

Алкогольная болезнь печени

И.Г. Никитин, И.Е. Байкова, Л.М. Гогова, Г.И. Сторожаков

Кафедра госпитальной терапии № 2
Лечебного факультета РГМУ

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных алкогольному поражению печени, практический и теоретический интерес к этой проблеме остается чрезвычайно высоким. Это связано с несколькими обстоятельствами, среди которых следует упомянуть прежде всего высокую медико-социальную значимость **алкогольной болезни печени (АБП)**. Весьма показательны финансовые затраты, связанные с данной патологией: например, в США за 2004 г. медицинские учреждения израсходовали 2,2 млрд. долларов на лечение алкоголизма и ассоциированных поражений внутренних органов.

Многие исследователи придерживаются мнения, что риск поражения печени, ассоциированный с этаноловым воздействием, напрямую зависит как от дозы употребляемого алкоголя, так и от продолжительности воздействия: ежедневное употребление 40–80 мл чистого этанола в день на протяжении 4–6 лет ассоциировано с высоким риском развития АБП. Данное количество алкоголя содержится примерно в 100 мл водки, 500 мл сухого вина или 900 мл пива. Такая доза алкоголя может быть позиционирована как “критическая” по отношению к мужчинам, а для женщин она ограничена 20–35 мл чистого этанола. Следует подчеркнуть, что развитие АБП не зависит от типа употребляемых спиртных напитков.

Установлено, что более чувствительны к системным эффектам алкоголя женщины. Данный феномен часто объясняют меньшей активностью желудочной **алкогольдегидрогеназы (АДГ)** у женщин по сравнению с мужчинами, следствием чего является более активный метаболизм этанола в пече-

ни. Кроме того, эстрогены и их промежуточные продукты метаболизма способствуют большей продукции фактора α некроза опухолей (ФНО- α) при воздействии алкоголя на печень.

Инфицирование **гепатотропными вирусами** (вирусами гепатита В/D, С) у лиц, злоупотребляющих алкоголем, сопряжено с более быстрым прогрессированием поражения печени и формирования цирроза. Кроме того, именно с инфицированием гепатотропными вирусами у хронических алкоголиков ассоциировано более частое развитие гепатоцеллюлярной карциномы.

Патогенез

Метаболизм этанола в организме человека осуществляется несколькими **ферментативными системами**, главные из которых: алкогольдегидрогеназа, альдегиддегидрогеназа (АлДГ), а также митохондриальная этанолокислительная система (МЭОС).

У человека установлены три основных гена, кодирующих **алкогольдегидрогеназу**: АДГ (1), АДГ (2), АДГ (3). Если на локусе АДГ (1) был идентифицирован только один аллель, то локусы АДГ (2) и АДГ (3) полиморфны: 2 аллеля обнаружены на локусе АДГ (3) и 3 аллеля — на локусе АДГ (2). Распространенность различных аллелей АДГ чрезвычайно вариабельна: АДГ (2)*1 может встречаться практически во всех популяциях с различной частотой, в то время как аллель АДГ (2)*2 преобладает у азиатов и значительно реже обнаруживается среди европейцев. Аллель АДГ (2)*3 в основном распространен среди афроамериканцев. Клинико-популяционные исследования

Лекции

позволили установить, что носители аллеля АДГ (2)*2 употребляют меньшее количество алкоголя в связи с высоким риском сильного опьянения и похмельного синдрома.

Говоря о значении **альдегиддегидрогеназы** в метаболизме алкоголя, следует отметить, что основную роль играют цитозольные АДГ (1) и АДГ (2). Около 50% общей активности АДГ приходится на АДГ (2). Установлен генетический полиморфизм гена АДГ: существуют нормальный аллель АДГ (2)*1 и мутантный аллель АДГ (2)*2, обладающий очень низкой активностью. Вероятно поэтому лица, гомозиготные по аллелю АДГ (2)*2, редко злоупотребляют алкоголем: низкая активность АДГ сопряжена с накоплением ацетальдегида, что проявляется тахикардией, покраснением лица, интенсивными приступами тошноты, вегетативными расстройствами. Гетерозиготные индивидуумы (АДГ (2)*2/1) подвержены большему риску развития АБП.

Описаны также генетические варианты цитохрома P450 2E1: С (гомозиготы по гену с2), В (гетерозиготы по генам с1 и с2) и А (гомозиготы по гену с2). Аллель гена с2 достоверно чаще выявляется у лиц с развившейся АБП. Клиническое значение полиморфизма генов, кодирующих те или иные ферменты метаболизма алкоголя, определяется, прежде всего тем, что высокая активность аллелей АДГ и P450 2E1 обуславливает значительно более интенсивное накопление ацетальдегида и медленное его окисление, что приводит к возникновению нежелательных действий алкоголя.

Большая часть (до 90%) этанола окисляется цитозольными АДГ желудка и печени до ацетальдегида, который с помощью печеночного митохондриального фермента АДГ подвергается дальнейшему окислению до ацетата через стадию ацетилкоэнзима А. В обеих ступенях окисления в качестве базовой ферментной системы выступает никотинамиддинуклеотид (НАД), который, присоединяя атом водорода, восстанавливается до НАДН. Значительно меньшая

часть этанола (до 10%) окисляется до ацетальдегида МЭОС в микросомах гладкого эндоплазматического ретикулума. При повышении нагрузки на МЭОС (которая также принимает участие в метаболизме лекарств и ксенобиотиков) появляется эффект самоиндукции, что влечет за собой развитие толерантности к алкоголю на определенном этапе хронического злоупотребления им.

Собственно **механизмы повреждения печени** обусловлены продуктами метаболизма этанола и последующими нарушениями химического и иммунного характера. Ацетальдегид, образующийся в печени как продукт метаболизма этанола с участием АДГ и МЭОС, способствует развитию большей части **токсических эффектов**:

- нарушение транспорта электронов в митохондриях;
- подавление репарации ДНК;
- нарушение функции микротрубочек;
- усиление перекисного окисления липидов;
- образование комплексов с белками;
- стимуляция образования супероксида нейтрофилами;
- активация системы комплемента и синтеза коллагена.

Все перечисленное ведет к **нарушению функционирования всей печеночной клетки**, клеточных рецепторов и мембрано-ассоциированных ферментных систем. В результате образования комплексов ацетальдегида с белками нарушается полимеризация тубулина микротрубочек с развитием такого морфологического феномена, как алкогольный гиалин или тельца Маллори; следствием этого же является возможность развития баллонной (гидропической) дистрофии гепатоцитов. Окисление этанола значительно повышает расходование НАД и соотношение НАДН/НАД, что усиливает синтез глицеро-3-фосфата, этерификацию жирных кислот и синтез триглицеридов. В результате может развиваться еще одно

важное проявление алкогольного поражения печени — жировая дистрофия гепатоцитов. Кроме того, повышенная концентрация НАДН значительно замедляет процессы β -окисления жирных кислот, что также усугубляет жировую инфильтрацию гепатоцитов.

Важную роль в прогрессировании АБП играют **реакции клеточного и гуморального иммунитета**. Значительно повышается уровень иммуноглобулина А (IgA), который откладывается в стенке печеночных синусоидов и/или почечном эндотелии. Проявлением клеточных механизмов печеночного поражения служит увеличение числа цитотоксических лимфоцитов наряду с повышенной экспрессией на мембранах молекул главного комплекса гистосовместимости I и II классов. У больных с АБП выявляют повышенные концентрации сывороточных провоспалительных цитокинов: интерлейкинов-1, 2, 6, а также ФНО- α . ФНО- α и интерлейкин-8, стимулируя продукцию активных форм кислорода и оксида азота, вызывают повреждение клеток-мишеней и способствуют развитию полиорганной недостаточности.

Все перечисленные механизмы и реакции печеночного повреждения, ассоциированного с хроническим злоупотреблением алкоголем, ведут к развитию фиброза, а в последующем и цирроза печени.

Морфология основных форм АБП

Жировая дистрофия (стеатоз) печени. Жировая инфильтрация наиболее четко выражена во 2-й и 3-й зонах печеночной дольки, в более тяжелых случаях жировые включения локализуются диффузно. В большинстве случаев это макровезикулярный стеатоз.

Алкогольный гепатит. Гепатоциты находятся в состоянии баллонной и жировой дистрофии, развивается лимфогистиоцитарная инфильтрация, представленная преимущественно нейтрофильными клетками. Четко выявляются тельца Маллори,

которые при окраске гематоксилином и эозином формируют феномен пурпурного облака в цитоплазме гепатоцитов. В той или иной степени выраженности может встречаться перисинусоидальный фиброз.

Цирроз печени. В своем дебюте цирроз обычно микронодулярный. Характерно усиленное отложение железа в печени. При развитии атак алкогольного гепатита практически всегда присутствуют признаки морфологической активности. В поздних стадиях цирроз может трансформироваться в макронодулярный, значительно повышается риск развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Клинические проявления

Клинические проявления АБП включают собственно симптомы повреждения печени и признаки, связанные с системным действием алкоголя (хронический панкреатит, поражение центральной и периферической нервной системы, нарушение гемопоэза, эндокринные расстройства).

Стеатоз печени

У большинства пациентов эта форма АБП протекает почти бессимптомно, и стеатоз печени обнаруживают случайно при плановом обследовании. Жалобы пациентов на этой стадии болезни весьма неспецифичны: тупая боль в правом подреберье или эпигастрии, периодически возникающая тошнота. При этом подготовленный клиницист уже на этапе первичного осмотра может заподозрить связь жалоб с АБП, если у пациента имеются выраженная сосудистая сеть на коже щек, гипертрофия околоушных слюнных желез, особенности характера и поведения. Весьма полезной в этом смысле может оказаться и беседа с родственниками пациента. Физикальные данные демонстрируют некоторое увеличение печени, край ее при пальпации гладкий, плотноэластической консистенции. Очень характерна ультразвуковая картина

Лекции

печени: определяется выраженная диффузная жировая дистрофия (феномен “мыльной печени”). Данные клинического и биохимического анализа крови на этом этапе заболевания, как правило, в норме.

Алкогольный гепатит

Выделяют три формы заболевания: желтушную, холестатическую и фульминантную. Алкогольный гепатит — более продвинутая как в клиническом, так и в морфологическом отношении стадия АБП, развивается часто у лиц, длительно злоупотребляющих алкоголем. Алкогольный генез повреждения печени на этапе первичного осмотра пациента вполне очевиден, и врачу нет необходимости искать микросимптомы алкоголизма. Следует отметить, что алкогольный гепатит часто развивается после эпизода запоя. Заболевание характеризуется выраженным цитолитическим синдромом, фебрильной лихорадкой, нередко присоединением холестаза, резким нейтрофильным лейкоцитозом, вплоть до развития лейкомоидной реакции миелоидного типа. В биохимическом анализе крови обращает на себя внимание значительное повышение уровня γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), а также уровня IgA. Очень тяжелые формы алкогольного гепатита отмечаются у пациентов с уже сформированным циррозом печени: быстро развиваются симптомы печеночно-клеточной недостаточности, присоединяется инфекция, и больной погибает в отсутствие экстренной трансплантации печени. Для прогнозирования подобной ситуации и для определения тяжести течения алкогольного гепатита используется **коэффициент Мэддрей**, который рассчитывается по формуле:

$$4,6 \times (\text{протромбиновое время у больного} - \text{протромбиновое время контроля}) + \text{уровень сывороточного билирубина (мг/дл)}.$$

У больных, у которых этот коэффициент более 32, вероятность летального исхода

при настоящем обследовании может превышать 50%.

Хронический алкогольный гепатит

Наличие данного заболевания признается не всеми, однако многие клиницисты все же предлагают рассматривать хронический алкогольный гепатит как отдельный клинический вариант АБП. Эта форма АБП характеризуется нерезко выраженным цитоллизом и иммуновоспалительным синдромом в сочетании с другими проявлениями хронического алкоголизма.

Цирроз печени

Цирроз печени характеризуется формированием двух ведущих клинических синдромов — портальной гипертензии и прогрессирующей печеночно-клеточной недостаточностью (прогрессирующее снижение синтеза провитаминов-К-зависимых факторов свертывания, синдром Сильвестрини—Корда, отечно-асцитический синдром и т.д.).

Диагностика

Чрезвычайно важна своевременная диагностика АБП. Важнейшим ее этапом является правильный сбор анамнеза с использованием специальных опросников и тщательный осмотр пациента (расширение сосудов кожи щек и носа, склер, увеличение околоушных слюнных желез, атрофия мышц плечевого пояса, сосудистые звездочки, гинекомастия, пальмарная эритема, контрактура Дюпюитрена, полинейропатия, признаки поражения сердца, хронический панкреатит, нефропатия и др.).

Из лабораторных показателей следует отметить значительно повышенный уровень ГГТП, превышающий концентрации трансаминаз, и наличие макроцитоза. В последние годы для подтверждения именно алкогольного генеза выявленных изменений используют асиалированный трансферрин, концентрация которого достовер-

но повышается у лиц, злоупотребляющих этанолом.

Определенные трудности иногда возникают при дифференциальной диагностике АБП и неалкогольного стеатогепатита, развивающегося на фоне ожирения, сахарного диабета II типа, илеоюнального шунтирования, длительного парентерального питания, болезни Вильсона, лекарственного поражения печени и т.д. В этих случаях чрезвычайно важны детальное изучение анамнеза и методы дополнительного обследования: определение уровня С-пептида, липидограмма, исследование уровня церулоплазмينا и суточной экскреции меди с мочой.

Лечение

Лечение АБП должно быть сопряжено с очень жесткой установкой для пациента: обязательным условием является **полный отказ от алкоголя**, в противном случае лечение становится бессмысленным. Зачастую выполнение одного этого условия приводит к регрессу клинической и морфологической симптоматики АБП.

Учитывая, что нутритивный статус большинства пациентов с АБП снижен, очень важным аспектом терапии является **адекватное и полноценное питание**. Энергетическая ценность диеты должна составлять не менее 2500–3000 ккал/сут при содержании белка не менее 1 г на 1 кг массы тела в сутки. При этом необходимо обеспечить достаточное поступление витаминов, особенно группы В и фолиевой кислоты. Анаболические стероиды, применявшиеся ранее для нормализации нутритивного статуса, в настоящее время практически не используются из-за частого развития холестаза.

Глюкокортикостероиды применяются для лечения только одной формы АБП — острого алкогольного гепатита с высоким индексом Мэддрей. Хотя отношение к их использованию неоднозначно, на основании 15 рандомизированных плацебоконтроли-

руемых исследований был сделан вывод об определенной клинической эффективности лечения глюкокортикостероидами в течение 4–6 нед. Назначение преднизолона (или метилпреднизолона) в дозе 40 мг/сут снижало общую летальность в текущую госпитализацию почти на 50%, однако в отдаленные сроки (в среднем 2–2,5 года) выживаемость в сравниваемых группах оказалась практически идентичной.

Антицитокинные препараты при АБП (в основном для лечения острого алкогольного гепатита) еще только изучаются. Одним из таких препаратов является инфликсимаб, представляющий собой химерные антитела к растворимому рецептору ФНО- α . Пока еще немногочисленные исследования продемонстрировали повышение выживаемости больных с тяжелым алкогольным гепатитом, получающих инфликсимаб, по сравнению с контрольной группой (50 и 24%). Сходные результаты были получены и при использовании при тяжелом алкогольном гепатите пентоксифиллина, ингибирующего синтез ФНО- α : выживаемость в группе пентоксифиллина составила 47% по сравнению с 26% в контрольной группе.

Тиреостатические препараты — пропилтиоурацил и метимизол также исследовались у пациентов с АБП, в основном на стадии сформированного цирроза печени. Теоретическое обоснование их применения заключается в значительном снижении потребности в кислороде и торможении катаболических процессов. Использование тиреостатиков приводило к улучшению биохимических показателей и отдаленного прогноза (средний срок наблюдения составил 3 года), однако авторами исследования подчеркивается, что такой результат отмечен только в группе пациентов с полной абстиненцией.

Урсодезоксихолевая кислота, согласно данным многих клинических исследований с высоким уровнем доказательности,

Лекции

способствует быстрой нормализации биохимических показателей у больных с различными вариантами АБП, особенно в тех случаях, где присутствует холестатический синдром.

Антибиотики необходимо использовать во всех случаях при подозрении на бактериальную инфекцию, главным образом — при тяжелом алкогольном гепатите. С учетом потенциальной гепатотоксичности в качестве препаратов выбора могут рассматриваться цефалоспорины II–IV поколения или фторхинолоны.

При сформированном алкогольном циррозе печени безусловно необходимо проведение базисной терапии, направленной на стабилизацию портального давления (β -блокаторы, сандостатин), профилактику энцефалопатии (дюфалак, портолак, нормазе), коррекцию отеочно-асцитического синдрома (введение альбумина, диуретическая терапия с использованием верошпирона и очень осторожным отношением к салуретикам). Пациентам с продвинутым функциональным классом по Чайлду–Пью показана трансплантация печени. Однако для пациентов с алкогольным циррозом печени основным условием, необходимым для постановки в лист ожидания на трансплантацию печени, является доказанная длительная абстиненция (например, в США — в течение 6 мес).

Рекомендуемая литература

- Drinking in the United States: Main Findings from the 1992 to 2004 National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey (NLAES). Bethesda, 2005.
- Feldman M., Friedmann L.S., Shleisenger M.Y. Gastrointestinal and Liver Disease (Pathophysiology, Diagnosis, Management). Philadelphia, 2002.
- Kerr W.C., Fillmore K.M., Marvy P. Beverage-specific alcohol consumption and cirrhosis mortality in a group of English-speaking beer-drinking countries // *Addiction*. 2000. V. 95. P. 339–346.
- Mendenhall C.L., Seeff L., Diel A.M. Antibodies to hepatitis B virus and hepatitis C virus in alcoholic hepatitis and cirrhosis: their prevalence and clinical relevance: The VA Cooperative Study Group // *Hepatology*. 1999. V. 14. P. 581–589.
- Mendenhall C.L., Tosch T., Weesner R.E. VA Cooperative Study on Alcoholic Liver Disease // *Amer. J. Clin. Res.* 1999. V. 43. P. 231–238.
- Shindler T.M. Molecular Pathology of Alcoholic Liver Disease. Philadelphia, 2004.
- Tanaka F., Shiratori Y., Yokosuka O. Polymorphism of alcohol-metabolizing genes affects drinking behavior and alcoholic liver disease in Japanese men // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 1997. V. 21. P. 596–601.
- Yamauchi M., Maezawa Y., Mizuhara Y. et al. Polymorphisms in alcohol metabolizing enzyme genes and alcoholic cirrhosis in Japanese patients: a multivariate analysis // *Hepatology*. 1995. V. 22. Pt. 1. P. 1136–1142.



АТМОСФЕРА

Atmosphere

На сайте www.atmosphere-ph.ru вы найдете электронную версию нашего журнала, а также журналов “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”, “Астма и Аллергия”, “Атмосфера. Кардиология”, “Легкое сердце”, “Атмосфера. Нервные болезни”, “Нервы”, переводов на русский язык руководств и популярных брошюр GINA (Глобальная инициатива по бронхиальной астме) и GOLD (Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких), ARIA (Лечение аллергического ринита и его влияние на бронхиальную астму), ИКАР (Качество жизни у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ), Стандарты (ATS/ERS) по диагностике и лечению больных ХОБЛ.