

А.А. САМСОНОВ¹, д.м.н., профессор, Е.Ю. ПЛОТНИКОВА², д.м.н., профессор, И.Н. НИКУШКИНА¹, д.м.н., профессор,
Е.А. ТАЛИЦКАЯ³, М.В. КРАСНОВА⁴, к.м.н., О.А. КРАСНОВ⁵, д.м.н., профессор

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова

²Кафедра подготовки врачей первичного звена здравоохранения, руководитель курса клинической гастроэнтерологии,
ГБОУ ВПО «КемГМА» Минздрава России, Кемерово

³Гастроэнтерологическое отделение МБЛПУ «Городская клиническая больница №1», Новокузнецк

⁴Гастроэнтерологическое отделение Кузбасского областного гепатологического центра, МБУЗ «ГКБ №3 им. М.А. Подгорбунского», Кемерово

⁵Кафедра госпитальной хирургии ГБОУ ВПО «КемГМА» Минздрава России, главный врач МБУЗ «ГКБ №3 им. М.А. Подгорбунского», Кемерово

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И АЛКОГОЛИЗМ – ДВЕ БОЛЕЗНИ И ОДНА ПРОБЛЕМА

Данная работа посвящена алкогольному поражению печени, которое развивается по типу стеатоза/стеатогепатита/фиброза с последующей трансформацией в цирроз печени. Описаны патогенетические механизмы алкогольного повреждения печени по типу стеатоза/стеатогепатита. В разделе лечения алкогольного стеатогепатита рассмотрены современные данные о применении препаратов с высоким уровнем доказательности и рекомендаций. Также в статье приводятся собственные исследования по качеству жизни и влиянию соматических жалоб у пациентов с разными вариантами жировой болезни печени.

Если вы знаете алкоголизм, то вы знаете всю медицину.

Перефразируя William Osler.

Ключевые слова: алкогольный стеатоз/стеатогепатит, цирроз печени, качество жизни, алкоголизм

История показывает, что употребление алкогольных напитков, полученных путем брожения, и, как следствие, развитие патологии печени существует со времен неолита (около 10 тыс. лет до н.э.) [1] и является приоритетной причиной заболеваний печени во всем мире.

Болезни печени, связанные с употреблением алкоголя, протекают по трем клинико-морфологическим вариантам (стадиям): жировая дистрофия печени (стеатоз), алкогольный гепатит с фиброзом (стеатогепатит) и цирроз печени. Стеатогепатит, развивающийся при регулярном приеме большого количества алкоголя, как правило, при условии обязательной абстиненции, обратим. Острый алкогольный гепатит, возникающий при алкогольных эксцессах, может протекать от бессимптомного «биохимического» расстройства, незаметного для больного, до молниеносной печеночной недостаточности и смерти. Цирроз печени в исходе стеатоза/стеатогепатита предусматривает патологическую трансформацию структуры нормальной печеночной паренхимы, что приводит к клиническим проявлениям портальной гипертензии и печеночной недостаточности.

Распространенность алкогольной болезни печени (АБП) зависит от многих факторов, включая генетические (склонность к злоупотреблению алкоголем, пол больного, этнический тип и др.) и фенотипические (например, доступность алкоголя, социально-экономическая доступность, тради-

ции), и поэтому трудно определить, какие из них являются ведущими.

В целом риск заболеваний печени возрастает с увеличением количества и длительностью употребления алкоголя [2, 3]. При этом чрезмерное употребление алкоголя не является достаточным для возникновения алкогольной болезни печени. По данным Grant B.F. и соавт., только у 1 из 5 алкоголиков развивается алкогольный стеатогепатит, а у 1 из 4 развивается цирроз печени. Порог ежедневного употребления чистого этанола в 40 г может вызывать патологические изменения по типу алкогольного стеатогепатита, а прием более 80 г в день связано с увеличением степени тяжести алкогольного гепатита. Существует четкое дозозависимое соотношение между приемом алкоголя и частотой формирования алкогольного цирроза печени – это ежедневное употребление более 60 г чистого этанола у мужчин и 20 г у женщин [4]. По другим данным, жировая инфильтрация печени развивается примерно у 90% людей, которые ежедневно принимают больше чем 60 г чистого этанола, [5], но такой же морфологический субстрат, как жировая дистрофия печени может регистрироваться и у людей, не принимающих алкоголь [6]. Как уже было сказано, алкогольный стеатоз печени, обычно протекающий бессимптомно, может быть полностью обратим при отказе от алкоголя примерно через 4–6 недель [7]. Вместе с тем некоторые исследования показали, что прогрессирование фиброза и исход в цирроз происходит у 5–15% пациентов, несмотря даже на полную абстиненцию [8, 9].

Проблема злоупотребления алкоголем очень актуальна в нашей стране. В литературе часто приводятся различные эпидемиологические данные по этому поводу, но все они только верхушка айсберга под названием «алкогольная болезнь печени». Как говорилось выше, алкоголизм у пациентов формируется раньше и чаще, чем АБП. Алкогольная зависимость – это сложная биохимическая «комбинация» превращения этанола в центральной нервной системе с выработкой в конечном этапе эндорфинов и дофамина, которые становятся «жизненно» необходимы пациентам с алкоголизмом. Эти люди в нашем обществе натываются часто на различные виды социального порицания, административного и уголовного наказаний, но в силу определенных особенностей заболевания не воспринимаются социумом как тяжелобольные.

Диагностика алкоголизма основывается на клиническом обследовании, специальных тестах (опросник CAGE [10]): тест на выявление постинтоксикационного алкогольного синдрома (ПАС), перечень физикальных признаков ХАИ – хронической алкогольной интоксикации («Сетка LeGo», 1976) в модификации О.Б. Жаркова, П.П. Огурцова, В.С. Моисеева и многих других.

Диагноз алкогольного гепатита также основан на тщательном сборе анамнеза, осмотре, клинических лабораторных и инструментальных исследованиях. Клинические проявления скудные: тяжесть в правом подреберье, вздутие живота, тошнота и диарея после употребления жирной пищи. Большинство больных жалобы не предъявляет. У большинства (более 70%) из них наблюдается гепатомегалия с гладкой поверхностью, выявляемой пальпаторно. Иктеричность и увеличение селезенки обнаруживаются редко. В лабораторных исследованиях характерно увеличение коэффициента де Ритиса – соотношение аспартатаминотрансферазы (AST) и аланинаминотрансферазы (ALT). Другие общие и неспецифические лабораторные отклонения включают анемию, лейкоцитоз, тромбоцитопению, гипоальбуминемию, гипергаммаглобулинемию, гипербилирубинемия, гипергаммониемию и другие метаболические нарушения. Для установления диагноза иногда необходима биопсия печени. Наиболее характерные гистологические проявления алкогольной болезни печени: жировая дистрофия гепатоцитов, наличие телец Мэллори, нейтрофильная инфильтрация и перивенулярный фиброз [11]. Диагноз алкогольной болезни печени основан на выявлении классических признаков и симптомов поражения печени у пациента со значительным употреблением алкоголя в анамнезе. Следует иметь в виду, что пациенты, как правило, занижают количество употребляемого алкоголя, но опрос членов семьи и близких друзей может обеспечить более точную оценку количества принимаемого алкоголя. При этом клиническое подозрение на алкогольный гепатит может быть неточным у больных до 30% случаев [12].

Мы провели сравнительный клинический анализ пациентов с алкогольным стеатогепатитом (АСГ) и неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ), контрольную группу составили люди аналогичного возраста, не имеющие патологии печени. Различия между параметрами сравнения считались статисти-

чески различными при $p \leq 0,05$. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на генеральной ассамблее ВМА, Токио, 2004), с правилами Качественной клинической практики Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского союза 2001/20/ЕС и требованиями национального российского законодательства. Протокол исследования одобрен комитетом по этике ГБОУ ВПО «КемГМА» Минздрава России; процедуры рассмотрения и одобрения исследования соответствовали требованиям национального законодательства. Каждый больной подписал Информированное согласие на участие в исследованиях.

Диагноз был подтвержден клинически, лабораторно, инструментально, большинству пациентов выполнена биопсия печени. Между рядом клинических показателей были выявлены статистически значимые различия. В задачи исследования не входило выявлять у пациентов алкоголизм, консультации нарколога не были предусмотрены, но диагноз алкогольной болезни печени выставлялся на основании данных анамнеза со слов самих пациентов и их родственников, а также объективных клинических данных. Всем обследуемым предлагалось заполнить ряд тестов, в которые входили Ноттингемский профиль здоровья (Nottingham Health Profile) по оценке качества жизни пациентов [13], интенсивность субъективных недомоганий оценивалась с помощью Гиссенского опросника «влияния соматических жалоб», разработанного в психосоматической клинике Гиссенского университета [14].

■ Наиболее характерные гистологические проявления алкогольной болезни печени: жировая дистрофия гепатоцитов, наличие телец Мэллори, нейтрофильная инфильтрация и перивенулярный фиброз

К удивлению исследователей, самые лучшие показатели по исследованию качества жизни оказались у пациентов с АСГ, а результаты по Гиссенскому опроснику указывали на самый высокий «прессинг жалоб» в контрольной группе. Результаты исследований представлены в *таблице 1*.

Данные исследования указывают на то, что пациенты с алкогольным стеатогепатитом вполне удовлетворительно чувствуют себя, несмотря даже на клинико-лабораторные изменения. Поэтому мы часто видим впервые этих пациентов уже на стадии тяжелых осложнений цирроза печени: кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка или прямой кишки, печеночной энцефалопатии и др.

Системное воздействие алкоголя настолько коварно, что кроме тяжелого поражения печени пациенты не «замечают» симптомов поражения ЦНС, сердечно-сосудистой, выделительной, опорно-двигательной и других систем. Очередная доза этанолсодержащего напитка нивелирует все проявления

алкоголизма – тяжелого системного заболевания, определяя хорошее настроение и самочувствие пациента. При этом болезнь прогрессирует, а поражение печени нарастает.

В целом проблема АБП как и алкоголизма давно вышла за рамки чисто медицинской, превратившись в социальную болезнь общества.

Чем же мы можем помочь этим пациентам на стадии алкогольного стеатогепатита?

Сегодня существуют различные методики, от психотерапевтических до медикаментозных и хирургических, по лечению алкоголизма и алкогольных поражений печени. Основой терапии алкогольной болезни печени является полное воздержание от алкоголя. Пациенты часто не могут достичь полного и прочного отказа от приема алкоголя без посторонней помощи, поэтому является целесообразным лечение, направленное на борьбу с химической зависимостью. Для этой цели с успехом применяются сегодня как дисульфирам [15], так и высокоэффективные налтрексон и акампросат (ацетимотаурин) [16–20]. Госпитализация показана пациентам с желтухой, энцефалопатией, асцитом, кровотечением, лихорадкой и другими грозными осложнениями. Почти все пациенты с алкогольным гепатитом имеют различные степени недоедания, но оценка тяжести трофологических расстройств остается проблемой, т. к. нет высокочувствительных и специфичных клинических или лабораторных параметров для этих больных. Также у этих пациентов часто выявляется дефицит по ряду витаминов и микроэлементов, включая витамины А, D, тиамин, фолиевую кислоту, пиридоксин, цинк и ряд других компонентов [21].

Степень недоедания у этих больных напрямую определяет краткосрочную (1 месяц) и долгосрочную (1 год) смертность. В течение 1 года с момента постановки диагноза

алкогольного гепатита у пациентов с легкой степенью недоедания регистрируется 14%-ная смертность, по сравнению с 76%-ной смертностью у пациентов с тяжелой степенью недостаточности питания [22]. Энтеральное питание для таких пациентов предпочтительнее парентерального, а количество белка в рационе должно обеспечивать положительный баланс азота [23–25].

Применение кортикостероидов как специфическая терапия при алкогольном гепатите вызывает большой интерес у гепатологов всего мира. Три рандомизированных контролируемых исследования, изучающих применение кортикостероидов (преднизолон 40 мг/сут или его эквивалент метилпреднизолон 28 мг/сут в течение 28 дней) у пациентов с тяжелым острым алкогольным гепатитом, указывают на достоверное повышение непосредственной выживаемости таких больных [26, 27]. Результаты других рандомизированных контролируемых исследований противоречивы [28, 29]. Современные практические рекомендации поддерживают использование кортикостероидов у пациентов, у которых диагноз тяжелого алкогольного гепатита является бесспорным [30]. Однако эффективность кортикостероидов не была оценена у пациентов с почечной недостаточностью, активной инфекцией, панкреатитом, желудочно-кишечными кровотечениями и некоторыми другими тяжелыми осложнениями.

Нарушение регуляции цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF) и некоторые другие, играет ключевую роль в патофизиологии алкогольного стеатогепатита. Наиболее изучен в группе антицитокиновых препаратов при АБП, пентоксифиллин, который является ингибитором синтеза TNF. Повышение уровня TNF было связано с более высокой смертностью от алкогольного гепатита. В ряде рандомизированных двойных слепых контролируемых исследований по

Таблица 1. Результаты показателей качества жизни по NHR и по Гиссенскому опроснику «давления соматических жалоб»

Показатель	АСГ		НАСГ		НАСГ		Контрольная группа P
	M	±SD	M	±SD	M	±SD	
КЖ-ЭНЕР	5,60000	13,41702	32,16271	35,81925	10,40000	12,09617	0,0000004
КЖ-БОЛЬ	9,67305	15,70354	19,89525	28,36756	8,27633	12,68954	0,0124304
КЖ-ЭМОЦ	12,08085	14,95820	12,32085	14,18457	13,37567	13,88680	0,920190
КЖ-СОН	28,52695	33,31003	35,33644	28,70661	19,19500	26,54171	0,059933
КЖ-СОЦ	8,66542	13,13223	11,95441	18,88667	9,91533	17,41684	0,554153
КЖ-ФИЗ	7,53136	11,39543	15,10407	17,25977	11,66100	12,51378	0,0170905
КЖ-ОБЩ	71,9251	62,2467	125,8500	118,6458	75,4307	61,0578	0,0025104
Г-И	3,627119	2,778602	5,779661	3,939490	7,300000	2,878577	0,0000041
Г-Ж	5,237288	3,962492	6,016949	3,785141	4,366667	3,547542	0,149593
Г-Р	5,96610	4,820810	8,06780	5,429372	10,03333	5,536608	0,0021871
Г-С	2,576271	2,877999	4,508475	3,887969	4,633333	3,809999	0,0043312
Г-ДЖ	17,40678	12,20672	24,01695	15,44009	26,53333	12,66473	0,0044892

¹ Статистически значимые различия (p < 0,05) между всеми группами;

² Статистически значимые различия (p < 0,05) между 1-й группой и 2–3 группами;

⁴ Статистически значимые различия (p < 0,05) между 2-й группой и 1, 3 группами;

⁵ Статистически значимые различия (p < 0,05) между 1-й группой и 2-й группой.

КЖ-ЭНЕР – энергичность, КЖ-БОЛЬ – болевые ощущения, КЖ-ЭМОЦ – эмоциональное состояние, КЖ-СОН – сон, КЖ-СОЦ – социальная изоляция, КЖ-ФИЗ – физическая активность, КЖ-ОБЩ – общая сумма баллов по NHR.

Г-И – «кистошени», Г-Ж – «желудочные» жалобы, Г-Р – «ревматические» жалобы, Г-С – «сердечные» жалобы, Г-ДЖ – общее «давление» жалоб по Гиссенскому опроснику.

применению пентоксифиллина при алкогольном гепатите регистрировалось значительное снижение указанного показателя [31, 32].

■ Следует иметь в виду, что пациенты, как правило, занижают количество употребляемого алкоголя, но опрос членов семьи и близких друзей может обеспечить более точную оценку количества принимаемого алкоголя. При этом клиническое подозрение на алкогольный гепатит может быть неточным у больных до 30% случаев

Алкогольный стеатогепатит, особенно острый, является наиболее распространенным показанием для трансплантации органа после хронических заболеваний печени в ряде стран Европы, Северной Америки и др. [33, 34]. В России на сегодняшний день выполняется очень малое количество таких операций. На «вооружении» отечественных гастроэнтерологов, терапевтов, реаниматологов, которые сталкиваются с необходимостью проведения эффективной терапии АБП, сегодня находятся препараты различных механизмов действия, которые объединены в группу «гепатопротекторов». К ним относятся, в первую очередь, адеметионин и урсодезоксихолевая кислота. Определенный эффект отмечен при использовании орнитин-аспартата, силимарина, липоевой кислоты и некоторых других средств.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как подчеркивается в самых последних международных руководствах, медицинские работники должны быть внимательны к признакам скрытого злоупотребления алкоголем [23]. Многие пациенты часто скрывают употребление алкоголя. Кроме того, не существует никаких клинических или лабораторных признаков, специфических для алкогольной болезни печени. Алкогольная зависимость пациента определяется по физической толерантности и симптомам абстиненции. Очень удобно использовать скрининговую анкету CAGE:

С – Испытывали ли Вы потребность выпить «до отключения»?

А – Возникает ли у Вас раздражение в ответ на намеки, касающиеся употребления алкоголя?

Г – Появляется ли у Вас чувство вины за избыточное употребление алкоголя?

Е – Употребляете ли Вы алкоголь по утрам для устранения похмелья?

Данная анкета является предпочтительным инструментом скрининга алкогольной зависимости при более чем 2 положительных ответах (чувствительность 71% и специфичность 95%) [35].

При выявлении АБП необходимо применять все современные методы лечения, включая медикаментозные, чтобы максимально сохранить здоровье пациента, несмотря на нестандартное течение этого тяжелого заболевания и отношение самого больного к своему состоянию.



ЛИТЕРАТУРА

1. Patrick C.H. Alcohol, Culture, and Society. Durham, NC: Duke University Press. 1952. P. 12–13.
2. Savolainen V.T., Liesto K., M. nnikk A. et al. Alcohol consumption and alcoholic liver disease: Evidence of a threshold level of effects of ethanol // Alcohol. Clin. Exp. Res. 1993. №17(5). P. 1112–1117.
3. Ielbach W.K. Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1975. №252. P. 85–105.
4. Grant B.F., Dufour M.C., Harford T.C. Epidemiology of alcoholic liver disease // Semin. Liver. Dis. 1988. №8(1). P. 12–25.
5. Crabb D.W. Pathogenesis of alcoholic liver disease: newer mechanisms of injury // Keio. J. Med. 1999. №48. P. 184–188.
6. Lieber C.S., Jones D.P., Decarli L.M. Effects of prolonged ethanol intake: production of fatty liver despite adequate diets // J. Clin. Invest. 1965. №44. P. 1009–1021.
7. Mendenhall C.L. Anabolic steroid therapy as an adjunct to diet in alcoholic hepatic steatosis // Am. J. Dig. Dis. 1968. №13. P. 783–791.
8. Leevy C.M. Fatty liver: a study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and review of the literature // Medicine (Baltimore). 1962. №41. P. 249–276.
9. Sorensen T.I., Orholm M., Bentsen K.D., Hoybye G., Eghoje K., Christoffersen P. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis // Lancet. 1984. №2. P. 241–244.
10. NIAAA. Eighth Report to the U.S. Congress on Alcohol and Health, 1994.
11. Maddrey W.C. Alcoholic hepatitis: Clinicopathologic features and therapy // Semin. Liv. Dis. 1998. №8(1). P. 91–102.
12. O'Shea R.S., Dasarathy S., McCullough A.J. Alcoholic Liver Disease // Hepatology. 2010. №51(1). P. 307–328.
13. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине // СПб.: Издательский дом «Нева», 2002.
14. Голдынкина Е.А. Гиссенский опросник давления соматических жалоб / Е.А. Голдынкина, Г.Л. Исурин. СПб.: Психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. 1992.
15. Pharmacotherapy for alcohol dependence. Summary, Evidence Report / Technology Assessment. 1999. №3. Jan. Agency for Health Care Policy and Research. Rockville, MD.
16. Srisurapanont M., Jarusuraisin N. Opioid antagonists for alcohol dependence // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. CD001867.
17. Palmer A.J., Neeser K., Weiss C., Brandt A., Comte S., Fox M. The longterm cost-effectiveness of improving alcohol abstinence with adjuvant acamprosate // Alcohol. 2000. №35. P. 478–492.
18. Mason V.J. Acamprosate in the treatment of alcohol dependence // Expert Opin. Pharmacother. 2005. №6. P. 2103–2115.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.