

# Динамика провоспалительных цитокинов у пациентов с алкогольной болезнью печени на фоне лечения Фосфогливом

И.Г. Никитин<sup>1</sup>, И.Е. Байкова<sup>1</sup>, В.А. Кисляков<sup>1</sup>, Л.М. Гогова<sup>1</sup>, Г.И. Сторожаков<sup>1</sup>, М.В. Самойлов<sup>1, 2</sup>, В.М. Волынкина<sup>1</sup>, М.П. Прушковская<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета  
Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова  
<sup>2</sup> Центральная клиническая больница Российской академии наук

В статье оценивается содержание провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли  $\alpha$  и интерлейкина-10 у пациентов с алкогольной болезнью печени (АБП), а также их динамика на фоне лечения Фосфогливом (препарат содержит глицирризин и эссенциальные фосфолипиды) или плацебо. Результаты исследования продемонстрировали снижение активности печеночного воспаления и хорошую переносимость Фосфоглива у пациентов с АБП. Использование Фосфоглива наряду с абстиненцией повышает эффективность терапии АБП, при этом необходимо дальнейшее изучение препарата у пациентов с различными клиническими вариантами АБП.

**Ключевые слова:** алкогольная болезнь печени, фактор некроза опухоли  $\alpha$ , интерлейкин-10, аминотрансферазы, билирубин, абстиненция.

Алкогольная болезнь является значимой медико-социальной проблемой, что связано с широким распространением заболевания, тяжестью поражения различных органов и систем, трудностями в лечении и реабилитации. В последние десятилетия наметился явный рост злоупотребления алкоголем как в экономически развитых странах, так и в регионах с низким уровнем жизни. По данным Европейского медицинского агентства в настоящее время на каждый евро, потраченный на производство алкоголя, приходится 6 евро, затраченных на лечение и медико-социальную реабилитацию пациентов с хроническим алкоголизмом и связанными с ним органными поражениями. Особенно удру-

чающая ситуация складывается с массовыми отравлениями суррогатами алкоголя в различных регионах мира, которые сопровождаются высокой летальностью и инвалидизацией. В России в настоящее время насчитывается около 8 млн. человек с установленным диагнозом хронического алкоголизма.

Злоупотребление алкоголем оказывает серьезное повреждающее действие на различные органы и системы. Хорошо изучены основные клинические симптомы алкогольной кардиопатии, нейропатии, поражений почек и печени. Именно печень становится основным органом-мишенью, чувствительным к воздействию алкоголя. В США алкоголь служит главным этиологическим фактором поражений печени, а 40% всех летальных исходов у пациентов с

**Контактная информация:** Никитин Игорь Геннадиевич, nig@aha.ru

циррозом печени сопряжено с **острым алкогольным гепатитом (ОАГ)**.

Согласно современным представлениям о патогенезе и естественном течении алкогольного повреждения печени выделяют следующие клинические варианты (стадии) **алкогольной болезни печени (АБП)**:

- простая жировая дистрофия печени;
- алкогольный гепатит;
- алкогольный цирроз печени.

Кроме того, на любой из этих стадий заболевания может развиваться **острый алкогольный гепатит**. Следует отметить, что чем более поздней является стадия болезни, тем меньше вероятность обратной эволюции процесса на фоне лечения. Основным компонентом терапии АБП в настоящее время является строжайшая **абстиненция**. Особого подхода к лечению требует ОАГ, где в качестве основного этиопатогенетического средства используются глюкокортикостероиды. Все остальные попытки терапии АБП (с помощью эссенциальных фосфолипидов, препаратов урсодезоксихолевой кислоты, витамина Е, производных силимарина) остаются безуспешными, если не соблюдается строгая абстиненция. Между тем во многих клинических исследованиях, изучавших эффективность и безопасность различных лекарственных препаратов, нет указаний на то, какой была абстиненция в исследуемых группах и как мониторировалось воздержание от алкоголя. Может быть, именно поэтому столь разноречивы данные об эффективности лекарственных препаратов в лечении АБП?

**Основные звенья патогенеза АБП** можно разделить на три основные группы:

- прямое токсическое действие этанола и его метаболитов на печень, приводящее к окислительному стрессу и стеатозу;
- цитокин-индуцированное повреждение печеночной ткани, обусловленное активацией клеток Купфера кишечными эндотоксинами;

- аутоиммунное повреждение печени в результате формирования неоантигенов (вследствие первых двух механизмов).

В настоящей статье мы не будем касаться подробно этих механизмов печеночного повреждения, так как им посвящено множество публикаций в зарубежной и отечественной литературе. Однако на практике при лечении пациентов с АБП возникает ряд серьезных вопросов, ответы на которые требуют научного обоснования. Например, какие механизмы печеночного повреждения преобладают на стадии простой жировой дистрофии печени, а какие — на стадии алкогольного гепатита? Назначение каких лекарственных препаратов в этой связи будет патогенетически более обоснованным (помимо обязательного условия лечения АБП — полной абстиненции)? Каковы реальные возможности лекарственной терапии у пациентов с АБП, как влияет назначение различных препаратов на динамику основных симптомов заболевания?

При изучении основных звеньев алкогольного повреждения печени становится очевидным, что одним из главных механизмов является высокий уровень в плазме **провоспалительных цитокинов**, в частности **интерлейкинов (ИЛ) 1, 6 и 10** и **фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ )**. В экспериментальных и клинических исследованиях повышенный уровень ИЛ-10 в плазме ассоциировался с выраженностью цитолиза, клеточной инфильтрации и развитием острой портальной гипертензии у пациентов с ОАГ. Немногочисленные работы, в которых изучались механизмы повреждения печени у пациентов с АБП, демонстрируют ранний и неуклонный рост концентрации в плазме ФНО- $\alpha$  уже начиная с этапа простой жировой дистрофии, а критических уровней концентрации этого цитокина достигает у пациентов с ОАГ. Более того, в ряде работ была продемонстрирована прямая корреляция между содержанием в плазме ФНО- $\alpha$  и выраженностью цитолиза и синдрома эндо-

генной интоксикации при ОАГ. Именно на основе этого факта было патогенетически обосновано использование при ОАГ глюкокортикостероидов, а в последнее время предпринимались попытки оценить клиническую эффективность прямых антицитокининовых препаратов, в частности инфликсимаба. К сожалению, результаты данных исследований, очень немногочисленных и разнородных по дизайну, не позволяют однозначно оценить рациональность такого подхода к лечению ОАГ.

Одним из лекарственных препаратов, который потенциально имеет патогенетически обоснованный механизм действия у пациентов с АБП, может быть **глицирризиновая кислота**. На сегодняшний день известно несколько механизмов действия глицирризиновой кислоты в организме человека, изученных на достаточно большой популяции с различной патологией. Среди этих механизмов можно отметить следующие:

- активация антисупрессорных Т-лимфоцитов;
- стимуляция синтеза  $\gamma$ -интерферона;
- активация макрофагов, В-лимфоцитов и НК-клеток (“естественных киллеров”);
- ингибирование цитотоксичности, опосредованной  $CD4^+$ -лимфоцитами и ФНО- $\alpha$ ;
- ингибирование протеинкиназы Р (угнетается фосфорилирование внутриклеточных белков и кодируемых вирусами белков);
- блокирование активации сериновых протеаз и металлопротеаз;
- связывание и инактивация цАМФ-зависимой киназы и казеинкиназы;
- блокада фосфорилирования липокортина-1.

Очевидно, что одним из важнейших патогенетических звеньев повреждения печени у пациентов с алкогольной болезнью являются высокие уровни провоспалительных цитокинов, а их динамика зачастую отражает развитие морфологических и

биохимических изменений. Чрезвычайно интересен такой механизм действия глицирризиновой кислоты, как ингибирование цитотоксичности, опосредованной  $CD4^+$ -лимфоцитами и ФНО- $\alpha$ , — именно он (среди множества прочих) мог бы обосновать целесообразность применения глицирризиновой кислоты у пациентов с АБП.

**Целью настоящего исследования** явилось изучение уровней провоспалительных цитокинов — ФНО- $\alpha$  и интерлейкина-10 у пациентов с алкогольной болезнью печени, а также их динамики на фоне использования отечественного препарата **Фосфоглив**, содержащего эссенциальные фосфолипиды сои и тринатриевую соль глицирризиновой кислоты. Фосфоглив выпускается в виде капсул и в форме для внутривенных инъекций (флаконы по 2,5 г, требующие растворения водой для инъекций).

Исследование проводилось на кафедре госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета РГМУ (зав. кафедрой — академик РАМН, профессор Г.И. Сторожаков) и клинических базах кафедры. В исследовании приняли участие 106 пациентов с хронической АБП, верифицированной общепринятыми методами обследования, с обязательным заключением нарколога. Пациенты были рандомизированы в две группы:

**I группа** (n = 58): в качестве основного метода лечения была использована абстиненция в сочетании с плацебо (внутривенное введение 20 мл физиологического раствора два раза в неделю);

**II группа** (n = 48): в качестве основного метода лечения была использована абстиненция в сочетании с внутривенным введением Фосфоглива по 2,5 г два раза в неделю.

Все пациенты также получали стандартную дезинтоксикационную и симптоматическую терапию; применение других гепатопротекторов не разрешалось. Длительность периода лечения составила 52 нед, периода последующего наблюдения — 52 нед.

## Исходные данные лабораторных методов исследования

Лабораторные показатели	I группа (n = 58)	II группа (n = 48)
Уровни в плазме		
АлАТ, МЕ/л	89,3 ± 12,9	78,2 ± 23,8
АсАТ, МЕ/л	124,3 ± 26,7	135,6 ± 37,3
γ-глутамилтранспептидазы, МЕ/л	456,8 ± 102,5	498,7 ± 112,6
билирубина, мкмоль/л	43,7 ± 10,4	49,4 ± 12,6
альбумина, г/л	32,4 ± 6,4	31,6 ± 3,3
Протромбиновый индекс, %	68,5 ± 8,6	64,4 ± 6,2
Содержание лейкоцитов в крови, ×10 <sup>9</sup> /л	6,8 ± 4,3	5,9 ± 3,9
Уровень гемоглобина в крови, г/л	125,8 ± 10,6	124,8 ± 8,4

Обозначения: АлАТ – аланинаминотрансфераза, АсАТ – аспартатаминотрансфераза.

В обеих группах преобладали мужчины: в I группе было 39 мужчин и 19 женщин, во II группе – 36 мужчин и 12 женщин. Исходные данные лабораторных методов исследования у пациентов представлены в таблице. Биохимические параметры предполагали наличие у всех пациентов хронического алкогольного гепатита, в основном с умеренной клинико-лабораторной активностью. В исследование намеренно не включались пациенты с подозрением на острый алкогольный гепатит (с такими симптомами, как боли в животе, выраженный лейкоцитоз и цитолиз, связанные с предшествующим алкогольным эксцессом).

**Морфологическое исследование** пункционной биопсии печени, проведенной у части пациентов, позволило выявить преобладание стеатогепатита. Из 36 пациентов I группы, которым была выполнена пункционная биопсия печени, у 6 выявлен простой стеатоз печени, у 24 – стеатогепатит, у 6 – цирроз печени. Во II группе пациентов пункционная биопсия печени была выполнена 30 пациентам, из которых у 5 выявлен простой стеатоз печени, у 20 – стеатогепатит, у 5 – цирроз печени. В то же время **ультразвуковое исследование** органов брюшной полости позволило обнаружить признаки портальной гипертензии у 13 паци-

ентов I группы и у 15 пациентов II группы, что вкупе с анамнезом, данными физического осмотра и лабораторных тестов позволило диагностировать у этих пациентов цирроз печени, соответствующий классу А по Чайлду–Пью.

В процессе лечения регистрировались нежелательные явления и динамически оценивались данные лабораторных тестов. Все пациенты завершили периоды лечения и наблюдения. Наиболее трудным компонентом исследования стала объективная оценка абстиненции, поскольку ее соблюдение оценивалось исключительно на основании беседы с пациентом и его родственниками, что, безусловно, вносило элемент субъективизма. Тем не менее часть пациентов, которые нарушали предписанные рекомендации, достаточно откровенно сообщали об этом исследователям.

На рис. 1 представлена динамика сывороточных уровней **аминотрансфераз** у пациентов. В группе пациентов, получавших Фосфоглив, показатели активности цитолиза снижались в более ранние сроки и более значительно. Исходно обе группы пациентов имели сопоставимые значения АлАТ и АсАТ (см. таблицу). К моменту окончания терапии (52-я неделя) уровни аминотрансфераз в группах существенно и

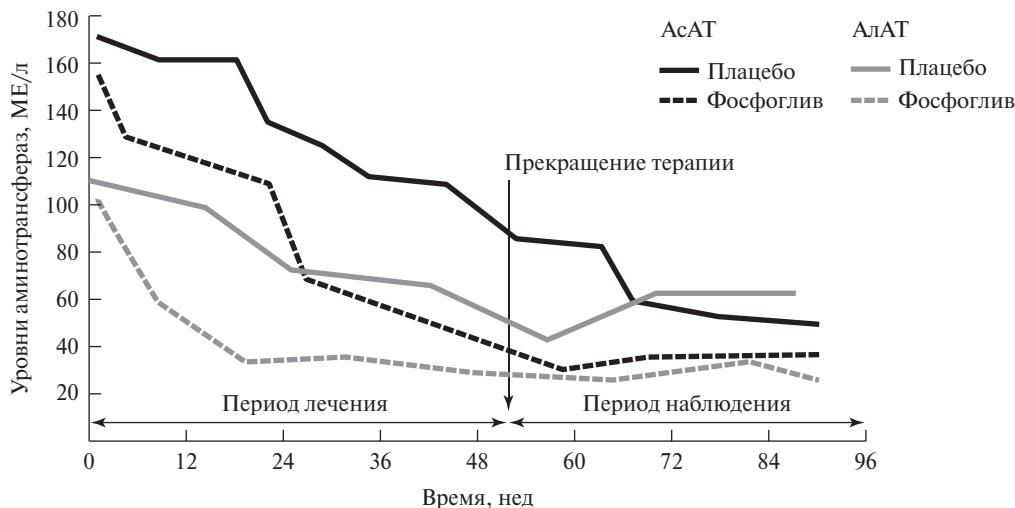


Рис. 1. Динамика уровней аминотрансфераз в сыворотке крови.

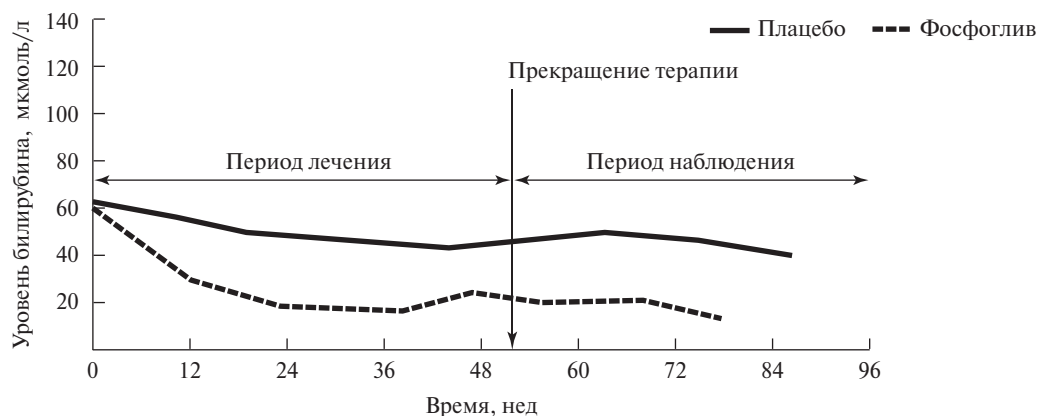
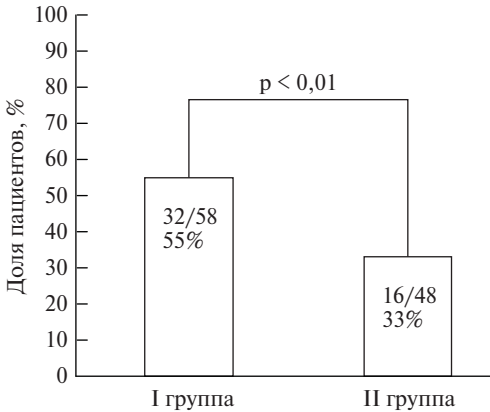


Рис. 2. Динамика уровня билирубина в сыворотке крови.

достоверно различались: уровень АлАТ в плазме у пациентов I группы составил  $84,6 \pm 10,4$  МЕ/л, а во II группе –  $39,7 \pm 12,5$  МЕ/л ( $p < 0,01$ ), уровни АсАТ составляли  $96,6 \pm 11,7$  и  $63,2 \pm 9,6$  МЕ/л соответственно ( $p < 0,01$ ). Таким образом, в группе Фосфоглива отмечалось достоверно более значительное снижение уровней аминотрансфераз по сравнению с группой плацебо. Следует отметить, что у части пациентов на завершающей стадии исследования отмечалось некоторое повышение уровня

аминотрансфераз, связанное с нарушением абстиненции. Уровень билирубина в плазме к концу лечебного периода ни у одного пациента I группы не пришел к норме, хотя и снизился (до  $49,3 \pm 11,3$  мкмоль/л), тогда как у пациентов II группы он находился в пределах нормальных значений –  $21,3 \pm 8,7$  мкмоль/л (рис. 2).

Совершенно неожиданные результаты мы получили, когда оценили частоту нарушения абстиненции в периоде наблюдения после лечения (рис. 3). Вновь стали упо-



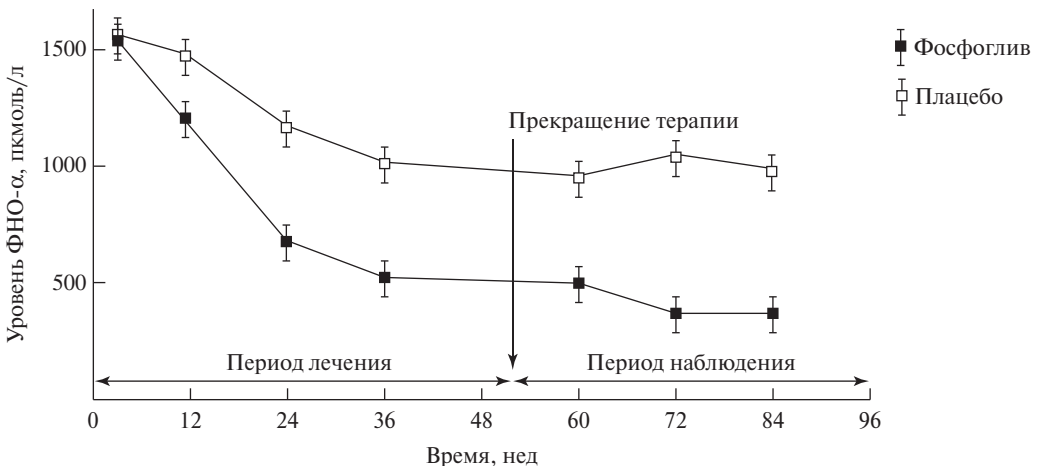
**Рис. 3.** Частота нарушения абстиненции в периоде наблюдения.

треблять алкоголь в периоде наблюдения 32 человека из 58 пациентов (55%), получавших плацебо, в то время как во II группе – только 16 человек из 48 (33%). Эти различия оказались весьма существенными и достоверными, однако объяснить данный феномен мы не можем. Нам не встретились подобные данные и в литературе, но очевидно, что этот факт нуждается в дальнейшем изучении и объяснении.

Интересными, как нам представляется, оказались результаты исследования уровней ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 в сыворотке крови у

пациентов с АБП. Содержание этих цитокинов в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (тест-системы “Ammerlight”, Великобритания). Для более корректной оценки содержания ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10 в сыворотке крови забор крови проводился в ранние утренние часы с быстрым центрифугированием (не позднее 30 мин от момента забора) и дальнейшим исследованием. Исследование уровня ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови проводили у пациентов на старте лечения, а также в недели 12, 24 и 36 периода лечения и 60, 72 и 84 (период наблюдения). В качестве нормальных значений ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови были приняты границы калибровки минимума и максимума нормы – 86–130 пкмоль/л.

Содержание ФНО- $\alpha$  в плазме исходно было повышенным в обеих группах (рис. 4), а в дальнейшем на всех этапах этот показатель достоверно различался между группами. К концу периода лечения он составил  $796,8 \pm 89,9$  пкмоль/л у пациентов, соблюдавших только режим абстиненции и получавших плацебо, по сравнению с  $412,8 \pm 76,8$  пкмоль/л у пациентов II группы, где использовался Фосфоглив ( $p < 0,01$ ). К концу периода наблюдения уровень ФНО- $\alpha$  продолжал существенно и достоверно различаться между группами, составив  $894,3 \pm$



**Рис. 4.** Динамика содержания ФНО- $\alpha$  в сыворотке крови.

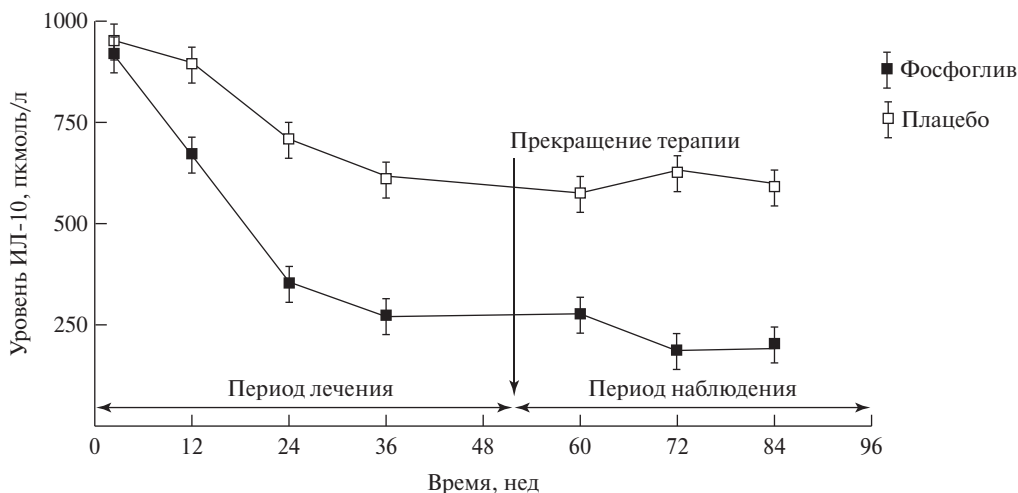


Рис. 5. Динамика содержания ИЛ-10 в сыворотке крови.

$\pm 121,8$  пкмоль/л в I группе и  $354,6 \pm 65,4$  пкмоль/л во II группе ( $p < 0,01$ ).

На рис. 5 приведена динамика содержания ИЛ-10 в сыворотке крови у пациентов выделенных групп. На старте лечения уровень этого цитокина был одинаково повышен в обеих группах пациентов по сравнению с нормой:  $945,1 \pm 64,7$  пкмоль/л в группе плацебо и  $891,3 \pm 97,5$  пкмоль/л в группе Фосфоглива (норма 140–270 пкмоль/л). К концу лечения уровень ИЛ-10 равнялся  $486,4 \pm 26,8$  пкмоль/л в группе пациентов, получавших плацебо, и  $304,2 \pm 29,3$  пкмоль/л в группе, получавшей Фосфоглив ( $p < 0,01$ ). Чрезвычайно интересной оказалась динамика ИЛ-10 через 24 нед после окончания лечения: у пациентов, получавших Фосфоглив, отмечалось еще более значительное снижение его уровня (до  $254,6 \pm 65,4$  пкмоль/л,  $p < 0,001$ ), тогда как в группе плацебо содержание ИЛ-10 практически не изменилось ( $497,3 \pm 32,8$  пкмоль/л).

Анализируя переносимость Фосфоглива у пациентов с АБП, можно заключить, что препарат характеризуется хорошим профилем переносимости и безопасности. Все пациенты, у которых наряду с абстиненцией и базисной терапией использовался

Фосфоглив, получили полную запланированную дозу. У двоих пациентов отмечалось повышение артериального давления в первые 4 нед лечения Фосфогливом, но артериальное давление удалось нормализовать в течение 1 нед с использованием небольших доз верошпирона (25–50 мг в день инъекции и на следующий день). У пациентов обеих групп отмечались также следующие побочные явления: головная боль и слабость, однако они не отличались по частоте между группами и, по мнению исследователей, не были связаны с терапией.

Полученные нами результаты использования Фосфоглива у пациентов с АБП продемонстрировали, что данное лекарственное средство имеет патогенетически опосредованный механизм действия, характеризующийся значительным и достоверным снижением уровней провоспалительных цитокинов ФНО- $\alpha$  и ИЛ-10. Использование Фосфоглива у пациентов с АБП приводит к достоверно более стойкой и выраженной положительной динамике биохимических параметров, отражающих цитолиз и конъюгационную функцию печени. Использование Фосфоглива у пациентов с алкогольным поражением печени ассоциируется с более стойкой абстиненцией, что

имеет важнейшее значение для поддержания нормальной функции печени и возможного регресса заболевания. Препарат обладает также хорошим профилем переносимости.

Резюмируя изложенное выше, можно высказать мнение, что использование Фосфоглива наряду с абстиненцией может оказывать положительный терапевтический эффект у пациентов с алкогольным поражением печени. Необходимо дальнейшее изучение эффективности и безопасности Фосфоглива у пациентов с различными клиническими вариантами алкогольной болезни печени – стеатозом, стеатогепатитом и циррозом, а также исследование влияния препарата на морфологическую картину, предстоящую продолжительность жизни пациентов и ее качество.

## Рекомендуемая литература

- Ивашкин В.Т., Маевская М.В.* Алкогольно-вирусные заболевания печени. М.: Литтерра, 2007.
- Bien T.H., Miller W.R., Tonigan J.S.* Brief interventions for alcohol problems: a review. European Medical Agency, annual reports, 2004.
- Bird G.A., Sheron N., Goca A.K.* Increased plasma tumor necrosis factor in alcoholic liver disease // *Ann. Intern. Med.* 1999. V. 112. P. 917.
- Bosron W.F., Ehrig T., Li T.K.* Genetic factors in alcohol metabolism and alcoholism // *Sem. Liver Dis.* 2002. V. 13. P. 126–129.
- Brunt P.W., Kew M.C., Scheuer P.J. et al.* Studies in alcoholic liver disease in Europe I–II. Clinical and pathological patterns related to natural history // *Gut.* 2003. V. 15. P. 27–32.
- Chedid A., Mendenhall C.L., Gartside P.* Prognostic factors in alcoholic liver disease // *Amer. J. Gastroenterol.* 2001. V. 12. P. 23–29.
- French S.W., Nash J., Shitabata P. et al.* Pathology of alcoholic liver // *Sem. Liver Dis.* 2004. V. 24. P. 134–139.
- Klassen L.W., Tuma D., Sorrel M.F.* Immune mechanism of alcohol-induced liver disease // *Hepatology.* 1998. V. 22. P. 335–339.
- Orrego H., Blake J.E., Blendis L.M. et al.* Prognosis of alcoholic liver cirrhosis in the presence and absence of alcoholic hepatitis // *Gastroenterol.* 2001. V. 20. P. 12–19.
- Mureno G.H., Karlotti G., Giovani F.T. et al.* Infliximab treatment among the patients with acute alcoholic hepatitis. A pilot study // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003. V. 10. P. 24–29.

## Dynamics of Proinflammatory Cytokines in Patients with Alcoholic Liver Disease during Treatment with Phosphogliv

I.G. Nikitin, I.E. Bajkova, V.A. Kisliakov, L.M. Gogova, G.I. Storozhakov, M.V. Samoilov, V.M. Volynkina, and M.P. Prushkovskaya

In the article the contents of proinflammatory cytokines – the factor necrosis tumours and interleukin-10 in patients with alcoholic liver disease, and also their dynamics duringt treatment with Phosphogliv (the preparation contains glycyrrhizin and essential phospholipids) or placebo are evaluated. Results of research have demonstrated decrease in activity of a hepatic inflammation and good shipping of Phosphogliv in patients with alcoholic liver disease. Use of Phosphogliv along with abstinence increases efficiency of treatment of alcoholic liver disease further inquiry of a preparation in patients with various clinical variants of alcoholic liver disease thus is necessary.

*Key words:* alcoholic liver disease, factor necrosis tumours  $\alpha$ , interleukin-10, aminotransferase, bilirubin, abstinence.