



## Гепатоцеллюлярный апоптоз в механизмах прогрессирования алкогольного цирроза печени

Дуданова О. П.<sup>1</sup>, Родина А. С.<sup>1</sup>, Курбатова И. В.<sup>2</sup>, Шубина М. Э.<sup>1</sup>, Топчиева Л. В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет», (пр. Ленина, 33, г. Петрозаводск, 185910, Россия)

<sup>2</sup> Институт биологии — обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук», (ул. Пушкинская, д. 11, г. Петрозаводск, 185910, Россия)

**Для цитирования:** Дуданова О. П., Родина А. С., Курбатова И. В., Шубина М. Э., Топчиева Л. В. Гепатоцеллюлярный апоптоз в механизмах прогрессирования алкогольного цирроза печени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(8): 55–61 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-55-61

✉ **Для переписки:** Дуданова Ольга Петровна, профессор, д. м. н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены  
 Дуданова Ольга Петровна Родина Алиса Сергеевна, к. м. н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены  
 Курбатова Ирина Валерьевна, к. б. н., ст. н. с. лаборатории генетики ИБ  
 Шубина Марина Эдуардовна, к. м. н., доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гигиены  
 Топчиева Людмила Владимировна, к. б. н., в. н. с. лаборатории генетики ИБ  
 odudanova@gmail.com

### Резюме

**Целью** исследования явилась оценка гепатоцеллюлярного апоптоза (ГА) в механизмах прогрессирования алкогольного цирроза печени (АЦП) от компенсации до стабильной декомпенсации и до острой-на-фоне хронической печеночной недостаточности (ОХПН) и диагностической значимости фрагментов цитокератина-18 (ФЦК-18) — плазменного маркера ГА при разных клинических вариантах данного заболевания.

**Материалы и методы.** Обследовано 139 пациентов АЦП: 17 компенсированным АЦП (мужчин — 10–58,8%; возраст — 50,17±9,87 года), 65 — стабильным декомпенсированным АЦП (мужчин — 33–50,8%; возраст — 52,13±12,52 года) и 57 — декомпенсированным с ОХПН (мужчин — 30–52,6%; возраст — 51,85±13,41). Определялись в крови концентрации ФЦК-18 (TPS ELISA, Biotech, Швеция), цитокина ТНФ-α («Вектор-Бест», Россия), рассчитывался индекс острой декомпенсации и индекс ОХПН согласно шкалам CLIF-C-AD score, CLIF-C-ACLF score (<http://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf>).

**Результаты.** Уровень ФЦК-18 возрастал многократно при прогрессировании АЦП от компенсированной стадии 121,35±23,41 Ед/л до острой стабильной декомпенсации 913,78±312,39 Ед/л ( $p<0,001$ ) и тем более — до декомпенсации с ОХПН — 1702,48±502,09 Ед/л ( $p<0,001$ ). По мере увеличения степени ГА отмечался рост интенсивности системного воспаления — СРП — от 1,23±0,05 мг/л до 20,37±18,35 мг/л и 42,84±19,74 мг/л ( $p<0,01$ ) и ТНФ-α — от 4,89±1,35 пг/мл до 9,87±3,12 пг/мл и 12,49±3,08 пг/мл ( $p<0,05$ ) соответственно и развивались признаки органических недостаточностей — печеночной, почечной, церебральной, коагуляционной и циркуляторной. Краткосрочный летальный исход наступил у 19 (33,3%) пациентов с ОХПН.

**Выводы.** Впервые показана роль ГА в механизмах прогрессирования АЦП от компенсированного до стабильно декомпенсированного и декомпенсированного с ОХПН и диагностическая значимость биомаркера ГА — ФЦК-18 при разных клинических вариантах АЦП.

**Ключевые слова:** алкогольный цирроз печени, гепатоцеллюлярный апоптоз, фрагменты цитокератина-18, острая на фоне хронической печеночная недостаточность

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

EDN: OMZXIN



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-240-8-55-61>

## Hepatocellular apoptosis in the mechanisms of progression of alcoholic liver cirrhosis

O. P. Dudanova<sup>1</sup>, Rodina A. S.<sup>1</sup>, I. V. Kurbatova<sup>2</sup>, M. E. Shubina<sup>1</sup>, L. V. Topchieva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Petrozavodsk State University, (33, Lenina Str., Petrozavodsk, 185910, Russia)

<sup>2</sup> Institute of Biology of the Karelian Research Centre of the Russian Academy of Sciences, (11, Pushkinskaja Str., Petrozavodsk, 185910, Russia)

**For citation:** Dudanova O. P., Rodina A. S., Kurbatova I. V., Shubina M. E., Topchieva L. V. Hepatocellular apoptosis in the mechanisms of progression of alcoholic liver cirrhosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(8): 55–61. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-240-8-55-61

✉ **Corresponding author:**

**Olga Dudanova**  
odudanova@gmail.com

**Olga P. Dudanova**, MD, PhD, Head Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene;  
ORCID: 0000–0003–2613–5694, Scopus Author ID: 6603343207

**Alisa S. Rodina**, PhD, assistant of the department of propaedeutics of internal diseases and hygiene;  
ORCID: 0000–0001–6311–3772

**Irina V. Kurbatova**, PhD, Senior Research Associate in the Laboratory for Genetics;  
ORCID: 0000–0001–7620–7065, Scopus Author ID 6603406315

**Marina E. Shubina**, PhD, docent of the department of propaedeutics of internal diseases and hygiene;  
ORCID: 0000–0002–4272–9612

**Ludmila V. Topchieva**, PhD, Leading Researcher, head of the Laboratory for Genetics;  
ORCID: 0000–0001–8697–2086, Scopus Author ID: 15137309400

### Summary

**The aim** — estimation of hepatocellular apoptosis (HA) in the alcoholic liver disease (ALC) progression from compensation to stable decompensation and acute-on-chronic liver failure (ACLF) and the diagnostic significance of cytokeratin-18 fragments (FCK-18) — marker of HA in different clinical variants of this disease.

**Materials and methods.** 139 patients with ALC were examined: 17 — compensated ALC (men — 10–58,8%; 50.17±9.87 years), 65 — stable decompensated ALC (men — 33–50.8%; 52.13±12.52 years) and 57 with ACLF (men — 30–52,6%; 51.85±13.41 years). FCK-18 (TPS ELISA, Biotech, Sweden), TNF-α (Vector-Best, Russia) were determined, the CLIF-C-AD score and CLIF-C-ACLF score were calculated ((<http://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf>)).

**Results.** The FCK-18 increased from the compensated stage 121.35±23.41 U/l to acute stable decompensation 913.78±312.39 U/l ( $p<0.001$ ) and to ACLF — 1702.48±502.09 U/l ( $p<0.001$ ). As the degree of HA, there was an increase in CRP — from 1.23 ± 0.05 mg / l to 20.37 ± 18.35 mg / l and 42.84 ± 19.74 mg / l ( $p < 0.01$ ) and TNF-α — from 4.89 ± 1.35 pg / ml to 9.87 ± 3.12 pg / ml and 12.49 ± 3.08 pg / ml ( $p < 0.05$ ), respectively, and organ failure developed — liver, kidney, cerebral, coagulation and circulatory. Short-term death occurred in 19 (33,3%) patients with ACLF.

**Conclusions.** The role of HA in the mechanisms of ALC progression from compensated to stable decompensation and to ACLF and the diagnostic significance of the HA biomarker — FCK-18 in different clinical variants of ALC were shown.

**Keywords:** alcoholic liver cirrhosis, hepatocellular apoptosis, cytokeratin-18 fragments, acute-on-chronic liver failure

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

Заболеваемость и смертность от цирроза печени (ЦП) в мире и в России продолжают расти, несмотря на значительные достижения в понимании его патогенеза, в диагностике и в методах лечения [1, 2, 3]. Особенно распространенным среди трудоспособного населения является алкогольный ЦП (АЦП), составляя до 50% в структуре ЦП всех этиологий, и являясь основным показанием к трансплантации печени в США [4]. Прогнозируется рост числа смертей от заболеваний печени, связанных с алкоголем,

на 75% — с 8,23 на 100 000 человеко-лет в 2019 году до 15,20 на 100 000 человеко-лет в 2040 году, причем из всех умерших лиц 35% будут моложе 55 лет [5].

Характер течения ЦП и развитие летального исхода зависит от стадии и клинической формы данной патологии. При ЦП выделяют стадию компенсации и декомпенсации, а декомпенсацию разделяют на стабильную и нестабильную формы, которая может прогрессировать в острую на фоне хронической печеночную недостаточность

(ОХПН) [6, 7]. Стадия компенсации отличается латентным течением, практически отсутствием клинических проявлений или их минимальной выраженностью и хорошим прогнозом для жизни, составляющим 10–12 лет, хотя уже на этой стадии происходят морфологические изменения в печени в виде гепатоцеллюлярного повреждения, воспаления и фиброза. Стадия острой декомпенсации проявляется яркими клиническими симптомами – желтухой, асцитом, печеночной энцефалопатией, варикозным кровотечением и протекает в виде различных клинических вариантов: в форме стабильной декомпенсации и нестабильной декомпенсации с возможным развитием острой на фоне хронической печеночной недостаточности (ОХПН) [8, 9]. Стабильная декомпенсация отличается быстрой нормализацией дисфункции печени на фоне терапии, отсутствием внепеченочных поражений и низким 5% уровнем краткосрочной смертности в течение 28 дней. Напротив, ОХПН характеризуется развитием системного воспаления, полиорганной недостаточности, малой эффективностью консервативной терапии и сопровождается в зависимости от степени тяжести ОХПН 22–77% уровнем краткосрочной смертности [7].

Тяжесть ОХПН оценивается на основании функции 6 органов и систем, учитывающих печеночную недостаточность по уровню билирубина, почечную — по уровню креатинина, церебральную — по выраженности энцефалопатии, системы коагуляции — по уровню международного нормализованного отношения (МНО), циркуляции — по среднему АД и функцию дыхательной системы — по соотношению сатурации кислорода к фракции вдыхаемого кислорода [7, 10]. Основным патофизиологическим механизмом, ответственным за прогрессирование компенсированного АЦП в стабильно декомпенсированный и затем и в ОХПН, признано системное воспаление, возникающее под влиянием триггерных факторов и избыточного образования тканевых антигенов и бактериальных патогенов, вызывающих активацию клеток врожденного иммунитета с возникновением цитокинового шторма, приводящего к недостаточности органов и систем [11, 12]. В то же время исследователями не учитывается гибель печеночных клеток, которая может протекать в разных формах — некроза, апоптоза, некроптоза, пироптоза. Патофизиологический механизм апоптотической клеточной смерти при АЦП, особенно при развитии ОХПН, не дооценивается, остается мало изученным, а имеющиеся скудные литературные данные противоречивы [13–17].

Целью исследования явилась оценка роли гепатоцеллюлярного апоптоза в механизмах

прогрессирования АЦП от компенсации до декомпенсации с развитием ОХПН и диагностической значимости сывороточного маркера апоптоза ФЦК-18 при разных клинических вариантах данного заболевания.

**Материалы и методы.** Обследовано 139 пациентов АЦП: 17 компенсированным АЦП (мужчин — 10–58,8%, женщин — 7–41,2%, возраст —  $50,17 \pm 9,87$ ), 65 — стабильным декомпенсированным АЦП (мужчин — 33–50,8%, женщин — 32–49,2%, возраст —  $52,13 \pm 12,52$ ) и 57 — декомпенсированным с ОХПН (мужчин — 30–52,6%, женщин — 27–47,4%, возраст —  $51,85 \pm 13,41$ ). Алкогольный ЦП верифицировался анамнестическими данными о вредном употреблении алкоголя, результатами шкал AUDIT и CAGE, клиническими, лабораторными данными, результатами ультразвукового исследования органов брюшной полости и эзофагогастроскопии. Острую декомпенсацию АЦП и ОХПН диагностировали в соответствии с критериями CANONIC с оценками шкал CLIF-C AD score и CLIF-C ACLF score (<http://www.efclif.com/scientific-activity/score-calculators/clif-c-aclf>). [9].

Исключались из исследования пациенты с вирусными, аутоиммунными, метаболическими поражениями печени, онкопатологией, тяжелой сердечной недостаточностью, сахарным диабетом 1 и 2 типов.

Венозная кровь в количестве 3–5 мл забиралась в вакутейнеры с ЭДТА, центрифугировалась в течение 15 минут при 3500 оборотах в минуту, плазма хранилась при температуре минус 80 градусов С. Методом ИФА определялось содержание в плазме ФЦК-18 — маркера апоптоза гепатоцитов (тест-системы «TPS ELISA», «Biotech», Швеция), и уровень воспалительного цитокина ТНФ-α (тест-системы «Human TNFα Platinum ELISA» («eBioscience», Австрия). Контрольную группу составили 46 здоровых лиц — 24 мужчины (52,17%), 22 женщины (47,82%) в возрасте  $47,25 \pm 10,13$  года; уровень ФЦК-18 у них составил  $68,36 \pm 10,06$  Ед/л, уровень ТНФ-α —  $4,01 \pm 0,35$  пг/мл.

Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере с помощью пакета прикладных программ Statistica 10 для Windows OS. В связи с несоответствием распределений показателей в группах нормальному использовали непараметрические критерии для анализа. При сравнении изучаемых показателей в группах использовали критерий Краскела–Уоллиса с последующим парным сравнением групп с помощью критерия Манна–Уитни. Значения  $p < 0,05$  рассматривались как статистически значимые. Взаимосвязь показателей оценивали с помощью расчета рангового коэффициента корреляции Спирмена (r).

## Результаты.

Клинические и лабораторные показатели пациентов разными формами АЦП представлены в табл. 1. У пациентов с компенсированным АЦП отсутствовали признаки некроза гепатоцитов и были минимальными признаки дисфункции печени. Активность аминотрансфераз и уровень

билирубина не превышали референсных значений. Имелось незначительное увеличение уровня гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), отражавшей факт хронического потребления алкоголя. В то же время отмечался достоверный рост уровня ФЦК-18 —  $121,35 \pm 23,41$  Ед/л, превышающий таковой

у здоровых лиц —  $68,36 \pm 10,06$  Ед/л в среднем в 1,8 раза. Это подтверждало текущий умеренно выраженный процесс апоптотической гибели печеночных клеток. О наличии компенсированной портальной гипертензии свидетельствовал пониженный уровень тромбоцитов, других симптомов портальной гипертензии не было. При стабильной декомпенсации АЦП отмечался двукратный рост уровня АСАТ по сравнению с компенсированной стадией, а содержание ФЦК-18 увеличивалось более значительно — в 7,5 раз. Гибель паренхиматозных клеток вследствие некроза и апоптоза сопровождалось ухудшением функциональных печеночных тестов: достоверно возрастал уровень билирубина, ГГТП, МНО, щелочной фосфатазы (ЩФ), снижалось содержание альбумина. Увеличивались все маркеры системного воспаления — лейкоциты, СРП, ТНФ- $\alpha$ . Признаков недостаточности органов не отмечалось: уровни креатинина, среднего артериального давления были нормальными, энцефалопатия и коагулопатия были минимальными. Индекс органной недостаточности был низким —  $7,09 \pm 1,12$ , показатель CLIF-C-AD был умеренно повышенным —  $51,50 \pm 3,08$  балла. В этой группе не отмечалось летальных исходов в краткосрочный 4-х-недельный период, все пациенты были выписаны с улучшением состояния.

У пациентов с ОХПН отмечался значительный рост уровня ФЦК-18, превышающий таковой в стадию компенсации в 14 раз, а в стадию стабильной декомпенсации — в 1,9 раза. Происходила массивная утрата паренхиматозных клеток печени в результате их апоптотической гибели. В то же время уровни аминотрансфераз, традиционных маркеров некроза гепатоцитов, увеличивались незначительно: АСАТ — в 5 раз по сравнению с таковой в стадию компенсации и в 2,5 раза — в стадию стабильной декомпенсации, АЛАТ возрастала в 4,5 и 3,3 раза соответственно и маркер холестаза ГГТП — в 5 и в 2 раза соответственно.

Нарастали признаки системного воспаления: увеличивались уровни лейкоцитов, СРП, ТНФ- $\alpha$ . Возрастал уровень билирубина, креатинина, МНО, степень энцефалопатии, снижалось АД, то есть развивалась печеночная, почечная, коагуляционная, церебральная и циркуляторная недостаточности. Индекс органной недостаточности достоверно возрастал по сравнению со стабильной декомпенсацией АЦП, составив  $10,58 \pm 1,02$  ( $p < 0,001$ ). Показатель ОХПН составил  $54,78 \pm 4,9$  балла. В краткосрочный период умерли от нарастающей полиорганной недостаточности 19 (33,3%) пациентов с ОХПН.

Выявлялись взаимосвязи между уровнем ФЦК-18 и некоторыми показателями дисфункции печени, воспаления и шкалами тяжести. При стабильной декомпенсации уровень ФЦК-18 прямо коррелировал с уровнем билирубина —  $r = 0,56$  ( $p < 0,5$ ), ГГТП —  $r = 0,48$  ( $p < 0,05$ ), СРП —  $r = 0,42$  ( $p < 0,05$ ) и CLIF-C-AD score —  $r = 0,56$  ( $p < 0,05$ ) и обратно с уровнем альбумина —  $r = -0,56$ . При ОХПН сила корреляционной связи маркера апоптоза с плазменными маркерами возрастала: ФЦК-18 коррелировал с билирубином —  $r = 0,59$  ( $p < 0,05$ ), ГГТП —  $r = 0,56$  ( $p < 0,05$ ), СРП —  $r = 0,48$  ( $p < 0,05$ ), МНО —  $r = 0,50$  ( $p < 0,05$ ), ТНФ- $\alpha$  —  $r = 0,41$  ( $p < 0,05$ ),

CLIF-C-ACLF score —  $r = 0,62$  ( $p < 0,05$ ) и обратно — с уровнем альбумина —  $r = -0,61$  ( $p < 0,05$ ) ( $p < 0,05$ ). Не отмечалось связи ФЦК-18 с уровнем ТНФ- $\alpha$ , хотя данный цитокин способен инициировать внешний путь апоптоза гепатоцитов.

**Обсуждение полученных данных.** Апоптоз является одной из форм клеточной смерти, который реализуется через внешний рецепторный путь при взаимодействии лигандов FasL, TNF- $\alpha$ , TRAIL с мембранными death-рецепторами и внутренний митохондриальный путь, регулируемый белками семейства Bcl-2 [13]. В физиологических условиях апоптоз не сопровождается воспалением, так как уровень его не высок, апоптотические тельца быстро распознаются и фагоцитируются тканевыми макрофагами. Идентификацию апоптотических клеток в тканях сравнивают с подсчетом метеоров в ночном небе, подчеркивая органиченность его возникновения в норме [14]. В противоположность физиологическому, патологический апоптоз может быть чрезмерным и ответственным за прогрессирование заболевания печени [18]. У пациентов с компенсированным АЦП, судя по уровню ФЦК-18 в плазме, уровень апоптоза печеночных клеток достоверно превосходил таковой у здоровых лиц, но был умеренным. Другие показатели функции и структуры гепатоцитов сохранялись в пределах референтных значений: уровень билирубина, аминотрансфераз, холестерина, МНО. У пациентов с декомпенсированным АЦП по сравнению с компенсированной стадией интенсивность апоптоза возрастала в десятки раз, как при стабильной декомпенсации, так и тем более при ОХПН. Параллельно ухудшались все функциональные показатели печени: билирубин, аминотрансферазы, ГГТП, ЩФ, снижались уровни альбумина и холестерина, повышались маркеры воспаления — СРП, ТНФ- $\alpha$ , число лейкоцитов периферической крови. Известно, что декомпенсация АЦП с развитием алкогольного гепатита сопровождается всплеском окислительного стресса, воспаления, транслокации кишечных бактериальных антигенов, и апоптоз гепатоцитов становится нерегулируемым, продолжительным и пагубным [18]. Погибают не только зрелые гепатоциты, но и молодые прогениторные клетки, не успев созреть в гепатоциты в условиях окислительного стресса и воспаления. Смерть клеток инициируется свободными радикалами, образующимися при окислении метаболитов этанола; желчными кислотами, накапливающимися в клетке при внутрипеченочном холестазе; цитокинами, секретлируемыми иммунными клетками. Гибель клеток приводит к изменениям архитектуры и функции печени, к активации тканевых макрофагов, звездчатых клеток, клеток врожденного и адаптивного иммунитета [19]. Тканевые макрофаги при фагоцитозе большого количества апоптотических клеток активируются, секретируют цитокины, хемокины, привлекая клетки врожденного иммунитета в печень.

Наряду с апоптозом у наблюдаемых пациентов происходила и некротическая гибель печеночных клеток, о чем свидетельствовал рост концентрации аминотрансфераз в плазме, но уровень их подъема значительно уступал подъему ФЦК-18. Известно,

**Таблица 1**  
Клинико-лабораторные показатели пациентов с разными формами алкогольного цирроза печени (M±m)

| Показатели                                            | Компенсированный АЦП, n=17 (12,2%) | Декомпенсированный стабильный АЦП n=65, (46,8%) | Декомпенсированный АЦП с ОХПН, n=57 (41,0%) | p (согласно критерию Краскела–Уоллиса) |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|
| ФЦК-18, Ед/л                                          | 121,35±23,41                       | 913,78±312,39*                                  | 1702,48±502,09#                             | <0,001                                 |
| ТНФ-α, пг/мл                                          | 4,89 ± 1,35                        | 9,87 ± 3,12*                                    | 12,49 ± 3,08**                              | 0,023                                  |
| АСАТ, Ед/л                                            | 37,87±4,13                         | 78,67±44,52*                                    | 189,75±121,54**                             | <0,001                                 |
| АЛАТ, Ед/л                                            | 22,70±2,15                         | 35,21±18,91                                     | 116,78±102,89#                              | <0,001                                 |
| Билирубин общий, мкмоль/л                             | 19,34±3,91                         | 64,47±39,50*                                    | 308,16±125,5**                              | <0,001                                 |
| Щелочная фосфатаза, Ед/л                              | 96,32±20,18                        | 142,38±51,36*                                   | 205,37±76,91**                              | <0,001                                 |
| ГГТП, Ед/л                                            | 69,20±17,05                        | 167,03±129,3*                                   | 357,61±169,3**                              | <0,001                                 |
| Альбумин, г/л                                         | 35,74±6,05                         | 30,17±4,56*                                     | 23,76±3,84**                                | <0,001                                 |
| МНО                                                   | 1,15±0,15                          | 1,42±0,28*                                      | 2,13±0,36**                                 | 0,001                                  |
| Креатинин, мкмоль/л                                   | 91,72±10,35                        | 76,32±15,61*                                    | 134,98±57,21**                              | <0,001                                 |
| Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$                     | 5,61±2,14                          | 7,23±3,34*                                      | 12,99±4,87#                                 | <0,001                                 |
| СРБ, мг/л                                             | 1,23±0,05                          | 20,37±18,35*                                    | 42,71±19,74**                               | 0,002                                  |
| Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$                    | 139,75±26,74                       | 133,64 ± 105,38                                 | 137,05 ± 92,17                              | 0,581                                  |
| Энцефалопатия — степень по West-Haven                 | 0,36±0,45                          | 0,94±0,63*                                      | 2,40±0,72**                                 | <0,001                                 |
| Среднее артериальное давление, мм. рт. ст             | 97,51±2,83                         | 95,04±2,99                                      | 76,86±4,67**                                | <0,001                                 |
| Индекс органной недостаточности (CLIF OF), баллы      | -                                  | 7,09±1,12                                       | 10,58±1,02#                                 | <0,001                                 |
| CLIF-C AD score — степень острой декомпенсации, баллы | -                                  | 51,50±3,08                                      | -                                           |                                        |
| CLIF-C-ACLF score — степень ОХПН, баллы               | -                                  |                                                 | 54,78±4,9                                   |                                        |

Достоверное отличие ( $p < 0,05$ ) от \*компенсированного АЦП, #декомпенсированного стабильного АЦП (согласно критерию Манна–Уитни).

что активность аминотрансфераз при циррозе печени не отражает истинный некроз гепатоцитов, так как синтез этих ферментов зависит от ряда факторов — дефицита белка, дефицита пиридоксаль-5'-фосфата и некоторых других причин [20, 21]. Другие исследователи, оценивавшие в плазме маркер общей гибели печеночных клеток (некротической и апоптотической) — нерасщепленный цитокератин-18, нашли более значительный рост целого, а не расщепленного цитокератина-18 при острой декомпенсации ЦП и особенно при ОХПН и сделали заключение о преобладающей роли в развитии декомпенсации ЦП неапоптотической гибели печеночных клеток, но они, как и мы, выявили связь расщепленного цитокератина-18 с тяжестью острой декомпенсации и с ОХПН [15]. Результаты исследования Adebayo D. с соавт. (2015) совпадают с нашими данными, они также нашли апоптоз гепатоцитов преобладающим типом клеточной гибели при ОХПН [16].

В литературе обсуждаются и другие формы гибели гепатоцитов при хронических заболеваниях печени — некроптоз, пироптоз, ферроптоз,

в том числе при ОХПН [22–26]. Подчеркивается, что регулирование активности сигнальных путей, связанных с клеточной смертью, может подавить клеточную гибель и замедлить процесс ACLF [22]. Все это подтверждает актуальность проблемы роли клеточной смерти при ХЗП и особенно при таком критическом тяжелом осложнении цирроза печени, как ОХПН. Оценка различных форм гибели печеночных клеток, и в частности, апоптоза, критически важна для прогноза клинического исхода при декомпенсированном АЦП, а также для выработки терапевтических стратегий, направленных на ограничение или купирование этого процесса утраты паренхимы печени. Подтверждает роль гибели печеночных клеток в развитии ОХПН тот факт, что одним из вариантов успешного лечения ОХПН является инфузия мезенхимальных стволовых клеток. Стимуляция регенерации гепатоцитов способствует восстановлению объема функционирующей паренхимы печени и вызывает обратное развитие ОХПН в клинических рандомизированных контролируемых исследованиях [26].

**Заключение.** Нами впервые в отечественной клинической практике показана роль нарастающего апоптоза гепатоцитов в развитии и прогрессировании алкогольного цирроза печени — от компенсированного до стабильно декомпенсированного и до самой тяжелой формы декомпенсации — острой на фоне хронической печеночной недостаточности и доказана диагностическая значимость плазменного биомаркера апоптоза гепатоцитов — фрагментов цитокератина-18 в распознавании данной тяжелой патологии печени.

**Финансирование:** работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по теме № FMEN-2022-0009 (№ г. р. 122031100064-4) с использованием оборудования ЦКП КарНЦ РАН.

**Funding:** the work was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation under topic No. FMEN-2022-0009 (registration number 122031100064-4) using the equipment of the Collective Use Center of the Karelian Research Center of the Russian Academy of Sciences.

## Литература | References

1. Lazebnik L. B., Golovanova E. V., Tarasova L. V., Krivosheev A. B., Sas E. I., Eremina E. Yu., Trukhan D. I., Hlynova O. V., Tsyganova Yu. V. 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., Кривошеев А. Б., Сас Е. И., Еремина Е. Ю., Трухан Д. И., Хлынова О. В., Цыганова Ю. В. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;174(2):4-28. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28.
2. Ivashkin V. T., Maevskaya M. V., Zharkova M. S. et al. Clinical Recommendations of the Russian Scientific Liver Society and Russian Gastroenterological Association on Diagnosis and Treatment of Liver Fibrosis, Cirrhosis and Their Complications. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2021;31(6):56-102. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102.  
Ивашкин В. Т., Маевская М. В., Жаркова М. С. и др. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(6):56-102. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-56-102.
3. Jophilin L. L., Singal A. K., Bataller R., Wong R. J., Sauer B. G., Terrault N. A., Shah V. H. ACG Clinical Guideline: Alcohol-Associated Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. 2024. 1;119(1):30-54. doi: 10.14309/ajg.0000000000002572.
4. Cholankeril G., Ahmed A. Alcoholic Liver Disease Replaces Hepatitis C Virus Infection as the Leading Indication for Liver Transplantation in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(8):1356-1358. doi: 10.1016/j.cgh.2017.11.045.
5. Julien J., Ayer T., Bethea E. D., Tapper E. B., Chhatwal J. Projected prevalence and mortality associated with alcohol-related liver disease in the USA, 2019-40: a modelling study. *Lancet Public Health*. 2020 Jun;5(6):e316-e323. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30062-1.
6. Kumar R., Kumar S., Prakash S. S. Compensated liver cirrhosis: Natural course and disease-modifying strategies. *World J Methodol*. 2023;13(4):179-193. doi: 10.5662/wjm.v13.i4.179.
7. Moreau R., Jalan R., Gines P. et al. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426-37, 1437.e1-9. doi: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
8. Trebicka J., Fernandez J., Papp M. et al.; PREDICT STUDY group of the EASL-CLIF Consortium. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *J Hepatol*. 2020;73(4):842-854. doi: 10.1016/j.jhep.2020.06.013.
9. D'Amico G., Bernardi M., Angeli P. Towards a new definition of decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2022;76(1):202-207. doi: 10.1016/j.jhep.2021.06.018.
10. Gustot T., Fernandez J., Garcia E., Morando F., Caraceni P., Alessandria C. et al. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium. Clinical Course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology*. 2015;62(1):243-52. doi: 10.1002/hep.27849.
11. Clària J., Stauber R. E., Coenraad M. J. et al. CANONIC Study Investigators of the EASL-CLIF Consortium and the European Foundation for the Study of Chronic Liver Failure (EF-CLIF). Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology*. 2016;64(4):1249-64. doi: 10.1002/hep.28740.
12. Laleman W., Claria J., Van der Merwe S., Moreau R., Trebicka J. Systemic Inflammation and Acute-on-Chronic Liver Failure: Too Much, Not Enough. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:1027152. doi: 10.1155/2018/1027152.
13. Cao L., Quan X. B., Zeng W. J., Yang X. O., Wang M. J. Mechanism of Hepatocyte Apoptosis. *J Cell Death*. 2016;9:19-29. doi: 10.4137/JCD.S39824.
14. Jones A. B., Gores G. J. Physiology and pathophysiology of apoptosis in epithelial cells of the liver, pancreas, and intestine. *Am Journal of Physiology*. 1997; 273 (6): 1174-1188. doi: 10.1152/ajpgi.1997.273.6.G1174.
15. Macdonald S., Andreola F., Bachtiger P. et al. Cell death markers in patients with cirrhosis and acute decompensation. *Hepatology*. 2018;67(3):989-1002. doi: 10.1002/hep.29581.
16. Adebayo D., Morabito V., Andreola F. et al. Mechanism of cell death in acute-on-chronic liver failure: a clinicopathologic-biomarker study. *Liver Int*. 2015;35(12):2564-74. doi: 10.1111/liv.12850.
17. Rodina A. S., Shubina M. E., Kurbatova I. V., Topchieva L. V., Dudanova O. P. Hepatocytic apoptosis and immune dysfunction in decompensation of alcoholic liver cirrhosis with different grades of acute on chronic liver failure. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021; 172 (10):416-421. (In Russ.) doi: 10.47056/0365-9615-2021-172-10-416-42.

- Родина А. С., Шубина М. Э., Курбатова И. В., Топчиева Л. В., Дуданова О. П. Гепатоцитарный апоптоз и иммунная дисфункция при декомпенсации алкогольного цирроза печени с разными степенями острой на фоне хронической печёночной недостаточности. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021;172 (10): 416–421. doi: 10.47056/0365-9615-2021-172-10-416-42.
18. Guicciardi M. E., Gores G. J. Apoptosis: a mechanism of acute and chronic liver injury. *Gut*. 2005;54(7):1024–33. doi: 10.1136/gut.2004.053850.
  19. Schwabe R. F., Luedde T. Apoptosis and necroptosis in the liver: a matter of life and death. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(12):738–752. doi: 10.1038/s41575-018-0065-y.
  20. Gowda S., Desai P. B., Hull V. V., Math A. A., Vernekar S. N., Kulkarni S. S. A review on laboratory liver function tests. *Pan Afr Med J*. 2009. 22;3:17.
  21. McGill M. R. The past and present of serum aminotransferases and the future of liver injury biomarkers. *EXCLI J*. 2016;15:817–828. doi: 10.17179/excli2016-800.
  22. Aizawa S., Brar G., Tsukamoto H. Cell Death and Liver Disease. *Gut Liver*. 2020;14(1):20–29. doi: 10.5009/gnl18486.
  23. Huang L., Liu J., Bie C., Liu H., Ji Y., Chen D., Zhu M., Kuang W. Advances in cell death — related signaling pathways in acute-on-chronic liver failure. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46(2):101783. doi: 10.1016/j.clinre.2021.101783.
  24. Kondo T., Macdonald S., Engelmann C. et al. The role of RIPK1 mediated cell death in acute on chronic liver failure. *Cell Death Dis*. 2021;13(1):5. doi: 10.1038/s41419-021-04442-9.
  25. Osna N. A., Tikhonovich I., Ortega-Ribera M. et al. Alcohol-Associated Liver Disease Outcomes: Critical Mechanisms of Liver Injury Progression. *Biomolecules*. 2024;14(4):404. doi: 10.3390/biom14040404.
  26. Lu W., Yan L., Peng L., Wang X., Tang X., Du J. et al. Efficacy and safety of mesenchymal stem cell therapy in acute on chronic liver failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Stem Cell Res Ther*. 2025; 16: 197. doi: 10.1186/s13287-025-04303-8.