,11±0,23	5,84±0,32	5,12±0,165	
Протромбиновый индекс (ПТИ)	1	91±13,6	96±14	87±32,6	68,7±12	52,1±4,3	55±5,1	70—120%
	2	89±14,5	98±16,5	51±23	76,7±13,8	68,4±8,17	60,6±4,98	
Тромбоциты	1	243±742	246±349	197±69	187,5±18	156,4±25	187±23	250—390 ×10 <sup>3</sup> /мкл
	2	259±509	380,5±42	211±56	199±27	193,4±42	201±29	
С-реактивный белок	1	—	—	—	1774±202	1662±349	1930±105	136-800 нг/мл
	2	—	—	—	1952±167	1851±249	1880±143	

Примечание. \* — достоверность различий средних показателей до и после лечения p<0,05; \*\* — p<0,01

обладают антифиброзным действием [18]. ИЛ-10 ингибирует многие аспекты иммунного ответа, а также развитие фиброза, индуцируемого  $CCl_4$ , блеомицином и церулеином [17]. Антифиброзное действие оказывал в эксперименте и один из наиболее активных провоспалительных медиаторов — ФНО- $\alpha$ . Показано, что ФНО- $\alpha$  уменьшает накопление белков межклеточного матрикса за счет ингибирования синтеза коллагена, эластина и остеокальцина [15]. В то же время, ФНО- $\alpha$  считается важным стимулирующим фактором для прогрессирования АБП в направлении ЦП [13]. Неоднозначное влияние на течение АБП оказывает и ИЛ-6. С одной стороны, ИЛ-6 — один из основных медиаторов острой фазы воспаления, с другой стороны, получены данные о его гепатопротекторном эффекте, опосредованном активацией фактора транскрипции STAT3 [12]. ИЛ-17 вырабатывается особым видом Тh-клеток (Th17) и относится к провоспалительным медиаторам. ИЛ-17 стимулирует секрецию ИЛ-6, ИЛ-8, G-CSF многими клетками (эпителиальными, эндотелиальными, фибробластами) [11]. Однако основными мишенями для

ИЛ-17 являются гены молекул-хемоаттрактантов для нейтрофилов. В целом, действие ИЛ-17 связано с опосредованным нейтрофилами воспалением, где этот фактор выступает как стимулятор гранулоцитопоэза, накопления и активации нейтрофилов.

В настоящей работе исследовали содержание в плазме больных с различными формами АБП как профиброгенных и провоспалительных цитокинов — TGF- $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-2, ИЛ-17, так и потенциально антифиброгенных цитокинов — ИЛ-10, ИЛ-12, ФНО $\alpha$ . Обращает на себя внимание тот факт, что концентрация в плазме всех исследованных цитокинов, за исключением ФНО $\alpha$ , значительно повышена при любой из форм АБП (табл. 2). При этом в ряду АГ — АЦ — АЦ с атакой гепатита последовательно и многократно возрастает содержание в плазме ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, что сочетается с постепенным накоплением эндотоксина. В то же время, содержание ФНО $\alpha$  в этом ряду последовательно снижается. Концентрация в плазме ИЛ-12, ИЛ-17 и TGF- $\beta$ 2 повышена в группах с АЦ по сравнению с больными АГ.

Таблица 2

Динамика содержания цитокинов и эндотоксина в крови больных при различных формах АБП

Показатель	Забор крови до (1) и после (2) лечения	Алкогольный гепатит — пентоксифиллин (8 чел.)	Алкогольный цирроз — традиционное лечение (19 чел.)	Алкогольный цирроз — пентоксифиллин (8 чел.)	Алкогольный цирроз с атакой алкогольного гепатита — пентоксифиллин (11 чел.)	Нормы, единицы измерения
Интерлейкин-6	1	5,2±2,7	10,1±4,6	23,7±6,6	17,2±4,2	0 пг/мл
	2	19,4±13,4	10,9±5,5	23±6,6	10,3±2,4	
Интерлейкин-8/NAР	1	27,7±6,30	21,5±10,7	115±15	337,3±32	0 пг/мл
	2	7,95±4,25*	23±11	65,8±12*	196,6±21*	
Интерлейкин-12p40	1	34,5±12,2	132±31	115±22	88,4±20	62,4±5,5 пг/мл
	2	199,9±48**	149±31	143±26	107±37	
Интерлейкин-12	1	15,7±15,7	116±51	78,9±46	75,6±28	31,8±8,1 пг/мл
	2	199,7±36***	113±50	146±62	86,5±37	
TGF- $\beta$ 1	1	106,5±80	150,9±24	76,8±11,9	111,7±28,2	36,7±6,5 пг/мл
	2	26±6,25	122,6±34,7	137,8±38,9	72,2±33,7	
TGF- 2	1	125±19	152±11	172±48	189±25	169±10,4 пг/мл
	2	247±29**	159±13	165±17	166,8±17	
Фактор некроза опухоли- $\alpha$	1	33,7±8,9	12,3±2,1	15,1±3,5	12,6±0,65	2,25±0,11 пг/мл
	2	51±27,4	12,9±3,4	16,4±6,4	21,7±7,7	
Интерлейкин-10	1	2,25±1,25	2,8±0,33	5,4±1,4	12,6±7,5	1,14±0,36 пг/мл
	2	9,4±4,1	2,8±0,28	3,99±1,5	4,56±0,61	
Интерлейкин-17	1	0,3±0,2	1,1±0,34	1,7±1,0	0,8±0,34	0,3±0,13 пг/мл
	2	0,5±0,13	1,5±0,9	0,35±0,11	3,19±2,8	
Интерлейкин-2	1	3,2±1,3	1,6±1,6	2,95±2,95	10,1±8,7	0 пг/мл
	2	0	0	0	0	
Эндотоксин	1	4,1±1,2	4,71±0,85	3,28±1,0	5,64±0,86	0 EU/мл
	2	4,4±0,98	5,32±0,74	5,1±1,75	4,49±1,43	

Примечание. \* — достоверность различий средних показателей до и после лечения  $p < 0,05$ ; \*\* — то же,  $p < 0,01$ ; \*\*\* — то же,  $p < 0,001$

В объединенной группе больных АБП показатели цитолиза гепатоцитов достоверно коррелируют с содержанием в крови ИЛ-8 и ИЛ-17: АЛТ — ИЛ-8 ( $r=0,59$ ;  $p<0,01$ ), АЛТ — ИЛ-17 ( $r=0,75$ ;  $p<0,01$ ), АСТ — ИЛ-8 ( $r = 0,69$ ;  $p<0,01$ ). Кроме того, с ИЛ-8 коррелируют показатели холестаза: ЦФ — ИЛ-8 ( $r = 0,62$ ;  $p<0,01$ ), прямой билирубин — ИЛ-8 ( $r = 0,53$ ;  $p<0,01$ ). С учетом роли ИЛ-8 и ИЛ-17 в привлечении и активации нейтрофилов можно сделать вывод о значении нейтрофильных гранулоцитов в повреждении печени по мере прогрессирования АБП.

Содержание эндотоксина в крови имеет тенденцию к нарастанию в ряду АГ — АЦ — АЦ с атакой гепатита (табл. 2), причем в последней группе выявлена достоверная корреляция между степенью цирроза по шкале Чайлд-Пью и величиной эндотоксинемии ( $r = 0,46$ ;  $p<0,05$ ). Данный факт указывает на связь между эндотоксином и обострением воспалительного процесса в печени у больных АЦ. Применение традиционной схемы лечения больных алкоголизмом не оказывало существенного влияния на содержание цитокинов и эндотоксина в плазме крови. Дополнительный прием ПФ также не влиял на концентрацию в плазме большинства цитокинов, за исключением ИЛ-12 и TGF- $\beta$ 2, которые по неясной причине возрастали у больных АГ. Вместе с тем, содержание ИЛ-8 после применения ПФ существенно, примерно в 2—4 раза, снижалось при всех формах АБП (табл. 2).

Таким образом, развитие фиброза и цирроза печени у больных алкоголизмом трудно связать с накоплением какого-либо одного вида профиброгенного цитокина или дефицитом определенного антифиброгенного цитокина. Хронически текущий и периодически обостряющийся воспалительный процесс в паренхиме печени сопровождается выбросом большого количества цитокинов с разнонаправленными эффектами. Исход патологического процесса и скорость достижения конечной стадии печеночной недостаточности будет определяться соотношением про- и противовоспалительных, а также про- и антифиброзных цитокинов.

Клинические проявления АКМ были выявлены у 13% обследованных больных алкоголизмом. Диагноз АКМ ставился на основании:

1) алкогольного анамнеза, клинических и лабораторных маркеров алкоголизма (полинейропатия, энцефалопатия, телеангиоэктазии, контрактура Дюпюитрена, повышенная ГГТП, макроцитоз эритроцитов, АСТ>АЛТ и др.);

2) клинической картины кардиомиопатии — наличия сердечной недостаточности, что и являлось поводом для обращения за медицинской помощью;

3) структурно-функциональных изменений сердца, а именно расширение левого желудочка (в боль-

шинстве случаев — всех полостей сердца) и снижение систолической функции левого желудочка;

4) отсутствия другой явной причины, приводящей к сердечной недостаточности (например, ИБС, клапанные пороки, легочное сердце и т.д.).

Исследование показателей, характеризующих патологию печени, в этой группе выявило существенное увеличение активности АЛТ, АСТ и ГГТП — соответственно в 3,3, 3,8 и 3,3 раза по сравнению с верхней границей нормы (табл. 3). Кроме того, в плазме повышено содержание общего билирубина (на 56%) и прямого билирубина (в 2,9 раза), но снижены на 23% концентрация альбумина и величина протромбинового индекса, а также на 34% — содержание тромбоцитов. Таким образом, в обследованной группе АКМ сочеталась с признаками цитолиза гепатоцитов, холестаза, печеночной недостаточности и угнетения тромбоцитопоэза. Лечение по традиционной схеме позволило нормализовать активность АСТ, существенно снизить активность АЛТ и ГГТП, уменьшить величину билирубинемии, нормализовать содержание тромбоцитов и протромбиновый индекс. Таким образом, на больных с легкими формами алкогольного поражения печени, в отличие от страдающих циррозом, комплексное лечение оказывает существенное восстанавливающее действие.

Проведен анализ результатов лечения пациентов, скончавшихся вскоре после его завершения, от АБП в терминальной стадии развития (табл. 4). Следует отметить умеренную степень повышения активности трансаминаз по сравнению с нормой (в 2—4 раза), но значительную выраженность билирубинемии: общий билирубин увеличен в 14 раз, а прямой — в 334 раза. Кроме того, активность ГГТП повышена в 7 раз по сравнению с верхней границей нормы, что, вместе с тяжелой билирубинемией, свидетельствует о высокой степени холестаза. Значительное снижение общего белка, альбумина и протромбинового индекса в данной группе указывает на тяжелый дефицит белок-синтетической функции печени. При этом тромбоцитопения носит умеренный характер. В результате традиционного лечения пациентов, умерших от АБП, не произошло улучшения ни по одному из исследованных параметров. Напротив, обращает на себя внимание увеличение концентрации мочевины — в 2 раза и креатинина — в 2,8 раза по сравнению с величинами до начала лечения, что свидетельствует о развитии почечной недостаточности. Последний факт говорит о том, что традиционное лечение не показано некоторым пациентам с тяжелыми формами АБП, но эффективно при легких формах АБП. У больных АГ и АЦ с атакой гепатита включение пентоксифиллина в терапевтический комплекс способствует быстрому устранению холестаза и ограничению острой воспалительной реакции из-за торможения синтеза ИЛ-8.

Динамика клинико-биохимических показателей у больных с алкогольной кардиомиопатией

Показатели	До/после лечения (1/2)	Пациенты с алкогольной кардиомиопатией (n=9)	Нормы
АЛТ	1	126,7±23	0—38 Ед/л
	2	49,6±7,8**	
АСТ	1	145,3±29,8	0—38 Ед/л
	2	36,9±5,3**	
АСТ/АЛТ	1	1,175±0,16	0,9—1,75
	2	0,84±0,14	
ГГТП	1	163,6±19	0—50 Ед/л
	2	108,3±15*	
ЛДГ	1	258±121	225—480 Ед/л
	2	331,5±57	
ЩФ	1	292±58	64—306 Ед/л
	2	257±28	
Холинэстераза	1	145,3±9,7	90—110 мккат/л
	2	89,7±59	
Билирубин общий	1	39,8±6,8	7,5—25,5 мкмоль/л
	2	23,4±2,1*	
Билирубин прямой	1	12,4±1,12	0—4,3 мкмоль/л
	2	9,25±1,02*	
Мочевина	1	8,4±1,07	1,7—8,3 ммоль/л
	2	6,3±0,65	
Креатинин	1	94±6,2	44—110 мкмоль/л
	2	76±7,9	
Холестерин	1	4,32±0,49	3,1—5,2 ммоль/л
	2	3,9±0,72	
Общий белок	1	78±2,46	68—81 г/л
	2	70,6±8,5	
Альбумин	1	27±1,8	35—53 г/л
	2	28±3	
Глюкоза	1	5,14±0,18	3,5—6,2 ммоль/л
	2	5,44±0,75	
Протромбиновый индекс	1	54,2±7,5	70—120%
	2	101±7***	
Тромбоциты	1	166±20,8	250—390 ×10 <sup>3</sup> /мкл
	2	236,4±24*	

Примечание. \* — достоверность различий средних показателей до и после лечения  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$

**Динамика клинико-биохимических показателей  
больных с алкогольными заболеваниями печени, закончившимися летальным исходом**

Показатели	До/после лечения (1/2)	Пациенты с алкогольными заболеваниями печени, закончившимися летальным исходом (n=7)	Нормы
АЛТ	1	61,6±13,3	0—38 Ед/л
	2	61,4±8,1	
АСТ	1	152,6±33	0—38 Ед/л
	2	129,8±31	
АСТ/АЛТ	1	2,5±0,18	0,9—1,75
	2	2,1±0,31	
ГГТП	1	369±130	0—50 Ед/л
	2	244±53	
ЛДГ	1	470±51	225—480 Ед/л
	2	566±116	
ЩФ	1	445±75	64—306 Ед/л
	2	394±161	
Амилаза	1	60,7±34	10—220 Ед/л
	2	44,5±9,9	
Холинэстераза	1	37,9±2,7	90—110 мккат/л
	2	35,1±3,4	
Билирубин общий	1	348±65	7,5—25,5 мкмоль/л
	2	408±97	
Билирубин прямой	1	143,7±23	0—4,3 мкмоль/л
	2	148,9±27	
Мочевина	1	11,3±3,6	1,7—8,3 ммоль/л
	2	23,8±4,5*	
Креатинин	1	64,9±7,8	44—110 Мкмоль/л
	2	179,8±55*	
Холестерин	1	3,04±0,31	3,1—5,2 ммоль/л
	2	2,19±0,74	
Общий белок	1	63,3±3,1	68—81 г/л
	2	59,55±3,2	
Альбумин	1	23±2,1	35—53 г/л
	2	19±2	
Глюкоза	1	5,34±0,74	3,5—6,2 моль/л
	2	5,18±1,16	
Протромбин	1	43,3±2,9	70—130%
	2	39,9±5,9	
Тромбоциты	1	200,7±44	250—390 ×10 <sup>3</sup> /мкл
	2	156,6±53	

Примечание. \* — достоверность различий средних показателей до и после лечения  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$

## Список литературы

1. Al-hamoudi W.K. Cardiovascular changes in cirrhosis: pathogenesis and clinical implications // *The Saudi Journal of Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 16. — P. 145—153.
2. Bird G.L., Sheron N., Goka A.K. et al. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis // *Ann. Intern. Med.* — 1990. — Vol. 112. — P. 917—920.
3. Bourne J.A. et al. Handbook of immunoperoxidase staining methods. — Dakopatts, 1983. — P. 37.
4. Estruch R., Fernandez-Sola J., Sacanella E. et al. Relationship between cardiomyopathy and liver disease in chronic alcoholism // *Hepatology*. — 1995. — Vol. 22. — P. 532—538.
5. Felver M.E., Mezey E., McGuire M. et al. Plasma tumor necrosis factor alpha predicts decreased long-term survival in severe alcoholic hepatitis // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 1990. — Vol. 14. — P. 255—259.
6. Grigorescu M. Noninvasive biochemical markers of liver fibrosis // *J. Gastrointest. Liver Disease*. — 2006. — Vol. 15. — P. 149—159.
7. Jeong W., Gao B. Innate immunity and alcoholic liver fibrosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 23 (Suppl. 1). — P. S112—S118.
8. Koivisto H., Hietala J., Niemela O. An inverse relationship between markers of fibrogenesis and collagen degradation in patients with or without alcoholic liver disease // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 773—779.
9. Levitsky J., Mailliard M.E. Diagnosis and therapy of alcoholic liver disease // *Semin Liver Dis.* — 2004. — Vol. 24. — P. 233—247.
10. McClain C.J., Song Z., Barve S.S., Hill D.B., Deaciuc I. Recent advances in alcohol liver disease. VI. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2004. — Vol. 287. — P. G497—G502.
11. Park S.V., Lee Y.C. Interleukin-17 regulation: an attractive therapeutic approach for asthma // *Respir. Res.* — 2010. — Vol. 11. — P. 78—89.
12. Purohit V., Gao G., Song B.J. Molecular mechanisms of alcoholic fatty liver // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2009. — Vol. 33. — P. 191—205.
13. Qin L., He J., Hanes R.N. et al. Increased systemic and brain cytokine production and neuroinflammation by endotoxin following ethanol treatment // *J. Neuroinflammation*. — 2008. — Vol. 5. — P. 10.
14. Reynaert H., Geerts A., Henrion J. Review article: The treatment of non-alcoholic steatohepatitis with thiazolidinediones // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22. — P. 897—905.
15. Urtasun R., Conde de la Rosa L., Nieto N. Oxidative and nitrosative stress and fibrogenic response // *Clin. Liver Dis.* — 2008. — Vol. 12. — P. 769—790.
16. Wheeler M.D., Kono H., Yin M. et al. The role of Kupffer cell oxidant production in early ethanol-induced liver disease // *Free Radic. Biol. Med.* — 2001. — Vol. 31. — P. 1544—1549.
17. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis // *J. Pathol.* — 2008. — Vol. 214. — P. 199—210.
18. Wynn T.A., Cheever A.W., Jankovic D. et al. An IL-12-based vaccination method for preventing fibrosis induced by schistosome infection // *Nature*. — 1995. — Vol. 376. — P. 594—596.

## LIVER INSUFFICIENCY AND ITS ASSOCIATION WITH MEDIATORS OF INFLAMMATORY RESPONSE IN ALCOHOL ADDICTS WITH VARIOUS FORMS OF ALCOHOL LIVER DISEASE (ALD) AND CARDIOMYOPATHY. EFFICIENCY OF PENTOXYPHILIN FOR ALD TREATMENT

**PANCHENKO L.F.**

Dr.med.sci., Professor, Academician RAMS,  
Head of laboratory of biochemistry of National Research Center for Addictions, Moscow

**OGURTSOV P.P.**  
**PIROZHKOVA S.V.**

Dr.med.sci., Professor, Head of Department of hospital therapy, Russian University of People Friendship, Moscow  
Dr.med.sci., Professor, Leading Researcher of laboratory of biochemistry  
of National Research Center for Addictions, Moscow

**TEREBILINA N.N.**  
**NAUMOVA T.A.**

Cand.med.sci., Senior Researcher of laboratory of biochemistry of National Research Center for Addictions, Moscow  
Cand. Biol. Sci., Senior Researcher of laboratory of biochemistry  
of National Research Center for Addictions, Moscow

**BARONETZ V.Yu.**  
**ZHURAVLEVA A.S.**  
**GONCHAROV A.S.**

Senior Researcher of laboratory of biochemistry of National Research Center for Addictions, Moscow  
Post-graduate student of Department of hospital therapy, Russian University of People Friendship, Moscow  
Post-graduate student of Department of hospital therapy, Russian University of People Friendship, Moscow

The objective of the study was to evaluate relationship between pro- and anti-inflammatory cytokines, liver failure and symptoms of cardiomyopathy in patients with various forms of alcohol liver disease (ALD). The effects of pentoxifyllin on the plasma cytokine profile and levels were also studied in patients with ALD. Sixty nine alcohol addicts suffering from alcoholic hepatitis (AH), alcoholic liver cirrhosis (ALC), ALC with acute attack of hepatitis, and alcoholic cardiomyopathy (ACM) were selected for the study. It has been found that cytolysis of hepatocytes is more intense in AH than ALC. Parameters of cholestasis are elevated in all the groups under study reaching 15–20-fold increase above the normal value in AH. Liver function tests are abnormal in all groups of ALD and especially in those with ALC. The inpatient standard treatment of alcohol addicts reduces liver cytolysis only in AH group but fails to restore normal functions of the liver. Pentoxifyllin has little effect on liver cytolysis in patients with ALD, but promotes elimination of cholestasis. A series of profibrogenic and proinflammatory cytokines — TGF- $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-2, IL-17, and antifibrogenic cytokines — IL-10, IL-12, TNF $\alpha$  were determined in patients with various forms of ALD. Plasma values of all these cytokines, with the exception of TNF $\alpha$ , were significantly increased in all the studied groups. In a sequence of AH-ALC-ALC with acute attack of hepatitis the plasma levels of IL-2, IL-6, IL-8, and IL-10 show consistent and progressive elevation coupled with accumulation of plasma endotoxin. The standard scheme of inpatient treatment of alcohol addicts has little effect on cytokines and endotoxin levels in blood plasma. A conclusion was drawn that development of liver fibrosis and cirrhosis in alcoholic patients is not associated with production of any specific type of profibrogenic cytokines or deficit of any single antifibrogenic cytokine but is rather determined by a ratio between pro- and anti-inflammatory, and pro- and antifibrogenic cytokines. Clinical symptoms of ACM were observed in 13% of patients in the whole cohort. ACM correlates with signs of liver cytolysis, cholestases, liver insufficiency and inhibition of thrombocytopoiesis. It has been concluded that standard treatment with the pentoxifyllin complement has a significant recuperating effect on patients with early stages of alcohol-induced liver injury, but not on those with ALC. Addition of pentoxifyllin to the therapeutic complex promotes rapid elimination of cholestasis and inhibition of acute inflammatory reaction by means of suppression of IL-8 release.

**Key words:** alcohol liver disease, alcohol cardiomyopathy, pentoxifyllin, cytokines