

© Рикало Н.А., Романенко І.В.

УДК: 616.36-002-08

Рикало Н.А., Романенко І.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПАТОГЕНЕЗ ГОСТРОГО АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТУ І МОЖЛИВОСТІ ЙОГО ЛІКУВАННЯ

Резюме. В огляді представлені дані щодо патогенезу гострого алкогольного гепатиту, зокрема ролі цитокінів (фактору некрозу пухлин, інтерлейкінів, системи інтерферонів) у патогенезі захворювань печінки. Наводяться результати досліджень вітчизняних та іноземних вчених щодо використання різноманітних медикаментозних препаратів у структурі лікування гострого алкогольного гепатиту.

Ключові слова: Гострий алкогольний гепатит, метаболізм етанолу, цитокіни, патогенетична терапія.

Вступ

Відповідно до загальноприйнятих міжнародних норм, вимираючою вважається нація, яка вживає понад 8 л чистого спирту на одиницю населення в рік.

За даними МОЗ України, рівень споживання алкоголю в країні є одним з найвищих у світі і становить близько 20 літрів абсолютного спирту на людину за рік (офіційна статистика повідомляє про 12 - 13 літрів). Як показують останні дослідження ВООЗ, Україна займає перше місце по вживанню алкоголю серед дітей та молоді [<http://tvereza.info>].

Щороку через алкоголізм в Україні помирає понад 40 тисяч людей, за даними Національної ради з питань охорони здоров'я. Щодня через хвороби, пов'язані із вживанням алкоголю, гине 40 українців [<http://rus.newsru.ua>].

Метою даної роботи є висвітлити патогенез гострого алкогольного гепатиту, зокрема, розкрити роль цитокінів у розвитку даної патології та показати напрямки для терапевтичного впливу.

Гострий алкогольний гепатит (ГАГ) - гостре дегенеративне і запальне ураження печінки, обумовлене алкогольною інтоксикацією, морфологічно характеризується переважно центродольковими некрозами, запальною реакцією з інфільтрацією портальних полів переважно полінуклеарними лейкоцитами і появою в гепатоцитах алкогольного гіаліну (тілець Мелорі) [Maddrey et al., 1978; Kamath et al., 2001].

У 1961 році Beckett, Livingstone і Hill вперше використали термін "гострий алкогольний гепатит" для опису синдрому, виявленого у 7 пацієнтів, що зловживають алкоголем, у яких з'явилася жовтяниця після тривалого прийому алкоголю [Beckett et al., 1961]. Якщо ГАГ розвивається на фоні сформованого цирозу печінки, у переважній більшості випадків він супроводжувався жовтяницею та асцитом. І, навпаки, швидкий розвиток жовтяниці та асциту після прийому алкоголю у 95% випадків свідчить про те, що ГАГ перебігає на фоні цирозу.

ГАГ є найбільш тяжкою формою алкогольної хвороби печінки, оскільки розгорнута клінічна картина ГАГ становить загрозу для життя хворого і характеризується високою летальністю [Maddrey et al., 1978].

Деяка обмеженість методів лікування ймовірно пов'язана з недостатньо вивченим патогенезом ГАГ. Саме

тому моделювання алкогольного гепатиту з метою досконалого вивчення його патогенезу є одним з найважливіших напрямків в експериментальній медицині.

Метаболізм етанолу. В організмі людини метаболізм алкоголю проходить у три етапи за участю алкогольдегідрогенази (АлкДГ), мікросомальної етанолокислювальної системи (МЕОС) і піроксисом [Zima et al., 2006; Stickl et al., 2006; Івашкин, 2007]. Формування ГАГ багато в чому зумовлене наявністю генів, що кодують синтез ферментів, які беруть участь у метаболізмі етанолу - АлкДГ і альдегіддегідрогенази (АлдДГ) [Bataller et al., 2003; Івашкин, 2007]. Ці ферменти суворо специфічні і локалізуються переважно у печінці. При потраплянні в шлунок 12 - 25% алкоголю окислюється під дією шлунокової АлкДГ, конвертуючої етанол в ацетальдегід, тим самим редукуючи кількість алкоголю, що надходить у систему портального кровотоку і, відповідно, у печінку. Тому слід враховувати зниження рівня АлкДГ шлунку при прийомі блокаторів H₂-гістамінових рецепторів, що може призвести до значного збільшення концентрації алкоголю у крові.

Етанол, надходячи по системі портального кровотоку до печінки, піддається впливу печінкової фракції АлкДГ, коферментом якої є нікотинаміддинуклеотид (NAD⁺), в результаті чого відбувається утворення ацетальдегіду, який відіграє важливу роль у розвитку ГАГ, і відновлення коферменту до NADH. АлкДГ, будучи цитоплазматичним ферментом, бере участь в окисленні етанолу за умови тканинної концентрації алкоголю не більше 10 ммоль/л.

У людини існує три основні гени, що кодують АлкДГ: АлкДГ1, АлкДГ2, АлкДГ3. На наступному етапі ацетальдегід під впливом цитозольного АлдДГ1 і мітохондріального АлдДГ2 ферментів у NAD-залежних реакціях метаболізується до оцтової кислоти. Близько 10 - 15% етанолу метаболізується у мікросомах гладкого ендоплазматичного ретикулулу за допомогою МЕОС, що включає цитохром P-450 2E1. У цьому ж місці відбувається метаболізм багатьох лікарських препаратів. Збільшення алкогольного навантаження призводить до підвищення чутливості до лікарських речовин, утворення токсичних метаболітів і токсичного ураження печінки при використанні навіть терапевтичних доз препа-

ратів. Нарешті, каталази, що містяться в піроксисомах, також можуть брати участь у метаболізмі етанолу.

Як згадувалось вище, на сьогоднішній день патогенез ГАГ залишається не до кінця розкритим. У його розвитку відіграють роль різні фактори, включаючи генетичні, нутріційні, метаболічні, імунологічні, фактори навколишнього середовища та ін. Однак два основних патогенетичних механізми - окислювальний стрес і цитокін/ендотоксин опосередковане ушкодження - є провідними у розвитку ГАГ [де Мура, 2001]. Останньому механізму сьогодні приділяють все більшу увагу.

Існує гіпотеза "подвійного удару" у розвитку алкогольного ураження печінки [Панченко і др., 2012]. На ранніх стадіях алкогольного ушкодження спостерігається інтенсивний вплив цитокінів на гепатоцити, що ініціює різні клітинні сигнали, які підвищують проникність мітохондріальної мембрани, наслідком чого є вивільнення активних форм кисню та апоптоз гепатоцитів - "перший удар".

Цитокіни являють собою регуляторні білки з різноманітними біологічними функціями, які можуть продукуватися будь-якою клітиною людського організму, включаючи більшість клітин печінки. Цитокіни - збірне поняття, що включає різні групи біологічно активних речовин: інтерлейкіни, сімейство фактора некрозу пухлини- α (tumor necrosis factor - α - TNF- α), інтерферони, хемокіни, ростові фактори, наприклад трансформуючий фактор росту- β (transforming growth factor - β - TGF- β), колонієстимулюючі фактори і т. д. У клітинах більшості тканин, включаючи печінку, фонові продукти цитокінів мінімальні або відсутні взагалі. У той же час постійне надходження ендотоксину - ліпополісахариду грамнегативних бактерій кишкового походження - підтримує "у тонусі" купферовські клітини печінки, постійно секретуючі невеликі кількості TNF- α . Різні, як фізіологічні, так і патологічні стимули можуть активувати клітини, що продукують цитокіни, які, у свою чергу, визначають реакцію тканини на стимул [Naveau et al., 2004].

На ранніх стадіях хронічного захворювання печінки вироблення цитокінів стимулює сам пошкоджуючий агент (алкоголь, вірус тощо), на більш пізніх стадіях цю роль в основному беруть на себе ендотоксини.

Розглянемо детальніше роль TNF- α в патогенезі ГАГ. У 1989 році McClain описав підвищення продукції TNF- α культивованими моноцитами пацієнтів з алкогольним гепатитом.

TNF- α є ключовим прозапальним медіатором різноманітних біологічних процесів, включаючи гарячку, септичний шок, пошкодження тканин, некроз пухлини і апоптоз [Sougioultsis et al., 2005], і відіграє важливу роль у патогенезі ревматоїдного артриту, септичного шоку, цукрового діабету, деяких інфекційних та неінфекційних захворювань, включаючи гепатити [Кевра, 2002]. TNF- α чинить свою дію за допомогою зв'язування з двома типами рецепторів: TNF- α - R1, розташованих у різних типах клітин, TNF- α R2, що знаходяться пере-

важно в імунних і ендотеліальних клітинах [Aggarwal, 2003]. Крім того, TNF- α , який є спільним медіатором Т-лімфоцитарної і ендотоксичної цитотоксичності, може індукувати апоптоз різних клітин, включаючи клітини печінки [Gaur, Aggarwal, 2003]. Цей процес залежить від антиоксидантного потенціалу клітини [Шульпекова, 2000]. У нормі гепатоцити резистентні до проапоптичної дії TNF- α [Tilg et al., 2000]. Більш того, доведено, що у тварин TNF- α сприяє регенерації печінки після часткової гепатектомії [Yamada et al., 1997]. Однак в умовах "окислювального стресу", що супроводжується утворенням вільних радикалів, активації реакцій перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) і гіперпродукцією прозапальних цитокінів, TNF- α сприяє апоптозу клітин печінки, розвитку некрозу і запальної клітинної інфільтрації.

Дослідження на мишах і щурах свідчать про те, що активовані купферовські клітини і гепатоцити є джерелом вільних радикалів (особливо реактивних кисневих проміжних форм), які виробляються у відповідь на короткі і тривалі вживання алкоголю [Pessayre et al., 2002]. Окислювальний стрес стимулює алкогольне ушкодження печінки, зокрема, через зміну активності цитохрому P-450 2E1, ушкодження мітохондрій, активацію ендоплазматичного ретикулу, активований апоптоз і посилення синтезу ліпідів.

Пероксидазна ємність TNF- α у гепатоцитах обмежується у мітохондріях і збільшується у результаті алкогольіндукованого зниження мітохондріального глутатіону. Тривале вживання алкоголю змінює внутрішньоклітинний баланс між рівнем S-adenosylmethionin і S-adenosylhomocystein, призводячи до зменшення відношення S-adenosylmethionin до S-adenosylhomocystein. Зменшення цього відношення може сприяти алкогольіндукованому пошкодженню печінки, так як S-аденозилгомоцистеїн посилює гепатотоксичність TNF-alpha, тоді як S-аденозилметіонін її зменшує. У ряді досліджень показано, що TNF- α сприяє розвитку системної вазодилатації, яка ускладнює цироз печінки, та/або портальної гіпертензії. У хворих з важким ГАГ TNF- α та інтерлейкін-8 (ІЛ-8), стимулюють продукцію активних форм кисню та оксиду азоту, які пошкоджують клітини-мішені в різних органах, і таким чином беруть участь у формуванні поліорганної недостатності [Буеверов і др., 2001].

При алкогольній хворобі печінки TNF- α та інші прозапальні цитокіни призводять не лише до пошкодження гепатоцитів, але і до розвитку інсулінорезистентності [Aggarwal, 2003].

Інтактні, в результаті пошкоджуючої дії TNF- α , гепатоцити використовують "потенційно летальні" сигнали для активації множинних адаптивних різноспрямованих відповідей, що дозволяє клітинам вижити. "Другий удар" гіпотези "подвійного удару" пригнічує цю адаптаційну здатність і теж призводить до апоптозу. Проте навіть у тому разі, коли адаптація до "першого удару" успішна і гепатоцитам вдається вижити, вони стають дуже чутливими до різних патогенних впливів.

Це призводить до часткової деполяризації внутрішньої мітохондріальної мембрани, і, в разі порушення трансмембранних іонних градієнтів, клітина гине шляхом некрозу.

У хворих, які тривало приймають алкоголь, підвищується проникність кишкової стінки, що супроводжується транслокацією бактеріальних продуктів у мезентеріальний кровообіг, та стимулює регіональну і системну продукцію TNF- α та інших прозапальних цитокінів. Продемонстровано, що сироватковий рівень TNF- α , інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), ІЛ-8 підвищений у пацієнтів з алкогольним стеатогепатитом в момент госпіталізації і поступово знижується в міру покращення стану. Сироваткова концентрація TNF- α і розчинних TNF-рецепторів корелює зі ступенем ендотоксемії, стадією алкогольної хвороби печінки та госпітальною летальністю [Naveau et al., 2004].

Нещодавні досягнення в розумінні патогенезу ГАГ і розвитку нових підходів до його лікування, отримані при вивченні тварин після безлічі безпосередніх інфузій алкоголю і жирів у шлунок щурів і мишей, свідчать про ураження печінки, що нагадує легкий алкогольний гепатит у людини, але з невеликим фіброзом. Ендотоксин, біологічна активність якого пов'язана з ліпополісахаридами (LPS), компонент зовнішньої стінки грамнегативних бактерій - ключовий момент запального процесу в цій експериментальній моделі. Проникність стінки кишки, як обумовлене декількома факторами, такими як посилення, або обмеження переміщення, та транспортом LPS-ендотоксину з просвіту кишок в кров портальної вени, виявилось, змінюється при тривалій експозиції алкоголю. Попереднє лікування антибіотиками з метою очищення ШКТ від мікрофлори, або лактобактеріями для репопуляції тонкої та товстої кишок може анулювати зростання LPS-ендотоксину, який має місце при інфузії алкоголю і жирів, і може звести нанівець ураження печінки. Так само у людини проникність стінки кишки і рівень циркулюючого LPS-ендотоксину підвищується у пацієнтів з алкогольним ураженням печінки [Маевская и др., 2007].

Внаслідок трансформовання ліпоцитів у фібробласти і міофібробласти розвивається фіброз. При цьому основними чинниками фібротизації вважаються некроз клітин, підвищення внутрішньоклітинного тиску, викликане збільшенням розмірів гепатоцитів, гіпоксія. Особлива роль у прогресуванні фіброзу належить продуктам ПОЛ. Накопичення ТБК-активних продуктів (продуктів, активованих тіобарбітуровою кислотою) стимулює функціональну активність ретикулоендотеліоцитів (клітин Купфера), ліпоцитів і підвищення ними продукції колагену ІІІ типу, утворення гідроксипроліну, ініціює посилення імунного запалення у паренхімі печінки, що в цілому викликає прогресування ГАГ, з наступною трансформацією його у цироз.

Для стимуляції проліферації зірчастих клітин при алкогольному ураженні важливе значення мають також

такі фактори, як: епідермальний фактор росту, фактор росту фібробластів, інсуліноподібний фактор росту, тромбін, моноцитарний хемотаксичний фактор, ІЛ-6, фактор росту сполучної тканини (СТGF), ендотелін-1, ангіотензин ІІ та інші. Хоча більшість із цих речовин володіють ізольованою проліферуючою дією (наприклад, тромбоцитарний фактор росту), деякі з них (зокрема, ендотелін-1, ангіотензин ІІ, СТGF) стимулюють як проліферацію, так і фіброгенез. Вазоактивні пептиди ендотелін-1 та ангіотензин ІІ, кожен з яких володіє плейотропною клітинною біологічною і молекулярною дією, дуже важливі не лише тому, що вони посилюють фіброгенез печінки, але і тому, що ці сполуки володіють вазоактивними властивостями і, таким чином, можуть брати участь у формуванні портальної гіпертензії [Ткач, 2013]. На незворотних стадіях алкогольної хвороби печінки, а саме при алкогольному цирозі печінки, до механізмів подальшого прогресування захворювання можуть втягуватись імунні ураження органу. У ролі антигенів можуть виступати алкогольний гіалін, ацетальдегід.

Ацетальдегідні білкові комплекси мають властивості неоантигенів, ініціюючи продукцію антитіл. Зловживання алкоголем індукує цитохром P450CYP2E1, зумовлюючи гіперпродукцію вільних радикалів, надлишок яких асоційований з морфологічними змінами печінки [Зейтц, 2001].

Дані про патогенетичну роль цитокінів у розвитку алкогольних і неалкогольних уражень печінки та їх ускладнень послужили стимулом для вивчення ефективності у цієї категорії хворих препаратів з антицитокіновою дією. З 1960 року, коли вперше було запропоновано застосування глюкокортикостероїдів (ГКС) у терапії цирозу, ця група препаратів залишається найбільш досліджуваною терапією алкогольного гепатиту [Maddrey et al., 1978].

Так, відомо, що терапія ГКС пригнічує запальний процес, внаслідок інгібування дії транскрипційних факторів, таких як активуючий протеїн 1 (AP-1) і NF- κ B. [Pessayre et al., 2002]. При алкогольному гепатиті ці ефекти проявляються у вигляді зменшення рівня циркулюючих прозапальних цитокінів ІЛ-8 та TNF- α , розчинних молекул адгезії (soluble intercellular adhesion molecules - SICAM-1) у венозній крові печінки, і експресії розчинних молекул адгезії (SICAM-1) на мембранах гепатоцитів.

На жаль, алкогольний гепатит, нечутливий до терапії ГКС, зустрічається в 40% випадків. Але в таких випадках свою ефективність показали інші препарати, зокрема, пентоксифілін [Acrivadiase, et al., 2000].

У двох невеликих пілотних дослідженнях було показано сприятливий ефект у хворих з алкогольним гепатитом моноклонального антитіла проти TNF- α інфліксимабу. Однак результати пілотних досліджень не вдалося підтвердити в рандомізованому контрольованому подвійному сліпому дослідженні препарату [Naveau et al., 2004]. Більше того, воно було завершено достро-

ково через високу частоту інфекцій і смертності в групі хворих, які отримували даний препарат.

Навпаки, у клінічних дослідженнях іншого препарату з антицитокіновою дією, пентоксифіліну, отримані обнадійливі результати.

Пентоксифілін, який вийшов на європейський фармацевтичний ринок в 1972 р. під торговою назвою "Трентал" в якості засобу для лікування порушень периферичного кровообігу, до теперішнього часу продовжує залишатися предметом пильного інтересу дослідників. У даний час пентоксифілін розглядається багатьма дослідниками в якості альтернативи ГКС у хворих на тяжкий ГАГ [Mathurin et al., 2002]. Підставою для цього стали результати експериментальних, а також клінічних досліджень.

Пентоксифілін гальмує продукцію ряду прозапальних цитокінів (TNF- α , ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8 та інтерферонів - α , β), що беруть участь у розвитку запалення та імунної відповіді організму. Установлено, що препарат пригнічує продукцію TNF- α за рахунок інгібуючої дії на транскрипцію гену, що відповідає за його синтез. Антицитокіновий ефект пентоксифіліну, згідно з даними експериментальних та клінічних досліджень, обумовлює його сприятливі ефекти при різних захворюваннях, наприклад сепсисі та ревматоїдному артриті [Кевра, 2002]. Це слугувало підставою і для вивчення препарату при алкогольних і неалкогольних гепатитах.

Ефективність пентоксифіліну, показана в експериментальних і пілотних клінічних дослідженнях, була переконливо підтверджена результатами великого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, у якому брали участь 101 пацієнт із важким алкогольним гепатитом (прогностичний показник Maddrey > 32) і жовтяницею, а також наявністю принаймні одного з наступних симптомів: пальповано збільшена болюча печінка, гарячка, лейкоцитоз, печінкова енцефалопатія. Дані, отримані у цьому дослідженні, підтверджують і патогенетичну роль TNF- α при алкогольному гепатиті. Проте дослідники вважають, що дія пентоксифіліну при алкогольному гепатиті може бути пов'язана не тільки з пригніченням продукції TNF- α , але й з іншими фармакологічними ефектами препарату [де Мура, 2001]. Зокрема, у механізмі протективної дії пентоксифіліну щодо гепаторенального синдрому може мати значення його

сприятливий вплив на мікроциркуляцію та оксигенацію тканин.

Інші позитивні ефекти пентоксифіліну у хворих з алкогольними ураженнями печінки включають пригнічення базових реакцій печінкового фіброгенезу, що передбачає його ефективність на стадії фіброзу та цирозу, а також зниження портальної гіпертензії при цирозі печінки, продемонстрована в експериментальному та в клінічному дослідженнях. З урахуванням ролі окисного стресу в патогенезі уражень печінки корисними можуть виявитися й антиоксидантні властивості препарату. На відміну від інфліксимабу, пентоксифілін не підвищує частоти інфекційних ускладнень, а, навпаки, має захисну дію. Він особливо корисний хворим на пізніх стадіях ураження печінки, у яких ефект прозапальних цитокінів посилюється під впливом ендотоксинів грамнегативних бактерій, що надходять у системний кровотік внаслідок підвищення проникності кишкової стінки [Буєверов та др., 2001].

У даний час обговорюється питання про те, чи повинен пентоксифілін стати стандартним препаратом для лікування алкогольного гепатиту. Аналіз опублікованої літератури дозволяє припустити, що пентоксифілін може бути корисним для профілактики і корекції медикаментозно-індукованої гепатотоксичності [Prandota, 2005]. Зокрема, в експериментальному дослідженні він захищав печінку від ушкоджень, спричинених парацетамолом, як у випадку попереднього призначення, так і при одночасному застосуванні з ним.

Таким чином, пентоксифілін представляється перспективним препаратом для профілактики і лікування уражень печінки алкогольного генезу.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Алкогольна інтоксикація і ГАГ донині залишаються серйозною проблемою не тільки медичної, але і соціальної сфери, набуваючи все більшої глобалізації.

Численні дослідження вказують на перспективи та ефективність патогенетичного лікування ГАГ. Тому подальше вивчення особливостей патогенезу ГАГ може спрямувати дослідників на пошук нових препаратів з метою ліквідації основних ланок патогенезу та попередження розвитку небезпечних для життя ускладнень.

Список літератури

- Буєверов А. О. Алкогольная болезнь печени / А. О. Буєверов, М. В. Маевская, В. Т. Ивашкин // РМЖ. - 2001. - Т. 3. - № 2. - С. 61 - 65.
- Де Мура М. К. Неалкогольный стеатогепатит / де Мура М. К // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. - 2001. - № 3. - С. 12 - 15.
- Ивашкин В. Т. Алкогольно-вирусные заболевания печени / В. Т. Ивашкин, М. В. Маевская. - М. : Литтерра, 2007. - 160 с.
- Зейтц Г. Алкогольная болезнь печени / Г. Зейтц // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. - 2001. - Т. 11, № 4. - С. 62 - 63.
- Кевра М. К. Исчерпаны ли потенциальные возможности клинического применения пентоксифиллина? / М. К. Кевра // Белорусский медицинский журнал. - 2002. - № 1. - 124 с.
- Нарушения механизмов, контролирующих реакцию иммунных и печеночных клеток на эндотоксин, в патогенезе алкоголь-индуцированных заболеваний печени. Гипотеза "двойного удара" / Панченко Л. Ф., Пирожков С. В., Теребилина Н. Н., [и др.] // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2012. - № 4. - С. 117 - 127.
- Ткач С. М. Современные взгляды на патогенез фиброза печени и возможности его терапии / С. М. Ткач, К. С. Пучков, Ю. Г. Кузнецов // Сучасна гастроентерологія. - 2013 - № 5. - С.

- 131 - 140.
- Шульпекова Ю. О. Применение тиоктовой кислоты в гастроэнтерологии / Ю. О. Шульпекова, В. Т. Ивашкин // ПМЖ. - 2000. - Т. 8. - С. 15 - 16.
- A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis / S. Naveau, S. Chollet-Martin, S. Dharancy [et al.] // Hepatology. - 2004. - Vol. 39 (5). - P. 4 - 9.
- A model to predict survival in patients with end-stage liver disease / P. S. Kamath, R. H. Wiesner, M. Malinchoc [et al.] // Hepatology. - 2001 - Vol. 33. - P. 464 - 470.
- Aggarwal B. B. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword / B. B. Aggarwal // Nat. Rev. Immunol. - 2003. - Vol. 3 (9). - P. 45 - 56.
- Bataller R. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal / R. Bataller, K. North, D. Brenner // Hepatol. - 2003. - Vol. 37 (3). - P. 493 - 503.
- Beckett A. G. Acute alcoholic hepatitis / A. G. Beckett, A. V. Livingstone, K. R. Hill // Br. Med. J. - 1961. - P. 1113 - 1119.
- Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis / W. C. Maddrey, J. K. Boitnott, M. S. Bedine [et al.] // Gastroenterology. - 1978. - Vol. 75. - P. 193 - 199.
- Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe/ P. Mathurin, C. L. Mendenhall, R. L. Carithers [et al.] // AHJ Hepatol. - 2002. - Vol. 36 (4). - P. 80 - 87.
- Gaur U. Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily / U. Gaur, B. B. Aggarwal // Biochem. Pharmacol. - 2003. - Vol. 66(8). - P. 03 - 08.
- Initiation of liver growth by tumor necrosis factor: deficient liver regeneration in mice lacking type I tumor necrosis factor receptor / Y. Yamada, I. Kirillova, J. J. Peschon [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1997. - Vol. 94 (4). - P. 41 - 46.
- Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo- controlled trial / A. Acrivadiase, R. Bolta, W. Briggs [et al.] // Gastroenterol. - 2000. - Vol. 119. - P. 1637 - 1648.
- Pessayre D. Nonalcoholic steatosis and steatohepatitis. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis / D. Pessayre, A. M. Mansouri, B. Fromenty // Am. J. Physiol. - 2002. - Vol. 282. - P. 93 - 99.
- Plevris Alcoholic Hepatitis: From Pathogenesis to Treatment / S. Sougioultzis, E. Dalakas, P. C. Hayes [et al.] // Curr. Med. Res. Opin. - 2005. - Vol. 21 (9). - P. 37 - 46.
- Prandota J. Important role of proinflammatory cytokines/other endogenous substances in drug-induced hepatotoxicity: depression of drug metabolism during infections/inflammation states, and genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes/cytokines may markedly contribute to this pathology / J. Prandota // Am. J. Ther. - 2005. - Vol. 12 (3). - P. 54 - 61.
- Stickl F. The role of genetic polymorphisms in alcoholic liver disease / F. Stickl, C. Osterreicher // Alcohol and Alcoholism. - 2006. - Vol. 41(3). - P. 209 - 222.
- Tilg H. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis / H. Tilg // Diehl AM. New Engl. J. Med. - 2000. - Vol. 343 (20). - P. 67 - 76.
- Zima T. Metabolism and toxic effects of ethanol / T. Zima // Ceska a slovenska gastroenterol a hepatol. - 2006. - Vol. 60(1). - P. 61 - 62.

Рыкало Н.А., Романенко И.В.

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПАТОГЕНЕЗ ОСТРОГО АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА И ВОЗМОЖНОСТИ ЕГО ЛЕЧЕНИЯ

Резюме. В обзоре представлены данные относительно патогенеза острого алкогольного гепатита, в частности роли цитокинов (фактора некроза опухолей, интерлейкинов, системы интерферонов) в патогенезе заболеваний печени. Приводятся результаты исследований отечественных и иностранных ученых относительно использования различных медикаментозных препаратов в структуре лечения острого алкогольного гепатита.

Ключевые слова: острый алкогольный гепатит, метаболизм этанола, цитокины, патогенетическая терапия.

Rikalo N.A., Romanenko I.V.

MODERN VIEWS UPON PATHOGENESIS OF ACUTE ALCOHOLIC HEPATITIS AND POSSIBILITY OF ITS TREATMENT

Summary. The review presents data on the pathogenesis of acute alcoholic hepatitis, in particular the role of cytokines (tumor necrosis factor, interleukins, interferons) in the pathogenesis of liver diseases. The results of researches of domestic and foreign scientists on the use of various drugs in the structure of the treatment of acute alcoholic hepatitis.

Key words: acute alcoholic hepatitis, the metabolism of ethanol, cytokines, pathogenetical treatment.

Стаття надійшла до редакції 06.06.2014 р.

Рикало Надія Анатоліївна - д. мед. н., доцент, завідувач кафедри патологічної фізіології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; rikalo77@mail.ru

Романенко Ірина Володимирівна - асистент кафедри патофізіології ВНМУ імені М.І. Пирогова; romanenkoirina2106@gmail.com