

Е.Ю. Еремина*

УДК 616.36–002–003.826–004.4

ФГБОУ ВПО Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева, кафедра пропедевтики внутренних болезней, директор гастроэнтерологического центра, г. Саранск

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ. ЧАСТЬ 1

Резюме

В статье представлены современные данные о механизмах развития, основных клинических формах алкогольной болезни печени (АБП) и их лечении. Отмечены причины прогрессирования и основные факторы риска развития заболевания.

Ключевые слова: *алкогольный стеатоз, гепатит, цирроз, патогенез, клиника, диагностика, лечение.*

Abstract

The article represents contemporary data on the illness development mechanisms, the main disease manifestation forms and the treatment methods of the alcoholic liver disease. It also covers the disease progression reasons and the main risk factors.

Key words: *alcoholic steatosis, hepatitis, cirrhosis, pathogeny, clinical picture, diagnostics, treatment.*

Злоупотребление алкоголем вследствие широкого распространения представляет серьезную медицинскую и социальную проблему. Длительный прием алкоголя оказывает отрицательное действие на все органы, однако печень наиболее подвержена его влиянию, поскольку именно в печени происходит окисление этанола. Для обозначения многообразных изменений в печени, связанных с алкоголем, используется термин «алкогольная болезнь печени». Она проявляется тремя основными клинико-морфологическими формами — алкогольным стеатозом, составляющим 60–90% случаев АБП, алкогольным гепатитом, наблюдающимся в 10–30% случаев и алкогольным циррозом печени в 8–20% случаев [4]. На долю АБП приходится 30% всех форм хронических диффузных болезней печени [13], однако данный диагноз в силу ряда объективных и субъективных причин пока еще редко используется в клинической практике.

Существует статистическая корреляция между количеством потребленных алкогольных напитков в популяции и смертностью от цирроза печени [2]. Однако абсолютного соответствия между количеством употребляемого алкоголя и степенью повреждения печени нет. Многое определяется наследственностью, полом, возрастом, этнической принадлежностью, исходным состоянием самой печени, социально-бытовыми факторами, питанием. Нередко АБП развивается у пациентов с малой степенью алкогольной зависимости, которые способны потреблять большое количество алкоголя в течение многих лет без развития абстинентного синдрома. Основные факторы риска развития АБП:

1) Ежедневное длительное (многолетнее) употребление алкоголя в дозах, превышающих 40–60 г этанола для мужчин и 20 г для женщин.

2) Генетическая предрасположенность. Восприимчивость к алкогольному поражению печени наследуется, однако пока не обнаружено генетического маркера, ответственного за развитие алкоголизма. Генетическим полиморфизмом ферментных систем, участвующих в метаболизме алкоголя, определяется степень элиминации алкоголя, которая у разных людей различается, по меньшей мере, в 3 раза [8].

3) Пол и этническая принадлежность. У женщин отмечена значительно более низкая активность желудочной алкогольдегидрогеназы, ограничивающей попадание этанола в печень через портальную систему. Это объясняет их более высокую чувствительность к токсическому воздействию алкоголя, поскольку практически весь этанол, поступающий в организм женщины, метаболизируется в печени. Именно поэтому у женщин алкогольное повреждение печени развивается при меньших дозах алкоголя, за более короткий период и протекает тяжелее, чем у мужчин. Повышают риск развития АБП у женщин гормональные факторы. Под влиянием эстрогенов купферовские клетки женщин более чувствительны к эндотоксинам, транспорт которых через кишечную стенку на фоне приема алкоголя повышен. Дефицит алкогольдегидрогеназы обнаруживается у 50% людей азиатской расы, что объясняет плохую переносимость ими этанола и снижает риск развития АБП.

4) Одновременное применение лекарственных средств (ЛС), метаболизм которых осуществляется ферментными системами печени. В ферментной системе цитохрома P450-2-E1 происходит не только метаболизм 10–15% этанола, но и преобразование многих ЛС. Употребление этанола

*Контакты. E-mail: eeu61@mail.ru. Телефон: (8342) 47-68-85

сопровождается повышением чувствительности ферментных систем печени к лекарственным веществам, образованием токсичных метаболитов и способствует токсическому поражению печени при применении даже терапевтических доз лекарств. Некоторые ЛС, такие как аспирин, антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов, к тому же уменьшают активность желудочной фракции алкогольдегидрогеназы.

- 5) К независимым факторам риска АБП в настоящее время относится избыточная масса тела. Вероятная причина — значительное накопление жира в гепатоцитах у тучных людей, усиливающее оксидативный стресс.
- 6) Инфицирование гепатотропными вирусами. У лиц с алкогольной зависимостью, инфицированных вирусами гепатита В и С, а также другими гепатотропными вирусами, печень повреждается быстрее, при меньших кумулятивных дозах алкоголя, с более тяжелыми морфологическими изменениями и более высокой летальностью, по сравнению с неинфицированными пациентами [16]. Лечение таких больных представляет серьезную проблему.
- 7) Иммунные факторы. Реакции клеточного и гуморального иммунного ответа, а также аутоиммунные механизмы не только участвуют в повреждении печени при злоупотреблении алкоголем, но и объясняют случаи прогрессирования АБП после прекращения его употребления. Аутоиммунные реакции на печеночные антигены могут запускаться ацетальдегидбелковыми комплексами, ответственными за прогрессирование поражения печени после прекращения приема алкоголя. Нарушение гуморального иммунитета у больных АБП выражается в повышении уровня сывороточных иммуноглобулинов, особенно IgA, который откладывается в стенке печеночных синусоидов, а также в образовании в невысоком титре антиядерных, антигладкомышечных антител и антител к неоантигенам (алкогольному гиалину и ацетальдегидбелковым комплексам).

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЭТАНОЛА

На патогенетическое значение нарушений системы клеточного иммунитета указывают сенсibilизация Т-клеток метаболитами этанола и образование большого числа цитотоксических Т-лимфоцитов. В результате взаимодействия иммунокомпетентных клеток высвобождается значительное количество цитокинов — интерлейкинов (ИЛ) и фактора некроза опухолей (TNF- α). TNF- α и ИЛ-8 (фактор хемотаксиса нейтрофилов) через стимуляцию продукции активных форм кислорода и оксида азота вызывают по-

Степени гепатотоксичности 96% этанола / водки (мл) для мужчин (у женщин дозы составляют ²/3 от мужских)

Степень опасности	Ежедневное количество алкоголя
Малоопасная доза	40–60 / 100–150
Опасная доза	80–160 / 200–400
Очень опасная доза	Более 160 / 400

вреждение клеток-мишеней, обуславливая картину полиорганной недостаточности при остром алкогольном гепатите [41]. На стадии цирроза печени в качестве стимулятора цитокинов присоединяются бактериальные эндотоксины, проникающие в системную циркуляцию благодаря повышенной проницаемости кишечной стенки.

Гепатотоксический эффект алкоголя существенно не зависит от вида принимаемых напитков, а определяется количеством этанола в них. Установлено, что 10 г этанола эквивалентны 25 мл водки, 100 мл вина и 200 мл пива. Степень опасности различных доз этанола приведена в *таблице*.

Наиболее опасным для развития АБП является ежедневный прием алкоголя, тогда как периодический не лишает печень способности к регенерации. Риск развития АБП значительно повышается при систематическом злоупотреблении алкоголем на протяжении 8–10 лет.

На сегодняшний день механизмы ассоциированного с алкоголем поражения печени хорошо изучены. Около 85% этанола окисляется алкогольдегидрогеназой желудка и печени до ацетальдегида. Систематическое употребление алкоголя снижает активность алкогольдегидрогеназы и повышает уровень основного токсического метаболита — ацетальдегида. Этанол и ацетальдегид оказывают повреждающее действие на гепатоциты, вызывая разрушение мембран и некроз гепатоцитов. Они увеличивают синтез триглицеридов и способствуют их отложению в гепатоцитах, ингибируют синтез альбумина и нарушают обезвреживающую функцию печени по отношению к экзогенным токсинам, стимулируют перекисное окисление липидов, процессы фиброгенеза и канцерогенеза, нарушают метаболизм кофакторов ферментов — пиридоксина, фосфата холина, цинка, витамина E [15].

Ацетальдегид образует комплексы с белками клеточных мембран и цитохромами. Эти комплексы выступают в качестве неоантигенов, индуцируя иммунные реакции. Соединение ацетальдегида с гемоглобином и трансферрином сопровождается образованием модифицированного гемоглобина и углеводно-дефицитного трансферрина, являющихся маркерами АБП [12].

Печеночная фракция алкогольдегидрогеназы метаболизирует этанол при его концентрации менее 10 ммоль/л. Примерно 10–15% этанола метаболизи-

руется системой микросомального окисления, локализованной в области цитохрома P450-2E-1, которая включается при более высоких концентрациях этанола (более 10 ммоль/л). Далее ацетальдегид с помощью альдегиддегидрогеназы метаболизируется в ацетат. При повышенной нагрузке на систему микросомального окисления она проявляет свойства самоиндукции, что обуславливает повышение толерантности к алкоголю на определенном этапе хронического злоупотребления спиртными напитками.

В развитии АБП предполагается роль гена ангиотензиногена, синтезирующегося в печени, ангиотензина II (доказан их профиброгенный эффект), усиления синтеза проколлагена I типа и фибронектина, опосредованного ацетальдегидом. В этой связи высказано предположение о том, что формирование цирроза при АБП может происходить путем прогрессирования фиброза в отсутствие выраженного воспаления. Участие в прогрессировании АБП принимают цитокины и стрелатные клетки, продуцирующие у алкогользависимых лиц фиброзную ткань. Разрастание фиброзной ткани вокруг сосудов приводит к их констрикции и нарушению доставки кислорода к гепатоцитам.

Таким образом, АБП развивается в результате прямого токсического эффекта этанола, воздействия токсичных продуктов его метаболизма, на фоне влияния многообразных генетических и иммунных механизмов.

Дозозависимый эффект этанола

Если человек систематически принимает небольшое количество этанола, то последний может полностью метаболизироваться алкогольдегидрогеназой, но при этом в цикле Кребса из ацетил-КоА синтезируется избыточное количество холестерина, лактата, пальмитата и других соединений. Поэтому на первом этапе развития АБП в гепатоците увеличивается количество свободных жирных кислот, триглицеридов, субстратов для синтеза триглицеридов, которые являются источником развития алкогольного стеатоза. Нейтральный жир, накапливающийся в гепатоцитах, синтезируется из жирных кислот, глюкозы и этанола (экзогенного и эндогенного, образующегося в результате сбраживания углеводов нормальной микрофлорой).

Длительно существующее повышение концентрации свободных жирных кислот и триглицеридов в печеночной клетке оказывает как прямой, так и опосредованный, индуцированный цитохромом P450-2E-1, повреждающий эффект. Он сопровождается активацией перекисного окисления липидов мембран с образованием и накоплением активных форм кислорода и большого количества высокотоксичных ксенобиотиков.

При систематическом поступлении в организм больших доз этанола в результате образования токсических веществ наряду с жировой и белковой дистрофией,

возникают некрозы гепатоцитов и мезенхимально-воспалительная реакция, ответственные за развитие токсического гепатита с прогрессирующим течением и вероятным исходом в цирроз печени. В трансформации жирового гепатоза в гепатит существенная роль принадлежит избыточному бактериальному росту в кишечнике, способствующему эндотоксемии, продукции провоспалительных цитокинов, активации клеток Купфера. Систематический прием алкоголя приводит к гипоксии и некрозу паренхимы печени, главным образом в зоне центральных вен (центрлобулярные некрозы). Некрозы гепатоцитов способствуют активации звездчатых клеток Ito и превращению их в миофибробласты. Избыточная пролиферация соединительной ткани при АБП является причиной развития внутрипеченочного холестаза, существенно ограничивающего возможности лечения больных «привычными» фосфолипидсодержащими и растительными гепатопротекторами.

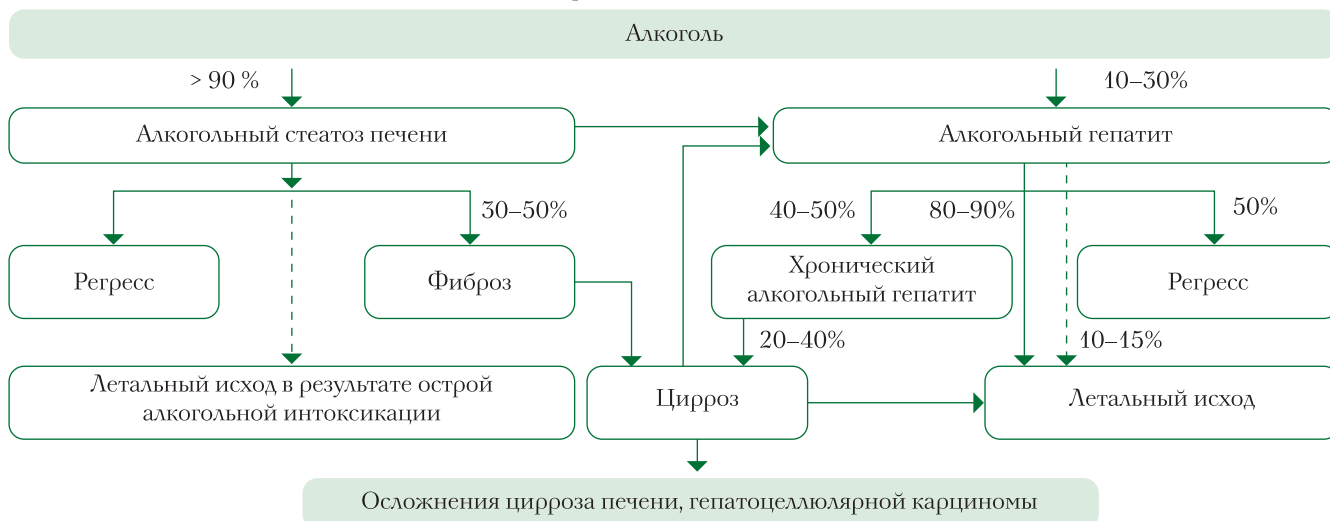
На этапе формирования фиброза печени образовавшиеся при некрозе гепатоцитов жировые депозиты сливаются с образованием кист. Поступление большого количества липидов из разрушенных гепатоцитов в интерстициальное пространство поддерживает воспалительную реакцию, холестаз и фиброгенез. Жировые кисты вместе с фиброзными тяжами механически сдавливают печеночные сосуды, нарушая отток и вовлекая в воспалительный процесс печеночные вены. Это приводит к развитию перивенулярного фиброза — основного фактора развития портальной гипертензии при АБП. Обструкция печеночных вен способствует образованию ишемических некрозов, коллабированию печеночных долек, образованию соединительнотканых септ, прогрессированию внутрипеченочного холестаза и формированию цирроза печени.

Клинические формы алкогольной болезни печени

Клинические формы АБП (стеатоз, гепатит, цирроз печени) могут встречаться как изолированно, так и в сочетании друг с другом. Эволюция АБП представлена на *рисунке*.

Алкогольный стеатоз (АС) — наиболее частая форма АБП. В изолированном виде выявляется, по разным данным, у 50–90% больных, злоупотребляющих алкоголем. Характеризуется диффузным патологическим внутри- и внеклеточным отложением жировых капель. Может формироваться за короткий период (около 3–4 недель), подвергаться регрессу в течение нескольких недель или месяцев, либо трансформироваться в гепатит, фиброз и алкогольный цирроз печени (в 30–50% случаев). Субъективная симптоматика отмечается в 60–80% случаев и носит неспецифический характер. Больных беспокоит снижение аппетита, ощущение тяжести в правом подреберье

Варианты течения АБП



Эволюция алкогольной болезни печени (E. Kuntz, H-D. Kuntz, 2002)

и эпигастральной области, метеоризм и диарея после употребления жирной пищи, повышенная утомляемость. Обычно появление указанных симптомов связано с недавним употреблением больших доз алкоголя. Объективная симптоматика поражения печени (умеренная гепатомегалия, телеангиоэктазии, пальмарная эритема) определяется у 10–30% больных. Желтуха и увеличение селезенки встречаются редко.

Показатели функциональных печеночных тестов при АС не изменены либо характеризуются умеренным транзиторным повышением активности аминотрансфераз и сывороточных маркеров холестаза — γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, конъюгированного билирубина и липидов. При ультразвуковом исследовании наблюдается картина гиперэхогенной «яркой печени» с ослаблением визуализации сосудистого рисунка.

Разновидностью АС печени является синдром Циве, для которого характерно выраженное нарушение липидного спектра (гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперфосфолипидемия), гемолиз крови (в результате снижения резистентности эритроцитов в связи с дефицитом витамина E) и повышение уровня билирубина.

Алкогольный гепатит (АГ) — это острое или хроническое прогрессирующее дегенеративно-воспалительное повреждение печени у пациентов, злоупотребляющих алкоголем. Морфологическую основу этой формы составляют баллонная дистрофия гепатоцитов, очаговые некрозы с нейтрофильной инфильтрацией портальной стромы, периваскулярный фиброз, стеатоз, отложения алкогольного гиалина в цитоплазме гепатоцитов. Поздняя фаза заболевания определяется лимфоцитарной инфильтрацией портальных трактов и паренхимы [4]. Клиника АГ широко варьи-

рует от бессимптомной гепатомегалии до печеночной недостаточности.

АГ по характеру течения подразделяется на острый и хронический. **Острый АГ** является наиболее тяжелой формой АБП. Он развивается у 30% больных, злоупотребляющих алкоголем свыше 3–5 лет, обычно в молодом и среднем возрасте, после предшествующего длительного употребления алкоголя [3]. Представляет собой острый токсический некроз печени, который может развиваться на фоне АС, фиброза или цирроза печени. При сформировавшемся циррозе печени развитие острого АГ приводит к декомпенсации цирроза, манифестации или прогрессированию печеночной энцефалопатии и других осложнений.

Течение и прогноз острого АГ зависят от тяжести нарушения функции печени (легкое, тяжелое). Нетяжелое течение обычно малосимптомно. Могут наблюдаться общая слабость, анорексия, умеренная гепатомегалия. При этом выявляется повышение активности аминотрансфераз с характерным преобладанием активности аспарагиновой трансаминазы над аланиновой, что отличает эту форму гепатита от вирусных поражений печени. Тяжелый АГ протекает с лихорадкой, выраженным астеническим синдромом, полинейропатией, значительным увеличением размеров печени, признаками печеночной недостаточности и энцефалопатии (чаще смешанного генеза), асцитом, снижением массы тела больного. Характерны макроцитарная анемия, связанная с токсическим действием алкоголя на мембрану эритроцитов, дефицитом витамина B12 и фолиевой кислоты, лейкоцитоз с палочко-ядерным сдвигом лейкоцитарной формулы, ускорение СОЭ, тромбоцитоз или тромбоцитопения, гипоальбуминемия, увеличение протромбинового времени, повышение активности γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, трансаминаз (преимуществен-

но аспарагиновой), уровня билирубина (за счет обеих фракций или с преобладанием прямого билирубина), γ -глобулинов. Наиболее тяжелое течение острого гепатита развивается после алкогольных эксцессов на фоне сформировавшегося цирроза печени.

В зависимости от превалирующей симптоматики различают 4 клинических варианта острого АГ: бессимптомный, желтушный, холестатический и фульминантный. *Желтушная форма* напоминает по клинике острый вирусный гепатит. Субъективные ощущения больных с данным вариантом течения острого АГ неспецифичны. Больных беспокоят тошнота, анорексия, рвота, метеоризм, тяжесть в правом подреберье, диарея. На фоне выраженного в различной степени желтушного окрашивания кожи и склер, у половины больных наблюдается ремиттирующая или постоянная лихорадка, достигающая фебрильных цифр. Кожный зуд не характерен. Печень пальпаторно увеличена, болезненна при пальпации, гладкая (при циррозе плотная, бугристая). Характерны признаки кардиомиопатии (аритмии, сердечная недостаточность, болевой синдром) и энцефалопатии (алкогольной и печеночной). Больные могут быть возбуждены или заторможены, отмечаются нарушение сна, поведения, тремор рук, век, языка, полинейропатия и другие признаки длительного потребления алкоголя. Часто регистрируются сопутствующие инфекции — пневмония, пиелонефрит, туберкулез и др. Возможно развитие перитонита, септицемии и абсцесса легких. Латентная форма АГ, как следует из ее названия, не дает самостоятельной клинической картины или же протекает с умеренными болями в правом подреберье, диспепсиями, симптомами панкреатита и гастрита. Диагностируется по повышению активности сывороточных трансаминаз и маркеров холестаза у больного, злоупотребляющего алкоголем.

Наиболее прогностически неблагоприятным является *холестатический вариант* острого АГ, который встречается, по разным данным, в 13–51% случаев. Он сопровождается выраженной желтухой, кожным зудом, лихорадкой, снижением массы тела, обесцвечиванием кала, потемнением мочи, а также биохимическими признаками холестаза — увеличением активности γ -глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, конъюгированного билирубина, холестерина. О неблагоприятном прогнозе при данном варианте свидетельствуют развитие печеночной энцефалопатии, гепаторенального синдрома, удлинение протромбинового времени более чем на 50%. *Фульминантная форма* острого АГ, являющаяся отражением острого массивного некроза гепатоцитов, отличается быстро прогрессирующим течением с высокой летальностью. Развивается у 10–15% больных АБП и проявляется нарастающей желтухой, анорексией, высокой лихорадкой, спутанностью сознания, появлением и быстрым прогрессированием геморрагического и отечно-асцитического синдромов, энцефалопатии, почеч-

ной недостаточности, развитием гипогликемии, инфекционных осложнений, отека мозга и печеночной комы.

Повторные атаки острого АГ на фоне фиброза печени составляют основу *хронического АГ*. У таких больных печень становится плотной, размеры ее в межрецидивный период полностью не нормализуются. Данная форма АБП выделяется не всеми исследователями. Считается, что ее диагностика целесообразна у больных с умеренно выраженным цитолитическим, холестатическим и иммуновоспалительным «печеночным» синдромом при отсутствии признаков цирротической трансформации печени. У больных отмечается умеренное повышение активности трансаминаз (с преобладанием активности аспарагиновой трансаминазы) и показателей холестаза при отсутствии признаков портальной гипертензии. Подобная картина без прогрессирования фиброза может сохраняться 5–10 лет даже при умеренном употреблении алкоголя.

По течению хронический АГ может быть персистирующим и активным (с минимальной, умеренной или выраженной активностью). Персистирующий гепатит сопровождается умеренными болями в животе, метеоризмом, анорексией, неустойчивым стулом, отрыжкой, изжогой. Печень увеличена незначительно, уплотнена. Умеренно повышается активность γ -глутамилтранспептидазы и трансаминаз.

Клиника хронического АГ более яркая, чем при персистирующем гепатите — желтуха, спленомегалия, выраженная гепатомегалия. Значительно повышается уровень сывороточного билирубина, γ -глутамилтранспептидазы и трансаминаз. Прогноз при хроническом активном АГ неблагоприятный. Заболевание быстро прогрессирует в цирроз печени, а в случаях длительного потребления алкоголя повторные эпизоды острого гепатита ведут к гибели больных от печеночно-клеточной недостаточности.

Хронический АГ с минимальной и умеренной активностью характеризуется скудностью клинических проявлений. Общую слабость, снижение работоспособности, диспепсические проявления обычно связывают со злоупотреблением алкоголя или наличием сопутствующих заболеваний органов пищеварения — гастрита, панкреатита и др.

Хронический АГ с выраженной активностью может представлять собой продолжение острого алкогольного гепатита, с преобладанием желтушной формы. Характерно прогрессирование заболевания даже после прекращения приема алкоголя и высокая частота сопутствующей патологии (кардиомиопатии, алкогольной энцефалопатии, полинейропатии, панкреатита, пиелонефрита, туберкулеза, пневмонии и др.).

Окончание статьи читайте в следующем номере журнала «Архивъ внутренней медицины».

А