



Алкогольная болезнь печени: что нового в текущем десятилетии?

Трухан Д. И.

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, (ул. Ленина, д. 12, г. Омск, 644043, Россия)

Для цитирования: Трухан Д. И. Алкогольная болезнь печени: что нового в текущем десятилетии? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;216(8): 167–175. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-167-175

✉ Для переписки:

**Трухан
Дмитрий
Иванович**
dmitry_trukhan
@mail.ru

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней

Резюме

Алкогольная болезнь печени (АБП) — повреждение паренхимы печени под воздействием употребления этанола, которое может проявляться в нескольких вариантах: стеатоз, алкогольный гепатит (стеатогепатит), фиброз и цирроз печени. В представленном обзоре рассмотрены публикации последних лет (2020–2023 гг.) в информационных базах Pubmed и Scopus, посвященных изучению различных аспектов текущего состояния проблемы алкоголь-ассоциированной патологии печени. Получены новые данные по эпидемиологии и бремени АБП, определенное влияние на течение АБП оказала пандемия новой коронавирусной инфекции. Активно продолжается изучение отдельных звеньев патогенеза АБП, большое число публикаций посвящено участию и роли в патогенез алкоголь-ассоциированных заболеваний печени оси «кишечник-печень». Новые терапевтические стратегии для алкоголь-ассоциированных заболеваний печени классифицируются на основе их способа действия: (1) противовоспалительная терапия, (2) антиоксиданты, (3) методы лечения, модулирующие ось кишечник-печень, и (4) методы лечения, повышающие регенерацию печени. Вместе с тем часто неблагоприятный прогноз и недостаточная эффективность терапии требуют дальнейшего изучения алкоголь-ассоциированных заболеваний печени.

EDN: WZIXFU



Ключевые слова: алкоголь, печень, алкогольная болезнь печени, стеатоз, алкогольный гепатит, фиброз, цирроз, тяжелый алкогольный гепатит, острая хроническая печеночная недостаточность, эпидемиология, бремя болезни, новая коронавирусная инфекция (COVID-19), патогенез, лечение

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-216-8-167-175>

Alcoholic liver disease: what's new in the current decade?

D. I. Trukhan

Omsk state medical university, (12, Lenin str., Omsk, 644043, Russia)

For citation: Trukhan D.I. Alcoholic liver disease: what's new in the current decade? *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;216(8): 167–175. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-216-8-167-175

✉ *Corresponding author:*

Dmitry I. Trukhan

dmitry_trukhan

@mail.ru

Dmitry I. Trukhan, MD, PhD, professor of the Chair of Polyclinic therapy and internal diseases; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Summary

Alcoholic liver disease (ALD) — damage to the liver parenchyma under the influence of ethanol consumption, which can manifest itself in several ways: steatosis, alcoholic hepatitis (steatohepatitis), fibrosis and cirrhosis of the liver. The present review considers publications of recent years (2020–2023) in the Pubmed and Scopus information databases devoted to the study of various aspects of the current state of the problem of alcohol-associated liver pathology. New data on the epidemiology and burden of ALD have been obtained; the pandemic of a new coronavirus infection has had a certain impact on the course of ALD. The study of individual links in the pathogenesis of ALD is actively continuing, a large number of publications are devoted to the participation and role in the pathogenesis of alcohol-associated liver diseases of the “gut-liver” axis. New therapeutic strategies for alcohol-associated liver disease are classified based on their mode of action: (1) anti-inflammatory therapies, (2) antioxidants, (3) therapies that modulate the gut–liver axis, and (4) therapies that enhance liver regeneration. At the same time, the often unfavorable prognosis and insufficient effectiveness of therapy require further study of alcohol-associated liver diseases.

Keywords: alcohol, liver, alcoholic liver disease, steatosis, alcoholic hepatitis, fibrosis, cirrhosis, severe alcoholic hepatitis, acute chronic liver failure, epidemiology, disease burden, novel coronavirus infection (COVID-19), pathogenesis, treatment

Conflict of interest. The Author declares no conflict of interest.

Алкогольная болезнь печени (АБП) – повреждение паренхимы печени под воздействием употребления этанола, которое может проявляться в нескольких вариантах: стеатоз, алкогольный гепатит (стеатогепатит), фиброз и цирроз печени [1, 2].

Цель представленного обзора рассмотреть публикации последних лет (2020–2023 гг.) в информационных базах Pubmed и Scopus, посвященных изучению различным аспектов текущего состояния проблемы алкоголь-ассоциированной патологии печени.

Эпидемиология и бремя АБП

Чрезмерное потребление алкоголя приводит к значительным медицинским, экономическим и социальным последствиям. Приблизительно 5,3% всех смертей в мире могут быть связаны с употреблением алкоголя [3]. Алкогольная болезнь печени (АБП) является одним из последствий чрезмерного употребления алкоголя. Глобальное бремя АБП составляет 5,1% всех заболеваний и травм во всем мире [4].

Расстройство, связанное с употреблением алкоголя, затрагивает мужчин больше, чем женщин во всем мире, со значительными потерями лет жизни из-за инвалидности (18,4 миллиона) как в странах с низким и средним уровнем дохода (3,5% всех потерь лет жизни по причине инвалидности), так и в странах с высоким уровнем развития (5,7% всех потерь лет жизни по причине инвалидности) [5, 6].

В обзоре Mayo Clinic (США) отмечается, что разрыв между полами сокращается, у женщин развивается заболевание печени с меньшим воздействием алкоголя и они страдают от худших заболеваний по сравнению с мужчинами [7].

В США распространенность расстройств употребления алкоголя оценивается в 16 миллионов человек, или 8% населения в целом [6]. В развитых странах Запада злоупотребление алкоголем представляет собой одну из наиболее распространенных причин повреждения печени. Спектр патологии печени, связанных с расстройствами употребления алкоголя, варьируется от простого стеатоза до стеатогепатита, фиброза, цирроза и рака. В рамках МКБ-10 стеатоз, стеатогепатит и ранний фиброз, рассматриваются как обратимые

стадии, в то время как поздние стадии (цирроз, печеночная недостаточность и рак) считаются тяжелыми и необратимыми [6].

Частота алкогольного стеатоза печени в США оценивается в 4,3% на основании данных американской национальной программы социального исследования (NHANES), которые остаются стабильными в течение 14 лет (2001–2016 гг). Однако за этот же период увеличилось число случаев развития фиброза печени, ассоциированного с алкогольным стеатозом (с 0,6 до 1,5%) [8, 9].

В США около 5 миллионов пациентов с алкогольным гепатитом [6]. Его распространенность у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, оценивается в 10–35%. В недавнем систематическом обзоре [10] годовая скорость прогрессирования алкогольного гепатита в цирроз была оценена в 10% (в то время, как у пациентов с фиброзом печени –8%), параллельно с увеличением смертности у пациентов с алкогольным гепатитом от 5 до 15% в год [10].

Алкогольный гепатит подразделяется на две формы в соответствии с тяжестью повреждения печени и жизненным прогнозом: стеатогепатит (умеренный алкогольный гепатит) и тяжелый алкогольный гепатит. Типичными лабораторными данными умеренного алкогольного гепатита являются повышение уровня билирубина в сыворотке крови (>3 мг/дл), АСТ >50 МЕ/мл и АСТ/АЛТ >1,5 (обычно >2), при этом АСТ и АЛТ обычно не превышают 400 МЕ/мл [11].

Умеренный алкогольный гепатит является частой патологией с вероятной заниженной заболеваемостью по сравнению с его тяжелой формой. Еще в более позднем систематическом обзоре [11] отмечено, что смертность от умеренного алкогольного гепатита составляет от 3% до 7% в краткосрочной и среднесрочной перспективе и от 13% до 20% через 1 год, в основном из-за осложнений, связанных с печенью, включая тяжелые инфекции [11].

Тяжелый алкогольный гепатит манифестирует быстрым прогрессированием печеночной недостаточности (индекс Мадррея (дискриминантная функция Maddray >32) и / или модель для оценки терминальной стадии заболевания печени (MELD) >20), развитием желтухи, асцита, нарушением свертываемости крови и характеризуется высокой краткосрочной летальностью (30–50%). В большинстве

случаев тяжелый алкогольный гепатит развивается на фоне уже имеющегося алкогольного цирроза печени, что делает жизненный прогноз пациента еще хуже [12].

Алкоголь-ассоциированное заболевание печени приводит к циррозу печени примерно у 10–20% пациентов [13]. Глобальная распространенность алкогольного цирроза оценивается в 23,6 миллиона человек с компенсированным циррозом и 2,46 миллиона человек с декомпенсированным циррозом [14]. Связанный с алкоголем цирроз печени составил в 2017 году примерно 27% из 1,32 миллиона смертей во всем мире, связанных с циррозом печени [13]. В период с 2014 по 2019 год доля пациентов, ожидающих трансплантации печени, у которых были связанные с алкоголем заболевания печени, увеличилась с 22% до 40% [13].

Обсервационные исследования продемонстрировали заметное увеличение показателей госпитализаций у пациентов с алкогольным циррозом печени с более высокими показателями смертности, по сравнению с алкогольным гепатитом. Уровень смертности был особенно высок среди афроамериканцев и неиспаноязычных белых [15–17].

Острая хроническая печеночная недостаточность (Acute-on-chronic liver failure ACLF) – это недавно выделенный и описанный синдром, характеризующийся острой декомпенсацией цирроза, часто ускоряемый инфекцией или алкоголем и сопровождающийся недостаточностью по крайней мере одной другой системы органов с показателями внутрибольничной смертности не менее 50% [18–21]. Считается, что алкоголь является причиной развития ACLF в 25% случаев [18].

Вклад АБП в глобальную смертность и бремя болезней, связанных со смертью, обусловленной патологией печени значителен. В 2016 г. заболевания печени, связанные с расстройствами употребления алкоголя, стали причиной 50% из предполагаемых 1254000 смертей от заболеваний печени в возрастных группах от 15 лет и старше [22]. Данные из США сообщают о высоких затратах, связанных с пациентами, госпитализированными с осложнениями со стороны печени, обусловленными приемом алкоголя (145 000\$ на 1 пациента). Для тех, кто перенес трансплантацию печени, общие расходы, связанные с трансплантацией, составили в среднем около 300 000 \$ [23].

АБП и пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Пациенты с алкогольными заболеваниями печени пострадали от пандемии COVID-19 как прямо, так и косвенно [6, 24].

Инфекция COVID-19 вызвала повышенную смертность у пациентов с расстройствами употребления алкоголя из-за изменений иммунного ответа и тяжести острого респираторного синдрома с несколькими факторами, способствующими худшим результатам. У пациентов с АБП нарушены врожденные и приобретенные иммунные реакции при хроническом употреблении алкоголя, что приводит к увеличению тяжести инфекции COVID-19 [25].

У пациентов с АБП также снижается антиоксидантная защита в легких и отмечаются изменения в альвеолярных эпителиальных клетках в дополнение к другим сопутствующим заболеваниям, включая метаболический синдром, хроническое заболевание почек и употребление табака, которые связаны с худшими исходами COVID-19. При наличии ранее существовавших заболеваний печени, то многоцентровые международные реестры сообщают, что пациенты с декомпенсированным алкогольным циррозом, гепатоцеллюлярной карциномой и АБП имеют худшие результаты с повышенной заболеваемостью и смертностью. [26].

До пандемии COVID-19 национальные данные показали растущую тенденцию к употреблению алкоголя и, следовательно, общему бремени расстройств употребления алкоголя. Это привело к увеличению числа госпитализаций, трансплантации печени, стоимости и смертности пациентов с алкоголь-ассоциированными заболеваниями печени [27].

Пандемия COVID-19 привела к резкому росту потребления алкоголя во всем мире [28]. Основываясь на эпидемиологических данных из США, употребление алкоголя значительно увеличилось в начале пандемии среди населения в целом. Так, ретроспективный обзор карт для изучения заболеваемости алкогольным гепатитом у пациентов до и во время пандемии COVID-19, проведенный учеными Калифорнийского университета, показал, что в период с 2019 по 2020 год общая заболеваемость алкогольным гепатитом, требующим госпитализации, увеличилась на 51% ($P = 0,003$) и на 69% ($P < 0,001$) после введения режима самоизоляции. Кроме того, в 2020 г. отмечен рост повторных госпитализаций

на 94% ($P=0,028$), увеличение числа пациентов в возрасте до 40 лет на 100% ($P=0,0028$), а также тенденция к увеличению на 125% ($P=0,06$) пациентов, поступивших с этим диагнозом во время пандемии COVID-19 [29]. Увеличение употребления алкоголя напрямую коррелировал с ростом онлайн-продаж алкоголя в США (на 477%) по сравнению с предыдущими годами [6].

Социальная изоляция и повышенный психологический стресс были важными детерминантами роста употребления алкоголя во время пандемии COVID-19. в Израиле, Франции и США [6, 30, 31].

В США [32, 33], Канаде [34], Великобритании [35], Австралии [36] и Польше [37] было отмечено увеличение потребления алкоголя среди женщин во время пандемии COVID-19.

Ученые из Стэнфордского университета (США) провели анализ многочисленных данных об увеличении потребления алкоголя во время пандемии COVID-19 во всем мире, предположили высокую вероятность увеличения бремени АБП в ближайшем будущем [6].

Коморбидность АБП

Важно отметить, что более 30 состояний связаны с употреблением алкоголя, причем алкоголь является основным фактором в этих случаях в соответствии с Международной классификацией болезней ВОЗ, 10-е издание (МКБ-10). При этом АБП остается одним из самых критических заболеваний в этой группе и влечет за собой алкогольную зависимость и злоупотребление алкоголем [6]. Коморбидность АБП наглядно демонстрируют недавно опубликованные результаты систематического обзора, в рамках которого международной группой ученых был проведен поиск исследований, описывающих непеченочные летальные исходы при АБП, и обобщена информация о смертности от внепеченочных причин пациентов с АБП [38]. Информация об общей непеченочной смертности была разделена на основные причины: сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), непеченочный рак и инфекции. Авторами был проведен однопроцентный метаанализ для расчета показателей заболеваемости (событий/1000 пациенто-лет)

и относительных рисков (ОР) по сравнению с контрольной популяцией. Всего в обзор было включено 37 исследований, описывающих 50 302 пациента и 155 820 пациенто-лет наблюдений. Сахарный диабет, ССЗ и ожирение были широко распространены среди включенных пациентов (5,4%, 10,4% и 20,8% соответственно). Исходы варьировали в зависимости от формы АБП: при алкогольной жировой дистрофии печени уровень непеченочной смертности составлял 43,4/1000 пациенто-лет, тогда как при алкогольном гепатите уровень непеченочной смертности составлял 22,5/1000 пациенто-лет. Риск всех изученных исходов был выше у пациентов с АБП по сравнению с контрольной популяцией: ОР смерти от ССЗ составил 2,4 (1,6–3,8), от непеченочного рака 2,2 (1,6–2,9) и от инфекции 8,2 (4,7–14,3). В заключении авторы отметили, что полученные результаты свидетельствуют о повышенном риске смерти у пациентов с АБП от непеченочных причин, таких как ССЗ и непеченочный рак [38].

Патогенез алкоголь-ассоциированной заболеваний печени

При рассмотрении патогенеза алкоголь-ассоциированных заболеваний печени американские ученые в своем обзоре отмечают, что хроническое, тяжелое употребление алкоголя вызывает структурные повреждения и / или нарушает нормальную функцию органов практически в каждой ткани организма, печень получает наибольший ущерб. Это в первую очередь потому, что печень первой сталкивается с алкоголем, всасываемым из желудочно-кишечного тракта через портальное кровообращение, а во-вторых, потому что печень является основным местом метаболизма этанола [39].

Метаболизм алкоголя производит токсичные метаболиты, которые приводят к повреждению тканей и ор-

ганов через воспалительный каскад, который включает в себя многочисленные цитокины, хемокины и активные формы кислорода (АФК) [40]. Окислительный стресс лежит в основе патофизиологии различных этиологий хронических заболеваний печени и способствует развитию гепатокарциногенеза [41].

Прогрессирование АБП связано реакциями с участием этанола и его метаболитов с образованием высокореактивных свободных радикалов. Кроме того, печеночный окислительный стресс способствует повреждению тканей и, в свою очередь, стимулирует воспалительные реакции в печени, образуя патологическую петлю, которая способствует прогрессированию АБП [42].

Существует несколько путей, которые способствуют генерации активных форм кислорода и развитию окислительного стресса. Эти пути включают апоптоз и некроз клеток, воспалительную сигнализацию и рекрутирование воспалительных клеток, митохондриальную дисфункцию и метаболизм алкоголя [12, 43]. В обзоре южнокорейских ученых отмечается, что при повышенном потреблении алкоголя развитию окислительного стресса, воспалению печени и гепатоцеллюлярному повреждению способствуют изменения кишечного микробиома [44].

В процессе воспаления медиаторами являются клетки иммунной системы, а также резидентные клетки печени, такие как гепатоциты, печеночные звездчатые клетки и клетки Купфера [40, 45]. Эти клетки активируются экзогенными и эндогенными антигенами, которые называются патогенными и связанными с повреждением молекулярными паттернами (PAMP, DAMP) [46, 47]. Оба распознаются Toll-подобными рецепторами (TLR), активация которых запускает воспалительные пути [40].

Одним из предложенных механизмов алкоголь-индуцированного воспаления печени является активация иммунной системы, обусловленная бактериальной транслокацией. PAMP и липосахарид (LPS) связывают TLR (в основном TLR4) и активирует воспалительные цитокины, такие как ФНО α , интерлейкин (IL) –1 и IL-6. Во время активации этих воспалительных сигнальных путей хемокины, такие как IL-8 и C–C хемокин-лиганд (CCL) типа 2 (CCL2), рекрутируют лейкоциты в печени, что усиливает воспалительные каскады [48].

Прогрессирование АБП включает сложные межклеточные и межорганные взаимодействия. В обзоре исследователей из США сделан акцент на влияние алкоголя на регуляцию гомеостатических механизмов, повреждения и восстановления печени, в частности, обсуждаются нарушения баланса между запрограммированной гибелью клеток и путями выживания, такими как аутофагия и перенос клеточных мембран, в патогенезе АБП [45]. Аутофагия – это система рециркуляции энергии клеток печени, регулирующая различные гомеостатические механизмы. Поврежденные органеллы, липиды и белки разлагаются в лизосомах, а их элементы повторно используются клеткой [49]. Аутофагия не только просто устраняет материалы, но и служит динамической системой переработки, которая производит новые строительные блоки и энергию для клеточного обновления и гомеостаза [50]. В обзоре греческих ученых рассматривается значение аутофагии и ее специализированных форм липофагии и митофагии в патогенезе АБП и других заболеваний печени [49].

В обзоре ученых из США и Китая [51] отмечается, что печень функционирует как первичный иммунный орган, который в значительной степени обогащен различными врожденными иммунными клетками, включая макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, НК-клетки и НКТ-клетки. Активация этих клеток организует врожденный иммунный ответ и инициирует воспаление печени в ответ на сигнал опасности от патогенов или поврежденных клеток и тканей. Циклический путь GMP-AMP-синтазы (сGAS)-стимулятор генов

интерферона (STING) является важнейшим сигнальным каскадом врожденной иммунной системы, активируемой цитозольной ДНК. Признание ДНК в качестве иммуностимулирующей молекулы является эволюционно сохраненным механизмом в инициировании быстрых врожденных иммунных реакций против микробных патогенов. GMP-AMP-синтаза представляет собой цитозольный датчик ДНК, вызывающий надежный иммунитет посредством производства циклических GMP-AMP, которые связывают и активируют STING. Хотя путь сGAS-STING ранее считался играющим важную роль во врожденном иммунитете и защите хозяина, последние достижения расширили роль пути сGAS-STING для заболеваний печени. Новые данные указывают на то, что чрезмерная активация сGAS-STING может способствовать развитию заболеваний печени, в том числе и АБП [51].

Правильная регенерация печени имеет важное значение для восстановления поврежденной печени. При алкогольном гепатите воспаление, продуцируемое воспалительным каскадом и неполной дифференцировкой клеток-предшественников печени, ухудшает пролиферацию зрелых гепатоцитов. Хроническое потребление алкоголя также ограничивает зрелые гепатоциты в синтезе ДНК и вмешивается в передачу сигналов микроРНК во время процесса регенерации [48]. МикроРНК (миРНК) представляют собой небольшие, некодирующие РНК, которые посттранскрипционно регулируют экспрессию генов путем связывания с конкретными мишенями миРНК и содействия их деградации и/или трансляционному ингибированию. миРНК регулируют как физиологические, так и патологические функции печени. Измененная экспрессия миРНК связана с дисрегуляцией метаболизма печени, повреждением печени, фиброзом печени и развитием опухолей [52, 53].

Наибольшее число публикаций в последние годы посвящено участию и роли в патогенезе алкоголь-ассоциированных заболеваний печени оси «кишечник-печень» [54–60].

Китайские исследователи отмечают, что печень является первым органом, через который проходит кишечная воротная вена, и существует сильная двунаправленная связь между печенью и кишечником. Многие кишечные факторы, такие как кишечные микробы, бактериальный состав и кишечные бактериальные метаболиты, глубоко вовлечены в гомеостаз печени. Нарушения кишечного микробиоценоза и повышенная кишечная проницаемость связаны с патогенезом многих хронических заболеваний печени, в том числе и алкоголь-ассоциированных [55, 56].

Чрезмерное употребление алкоголя способствует дисбиозу кишечника с увеличением провоспалительных *Enterobacteriaceae* и *Enterococcus* и снижением *Lactobacillus* и нескольких типов *Bifidobacteria* [48]. Метагеномное секвенирование ДНК и бактериальное секвенирование рРНК выявили существенные изменения количественного и качественного состава кишечной микрофлоры [43]. В обзоре ученых из США отмечается, что наряду с бактериальным дисбиозом, у пациентов с заболеваниями печени, связанными с алкоголем,

отмечаются грибковые (микобиом) и вирусные изменения [57].

В обзоре южнокорейских ученых [58] отмечается, что изменения в микробиоте кишечника усугубляют воспаление печени и фиброз. Изменение микробиоты кишечника приводит к ослаблению кишечного барьера, повышению его проницаемости, и изменяет иммунитет хозяина и метаболическую функцию, особенно связанную с метаболизмом желчных кислот. В различных органах и тканях установлено существование мембранных и ядерных рецепторов желчных кислот, активация которых имеет значение в регуляции различных метаболических процессов. Желчные кислоты выступают в роли плейотропных сигнальных молекул, влияющих на различные ткани, в особенности активно изучается их влияние на ось

«кишечник-печень» и развитие патологии печени, и частности, алкоголь-ассоциированных заболеваний печени [59].

Кроме этого, повышенная кишечная проницаемость и кишечный дисбиоз часто приводят к попаданию липополисахарида (LPS) и метаболитов в сыворотку крови. Далее активация Toll-подобных рецепторов в печени индуцирует воздействие на кишечник и печень многочисленных антигенов, микробов, метаболитов и мелких молекул с провоспалительными свойствами [55, 56, 60].

Модуляция и коррекция количественного и качественного состава микробиоты кишечника рассматриваются в настоящее время как терапевтические вмешательства, которые могут оказать значительное влияние на профилактику и лечение АБП [12, 40, 48, 58, 61–66].

Лечение алкоголь-ассоциированных заболеваний печени

Обязательным рекомендуемым условием лечения больных алкоголь-ассоциированными заболеваниями печени является полное прекращение употребления алкоголя и последующее воздержание от его приема, без чего прогрессирование заболевания неизбежно [11].

Современные методы лечения имеют неоптимальные результаты, за исключением трансплантации печени [67]. Фармакотерапия ограничена глюкокортикостероидами (ГКС), которые улучшают только 28-дневную выживаемость, но увеличивают риск приобретения бактериальных, оппортунистических грибковых и вирусных инфекций [68, 69], который возрастает при отсутствии реакции на ГКС у пациентов [70].

ГКС остаются терапией первой линии при тяжелом алкогольном гепатите, но они недостаточно эффективны, когда он ассоциирован с острой хронической печеночной недостаточностью (ACLF) [19].

Новые терапевтические стратегии для алкоголь-ассоциированных заболеваний печени могут быть классифицированы на основе их способа действия: (1) противовоспалительная терапия, (2) антиоксиданты, (3) методы лечения, модулирующие ось кишечник-печень, и (4) методы лечения, повышающие регенерацию печени [12, 71].

В настоящее время исследуются противовоспалительные агенты, такие как ингибитор ИЛ-1, ингибитор панкаспазы, сигнально-регулирующая апоптоз киназа-1 и ингибитор хемокинов семейства CCL (CCL2) [66].

Для модуляции и коррекции микробиоты кишечника при АБП используются рифаксимин, пробиотики, пребиотики, синбиотики, энтеросорбенты и трансплантации фекальных микробов со значимыми результатами [58, 61].

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) представляет собой гликопротеин, который стимулирует костный мозг к производству и высвобождению нейтрофилов и стволовых клеток CD34 в кровотоке, возможно, индуцируя регенерацию печени [72–74]. В исследовании бельгийских и американских ученых [75] проведен анализ и синтез имеющихся данных об эффективности Г-КСФ при алкогольном гепатите. В метаанализ авторами были включены 7

рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивался риск смерти через 90 дней и риск инфицирования. Из 396 пациентов у 336 была АГ, 197 пациентов получали Г-КСФ и 199 получали плацебо или пентоксифиллин. В общем метаанализе терапия Г-КСФ была связана со снижением риска смерти через 90 дней (отношение шансов [ОШ] 0,28; 95% ДИ 0,09–0,88; $p = 0,03$). Между исследованиями наблюдалась высокая гетерогенность ($p < 0,001$; $I^2 = 80\%$). Пять исследований были проведены в Азии и два в Европе. В подгрупповом анализе исследований, проведенных в Азии, Г-КСФ ассоциировался со сниженным риском смерти (ОШ 0,15; 95% ДИ 0,08–0,28; $p < 0,001$; гетерогенность: $p = 0,5$, $I^2 = 0\%$). В европейских исследованиях Г-КСФ имел тенденцию к увеличению смертности по сравнению с контрольной группой, хотя разница была незначительной (ОШ 1,89; 95% ДИ 0,90–3,98; $p = 0,09$; гетерогенность: $p = 0,8$, $I^2 = 0\%$). В азиатских исследованиях случаи инфекции были менее частыми у пациентов с Г-КСФ, чем в контроле (ОШ 0,12; 95% ДИ 0,06–0,23; $p < 0,001$; гетерогенность: $p = 0,7$, $I^2 = 0\%$), в то время как в европейских исследованиях, это возникновение не отличалось статистически (ОШ 0,92; 95% ДИ 0,50–1,68; $p = 0,78$; гетерогенность: $p = 0,5$, $I^2 = 0\%$).

Важную модулирующую роль в прогрессировании алкоголь-ассоциированного поражения печени играют эпигенетические взаимодействия. Основные эпигенетические процессы включают: метилирование/деметилование ДНК, которые подразумевают изменения третичной структуры ДНК; посттрансляционные гистоновые ковалентные изменения (метилование/деметилование, ацетилирование/деацетилирование, убиквитинирование), вызывающие ДНК-гистоновую нестабильность; синтез малых, некодирующих молекул РНК, которые модулируют поступательный потенциал транскриптов (миРНК) и посттрансляционную модификацию полипептидных цепей [76]. Эпигенетическая терапия рассматривается в качестве нового перспективного направления в лечении АБП, так потенциальная положительная эффективность отмечена при использовании DUR-928 (25HC3S), который представляет собой сульфатированный оксистерин, который эпигенетически модифицирует активность генов [48].

Заключение

Таким образом, проведенный обзор свидетельствует, что проблема АБП, является одной из активной изучаемых в современной гепатологии. За последние несколько лет получены новые данные о ее эпидемиологии, патогенезе, лечении. Определенное влияние на АБП оказала новая

коронавирусная инфекция, с которой может быть связано увеличение частоты АБП в перспективе. Вместе с тем часто неблагоприятный прогноз и недостаточная эффективность терапии требуют дальнейшего изучения этой актуальной проблемы.

Литература | References

- Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Tarasova L. V., et al. Adult Alcoholic Liver Disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;174(2): 4–28. (In Russ.) doi: 10.31146/1682–8658-ecg-174–2–4–28.
Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Тарасова Л. В., и соавт. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 2 (174): 4–28. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-174–2–4–28.
- Federal clinical guidelines “Alcoholic liver disease (ALD) in adults”. Approved by the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation on December 29, 2021. (In Russ.)
Федеральные клинические рекомендации «Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых». Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ 29.12.2021.
- Park S. H., Kim D. J. Global and regional impacts of alcohol use on public health: emphasis on alcohol policies. *Clin Mol Hepatol*. 2020 Oct;26(4):652–661. doi: 10.3350/cmh.2020.0160.
- Addolorato G., Abenavoli L., Dallio M., et al. Alcohol associated liver disease 2020: a clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF). *Dig Liver Dis*. 2020 Apr;52(4):374–391. doi: 10.1016/j.dld.2019.12.008.
- Rehm J. The risks associated with alcohol use and alcoholism. *Alcohol Res Health*. 2011;34:135–43. PMID: 22330211; PMCID: PMC3307043.
- Aslam A., Kwo P. Y. Epidemiology and Disease Burden of Alcohol Associated Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2023 Jan-Feb;13(1):88–102. doi: 10.1016/j.jceh.2022.09.001.
- Kezer C. A., Simonetto D. A., Shah V. H. Sex Differences in Alcohol Consumption and Alcohol-Associated Liver Disease. *Mayo Clin Proc*. 2021 Apr;96(4):1006–1016. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.08.020.
- Wong T., Dang K., Ladhani S., et al. Prevalence of alcoholic fatty liver disease among adults in the United States, 2001–2016. *JAMA*. 2019 May 7;321:1723–1725. doi: 10.1001/jama.2019.2276.
- Dang K., Hirode G., Singal A. K., et al. Alcoholic liver disease epidemiology in the United States: a retrospective analysis of 3 US databases. *Am J Gastroenterol*. 2020 Jan;115:96–104. doi: 10.14309/ajg.0000000000000380.
- Parker R., Aithal G. P., Becker U., et al. Natural history of histologically proven alcohol-related liver disease: a systematic review. *J Hepatol*. 2019 Sep;71:586–593. doi: 10.1016/j.jhep.2019.05.020.
- Clemente-Sánchez A., Oliveira-Mello A., Bataller R. Moderate Alcoholic Hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2021 Aug;25(3):537–555. doi: 10.1016/j.cld.2021.03.001.
- Van Melkebeke L., Korf H., Tsochatzis E. A., et al. Treatment of severe alcoholic hepatitis: A systematic review. *Curr Opin Pharmacol*. 2021 Oct;60:91–101. doi: 10.1016/j.coph.2021.06.011.
- Singal A. K., Mathurin P. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Disease: A Review. *JAMA*. 2021 Jul 13;326(2):165–176. doi: 10.1001/jama.2021.7683.
- Sepanlou S. G., Safiri S., Bisignano C., et al. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar 1;5:245–266. doi: 10.1016/S2468–1253(19)30349–8.
- Tapper E. B., Parikh N. D. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999–2016: observational study. *BMJ*. 2018 Jul 18;362: k2817. doi: 10.1136/bmj.k2817.
- Younossi Z. M., Stepanova M., Younossi Y., et al. Epidemiology of chronic liver diseases in the USA in the past three decades. *Gut*. 2020 Mar;69:564–568. doi: 10.1136/gutjnl-2019–318813.
- Shirazi F., Singal A. K., Wong R. J. Alcohol-associated cirrhosis and alcoholic hepatitis hospitalization trends in the United States. *J Clin Gastroenterol*. 2021 Feb 1;55:174–179. doi: 10.1097/MCG.0000000000001378.
- Rutledge S. M., Im G. Y. Current and Future Biomarkers in Alcoholic Hepatitis. *Clin Liver Dis*. 2021 Aug;25(3):493–516. doi: 10.1016/j.cld.2021.03.010.
- Ballester M. P., Sittner R., Jalan R. Alcohol and Acute-on-Chronic Liver Failure. *J Clin Exp Hepatol*. 2022 Sep-Oct;12(5):1360–1370. doi: 10.1016/j.jceh.2021.12.010.
- Moreau R., Gao B., Papp M., et al. Acute-on-chronic liver failure: A distinct clinical syndrome. *J Hepatol*. 2021 Jul;75 Suppl 1: S27–S35. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.047.
- Bajaj J. S., O’Leary J. G., Lai J. C., et al. Acute-on-Chronic Liver Failure Clinical Guidelines. *Am J Gastroenterol*. 2022 Feb 1;117(2):225–252. doi: 10.14309/ajg.0000000000001595.
- Rehm J., Shield K. D. Global burden of AUDs and alcohol liver disease. *Biomedicine*. 2019 Dec 13;7:99. doi: 10.3390/biomedicine7040099.
- Thompson J. A., Martinson N., Martinson M. Mortality and costs associated with alcoholic hepatitis: a claims analysis of a commercially insured population. *Alcohol*. 2018 Sep;71:57–63. doi: 10.1016/j.alcohol.2018.02.003.
- Deutsch-Link S., Curtis B., Singal A. K. COVID-19 and alcohol associated liver disease. *Dig Liver Dis*. 2022 Nov;54(11):1459–1468. doi: 10.1016/j.dld.2022.07.007.
- Ristic-Medic D., Petrovic S., Arsic A., Vucic V. Liver disease and COVID-19: the link with oxidative stress, antioxidants and nutrition. *World J Gastroenterol*. 2021 Sep 14;27:5682–5699. doi: 10.3748/wjg.v27.i34.5682.
- Rutledge S. M., Schiano T. D., Florman S., Im G. Y. COVID-19 aftershocks on alcohol-associated liver disease: an early cross-sectional report from the U. S. Epicenter. *Hepatol Commun*. 2021 Jul;5:1151–1155. doi: 10.1002/hep4.1706.

27. Testino G. Are patients with AUDs at increased risk for COVID-19 infection? *Alcohol Alcohol.* 2020 Jun 25;55(4):344–346. doi: 10.1093/alcalc/agaa037.
28. Bramness J.G., Bye E.K., Moan I.S., Rossow I. Alcohol use during the COVID-19 pandemic: self-reported changes and motives for change. *Eur Addiction Res.* 2021;27:257–262. doi: 10.1159/000515102.
29. Sohal A., Khalid S., Green V., et al. The Pandemic Within the Pandemic: Unprecedented Rise in Alcohol-related Hepatitis During the COVID-19 Pandemic. *J Clin Gastroenterol.* 2022 Mar 1;56(3):e171–e175. doi: 10.1097/MCG.0000000000001627.
30. Bonny-Noach H., Cohen-Louck K., Levy I. Substances use between early and later stages of the COVID-19 pandemic in Israel. *Isr J Health Pol Res.* 2021 Aug 12;10:46. doi: 10.1186/s13584–021–00484–8.
31. Killgore W.D.S., Cloonan S.A., Taylor E.C., et al. Alcohol dependence during COVID-19 lockdowns. *Psychiatr Res.* 2021 Feb;296:113676. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113676.
32. White A.M. Gender differences in the epidemiology of alcohol use and related harms in the United States. *Alcohol Res Curr Rev.* 2020;40, 01. doi: 10.35946/arcr.v40.2.01.
33. Zipursky J.S., Stall N.M., Silverstein W.K., et al. Alcohol sales and alcohol-related emergencies during the COVID-19 pandemic. *Ann Intern Med.* 2021 Jul;174:1029–1032. doi: 10.7326/M20–7466.
34. Kar.P, Tomfohr-Madsen L., Giesbrecht G., et al. Alcohol and substance use in pregnancy during the COVID-19 pandemic. *Drug Alcohol Depend.* 2021 Aug 1;225:108760. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2021.108760.
35. Naughton F., Ward E., Khondoker M., et al. Health behaviour change during the UK COVID-19 lockdown: findings from the first wave of the C-19 health behaviour and well-being daily tracker study. *Br J Health Psychol.* 2021 May;26:624–643. doi: 10.1111/bjhp.12500.
36. Chartier K.G., Guidry J.P.D., Lee C.A., Buckley T.D. At home and online during the early months of the COVID-19 pandemic and the relationship to alcohol consumption in a national sample of U.S. adults. *PLoS One.* 2021;16:e0259947. doi: 10.1371/journal.pone.0259947.
37. Sidor A., Rzymiski P. Dietary choices and habits during COVID-19 lockdown: experience from Poland. *Nutrients.* 2020 Jun 3;12(6):1657. doi: 10.3390/nu12061657.
38. Theodoreson M.D., Aithal G.P., Allison M., et al. Extrahepatic morbidity and mortality in alcohol-related liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Liver Int.* 2023 Jan 24. doi: 10.1111/liv.15526.
39. Osná N.A., Rasineni K., Ganesan M., et al. Pathogenesis of Alcohol-Associated Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2022 Nov-Dec;12(6):1492–1513. doi: 10.1016/j.jceh.2022.05.004.
40. Dukić M., Radonjić T., Jovanović I., et al. Alcohol, Inflammation, and Microbiota in Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 13;24(4):3735. doi: 10.3390/ijms24043735.
41. Seen S. Chronic liver disease and oxidative stress – a narrative review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021 Sep;15(9):1021–1035. doi: 10.1080/17474124.2021.1949289.
42. Yang Y.M., Cho Y.E., Hwang S. Crosstalk between Oxidative Stress and Inflammatory Liver Injury in the Pathogenesis of Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 11;23(2):774. doi: 10.3390/ijms23020774.
43. Gopal T., Ai W., Casey C.A., et al. A review of the role of ethanol-induced adipose tissue dysfunction in alcohol-associated liver disease. *Alcohol Clin Exp Res.* 2021 Oct;45(10):1927–1939. doi: 10.1111/acer.14698.
44. Hyun J.Y., Kim S.K., Yoon S.J., et al. Microbiome-Based Metabolic Therapeutic Approaches in Alcoholic Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 6;23(15):8749. doi: 10.3390/ijms23158749.
45. Wu X., Fan X., Miyata T., et al. Recent Advances in Understanding of Pathogenesis of Alcohol-Associated Liver Disease. *Annu Rev Pathol.* 2023 Jan 24;18:411–438. doi: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521–030435.
46. Gao B., Ahmad M.F., Nagy L.E., Tsukamoto H. Inflammatory pathways in alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 2019, 70, 249–259. doi: 10.1016/j.jhep.2018.10.023.
47. Glaser T., Baiocchi L., Zhou T., et al. Pro-inflammatory signalling and gut-liver axis in non-alcoholic and alcoholic steatohepatitis: Differences and similarities along the path. *J. Cell. Mol. Med.* 2020, 24, 5955–5965. doi: 10.1111/jcmm.15182.
48. Thanda Han M.A., Pysopoulou N. Emerging Therapies for Alcoholic Hepatitis. *Clin Liver Dis.* 2021 Aug;25(3):603–624. doi: 10.1016/j.cld.2021.03.006.
49. Kouroumalis E., Voumvouraki A., Augoustaki A., Samonakis D.N. Autophagy in liver diseases. *World J Hepatol.* 2021 Jan 27;13(1):6–65. doi: 10.4254/wjh.v13.i1.6.
50. Zhou J.C., Wang J.L., Ren H.Z., Shi X.L. Autophagy plays a double-edged sword role in liver diseases. *J Physiol Bi.ochem.* 2022 Feb;78(1):9–17. doi: 10.1007/s13105–021–00844–7.
51. Xu D., Tian Y., Xia Q., Ke B. The cGAS-STING Pathway: Novel Perspectives in Liver Diseases. *Front Immunol.* 2021 Apr 29;12:682736. doi: 10.3389/fimmu.2021.682736.
52. Wang X., He Y., Mackowiak B., Gao B. MicroRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets in liver diseases. *Gut.* 2021 Apr;70(4):784–795. doi: 10.1136/gutjnl-2020–322526.
53. Tadokoro T., Morishita A., Masaki T. Diagnosis and Therapeutic Management of Liver Fibrosis by MicroRNA. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 29;22(15):8139. doi: 10.3390/ijms22158139.
54. Nishikawa H., Fukunishi S., Asai A., et al. Dysbiosis and liver diseases (Review). *Int J Mol Med.* 2021 Sep;48(3):183. doi: 10.3892/ijmm.2021.5016.
55. Xu M., Luo K., Li J., et al. Role of Intestinal Microbes in Chronic Liver Diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 21;23(20):12661. doi: 10.3390/ijms232012661.
56. Liu J., Yang D., Wang X., et al. Gut Microbiota Targeted Approach in the Management of Chronic Liver Diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Apr 4;12:774335. doi: 10.3389/fcimb.2022.774335.
57. Fairfield B., Schnabl B. Gut dysbiosis as a driver in alcohol-induced liver injury. *JHEP Rep.* 2020 Dec 10;3(2):100220. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100220.
58. Jung J.H., Kim S.E., Suk K.T., Kim D.J. Gut microbiota-modulating agents in alcoholic liver disease: Links between host metabolism and gut microbiota. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jul 22;9:913842. doi: 10.3389/fmed.2022.913842.
59. Farooqui N., Elhence A., Shalimar. A Current Understanding of Bile Acids in Chronic Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2022 Jan-Feb;12(1):155–173. doi: 10.1016/j.jceh.2021.08.017.
60. Maccioni L., Leclercq I.A., Schnabl B., Stärkel P. Host Factors in Dysregulation of the Gut Barrier Function during Alcohol-Associated Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 24;22(23):12687. doi: 10.3390/ijms222312687.

61. Trebicka J., Macnaughtan J., Schnabl B., et al. The microbiota in cirrhosis and its role in hepatic decompensation. *J Hepatol.* 2021 Jul;75 Suppl 1(Suppl 1): S67-S81. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.013.
62. Liu J., Yang D., Wang X., et al. Gut Microbiota Targeted Approach in the Management of Chronic Liver Diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Apr 4;12:774335. doi: 10.3389/fcimb.2022.774335.
63. Manzoor R., Ahmed W., Afify N., et al. Trust Your Gut: The Association of Gut Microbiota and Liver Disease. *Microorganisms.* 2022 May 18;10(5):1045. doi: 10.3390/microorganisms10051045.
64. Rattan P., Shah V. H. Review article: current and emerging therapies for acute alcohol-associated hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022 Jul;56(1):28–40. doi: 10.1111/apt.16969.
65. Ayares G., Idalsoaga F., Díaz L. A., et al. Current Medical Treatment for Alcohol-Associated Liver Disease. *J Clin Exp Hepatol.* 2022 Sep-Oct;12(5):1333–1348. doi: 10.1016/j.jceh.2022.02.001.
66. Wakil A., Niazi M., Meybodi M. A., Pyrsopoulos N. T. Emerging Pharmacotherapies in Alcohol-Associated Hepatitis. *J Clin Exp Hepatol.* 2023 Jan-Feb;13(1):116–126. doi: 10.1016/j.jceh.2022.06.012.
67. Cabezas J. Management of Alcohol-Related Liver Disease and Its Complications. *Clin Drug Investig.* 2022 Jun;42(Suppl 1):47–53. doi: 10.1007/s40261-022-01143-9.
68. Thursz M. R., Richardson P., Allison M, et al.; STOPAH Trial. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 2015 Apr 23;372(17):1619–1628. doi: 10.1056/NEJMoa1412278.
69. Gougol A., Clemente-Sanchez A., Argemi J., Bataller R. Alcoholic Hepatitis. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2021 Sep 19;18(2):90–95. doi: 10.1002/cld.1092.
70. Kaur B., Rosenblatt R., Sundaram V. Infections in Alcoholic Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol.* 2022 Aug 28;10(4):718–725. doi: 10.14218/JCTH.2022.00024.
71. German M. N., Musto J., Lucey M. R. Novel treatments for alcoholic hepatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2021 May 1; 37(3): 179–186. doi: 10.1097/MOG.0000000000000725.
72. Kedarisetty C. K., Kumar A., Sarin S. K. Insights into the Role of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Severe Alcoholic Hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2021 Jan;41(1):67–78. doi: 10.1055/s-0040-1719177.
73. Rathi S., Hussaini T., Yoshida E. M. Granulocyte colony stimulating factor: A potential therapeutic rescue in severe alcoholic hepatitis and decompensated cirrhosis. *Ann Hepatol.* 2021 Jan-Feb;20:100211. doi: 10.1016/j.aohp.2020.04.011.
74. Maddur H. Current Therapies for Alcohol-Associated Hepatitis. *Clin Liver Dis.* 2021 Aug;25(3):595–602. doi: 10.1016/j.cld.2021.03.005.
75. Marot A., Singal A. K., Moreno C., Deltenre P. Granulocyte colony-stimulating factor for alcoholic hepatitis: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *JHEP Rep.* 2020 Jun 18;2(5):100139. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100139.
76. Isac T., Isac S., Rababoc R., et al. Epigenetics in inflammatory liver diseases: A clinical perspective (Review). *Exp Ther Med.* 2022 May;23(5):366. doi: 10.3892/etm.2022.11293