УДК 616.36-004.4-002+577.21+616-097+612.017.1+615.37+612.112.31+616.24-036.12-085

МЕДИАТОРЫ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОМ АЛКОГОЛЬНОМ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

© Ольга Петровна Дуданова[1], Марина Эдуардовна Шубина[1], Алиса Сергеевна Родина[1], Ирина Валерьевна Курбатова[2], Людмила Владимировна Топчиева[2]

[1] Петрозаводский государственный университет. 185910, Россия, г. Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33
[2] Институт биологии — обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук», лаборатория генетики. 185910, Россия, г. Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11

Контактная информация: Ольга Петровна Дуданова — д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены. E-mail: odudanova@gmail.com. Scopus Author ID 6603343207, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2613-5694

Поступила: 04.09.2021 ***Одобрена: 21.10.2021*** ***Принята к печати: 17.11.2021***

РЕЗЮМЕ. ***Целью*** исследования явилась сравнительная оценка уровня медиаторов врожденного иммунитета у пациентов с простой декомпенсацией алкогольного цирроза печени (АЦП) и с острой на хроническую печеночную недостаточность (ОХПН). ***Материалы и методы.*** Обследовано 115 пациентов с АЦП: 46 (40,0%) — с простой декомпенсацией АЦП, 69 (60,0%) — с признаками ОХПН, то есть с наличием полиорганной недостаточности (печеночной, почечной, мозговой, дыхательной, циркуляторной или коагуляционной). Наличие ОХПН оценивалось с помощью online-калькулятора (https://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx). Методом иммуноферментного анализа определялись цитокины: ТНФα, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 («Вектор-Бест», Россия). Для статистического анализа использовалась программа Statgraph 2.1 (Statistical Graphics Corp., США). ***Результаты***. У пациентов с ОХПН достоверно и многократно были выше уровни цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8, ТНФα наряду с увеличением всех основных функциональных печеночных тестов, уровня креатинина, степени энцефалопатии по сравнению с таковыми показателями у пациентов без ОХПН. Уровень ИЛ-1β повышался недостоверно. ***Заключение***. Определение в крови медиаторов врожденного иммунитета ИЛ-6, ИЛ-8 и ТНФα целесообразно использовать для диагностики цитокинового шторма и прогноза развития ОХПН при острой декомпенсации АЦП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольный цирроз печени; острая декомпенсация цирроза печени; цитокины; острая на хроническую печеночную недостаточность.

MEDIATORS OF INNATE IMMUNITY IN DECOMPENSATED ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS

© Olga P. Dudanova[1], Marina E. Shubina[1], Alisa S. Rodina[1], Irina V. Kurbatova[2], Ludmila V. Topchieva[2]

[1] Petrozavodsk State University, Medical Institute. 185910, Russia, Petrozavodsk, Lenina st., 33
[2] KarRC RAS. 185910, Russia, Karelia, Petrozavodsk, Pushkinskaya st., 11

Contact information: Olga P. Dudanova — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head. Department of Propedeutics of Internal Medicine and Hygiene. E-mail: odudanova@gmail.com. ScopusAuthorID 6603343207, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2613-5694

Received: 04.09.2021 ***Revised: 21.10.2021*** ***Accepted: 17.11.2021***

ABSTRACT. ***The aim*** of the study was to compare the level of innate immunity mediators in patients with simple decompensation of alcoholic liver cirrhosis (ALC) and with acute on chronic liver failure (ACLF). ***Materials and methods***. We examined 115 patients with ALC:

46 (40.0%) — with simple decompensation and 69 (60.0%) — with ACLF with multiple organ failure (hepatic, renal, cerebral, respiratory, circulatory or coagulation). The presence of ACLF was assessed using the online calculator (https://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx). Cytokines were determined by ELISA: TNFα, IL-1β, IL-6, IL-8 (Vector-Best, Russia). Statistical analysis was performed using Statgraph 2.1 software (Statistical Graphics Corp., USA). ***Results.*** In patients with ACLF, the levels of cytokines IL-6, IL-8, TNFα were significantly and many times higher, along with an increase in all main functional liver tests, creatinine level, and the degree of encephalopathy compared with those in patients without ACLF. The level of IL-1β did not increase significantly. ***Conclusion.*** Determination of innate immunity mediators IL-6, IL-8 and TNFα in the blood is advisable to use for the diagnosis of cytokine storm and the prognosis of the development of ACLF in acute decompensation of the ALC.

KEY WORDS: alcoholic liver cirrhosis; acute decompensation of liver cirrhosis; cytokines; acute on chronic liver failure.

ВВЕДЕНИЕ

Алкогольный цирроз печени (АЦП) является широко распространенным заболеванием, патогенез которого полностью не ясен, лечение дорогостоящее и нередко малоэффективное, в связи с чем данная патология представляет существенное бремя для здравоохранения и сохраняет свою актуальность для исследователей. В литературе имеются работы, продемонстрировавшие патофизиологическую и диагностическую роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при разных формах алкогольной болезни печени [1–3, 16], но результаты исследований неоднозначные, чаще касаются острого алкогольного гепатита, а не цирроза печени, поэтому целесообразна дальнейшая разработка этой проблемы, особенно это важно при АЦП с выраженным системным воспалительным ответом, так как своевременная диагностика и таргетная терапия могут предупредить возможный летальный исход в таких сложных ситуациях.

Активация клеток врожденного иммунитета играет ведущую роль в прогрессировании АЦП. Под влиянием кишечных бактериальных структур, так называемых патогенассоциированных молекулярных паттернов (PAMP), попадающих в воротную вену из кишечника, проницаемость которого значительно возрастает при хроническом употреблении алкоголя, происходит активация иммуноцитов кишечника и печени. Печень богата клетками врожденного иммунитета, которые посредством Toll-рецепторов распознают поступающие антигены, в результате ряда внутриклеточных сигнальных путей активируется NF-κB, ответственный за экспрессию генов воспалительных цитокинов [10]. Синтезируется целый каскад воспалительных медиаторов: ИЛ-1β, ТНФα, ИЛ-6, ИЛ-8, хемокины, молекулы адгезии, интегрины, привлекающие из кровотока моноциты, нейтрофилы, лимфоциты, инициируя и поддерживая локальный воспалительный процесс в органе и хроническое системное воспаление, которое обостряется после каждого алкогольного эксцесса, обеспечивая прогрессирующую утрату паренхимы и пролиферацию соединительной ткани. После употребления алкоголя в токсичных дозах происходит гибель гепатоцитов посредством апотоза и некроза, при этом освобождаются паттерны, ассоциированные с тканевым повреждением, — DAMP-структуры, также активирующие клетки врожденного иммунитета. В результате ответная иммунная реакция при АЦП нередко приобретает черты цитокинового шторма, приводя к дисфункции и недостаточности печени и других органов и систем — почек, мозга, легких, циркуляции и коагуляции. В последнее время для описания данного патологического процесса предложен новый синдром — acute on chronic liver failure (ACLF) — «острая на хроническую печеночную недостаточность» (ОХПН), которая ассоциирована с высоким уровнем летальных исходов в ближайшие и отдаленные сроки [11]. В диагностике цитокинового шторма, показаниях к терапии и прогнозе течения АЦП большую роль играет оценка провоспалительных цитокинов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования — сравнительная оценка уровня медиаторов врожденного иммунитета у пациентов с простой декомпенсацией алкогольного цирроза печени и с наличием полиорганной недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 115 пациентов с АЦП: 46 (40,0%) — с простой декомпенсацией АЦП, 69 (60,0%) — с признаками ОХПН, то есть полиорганной недостаточности (печеночной или почечной, мозговой, дыхательной, циркуляторной или коагуляционной). Мужчин было 68 (59,1%), женщин — 47 (40,9%), средний возраст составил 52,3±9,8 года. Диагноз верифицирован с использованием традиционных клинико-лабораторных и инструментальных методов. Алкогольная этиология подтверждена на основании опросников CAGE, AUDIT. Из исследования исключались лица с вирусными, аутоиммунными, метаболическими (НАЖБП), лекарственными поражениями печени. Число отказов органов (total number failures), индекс органной недостаточности (organ failure score), индекс острой декомпенсации (AD score), степень ОХПН (ACLF grade), индекс ОХПН (ACLF score) рассчитывались с помощью online-калькулятора на веб-сайте Европейского фонда изучения хронической печеночной недостаточности (EF-CLIF): (https://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx). Поражения органов определялись по методу Моро и соавт. [11]: почечная недостаточность диагностировалась при уровне креатинина ≥2 мг/дл (177,0 мкмоль/л), церебральная недостаточность — при наличии признаков печеночной энцефалопатии III–IV по классификации West-Haven; печеночная недостаточность —

Таблица 1

Медиаторы врожденного иммунитета и клинико-лабораторные показатели у пациентов с простой декомпенсацией алкогольного цирроза печени и с наличием ОХПН

Показатели	АЦП с простой декомпенсацией, n=46 (40,0%)	АЦП с признаками ОХПН, n=69 (60,0%)	P
Возраст, лет	51,6±8,7	54,6±10,1	>0,05
Мужчины, n (%)	23 (50,0%)	48 (69,6%)	>0,05
ИЛ-6, пг/мл	37,1±23,4	50,6–19,3	<0,05
ИЛ-8, пг/мл	31,6±13,5	42,4–12,3	<0,05
ТНФα, пг/мл	11,8±3,9	16,8–4,1	<0,05
ИЛ-1β, пг/мл	6,3±4,4	6,6±2,8	>0,05
АЛТ, Ед/л	42,7±36,9	112,6±89,5	<0,05
АСТ, Ед/л	97,6±81,5	184,7±100,6	<0,05
Билирубин, мкмоль/л	67,5±36,2	264,1±112,3	<0,05
Альбумин, г/л	32,8±4,7	23,8–3,9	<0,05
МНО	1,3±0,2	2,4±0,5	<0,05
Креатинин, мкмоль/л	73,6±10,2	220,4±103,6	<0,05
Лейкоциты, $n\times10^9$/л	8,9±3,1	14,2–5,9	<0,05
СРП, мг/л	25,1±22,4	57,4±28,9	<0,05
Энцефалопатия, степень	0,9±0,5	2,4±0,7	<0,05
Число отказов органов (total number failures)	0	2,6±1,3	<0,05
Индекс органной недостаточности (organ failure score)	6,8±0,6	9,8±0,5	<0,05
Индекс острой декомпенсации (AD score)	48,7±5,4	Не определяется, если есть признаки ОХПН	
Степень ОХПН (ACLF Grade)	0	2,2±0,8	
Индекс ОХПН (ACLIF score), баллы	0	59,1±6,1	

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЦП — алкогольный цирроз печени; МНО — международное нормализованное отношение; ОХПН — острая на хроническую печеночную недостаточность; СРП — С-реактивный протеин.

при уровне билирубина ≥12 мг/дл (204 мкмоль/л); недостаточность системы коагуляции — при международном нормализованном отношении (МНО) ≥2,5; недостаточность кровообращения — при гемодинамической нестабильности и применении вазопрессоров; легочная недостаточность — при отношении периферической капиллярной насыщенности крови кислородом к фракции вдыхаемого кислорода ≤214. Иммуноферментным методом в крови определялись цитокины*:* ТНФα, ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8 («Вектор-Бест», Россия). Контрольную группу составили 39 здоровых человек в возрасте 48,5±8,3 года (мужчин 20 (51,2%), женщин — 19 (48,7%)), уровень цитокинов у них составил: ТНФα — 4,2±1,4 пг/мл, ИЛ-1β — 3,2±1,2 пг/мл, ИЛ-6 — 1,6±1,4 пг/мл, ИЛ-8 — 5,8±3,4 пг/мл. Для статистического анализа использовалась программа Statgraph 2.1 (Statistical Graphics Corp., США), сравнение показателей в группах осуществлялось с помощью U-теста Манна–Уитни. Значения $p<0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди пациентов АЦП первой группы без признаков ОХПН маркеры печеночно-клеточного повреждения, воспаления и функциональной недостаточности гепатоцитов были достоверно ниже, чем таковые у пациентов второй группы с признаками ОХПН — аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), билирубин, альбумин, МНО, лейкоциты, С-реактивный протеин (СРП) (табл. 1). Такая же закономерность отмечалась со стороны провоспалительных цитокинов. Особенно значимо у лиц второй группы повышался уровень ИЛ-6 и ИЛ-8, в меньшей степени — ТНФα. Достоверно не увеличивалось содержание ИЛ-1β. Гиперцитокинемия вызывала развитие почечной недостаточности — уровень креатинина увеличивался почти в 3 раза у пациентов второй группы, а также возрастала степень энцефалопатии.

В первой группе не было отказов органов, а во второй в среднем страдали 2–3 органа, чаще всего развивались печеночная, мозговая и почечная недостаточности. Индекс органной недостаточности в первой группе был закономерно и достоверно ниже, чем во второй (табл. 1). В первой группе наблюдалась только острая декомпенсация цирроза печени без ОХПН, и индекс ее составил 48,7±5,4 балла (при максимально возможных 100 баллах), во второй группе данный индекс не рассчитывался, а определялись степень ОХПН, которая составила 2,2±0,8 (при максимальном возможном уровне, равном 3) и индекс ОХПН — 59,1±6,1 балла (при максимальном возможном значении 100 баллов).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

В проведенном исследовании мы сравнили уровень медиаторов врожденного иммунитета у пациентов с простой острой декомпенсацией АЦП и с признаками ОХПН, то есть с признаками полиорганной недостаточности. Данная работа выполнялась с целью определения роли разных цитокинов (ИЛ-1β, ТНФα, ИЛ-6 и ИЛ-8) в патогенезе и диагностике цитокинового шторма и полиорганной недостаточности при АЦП. Данные цитокины секретируются многими клетками врожденного иммунитета, но в большей степени в их синтезе участвуют макрофаги — купферовские клетки печени после распознавания ими бактериальных и стерильных тканевых антигенов. У пациентов АЦП уровень ИЛ-6 значительно увеличивался по сравнению со здоровыми лицами: в первой группе без признаков органной недостаточности он увеличивался в 23 раза, а во второй группе с ОХПН — в 31 раз, что свидетельствовало о выраженной активации клеток врожденного иммунитета под влиянием кишечных антигенов и тканевых антигенов, образующихся из разрушенных клеток и внеклеточного матрикса. ИЛ-6 известен своими плейотропными эффектами: с одной стороны, он оказывает стимулирующее действие на гепатоциты, увеличивая синтез ими острофазовых белков, с другой стороны, вызывает дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, синтезирующие антитела [4–7]. СРП и антитела участвуют в защите от патогенов, облегчая их фагоцитоз и элиминацию. ИЛ-6 способствует дифференцировке наивных CD-4 хелперов в Th17-лимфоциты, играющие ведущую роль в прогрессировании воспаления [4]. Кроме того, данный протеин активирует неоангиогенез, индуцируя фактор роста эндотелия сосудов, и увеличивает проницаемость сосудов, облегчая миграцию иммунных клеток в очаг воспаления. Известно трофическое влияние ИЛ-6 на гепатоциты и его способность активировать регенерацию печеночных клеток [5]. В то же время при избыточной концентрации ИЛ-6 проявляет в основном провоспалительный и профиброгенный эффекты [7]. Ингиби-

торы ИЛ-6 используются для лечения многих воспалительных заболеваний, но при АЦП не используются из-за угрозы развития бактериальных осложнений.

Уровень ИЛ-8 также увеличивался у пациентов АЦП по сравнению с таковым у здоровых лиц: в первой группе его концентрация в крови возрастала в 5,4 раза, а во второй группе с ОХПН — в 7,3 раза. Данный интерлейкин является главным хемокином для нейтрофилов, которые оказывают выраженное повреждающее действие на печеночные клетки посредством секретируемых ими ферментов, свободных радикалов, металлопротеиназ и других биологически активных молекул. Он отвечает за лейкемоидную реакцию при остром алкогольном гепатите [8]. Кроме того, доказано, что ИЛ-8-рецепторный путь участвует в развитии жировой дистрофии гепатоцитов, увеличивая экспрессию стеролрегуляторного элементсвязывающего белка, стимулирующего синтез липидов в печени, и, напротив, подавляет функцию рецепторов альфа, активируемых пролифератором пероксисом и осуществляющих окисление жирных кислот [17].

В меньшей степени мы наблюдали рост ТНФα, уровень которого при АЦП с простой декомпенсацией возрастал по сравнению с нормой в 2,8 раза и при АЦП с ОХПН — в 4 раза. Некоторые авторы отмечали более значительное увеличение концентрации ТНФα при декомпенсированном ЦП [1], видимо, результаты зависят от используемых наборов, методов тестирования и особенностей отбора пациентов. Функция ТНФα при алкогольном поражении печени неоднозначна: он может инициировать воспаление и рецепторопосредованный апоптоз гепатоцитов, способствуя прогрессированию заболевания, а при других условиях способен защищать и поддерживать жизнеспособность гепатоцитов. Результаты проведенных ранее исследований не продемонстрировали ожидаемого положительного эффекта ингибиторов ТНФα инфликсимаба и этанерцепта при алкогольной болезни печени [14].

ИЛ-1β незначительно повышался у обследованных пациентов при обеих формах АЦП. Имеется информация других исследователей об отсутствии разницы в уровнях ИЛ-1β в печени пациента с алкогольным гепатитом и в печени здоровых лиц [13]. Известно, что ИЛ-1β относится к мощным провоспалительным цитокинам [15]. Он образуется из своего белка-предшественника под действием каспазы-1 в клетках врожденного иммунитета при распознавании бактериальных паттернов Toll-рецепторами, тканевых паттернов — цитозольными NOD-рецепторами и активации инфламмосом. ИЛ-1β обладает многогранными эффектами на организм: активирует термогенез, уменьшает тонус сосудов, увеличивает их проницаемость, вызывает рекрутинг эффекторных клеток — нейтрофилов, моноцитов, индуцирует дифференцировку Th17-лимфоцитов, усиливающих воспаление [12]. Ингибиторы 1β и блокаторы его рецепторов использовались в лечении тяжелого острого алкогольного гепатита у людей [16] и в эксперименте на животных [9]. Такое лечение приводило к позитивному клиническому эффекту у пациентов и снижению гистологической активности у животных — уменьшению воспаления, инфильтрации нейтрофилами и ускорению регенерации гепатоцитов, но у пациентов с декомпенсированным циррозом печени данные препараты не использовались из-за отсутствия доказательств их безопасности. Противоречивые данные исследователей в отношении уровня и влияния цитокинов при алкогольной болезни печени свидетельствуют о сложных механизмах регуляции иммунного врожденного ответа при циррозе печени. Нет сомнения, что активация иммуноцитов влечет за собой воспаление, гибель клеток и фиброз, но в процессах иммунного ответа принимают участие еще и клетки адаптивного иммунитета; многие пептидные медиаторы, секретируемые лимфоцитами, обладают плейотропными не только повреждающими, но и трофическими защитными эффектами, а, например, макрофаги вообще могут менять свой фенотип с провоспалительного на противовоспалительный. Кроме того, алкоголь и его метаболиты оказывают повреждающее действие не только на печень, но и на активность клеток иммунной системы, на их антигенпрезентирующую, пролиферативную и функциональную способность, с чем может быть связан невысокий уровень некоторых изученных нами цитокинов у пациентов с АЦП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При острой декомпенсации алкогольного цирроза печени с признаками полиорганной недостаточности в отличие от простой острой декомпенсации отмечался достоверный многократный рост ИЛ-6 и ИЛ-8, в меньшей степени — ТНФα, и не наблюдалось достоверного роста ИЛ-1β. Определение в крови медиа-

торов врожденного иммунитета ИЛ-6, ИЛ-8 и ТНФα целесообразно использовать для диагностики цитокинового шторма и прогноза развития ОХПН при острой декомпенсации алкогольного цирроза печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балашова А.А., Аришева О.С., Гармаш И.В. и др. Цитокины и алкогольная болезнь печени. Клиническая фармакология. 2017; 26(1): 41–6.
2. Журавлева А.С., Поликарпова Т.С., Мазурчик Н.В. и др. Значение динамики цитокинового профиля при остром алкогольном гепатите тяжелого течения для оценки клинического прогноза и тактики лечения. Вопросы наркологии. 2013; 5: 100–12.
3. Панченко Л.Ф., Пирожков С.В., Наумова Т.А. и др. Изменение профиля воспалительных и противовоспалительных цитокинов при развитии алкогольной болезни печени. Наркология. 2010; 9(4): 86–77.
4. Ciofani M., Madar A., Galan C. et al. A validated regulatory network for Th17 cell specification. Cell. 2012; 151(2): 289–303. DOI: 10.1016/j.cell.2012.09.016.
5. Cressman D.E., Greenbaum L.E., DeAngelis R.A. et al. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. Science. 1996; 274(5291): 1379–83. DOI: 10.1126/science.274.5291.1379.
6. Dasarathy S., Mitchell M.C., Barton B. et al. Design and rationale of a multicenter defeat alcoholic steatohepatitis trial: (DASH) randomized clinical trial to treat alcohol-associated hepatitis. Contemp Clin Trials. 2020; 96: 106094. DOI: 10.1016/j.cct.2020.106094.
7. Fielding C.A., Jones G.W., McLoughlin R.M. et al. Interleukin-6 signaling drives fibrosis in unresolved inflammation. Exp Mol Pathol. 2017; 103(2): 137–40. DOI: 10.1016/j.yexmp.2017.08.005.
8. French S.W., Mendoza A.S., Afifiyan N. et al. The role of the IL-8 signaling pathway in the infiltration of granulocytes into the livers of patients with alcoholic hepatitis. Exp Mol Pathol. 2017; 103(2): 137–40. DOI: 10.1016/j.yexmp.2017.08.005.
9. Iracheta-Vellve A., Petrasek J., Gyogyosi B. et al. Interleukin-1 inhibition facilitates recovery from liver injury and promotes regeneration of hepatocytes in alcoholic hepatitis in mice. Liver Int. 2017; 37(7): 968–73. DOI: 10.1111/liv.13430.
10. Li Sh., Tan H-Y., Wang N. et al. Recent Insights Into the Role of Immune Cells in Alcoholic Liver Disease. Front. Immunol. 2019; 10(1328): 1–15. DOI. org/10.3389/fimmu.2019.01328.
11. 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: 1426–37. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
12. Neumann K., Schiller B., Tiegs G. NLRP3 Inflammasome and IL-33: Novel Players in Sterile Liver Inflammation**.** Int. J. Mol. Sci. 2018; 19(9): 2732. https://doi.org/10.3390/ijms19092732.
13. Peng Y., French B.A., Tillman B. et al. The inflammasome in alcoholic hepatitis: its relationship with Mallory-Denk body formation. Exp Mol Pathol. 2014; 97(2): 305–13. DOI:10.1016/j.yexmp.2014.08.006.
14. Singal A.K., Kodali S., Vucovich L.A. et al. Diagnosis and Treatment of Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review. Alcohol Clin Exp Res. 2016; 40(7): 1390–1402. DOI: 10.1111/acer.13108.
15. Tilg H., Moschen A., Szabo G. Interleukin-1 and inflammasomes in alcoholic liver disease/acute alcoholic hepatitis and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2016; 64(3): 955–65. DOI: 10.1002/hep.28456.
16. Wang H., Mehal W., Nagy L.E., Rotman Y. Immunological mechanisms and therapeutic targets of fatty liver diseases. Cell Mol Immunol. 2021; 18(1): 73–91. DOI: 10.1038 / s41423-020-00579-3.
17. Wang Zh., Li B., Jiang H. et al. IL-8 exacerbates alcohol-induced fatty liver disease via the Akt/HIF-1α pathway in human IL-8-expressing mice. Cytokine. 2021; 138: 155402. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155402.

REFERENCES

1. Balashova A.A., Arisheva O.S., Garmash I.V. i dr. Tsitokiny i alkogol'naya bolezn' pecheni. [Cytokines and alcoholic liver disease]. Klinicheskaya farmakologiya. 2017; 26(1): 41–6. (in Russian).
2. Zhuravleva A.S., Polikarpova T.S., Mazurchik N.V. i dr. Znacheniye dinamiki tsitokinovogo profilya pri ostrom alkogol'nom gepatite tyazhelogo techeniya dlya otsenki klinicheskogo prognoza i taktiki lecheniya. [Significance of the dynamics of the cytokine profile in acute alcoholic hepatitis of severe course for the assessment of clinical prognosis and treatment tactics]. Voprosy narkologii. 2013; 5: 100–12. (in Russian).
3. Panchenko L.F., Pirozhkov S.V., Naumova T.A. i dr. Izmeneniye profilya vospalitel'nykh i protivovospalitel'nykh tsitokinov pri razvitii alkogol'noy bolezni pecheni. [Changes in the profile of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the development of alcoholic liver disease]. Narkologiya. 2010; 9(4): 86–77. (in Russian).
4. Ciofani M., Madar A., Galan C. et al. A validated regulatory network for Th17 cell specification. Cell. 2012; 151(2): 289–303. DOI: 10.1016/j.cell.2012.09.016.
5. Cressman D.E., Greenbaum L.E., DeAngelis R.A. et al. Liver failure and defective hepatocyte regeneration in interleukin-6-deficient mice. Science.

1996; 274(5291): 1379–83. DOI: 10.1126/science.274.5291.1379.
6. Dasarathy S., Mitchell M.C., Barton B. et al. Design and rationale of a multicenter defeat alcoholic steatohepatitis trial: (DASH) randomized clinical trial to treat alcohol-associated hepatitis. Contemp Clin Trials. 2020; 96: 106094. DOI: 10.1016/j.cct.2020.106094.
7. Fielding C.A., Jones G.W., McLoughlin R.M. et al. Interleukin-6 signaling drives fibrosis in unresolved inflammation. Exp Mol Pathol. 2017; 103(2): 137–40. DOI: 10.1016/j.yexmp.2017.08.005.
8. French S.W., Mendoza A.S., Afifiyan N. et al. The role of the IL-8 signaling pathway in the infiltration of granulocytes into the livers of patients with alcoholic hepatitis. Exp Mol Pathol. 2017; 103(2): 137–40. DOI: 10.1016/j.yexmp.2017.08.005.
9. Iracheta-Vellve A., Petrasek J., Gyogyosi B. et al. Interleukin-1 inhibition facilitates recovery from liver injury and promotes regeneration of hepatocytes in alcoholic hepatitis in mice. Liver Int. 2017; 37(7): 968–73. DOI: 10.1111/liv.13430.
10. Li Sh., Tan H-Y., Wang N. et al. Recent Insights Into the Role of Immune Cells in Alcoholic Liver Disease. Front. Immunol. 2019; 10(1328): 1–15. DOI. org/10.3389/fimmu.2019.01328.
11. 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: 1426–37. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
12. Neumann K., Schiller B., Tiegs G. NLRP3 Inflammasome and IL-33: Novel Players in Sterile Liver Inflammation**.** Int. J. Mol. Sci. 2018; 19(9): 2732. https://doi.org/10.3390/ijms19092732.
13. Peng Y., French B.A., Tillman B. et al. The inflammasome in alcoholic hepatitis: its relationship with Mallory-Denk body formation. Exp Mol Pathol. 2014; 97(2): 305–13. DOI:10.1016/j.yexmp.2014.08.006.
14. Singal A.K., Kodali S., Vucovich L.A. et al. Diagnosis and Treatment of Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review. Alcohol Clin Exp Res. 2016; 40(7): 1390–1402. DOI: 10.1111/acer.13108.
15. Tilg H., Moschen A., Szabo G. Interleukin-1 and inflammasomes in alcoholic liver disease/acute alcoholic hepatitis and nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. 2016; 64(3): 955–65. DOI: 10.1002/hep.28456.
16. Wang H., Mehal W., Nagy L.E., Rotman Y. Immunological mechanisms and therapeutic targets of fatty liver diseases. Cell Mol Immunol. 2021; 18(1): 73–91. DOI: 10.1038 / s41423-020-00579-3.
17. Wang Zh., Li B., Jiang H. et al. IL-8 exacerbates alcohol-induced fatty liver disease via the Akt/HIF-1α pathway in human IL-8-expressing mice. Cytokine. 2021; 138: 155402. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155402.