DOI: 10.56871/UTJ.2024.72.72.015
УДК 616.36-02]-07-004-008.64-037-036.11/.12-002.1+314.48

ГЕПАТОЦИТАРНЫЙ АПОПТОЗ В РАЗВИТИИ ОСТРОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОМ АЛКОГОЛЬНОМ ЦИРРОЗЕ ПЕЧЕНИ

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

[1] Петрозаводский государственный университет, медицинский институт. 185910, 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». 185910, г. Петрозаводск, ул. Пушкинская, д. 11

Контактная информация: Ольга Петровна Дуданова — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гигиены. E-mail: odudanova@gmail.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2613-5694 SPIN: 6034-5892

Для цитирования: Дуданова О.П., Родина А.С., Курбатова И.В., Шубина М.Э., Топчиева Л.В. Гепатоцитарный апоптоз в развитии острой хронической печеночной недостаточности при декомпенсированном алкогольном циррозе печени // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 4. С. 166–172.
DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.72.72.015

Поступила: 02.08.2024 ***Одобрена: 20.08.2024*** ***Принята к печати: 01.09.2024***

РЕЗЮМЕ. ***Введение.*** Алкогольный цирроз печени (АЦП) является одной из основных причин заболеваемости и смертности населения во всем мире. Патофизиологические механизмы АЦП до конца не ясны, лечение дорогостоящее и нередко малоэффективное, прогноз для жизни значительно ухудшается с развитием декомпенсации. ***Целью*** исследования была оценка роли апоптоза гепатоцитов в развитии острой хронической печеночной недостаточности (ОХПН) при остром декомпенсированном АЦП. ***Материалы и методы.*** Обследовано 165 больных АЦП: 94 (57,0%) мужчины, 71 (43,0%) женщина в возрасте 51,64±12,72 года; 92 (55,8%) — с простой острой декомпенсацией (ПОД) и 73 (44,2%) с ОХПН. Наличие ПОД, ОХПН и их степени оценивали с помощью онлайн-калькулятора (clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx). Методом ИФА определяли маркер апоптоза гепатоцитов — фрагменты цитокератина-18 (ФЦК-18), используя набор TPS ELISA (Biotech, Швеция) для количественного определения цитокератина 18 в сыворотке. У здоровых лиц ФЦК-18 составили 69,9±18,3 ед/л. ***Результаты.*** Уровень ФЦК-18 при ОХПН достоверно оказался выше, чем при ПОД — 1702,8±602,09 ед/л против 913,78±412,39 ед/л ($p < 0,001$), превышая уровень у здоровых лиц в 24 и 13 раз соответственно. Маркер некроза гепатоцитов — аспартатаминотрансфераза (АСТ) — при ОХПН также оказался выше, чем при ПОД, но увеличение АСТ по сравнению со здоровыми лицами составило всего 6,3 при ОХПН и 2,6 раза при ПОД. Уровень ФЦК-18 прямо коррелировал с АСТ ($r=0,59$; $p < 0,01$), АЛТ ($r=0,49$; $p < 0,05$), СРБ=0,46 ($p < 0,05$), степенью энцефалопатии и обратно — с показателями синтетической функции печени. Уровень ФЦК-18 повышался параллельно с тяжестью ОХПН: при I стадии он составлял 1465,72±705,13 ед/л, а при III стадии — 1984,75±713,56 ед/л ($p < 0,001$). ***Заключение.*** Апоптоз гепатоцитов вносил существенный вклад в развитие декомпенсации алкогольного цирроза печени, особенно он был выражен при ОХПН. Фрагменты цитокератина-18 как биомаркер апоптоза гепатоцитов целесообразно использовать для выявления пациентов с риском развития ОХПН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алкогольный цирроз печени, острая декомпенсация цирроза печени, фрагменты цитокератина-18, острая хроническая печеночная недостаточность

HEPATOCYTE APOPTOSIS IN THE DEVELOPMENT OF ACUTE ON CHRONIC LIVER FAILURE IN DECOMPENSATED ALCOHOLIC LIVER CIRRHOSIS

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

[1] Petrozavodsk State University, Medical Institute. 33 Lenina str., Petrozavodsk 185910 Russian Federation
[2] The Institute of Biology is a separate division of the Federal State Budgetary Institution of Science of the Federal Research Center "Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences". 11 Pushkinskaya str., Petrozavodsk 185910 Russian Federation

Contact information: Olga P. Dudanova — Doctor of Medical Science, Professor, Head Department of Propaedeutics of Internal Diseases and Hygiene. E-mail: odudanova@gmail.com ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2613-5694 SPIN: 6034-5892

For citation: Dudanova OP, Rodina AS, Kurbatova IV, Shubina ME, Topchieva LV. Hepatocyte apoptosis in the development of acute on chronic liver failure in decompensated alcoholic liver cirrhosis. University Therapeutic Journal. 2024;6(4):166–172. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.72.72.015

Received: 02.08.2024 ***Revised: 20.08.2024*** ***Accepted: 01.09.2024***

ABSTRACT. ***Introduction.*** Alcoholic cirrhosis is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. The pathophysiological mechanisms are not fully understood, treatment is expensive and often ineffective, the prognosis for life deteriorates significantly with the development of decompensation. ***The aim of the study*** was to assess the role of hepatocyte apoptosis in the development of acute-on-chronic liver failure (ACLF) in acutely decompensated alcoholic cirrhosis (ALC). ***Materials and methods***. A total of 165 patients with ALC were examined: 94 (57.0%) men, 71 (43.0%) women aged 51.64±12.72 years; 92 (55.8%) — with simple acute decompensation (SAD) and 73 (44.2%) with ACLF. The presence of SAD, ACLF and their degrees were assessed using an online calculator https://www.clifresearch.com/ToolsCalculators.aspx). The ELISA method was used to determine the marker of hepatocyte apoptosis — fragments of cytokeratin-18 (FCK-18), using the TPS ELISA kit (Biotech, Sweden) for quantitative determination of cytokeratin 18 in serum. In healthy individuals, FCK-18 was 69.9±18.3 U/L. ***Results.*** The FCK-18 level in ACLF significantly exceeded that in SAD — 1702.8±602.09 U/L versus 913.78±412.39 U/L ($p < 0.05$), exceeding the level in healthy individuals by 24 and 13 times, respectively. The hepatocyte necrosis index — aspartate aminotransferase (AST) — in ACLF also exceeded that in SAD, but the increase in AST compared to healthy individuals was only 6.3 in ACLF and 2.6 times in SAD. The FCK-18 level directly correlated with the activity of AST ($r=0.59$; $p < 0.01$), ALT ($r=0.49$; $p < 0.05$), CRP=0.46 ($p < 0.05$), the degree of encephalopathy and vice versa — with the indices of the synthetic function of the liver. The level of FCK-18 increased in parallel with the severity of ACLF: at stage I it was 1465.72±705.13 U/L, and at stage III 1984.75±713.56 U/L ($p < 0.001$). ***Conclusion.*** Hepatocyte apoptosis made a significant contribution to the development of decompensation of alcoholic liver cirrhosis, it was especially pronounced in acute on chronic liver failure. Cytokeratin-18 fragments as a biomarker of hepatocyte apoptosis should be used to identify patients at risk of developing acute in chronic liver failure.

KEYWORDS: alcoholic liver cirrhosis, acute decompensation of liver cirrhosis, Cytokeratin-18 fragments, acute on chronic liver failure

ВВЕДЕНИЕ

Алкогольный цирроз печени (АЦП) составляет более 50% в структуре циррозов печени различной этиологии и является одной из основных причин заболеваемости и смертности населения во всем мире. Патофизиологические механизмы АЦП до конца не ясны, лечение дорогостоящее и нередко малоэффективное, прогноз для жизни значительно ухудшается с развитием декомпенсации, в связи с чем данное заболевание представляет серьезное бремя для здравоохранения многих стран мира, в том числе и России [1, 10]. Острая декомпенсация при естественном течении цирроза печени проявляется асцитом, печеночной энцефалопатией, кровотечением из варикозных вен пищевода и желудка, возникновением бактериальных

инфекций и связана с высоким уровнем краткосрочной смертности. Острая декомпенсация может протекать по двум сценариям: как простая декомпенсация или как острая на фоне хронической печеночная недостаточность (или острая хроническая печеночная недостаточность — ОХПН) [5, 7]. ОХПН ассоциирована с высокой краткосрочной (в течение 28 дней) смертностью, колеблющейся от 30 до 70% в зависимости от степени тяжести, поэтому крайне важно прогнозировать и своевременно профилактировать развитие ОХПН. Большая заслуга в разработке проблемы ОХПН принадлежит европейским ученым, участвовавшим в исследовании CANONIC (Consortium and called the EASL-CLIF Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis) [8]. Они предложили определение ОХПН, разработали шкалу печеночной и внепеченочной органной недостаточности, доказали роль системного воспалительного ответа в развитии ОХПН, выявили достоверный рост уровня лейкоцитов у пациентов с признаками ОХПН и включили данный показатель в шкалу оценки ОХПН — CLIF-C-ACLF (Acute-on-Chronic Liver Failure) score [2, 5, 7]. Наряду с маркерами полиорганной дисфункции или недостаточности это позволило успешно дифференцировать простую острую декомпенсацию (ПОД) цирроза печени от ОХПН. В дальнейшем были получены многочисленные данные о росте провоспалительных медиаторов и сигнальных молекул, секретируемых клетками врожденного иммунитета [3, 9]. Большое внимание в развитии острой декомпенсации ЦП и прогрессировании ОХПН уделяется патоген-ассоциированным паттернам, которые попадают в портальный кровоток и в печень через несовершенный кишечный барьер, поврежденный в результате развития портальной гипертензии [3]. В то же время недостаточно разработанной остается проблема печеночно-клеточного повреждения, с которой чаще всего начинается декомпенсация ЦП различной этиологии, и особенно алкогольной [9]. Остается неопределенным вклад программируемой смерти печеночных клеток в процесс декомпенсации ЦП, нет полного понимания роли оценки неинвазивного сывороточного маркера апоптоза — фрагментов цитокератина-18 (ФЦК-18) в качестве прогностического инструмента ОХПН.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью нашей работы стала оценка роли апоптоза гепатоцитов в развитии ОХПН при декомпенсированном алкогольном циррозе печени и диагностической значимости ФЦК-18 в этом процессе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 165 пациентов с декомпенсированным алкогольным циррозом печени в возрасте 51,64±12,72 года: 94 мужчины (57,0%), 71 женщина (43,0%). Триггером декомпенсации у всех пациентов явилась активная алкоголизация в течение последних трех месяцев. Диагноз АЦП верифицирован на основании анамнестических, традиционных клинико-лабораторных и инструментальных данных. Для установления факта злоупотребления алкоголем применялась шкала AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), исключалась вирусная этиология цирроза печени на основании отрицательных серологических маркеров вирусов гепатита B, C, D, а также метаболическая, аутоиммунная и лекарственная этиология поражения печени.

Выполнялся клинический и биохимический анализ крови, проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости (Yoshibo APLIOMX), эзофагогастродуоденоскопия (Pentax EG-290). Оценка наличия простой острой декомпенсации (ПОД) — CLIF-CAD (chronic liver failure consortium acute decompensation) или острой хронической печеночной недостаточности CLIF-C ACLF (chronic liver failure consortium acute-on-chronic liver failure) выполнялась с помощью online-калькулятора на веб-сайте Европейского фонда изучения хронической печеночной недостаточности (EF-CLIF): https://efclif.com/research-infrastructure/score-calculators/clif-c-of-aclf-ad/.

Простая острая декомпенсация АЦП отмечалась у 92 (55,8%) пациентов, ОХПН — у 73 (44,2%) пациентов. Уровень фрагментов цитокератина-18 в крови определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем TPS ELISA (Biotech, Швеция). Контрольную группу составили здоровые лица (n=45) в возрасте 48,5±8,3 года, из них 21 мужчина (46,7%) и 24 женщины (53,3%), содержание ФЦК-18 у них составило 69,9±18,3 ед/л.

Статистическая обработка данных выполнялась с применением программы Statgraph 2.1 (Statistical Graphics Corp., США). Данные представлены в виде среднего значения (M)±ошибка среднего (m). Различия между анализируемыми группами пациентов определяли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Исследование выполнено с использованием оборудования Центра коллективного пользования Федерального исследовательского центра «Карельский научный центр Российской академии наук». Работа выполнена в рамках государственного задания по теме № FMEN-2022-0009 (государственная регистрация № 122031100064-4).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уровень ФЦК-18 при ОХПН достоверно и почти в 2 раза превышал таковой при ПОД цирроза печени. Традиционные маркеры некроза печеночных клеток: аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), маркеры холестаза — щелочная фосфатаза (ЩФ) и гамма-глютамилтранспептидаза (ГГТП), маркеры печеночно-клеточной недостаточности — билирубин, альбумин, международное нормализованное отношение (МНО), маркеры воспаления — С-реактивный белок (СРБ) и лейкоциты — также достоверно возрастали при ОХПН по сравнению с ПОД (табл. 1). Рост данных показателей свидетельствовал о выраженной утрате паренхиматозной ткани печени, дисфункции гепатоцитов и увеличении системного воспаления. Печеночная недостаточность и системный воспалительный ответ вызывал дисфункцию других органов, в первую очередь почек. У обследованных пациентов почти в 2 раза увеличивался уровень креатинина. Третьим органом, страдающим от

Таблица 1

Клинико-лабораторные показатели у пациентов с острой хронической печеночной недостаточностью и простой острой декомпенсацией алкогольного цирроза печени (M±m)

Table 1

Clinical and laboratory parameters in patients with acute renal failure and simple acute decompensation of alcoholic cirrhosis of the liver (M±m)

Показатели / Indicators	ОХПН / ACLF, n=73 (44,2%)	ПОД / SAD, n=92 (55,8%)	p
ФЦК-18, ед/л / FCK-18, Units/l	1702,48±602,09	913,78±412,39	<0,001
АЛТ, ед/л / ALT, Units/l	116,78±102,84	45,21±30,91	<0,001
АСТ, ед/л / AST, Units/l	189,75±121,54	78,67±44,52	<0,001
Билирубин общий, мкмоль/л / Total bilirubin, mmol/l	308,16±125,53	64,47±39,50	<0,001
Щелочная фосфатаза, ед/л / Alkaline phosphatase, Units/l	205,37±76,91	142,38±51,36	<0,001
ГГТП, ед/л / GGTP, Units/l	357,61±169,34	167,03±129,31	<0,001
Альбумин, г/л / Albumin, g/l	23,76±3,84	30,17±4,56	<0,001
МНО / INA	2,13±0,36	1,42±0,28	0,001
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, mmol/l	134,98±57,21	76,32±15,61	<0,001
Лейкоциты, 10^9/л / Leukocytes, 10^9 /l	12,99±4,87	7,23±3,34	<0,001
СРБ, мг/л / CRP, mg/l	42,71±19,74	20,37±18,35	0,002
Энцефалопатия, степень по West–Haven / Encephalopathy, West–Haven Degree	2,40±0,72	0,94±0,63	<0,001
Среднее артериальное давление, мм рт.ст. / Average blood pressure, mmHg	76,86±4,67	95,04±2,99	<0,001
Индекс органной недостаточности (CLIFOF), баллы / The index of the organ insufficiency (CLIFOF), points	10,58±1,02	7,09±1,12	<0,001
CLIF-COD — степень острой декомпенсации, баллы / CLIF-COD — degree of acute decompensation, points	–	51,50±3,08	–
CLIF-CACLF — степень ОХПН, баллы / CLIF-CACLF — degree of ACLF, points	54,78±4,9	–	–

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; МНО — международное нормализованное отношение; ОХПН — острая хроническая печеночная недостаточность; ПОД — простая острая декомпенсация; СРБ — С-реактивный белок; ФЦК-18 — фрагменты цитокератина-18.

Note: ALT — alanine aminotransferase; AST — aspartate aminotransferase; INA — international normalized attitude; ACLF — acute chronic liver failure; SAD — simple acute decompensation; CRP — C-reactive protein; FCK-18 — fragments of cytokeratin-18.

печеночной недостаточности и воспаления, являлся мозг, степень энцефалопатии достоверно увеличивалась при формировании ОХПН. Чуть в меньшей степени ухудшались показатели коагуляции и циркуляции: увеличивался уровень МНО в 1,5 раза, снижалось среднее артериальное давление. Результатом прогрессирующей полиорганной недостаточности стал рост индекса органной недостаточности (табл. 1).

Отмечалась прямая зависимость уровня ФЦК-18 от степени тяжести ОХПН: при I степени он составил 1465,72±705,13 ед/л, при II степени — 1543,40±854,72 ед/л ($p > 0,05$) и при III степени — 1984,75±713,56 ед/л ($p < 0,05$). Динамика роста аминотрансфераз была менее выраженной: АСТ при I степени составила 159,87±131,23 ед/л, при II степени — 191,50±142,73 ед/л и при III степени — 201,65±98,76 ед/л ($p > 0,05$); АЛТ — 72,38±95,6, 138,79±107,30 и 139,26±91,45 ед/л ($p > 0,05$) соответственно.

Выявлены прямые корреляционные связи между уровнями ФЦК-18 и следующими показателями: АСТ — $r=0,59$ ($p < 0,01$), билирубином — $r=0,54$ ($p < 0,01$), АЛТ — $r=0,49$ ($p < 0,05$), МНО — $r=0,48$ ($p < 0,05$), СРБ — $r=0,46$ ($p < 0,05$), степенью энцефалопатии — $r=0,44$ ($p < 0,05$), и обратная связь между уровнями ФЦК-1 и альбумином — $r=–0,45$ ($p < 0,05$), холестерином — $r=–0,42$ ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В механизмах острой декомпенсации АЦП традиционно ведущая роль отводится воспалению, которое приобретает системный сепсисоподобный характер при ОХПН, вызывая полиорганную дисфункцию и недостаточность [6], при этом меньше внимания уделяется гибели печеночных клеток. В нашем исследовании мы оценили роль гепатоцеллюлярного повреждения, реализуемого посредством программируемой апоптотической смерти, которое может приобретать значительные масштабы, быть источником Damage-associated molecular patterns (DAMP, молекулярные паттерны, связанные с повреждением) и выступать триггером воспаления. Алкоголь в высоких концентрациях оказывает выраженное токсическое действие на печень, так как быстро всасывается через слизистую оболочку желудка и тонкой кишки, которая отличается повышенной проницаемостью у лиц с АЦП, и попадает с портальным кровотоком в печень. В результате метаболизма этанола в системе цитохрома P450 CYP2E1 образуется большое количество свободных радикалов, которые вызывают перекисное окисление липидов, повреждают мембраны внутриклеточных органелл. Ухудшается функция митохондрий, развивается стресс эндоплазматического ретикулума, реакция несвернутых белков, нарушается аутофагия. Кроме того, промежуточный продукт окисления этанола ацетальдегид образует аддукты с белками, нуклеиновыми кислотами, липидами, которые нарушают нормальный клеточный гомеостаз. Данные процессы приводят к повышенной экспрессии рецепторов апоптоза на мембранах гепатоцитов, выходу цитохрома из митохондрий, что запускает внешний и внутренний механизмы гибели печеночных клеток [13]. Апоптоз является программируемым видом гибели клетки, он характеризуется активацией эффекторных каспаз, которые разрушают белки и ДНК клетки, происходит конденсация хроматина, блеббинг мембраны, фрагментация ядра с образованием апоптотических телец [7, 11, 12]. В норме, когда гибель незначительная, примерно 0,05% гепатоцитов в любой момент, преимущественно в 3-й зоне ацинуса, удаляются апотозом, при этом апоптотические тельца фагоцитируются купферовскими клетками без последствий для окружающей ткани. Но при массивном патологическом апоптозе макрофаги в результате избыточной активации секретируют воспалительные цитокины, хемокины, факторы роста, привлекают в ткань иммунные клетки, запуская воспалительный процесс, активируют звездчатые клетки и фиброгенез. Ранним маркером апоптоза являются фрагменты цитокератина-18, входящие в состав промежуточных филаментов клетки [6].

У обследованных пациентов маркер апоптоза возрастал по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы в 10–13 раз при ПОД и в 20–30 раз при ОХПН. В то же время маркер некроза гепатоцитов — АСТ — увеличивалась только в 2–3 раза при ПОД и в 5–8 раз при ОХПН, а АЛТ — в 1,5–2 раза при ПОД и в 3–5 раз при ОХПН. АЛТ при алкогольном поражении печени всегда возрастает в меньшей степени из-за дефицита витамина B_6, необходимого для синтеза данного фермента [14]. Гибель печеночных клеток при острой декомпенсации АЦП преимущественно происходит путем программируемого апоптоза, а некроз менее выражен. О роли апоптоза при АЦП свидетельствует и один из известных специфических морфологических признаков алкогольного поражения печени — алкоголь-

ный гиалин — тельца Меллори, которые обнаруживаются в цитоплазме клеток и состоят из промежуточных микрофиламентных белков цитокератина-18 и неправильно свернутых белков [4]. Альтернативой данному морфологическому маркеру апоптоза гепатоцитов являются сывороточные ФЦК-18. Значительная утрата паренхиматозных клеток при ОХПН сопровождалась выраженной функциональной печеночной недостаточностью по сравнению с ПОД: достоверно снижались уровни альбумина, протромбина, холестерина и отмечалась обратная связь между ФЦК-18 и показателями синтетической функции гепатоцитов.

Данный биомаркер позволяет, как показали наши исследования, прогнозировать развитие ОХПН, так как достоверно повышается при прогрессировании простой острой декомпенсации в ОХПН. Многие другие традиционные показатели дисфункции печени (билирубин, МНО), почек (креатинин) и остальных органов (легких, мозга и т.д.) входят в шкалы оценки декомпенсации цирроза печени — CLIF-CAD и CLIF-CACLF. В прогностических шкалах тяжести цирроза печени — MELD (Model for End-Stage Liver Disease), дискриминантная функция Меддрей, Чайлда–Пью, ABIC (Age, serum Bilirubin, INR, serum Creatinine), Глазго — также учитываются протромбиновое время/МНО, креатинин, мочевина, энцефалопатия, наличие асцита, но ни в одну шкалу не входят непосредственные показатели гибели гепатоцитов. Традиционные маркеры некроза АЛТ и АСТ имеют невысокую чувствительность и не отражают в полной мере гибель паренхиматозной ткани печени при декомпенсированном циррозе печени. В то же время маркер апоптоза гепатоцитов — ФЦК-18 — продемонстрировали диагностическую значимость для разграничения фенотипов острой декомпенсации цирроза печени и прогнозирования прогрессирования простой декомпенсации в острую хроническую печеночную недостаточность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показало наше исследование, апоптоз гепатоцитов вносит значительный вклад в развитие декомпенсации алкогольного цирроза печени, особенно при ОХПН.

ФЦК-18 в качестве биомаркера апоптоза гепатоцитов целесообразно использовать для выявления пациентов с угрозой возникновения острой хронической печеночной недостаточности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Еремина Е.Ю. и др. 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. Arroyo V., Moreau R., Kamath P.S. et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16041. DOI: 10.1038/nrdp.2016.41.
3. Claria J., Arroyo V., Moreau R. Roles of systemic inflammatory and metabolic responses in the pathophysiology of acute-on-chronic liver failure. JHEP Rep. 2023;5(9):100807. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100807.
4. Denk H., Abuja P.M. & Zatloukal K. Mallory-Denk bodies and hepatocellular senescence: a causal relationship? VirchowsArch. 2024;484:637–644. DOI: 10.1007/s00428-024-03748-1.
5. Gustot Th., Rajiv Jalan R. Acute-on-chronic liver failure in patients with alcohol-related liver disease.

J Hepatol. 2019;70(2):319–327. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.008.
6. Lavallard V.J., Bonnafous S., Patouraux S., Saint-Paul M.C., Rousseau D., Anty R., Le Marchand-Brustel Y., Tran A., Gual P. Serum markers of hepatocyte death and apoptosis are non invasive biomarkers of severe fibrosis in patients with alcoholic liver disease. PLoS One. 2011;6(3):e17599. DOI: 10.1371/journal.pone.0017599.
7. Miyata T., Nagy L.E. Programmed cell death in alcohol-associated liver disease. Clin Mol Hepatol. 2020;26(4):618–625. DOI: 10.3350/cmh.2020.0142.
8. 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;144:1426–1437. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
9. 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. Bull Exp Biol Med. 2022;172(4):410–414. DOI: 10.1007/s10517-022-05404-7.
10. Seitz H.K., Bataller R., Cortez-Pinto H. et al. Alcoholic liver disease. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(16). DOI: 10.1038/s41572-018-0014-7.
11. Tang D., Kang R., Berghe T.V., Vandenabeele P., Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. Cell Res. 2019;29(5):347–364. DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5.
12. Wang Y., Shi C., Guo J., Zhang Y., Gong Z. Distinct Types of Cell Death and Implications in Liver Diseases: An Overview of Mechanisms and Application. J Clin Transl Hepatol. 2023;11(6):1413–1424. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00132.
13. Wu X., Fan X., Miyata T., Kim A., Cajigas-Du Ross C.K., Ray S., Huang E., Taiwo M., Arya R., Wu J., Nagy L.E. Recent Advances in Understanding of Pathogenesis of Alcohol-Associated Liver Disease. Annu Rev Pathol. 2023;18:411–438. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-030435.
14. Youssef E.M., Wu G.Y. Subnormal Serum Liver Enzyme Levels: A Review of Pathophysiology and Clinical Significance. J Clin Transl Hepatol. 2024;12(4):428–435. DOI: 10.14218/JCTH.2023.004.

REFERENCES

1. Lazebnik L.B., Golovanova Ye.V., Yeremina Ye.Yu. i dr. Adult Alcoholic Liver Disease. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2020;174(2):4–28. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28. (In Russian).
2. Arroyo V., Moreau R., Kamath P.S. et al. Acute-on-chronic liver failure in cirrhosis. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16041. DOI: 10.1038/nrdp.2016.41.
3. Claria J., Arroyo V., Moreau R. Roles of systemic inflammatory and metabolic responses in the pathophysiology of acute-on-chronic liver failure. JHEP Rep. 2023;5(9):100807. DOI: 10.1016/j.jhepr.2023.100807.
4. Denk H., Abuja P.M. & Zatloukal K. Mallory-Denk bodies and hepatocellular senescence: a causal relationship? Virchows Arch. 2024;484:637–644. DOI: 10.1007/s00428-024-03748-1.
5. Gustot Th., Rajiv Jalan R. Acute-on-chronic liver failure in patients with alcohol-related liver disease. J Hepatol. 2019;70(2):319–327. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.12.008.
6. Lavallard V.J., Bonnafous S., Patouraux S., Saint-Paul M.C., Rousseau D., Anty R., Le Marchand-Brustel Y., Tran A., Gual P. Serum markers of hepatocyte death and apoptosis are non invasive biomarkers of severe fibrosis in patients with alcoholic liver disease. PLoS One. 2011;6(3):e17599. DOI: 10.1371/journal.pone.0017599.
7. Miyata T., Nagy L.E. Programmed cell death in alcohol-associated liver disease. Clin Mol Hepatol. 2020;26(4):618–625. DOI: 10.3350/cmh.2020.0142.
8. 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;144:1426–1437. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.02.042.
9. 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. Bull Exp Biol Med. 2022;172(4):410–414. DOI: 10.1007/s10517-022-05404-7.
10. Seitz H.K., Bataller R., Cortez-Pinto H. et al. Alcoholic liver disease. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(16). DOI: 10.1038/s41572-018-0014-7.
11. Tang D., Kang R., Berghe T.V., Vandenabeele P., Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. Cell Res. 2019;29(5):347–364. DOI: 10.1038/s41422-019-0164-5.
12. Wang Y., Shi C., Guo J., Zhang Y., Gong Z. Distinct Types of Cell Death and Implications in Liver Diseases: An Overview of Mechanisms and Application. J Clin Transl Hepatol. 2023;11(6):1413–1424. DOI: 10.14218/JCTH.2023.00132.
13. Wu X., Fan X., Miyata T., Kim A., Cajigas-Du Ross C.K., Ray S., Huang E., Taiwo M., Arya R., Wu J., Nagy L.E. Recent Advances in Understanding of Pathogenesis of Alcohol-Associated Liver Disease. Annu Rev Pathol. 2023;18:411–438. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-031521-030435.
14. Youssef E.M., Wu G.Y. Subnormal Serum Liver Enzyme Levels: A Review of Pathophysiology and Clinical Significance. J Clin Transl Hepatol. 2024;12(4):428–435. DOI: 10.14218/JCTH.2023.004.