

ОСОБЕННОСТИ АЛКОГОЛЬНОЙ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Звенигородская Л. А., Чурикова А. А.

ГБУЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы.

Чурикова Алевтина Алексеевна

E-mail: gastroenter@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор современных представлений об алкогольной болезни печени и неалкогольной болезни печени. Статья посвящена проблемам дифференциального подхода в диагностике данных двух нозологий, а также в выборе терапии.

Ключевые слова: стеатоз печени; алкогольная болезнь печени; неалкогольная болезнь печени.

SUMMARY

The article presents a review of modern concepts of alcoholic liver disease and non-alcoholic liver disease. The article is devoted to the problems of differential approach in the diagnosis of these two diseases, as well as in the choice of the treatment.

Keywords: steatosis of the liver; alcoholic liver disease; non-alcoholic liver disease.

ВВЕДЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), так же как и алкогольная болезнь печени (АБП), является важной медицинской и социальной проблемой, так как, несмотря на кажущееся благоприятное течение, эти заболевания сопровождаются развитием воспалительных изменений в печени с исходом в цирроз и печеночную недостаточность.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Алкогольная болезнь печени не имеет географических границ. Во всем мире люди продолжают употреблять алкоголь, нанося непоправимый вред своему здоровью. Хотя за последнее время потребление алкоголя значительно сократилось, по крайней мере в развитых странах, тем не менее статистика не внушает оптимизма. Так, в США диагностическим критериям алкоголизма отвечают 13,8 млн. человек. Среди них более чем у 2 млн. отмечается поражение печени и около 14 тыс. ежегодно умирают от цирроза печени [1].

Считается, что употребление более 80 г этанола в сутки (1 л вина, около 3,6 л пива и приблизительно 250 г крепких спиртных напитков) может привести к клинически явному заболеванию печени у мужчин. У женщин эта доза в 2–4 раза меньше.

Однако риск развития алкогольной болезни печени сопряжен с гораздо меньшей дозой, а именно с употреблением 30 г этанола в сутки [1; 2].

По причине высокой заболеваемости метаболическим синдромом распространенность НАЖБП в последние годы резко возросла [3; 4]. Метаболические нарушения в печени при НАЖБП способствуют развитию дегенеративных процессов в гепатоцитах с последующей малигнизацией и развитием гепатоцеллюлярной карциномы. НАЖБП является одним из самых распространенных заболеваний в гепатологии, которое приводит к ухудшению качества жизни, инвалидизации и смерти. Общая распространенность НАЖБП в популяции колеблется в пределах 10–40%, частота НАСГ составляет 2–4% [5; 6].

ПАТОГЕНЕЗ

В настоящее время принято рассматривать НАЖБП как поражение печени при метаболическом синдроме, что обусловлено общностью патогенеза и тесными ассоциациями с инсулинорезистентностью (ИР).

Основные проявления метаболического синдрома, ассоциированные с НАЖБП, — ожирение, сахарный диабет 2-го типа и атерогенная дислипидемия.

В качестве модели патогенеза НАЖБ предложена теория «двух ударов». При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК) и формируется стеатоз печени; это так называемый первый удар. Последовательно или одновременно развивается оксидативный стресс — «второй удар» — как следствие разобщения процессов окисления и фосфорилирования под влиянием СЖК и провоспалительных цитокинов (в первую очередь ФНО- α). В результате этого развиваются два патологических процесса, а именно истощение митохондриальной АТФ и перенос электронов непосредственно на молекулу кислорода с образованием его активных форм [5; 6].

Патогенез НАЖБП также тесно связан с синдромом ИР, вследствие которого в печени накапливаются триглицериды (ТГ), и формируется жировой гепатоз (ЖГ) — первый этап, или «толчок», заболевания. В последующем происходит высвобождение из жировой ткани и синтез *c/e novo* в гепатоцитах СЖК, способствующих возникновению оксидативного стресса, который является вторым «толчком» заболевания и приводит к развитию воспалительно-деструктивных изменений в печени в виде неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [7].

Перекисное окисление липидов (ПОЛ) приводит к повреждению мембран, некрозу и апоптозу гепатоцитов. Альдегиды — продукты ПОЛ — способны активировать звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори и стимулировать хемотаксис нейтрофилов. Действие продуктов оксидативного стресса и цитокинов приводит к нарушению функционирования звездчатых клеток, изменению матрикса, нарушению равновесия фиброгенез/фибролиз, активированию фиброгенеза [4].

Значительную роль в этом процессе играют повреждение и дисфункция митохондрий, приводящие к повышению продукции активных форм кислорода (АФК), которые вызывают ПОЛ, дальнейшую активацию провоспалительных цитокинов и индукцию Fas-лиганда. ПОЛ приводит к высвобождению малонового диальдегида (МДА) и *m*-гидроксиноненала, индуцирует образование ряда цитокинов: ФНО- α , тканевого фактора роста ρ (TGF- ρ), интерлейкина-8 (IL-8). Экспрессия Fas-лиганда в гепатоцитах вызывает каскадный эффект и в итоге — апоптоз клетки. Еще одной значимой причиной развития воспаления является дефицит ферментов пероксисомального β -окисления ЖК и его следствие — накопление дикарбоновых кислот. Кроме этого, недостаточность этих ферментов приводит к устойчивой гиперактивации генов, регулирующих экспрессию рецепторов PPAR γ , МДА и *m*-гидроксиноненал могут вызывать смерть клеток и образование телец Мэллори, а также стимулировать синтез коллагена [4; 7].

На современном этапе также установлена важная роль адипонектина и лептина в развитии стеатоза и фиброза печени [7].

В патогенезе АБП основная роль отведена опосредованному алкогольдегидрогеназой окислению этанола, связанному с восстановлением окисленного никотинамидаденин динуклеотида (НАД⁺) до восстановленного никотинамидаденин динуклеотида (НАДН). Избыточное количество НАДН приводит к сдвигу окислительно-восстановительного потенциала гепатоцита и изменению других НАД⁺-зависимых процессов, включая метаболизм липидов и углеводов, что в последующем приводит к стимуляции синтеза жирных кислот, подавлению β -окисления в митохондриях, нарушению процессов глюконеогенеза за счет уменьшения его субстратов, в частности оксалоацетата, пирувата и дигидроксиацетат-фосфата. Все это способствует накоплению жирных кислот в цитоплазме гепатоцита, где они этерифицируются и откладываются в виде триглицеридов, приводя в конечном счете к развитию стеатоза в печени [8; 9].

Механизм трансформации стеатоза в стеатогепатит включает несколько патогенетических звеньев, которые являются идентичными как при неалкогольном, так и алкогольном поражении печени. В процессе накопления СЖК гепатоцит становится более уязвимым и чувствительным к токсическим воздействиям. СЖК, которые поступают из кишечника или синтезируются в печени, участвуют в образовании ТГ, которые в последующем преобразовываются в липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП). Часть СЖК транспортируется в митохондрии, где участвует в β -окислении жирных кислот. Происходит образование восстановленных коферментов НАД и ФАД, которые участвуют в переносе электронов на цитохромы митохондриальной дыхательной цепи. В результате функции последней происходит фосфорилирование АДФ с образованием АТФ. Определенная часть электронов участвует в синтезе АФК, которые обладают прямой цитотоксичностью, могут провоцировать гибель гепатоцитов и способствовать секреции цитокинов мононуклеарными фагоцитами. Различные токсины индуцируют в реакциях окисления избыточную продукцию и накопление в печеночной клетке свободных радикалов и других токсичных метаболитов. В процессе оксидативного стресса происходит чрезмерная мобилизация свободных ионов железа из ферритина, что в свою очередь увеличивает содержание гидроксильных радикалов. Свободные радикалы запускают реакции ПОЛ и секрецию цитокинов, включая ФНО- α , IL-6 и IL-8. Эти патологические реакции приводят к некрозу гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации. Продукты ПОЛ, некроз гепатоцитов, ФНО- α , IL-6, IL-8 являются активаторами звездчатых клеток. Их стимуляция сопровождается избыточной продукцией соединительной ткани с развитием фиброза печени, а при длительном персистировании процесса — цирроза печени [4; 7; 8].

Этот процесс протекает параллельно с воспалительным ответом и ограниченным накоплением белков экстрацеллюлярного матрикса. В случае персистенции повреждающего фактора (при НАЖБП — состояние ИР) регенерация замедляется и гепатоциты замещаются избыточным количеством белков экстрацеллюлярного матрикса, включая фибриллярный коллаген, распределение которого зависит от повреждающего фактора. Для НАЖБП характерен перигепатоцеллюлярный центрлобулярный фиброз, в то время как для АБП — периферальный или перисинусоидальный. Фиброз может прогрессировать с образованием септ и формированием цирроза. Другие гистологические особенности менее значимы: жировые кисты, оптически пустые ядра гепатоцитов, липогранулемы, мегамитохондрии в гепатоцитах.

КЛИНИКА И ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

Для начальных стадий НАЖБП, так же как и АБП, характерно бессимптомное течение, поэтому наиболее часто врач сталкивается со случайно обнаруженным при биохимическом исследовании синдромом цитолиза. При этом пациент, как правило, либо не предъявляет жалоб, либо они являются неспецифическими в виде астеновегетативного синдрома (слабость, утомляемость) и дискомфорта в правом подреберье.

Наличие кожного зуда и диспепсического синдрома наряду с развитием желтухи и портальной гипертензии свидетельствует о поздней стадии заболевания. При мелкокапельном стеатозе возможно появление геморрагии на коже, а также обмороки, гипотензия, шок (вероятно, опосредованы влиянием высвобождающегося при воспалении фактора некроза опухоли α — ФНО- α). При лабораторном исследовании для НАЖБП характерны следующие изменения: повышение активности аланиновой (АлАТ) и аспарагиновой (АсАТ) аминотрансфераз не более чем в 4–5 раз; индекс АсАТ/АлАТ — не более 2; часто — повышение активности АлАТ; повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП); гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия; гипергликемия — нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет (СД) 2-го типа; гипоальбуминемия, повышение уровня билирубина, тромбоцитопения, увеличение протромбинового времени у пациентов с поздней стадией НАЖБП [4; 7].

АБП характеризуется умеренно выраженным цитолитическим и иммуновоспалительным синдромом при отсутствии признаков цирротической трансформации печени. Отмечается умеренное повышение активности трансаминаз с характерным преобладанием АСТ над АЛТ и возможно умеренное увеличение показателей холестаза. У таких больных печень становится плотной, размеры ее в межрецидивный период полностью не нормализуются [10].

Как в случае с НАЖБП, так и в случае с АБП возможное отсутствие изменений лабораторных показателей, характеризующих функциональное состояние печени (АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТП), не исключает наличия воспалительно-деструктивного процесса и фиброза.

Визуализационные методы диагностики, несмотря на достаточно высокую информативность, не позволяют выявить признаки стеатогепатита, степень его активности и стадию фиброзных изменений в печени, поэтому с целью верификации диагноза необходимо проведение пункционной биопсии печени.

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

При выборе метода лечения НАЖБП учитывают основные этиопатогенетические и фоновые факторы болезни.

В случаях развития НАЖБП на фоне ожирения и сахарного диабета наиболее эффективно постепенное снижение массы тела, достигаемое соблюдением диеты и адекватных физических нагрузок. Уменьшение массы тела и нормализация углеводного обмена сопровождаются положительной динамикой клинико-лабораторных показателей и снижением индекса гистологической активности.

Лечение больных НАЖБП необходимо начинать с отмены всех потенциально гепатотоксичных препаратов, что обычно приводит к улучшению функционального состояния печени.

Назначение при НАЖБП урсодезоксихолевой кислоты (10–15 мг/кг/сут), обладающей цитопро-тективным, антиоксидантным, иммуномодулирующим и антиапоптотическим эффектами, оказывает положительное влияние на биохимические показатели и холестаза. УДХК уменьшает также выраженность стеатоза, однако ее влияние на гистологические характеристики неалкогольного стеатогепатита требуют дальнейшего изучения. Вместе с тем получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии УДХК на соотношение сывороточных маркеров фиброгенеза и фибролиза. Так, в исследовании J. Holoman на фоне применения УДХК снижалась сывороточная концентрация N-терминального пептида коллагена 3-го типа и матриксных металлопротеиназ и одновременно повышался уровень их тканевых ингибиторов [11].

В рандомизированном проспективном исследовании, включавшем 48 пациентов с первичной или семейной гиперхолестеринемией, не ответивших на лечение симвастатином или аторвастатином, комбинация симвастатином или аторвастатином, в дозе 20 мг в сутки и УДХК в минимальной дозировке (1 капсула в сутки) в течение 4 месяцев оказалась более эффективной в снижении содержания холестерина в сыворотке крови по сравнению с приемом только соответствующего статина в дозе 40 мг/сут.

Таким образом, главной задачей фармакотерапии НАЖБП служит предотвращение развития и прогрессирования фиброза печени. В этом отношении

доказана эффективность трех лекарственных средств: урсодезоксихолевой кислоты; эссенциальных фосфолипидов (активный компонент — полиненасыщенный фосфотидилхолин — ПФХ); силимарина [12–14]. Одно из эффективных и перспективных направлений лечения НАЖБП — преодоление инсулинорезистентности путем снижения массы тела и назначения инсулиносенситайзеров. В качестве инсулиносенситайзеров в настоящее время применяется ряд гипогликемических препаратов: метформин (производное бигуанидов), пиоглитазон и росиглитазон (производное тиазолидиндионов). Метформин стимулирует окисление жирных кислот, подавляет экспрессию липогенных ферментов, снижает как периферическую, так и центральную инсулинорезистентность. В клинических исследованиях показано, что на фоне приема метформина у больных НАЖБП снижается уровень гипергликемии и повышается чувствительность к инсулину, снижается активность печеночных ферментов, а также уменьшается выраженность жировой дистрофии, воспалительных изменений и фиброза [15].

При АБП основой лечения является исключение токсического воздействия алкоголя на печень.

В лечении стеатоза печени, помимо модификации образа жизни и питания, исключения алкоголя, выделяется непосредственно гепатопротекторная терапия. Исследований, посвященных оценке эффективности УДХК при этанолиндукцированном поражении печени, недостаточно для окончательного определения места этого лекарственного средства при различных формах АБП. По-видимому, данное

обстоятельство во многом связано со значительной гетерогенностью клинических вариантов АБП и отсутствием общепринятых рекомендаций по дозировке препарата и длительности курса терапии при этой патологии. Тем не менее многообразие биохимических и иммунологических эффектов УДХК определяет возможность ее назначения практически при любой клинической форме АБП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключении хотелось бы еще раз подчеркнуть, что основу НАЖБП, так же как и АБП, составляет стеатоз (жировая инфильтрация печени), который считается доброкачественным и обратимым состоянием. Однако вправе ли практикующий врач оставлять без должного внимания факт выявления признаков жировой дистрофии печени? Сразу напрашивается ответ: нет, не вправе. Стеатоз печени является важной медицинской и социальной проблемой, так как, несмотря на кажущееся благоприятное течение, это заболевание может приводить к развитию воспалительных изменений в печени с исходом в цирроз.

И несмотря на большое количество фундаментальных открытий в области гепатологии, многие аспекты лечения и профилактики заболеваний печени нуждаются в дальнейшем изучении и теоретическом обосновании.

СОКРАЩЕНИЯ

АБП — алкогольная болезнь печени
 АлАТ — аланиновая аминотрансфераза
 АсАТ — аспарагиновая аминотрансфераза
 АФК — активная форма кислорода
 ГТПП — γ-глутамилтранспептидаза
 ЖГ — жировой гепатоз
 ИР — инсулинорезистентность

НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени
 НАСГ — неалкогольный стеатогепатит
 ПОЛ — перекисное окисление липидов
 СЖК — свободные жирные кислоты
 ТГ — триглицериды
 УДХК — урсодезоксихолиевая кислота
 ФНО-α — фактор некроза опухоли-альфа
 ЩФ — щелочная фосфатаза

ЛИТЕРАТУРА

1. Kim W.R. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop / W.R. Kim, R.S. Brown, N.A. Terrault, H. El-Serag // *Hepatology*. — 2002. — Vol. 36. — P. 227–242.
2. O'Shea R.S. Alcoholic liver disease / R.S. O'Shea, S. Dasarathy, A.J. McCullough // *Hepatology*. — 2010. — Vol. 51. — P. 307–328.
3. Богомолов П. О., Шульпекова Ю. О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит. Болезни печени и желчевыводящих путей / Под ред. акад. РАМН проф. В. Т. Ивашкина. Изд-е 2-е. — М.: М-Вести, 2005. — С. 205–216.
4. Метаболический синдром / Под ред. Г. Е. Ройтберга. — М.: Мед-пресс-информ, 2007.
5. Beteridge D. J. The interplay of cardiovascular risk factors in the metabolic syndrome and type 2 diabetes / D. J. Beteridge // *Eur. Heart J. (Suppl. G)*. — 2004. — Vol. 6. — P. 3–7.
6. Корнеева О. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома / Корнеева О. Н., Драпкина О. М., Буевров А. О., Ивашкин В. Т. // *Клин. персп. гастроэнтерол., гепатол.* — 2005. — № 4. — С. 24–27.
7. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. — М., 2009. — С. 7–40.
8. Feldman M., Friedman L. S., Sleisenger M. H. Gastrointestinal and liver disease. — Saunders, 2002. — P. 1375–1391.
9. Kono H. NADPH oxidase-derived free radicals are key oxidants in alcohol-induced liver disease / H. Kono, I. Rusyn, M. Yin // *J. Clin. Invest.* — 2000. — Vol. 106. — P. 867.
10. Маевская М. В. Алкогольная болезнь печени / М. В. Маевская // *Consilium medicum*. — 2001. — Т. 3, № 6. — С. 256–260.
11. Marchesini G. Metformin in non-alcoholic steato hepatitis / G. Marchesini, M. Brizi, G. Bianchi et al. // *Lancet*. — 2001. — Vol. 358. — P. 893–894.
12. Минушкин О. Н. Опыт терапии заболеваний печени эссенциальными фосфолипидами / О. Н. Минушкин // *Consilium medicum, Экстравыпуск*. — 2001. — С. 9–11.
13. Подымова С. Д. Патогенетическая роль эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени / С. Д. Подымова // *Consilium medicum, Экстравыпуск*. — 2001. — С. 3–5.
14. Mendez-Sanchez N., Arrese M. et al. Current concepts in pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease / N. Mendez-Sanchez, M. Arrese et al. // *Liver Intern.* — 2007. — Vol. 27, № 4. — P. 423–433.
15. Павлов Ч. С., Золоторевский В. Б., Ивашкин В. Т. и др. Структура хронических заболеваний печени по данным биопсии и морфологического исследования ее ткани / Матер. XII Рос. конф. «Гепатология сегодня» // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2007. — Т. XVII (1). — С. 90.