

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ – АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

И.А.Шоломицкая, Н.В.Капралов

Белорусский государственный медицинский университет

Алкогольная болезнь печени (АБП) – это древнейшая форма поражения печени известная человечеству. Заболевание возникает при употреблении в сутки более 30 г этилового спирта, входящего в любой алкогольный напиток, при наличии или, чаще всего, отсутствии алкогольной зависимости. Как ни парадоксально, но из всех пациентов, страдающих АБП, алкогольную зависимость испытывают лишь 4,8% [1]. В этой связи терапевт правомочен поставить этот диагноз без осмотра нарколога или психиатра. Известно, что метаболизм этанола в печени происходит при участии трех ферментных систем: алкогольдегидрогеназы, цитохрома P450 CYP2E1 и каталазы. Длительный прием алкоголя приводит к индукции (повышению активности) алкогольдегидрогеназы и каталазы. Причем существенная роль в биохимическом превращении этанола принадлежит именно алкогольдегидрогеназе, которая насчитывает на сегодняшний день не менее восьми изоформ, имеющих различную степень ферментативной активности. Собственно полиморфизм в изоформах этого фермента определяет индивидуальную чувствительность человека к алкоголю. Установлено, что этнические и индивидуальные различия в чувствительности к алкоголю обусловлены доминированием в организме человека «атипичной» изоформы алкогольдегидрогеназы с пониженной ферментативной активностью. Именно преобладание малоактивной алкогольдегидрогеназы более характерно для людей монголоидной расы и коренных жителей Америки (американских индейцев), в то время как для представителей европеоидной популяции присуще наличие преимущественно высокоактивной изоформы [3]. При употреблении больших количеств алкоголя и при хроническом приеме этанол активирует также систему цитохрома (CYP2E1). Алкогольдегидрогеназа и CYP2E1 превращают этанол в ацетальдегид, который в свою очередь окисляется альдегиддегидрогеназой до ацетата (уксусной кислоты) [4].

АБП – это многофакторное заболевание. На ее развитие оказывают влияние такие причины, как доза алкоголя, длительность употребления напитка, пол, этническая принадлежность и связанные с ней факторы риска, включая ожирение, перегрузку железом, сопутствующую вирусную инфекцию, наследственность.

Риск развития АБП варьирует, и не у каждого индивида, злоупотребляющего алкоголем, развивается поражение печени. В свою очередь непризнание алкогольного повреждения печени остается серьезной проблемой и не позволяет в полной мере проводить профилактику и лечение этой патологии.

В настоящее время нет четких доказательств зависимости повреждений печени от дозы алкоголя. Такая корреляция наблюдается лишь у части пациентов. Тем не менее, смертность населения от АБП связана с количеством

потребления этанола на душу населения. Так, в одном эпидемиологическом исследовании было установлено, что при увеличении употребления алкоголя на один литр на душу населения риск развития цирроза печени возрастает у мужчин на 14%, а у женщин на 8% [6]. Это говорит о необходимости ограничения приема алкоголя. Как ни парадоксально, но на сегодняшний день нет полезных доз алкоголя, предотвращающих развитие атеросклероза коронарных артерий. Есть вредные или безопасные для здоровья человека дозы алкоголя. Кардиологи не вправе рекомендовать пациентам, страдающим ишемической болезнью сердца, употребление «малых» доз алкоголя для профилактики атеросклероза коронарных артерий [1]. На повреждение печени может оказать влияние и вид алкогольного напитка. Показательным примером в этом отношении являются результаты опроса более 30 000 лиц, проживающих в Дании, где было показано, что риск повреждения печени выше у пациентов, принимавших крепкие спиртные напитки, чем вино [5, 11]. При этом следует отметить противоречивость доказательств на сегодняшний день о возможно более низком риске повреждения печени у пациентов, пьющих вино.

Другим фактором, влияющим на развитие АБП, является время употребления алкогольного напитка в зависимости от приема пищи. Экспериментальным подтверждением этого является работа китайских ученых Lu X.L. et al., установивших, что пьянство натошак увеличивает риск повреждения печени в 2,7 раз по сравнению с лицами, употреблявшими алкоголь после еды [9]. Следует отметить, что повреждающее действие алкоголя на внутренние органы усиливается и при быстром всасывании. Поэтому рекомендуют употреблять основное количество спиртосодержащих напитков после приема хотя бы части приготовленной пищи [4].

Еще одним немаловажным моментом, замеченным у больных с АБП, является нарушение трофологического статуса. Недостаток белков, микроэлементов и витаминов могут потенциально усугубить заболевания печени. В противоположность этому, диета, богатая полиненасыщенными жирными кислотами, может выступать в качестве протектора. В других исследованиях показано, что у алкоголиков с ожирением риск АБП в 2–3 раза выше в сравнении с лицами с нормальной массой тела. Кроме этого, ожирение рассматривается, как независимый фактор риска развития стеатоза и стеатогепатита. В случае, когда злоупотребление алкоголем накладывается на ожирение, риск поражения печени увеличивается примерно в 6 раз [8].

В работе Sano N. et al. установлено, что женщины в два раза чувствительнее к этанолу, чем мужчины [12]. У женщин при более низких дозах и короткой продолжительности употребления алкоголя развиваются более тяжелые повреждения печени. Это может быть объяснено различиями в количестве желудочной алкогольдегидрогеназы, более высоким процентом жировой ткани у женщин и особенностями гормонального статуса. Помимо этого, дети алкоголиков в усыновленных семьях имели более высокий уровень алкогольной зависимости, чем приемные дети неалкоголиков.

Безусловно, заслуживает внимание связь между вирусом гепатита С и употреблением спиртосодержащих напитков. Так, при многоцентровом исследовании кагорты пациентов с посттрансузионным гепатитом С воздействие алкоголя увеличивало риск развития цирроза печени в 30 раз [7, 10]. Хотя точный токсический порог воздействия алкоголя не известен этим больным следует рекомендовать воздерживаться даже от умеренных количеств спиртных напитков.

В настоящее время в рамках АБП выделяют алкогольный стеатогепатоз и стеатогепатит, острый алкогольный гепатит, алкогольный цирроз печени и алкогольассоциированную гепатоцеллюлярную карциному.

Существующие на сегодняшний день исследования направлены, как правило, на факт подтверждения злоупотребления алкоголем, исключение сопутствующих болезней печени или других заболеваний. К сожалению, в настоящее время нет ни одного патогномичного теста, который бы позволил со 100%-ной уверенностью заключить об алкогольном поражении печени. Врачам зачастую приходится полагаться на косвенные анамнестические данные и некоторые объективные признаки злоупотребления спиртными напитками. Поэтому изучение жалоб, анамнеза и данных объективного врачебного исследования при алкогольных поражениях печени имеет большее значение, чем при болезнях печени другой этиологии. Сбор алкогольного анамнеза у этих пациентов зачастую затруднен. Поэтому врач может получить информацию, привлекая родственников больного, а также используя специальные анкеты (опросники).

Физикальное исследование позволяет лишь заподозрить АБП. К сожалению, широкое применение лабораторных и инструментальных исследований привело к недооценке объективного статуса больного. При осмотре кожных покровов и слизистых оболочек нередко видна желтушная окраска. Особое внимание врача должны привлекать так называемые «печеночные стигмы», появление которых связывают с недостаточной утилизацией печенью гормонов – эстрогенов, пролактина и др. Это пальмарная и плантарная эритема, малиновая окраска языка, контрактура Дюпюитрена, признаки феминизации, сосудистые «звездочки», «печеночный запах» изо рта и др. Нередко у больных с АБП диагноз цирроза устанавливают при наличии симптомов декомпенсации. Объективно определяют увеличенную, плотную, бугристую печень при умеренном увеличении селезенки. Асцит при алкогольном циррозе печени появляется раньше, чем при вирусном. Необходимо учесть, что АБП не существует изолированно. Она часто связана с нарушением функции других органов и систем, в том числе с кардиомиопатией, мышечной атрофией, алкогольной полинейропатией, хроническим панкреатитом.

Биохимические тесты считаются менее чувствительными, чем анкеты для скрининга лиц, злоупотребляющих алкоголем, но могут быть полезны для выявления рецидива болезни печени. Алкоголь индуцирует выработку гамма-глутамитранс-пептидазы (ГГТП), в результате чего ее уровень в кро-

ви повышается даже при отсутствии видимых клинических признаков поражения печени. Кроме того, этот фермент может дать дополнительную информацию о проблеме с алкоголем. Активность ГГТП обычно существенно превышает активность трансаминаз. Диагностическое значение имеет также резкое снижение уровня ГГТП на фоне абстиненции [2]. При холестазах ГГТП, как правило, повышается вместе со щелочной фосфатазой. Повреждение гепатоцитов сопровождается выходом в кровь их внутренних ферментов. В число наиболее важных индикаторов гепатоцеллюлярного повреждения входят аспарагиновая аминотрансфераза (АСТ) и аланиновая аминотрансфераза (АЛТ). Известно, что 80% АСТ локализуется в митохондриях, и только 20% – в цитоплазме гепатоцитов, в то время как АЛТ расположена в основном в цитоплазме. При АБП уровень АСТ превышает в два и более раза уровень АЛТ. Меньшее повышение АЛТ при алкогольном повреждении печени обусловлено с одной стороны, преимущественным поражением митохондрий, а с другой – дефицитом пиридоксаль-5-фосфата (витамина В₆), нарушающего синтез АЛТ [2].

Индикатором подострой и хронической интоксикации алкоголем является безуглеводистый (углеводно-дефицитный, десиализированный) трансферрин. Этот фермент образуется в результате нарушения связывания трансферрина с сиаловыми кислотами, нейтральной галактозой и N-ацетилглюкозамином. Его сывороточная концентрация повышается при употреблении алкоголя в дозе не менее 50-80 г в день на протяжении, по крайней мере, 7 дней. Чувствительность этого показателя относительно невелика – 69-91%, однако специфичность приближается к 100%. Помимо этого, концентрация безуглеводистого трансферрина зависит от возраста, пола, массы тела и других хронических болезней печени. Время полужизни этого фермента составляет около 14 дней, после чего его прогностическая значимость прогрессивно падает.

Определение этанола в крови и моче может использоваться исключительно для диагноза острой алкогольной интоксикации, так как этанол в биологических средах определяется только в течение нескольких часов.

Лейкоцитоз при АБП может быть как со сдвигом влево, так и без него. При этом отсутствие сдвига влево может быть обусловлено токсическим действием этанола на костный мозг. Лейкоцитоз более выражен при остром алкогольном гепатите. В качестве патогенетических факторов рассматривают гиперпродукцию цитокинов, преимущественно TNF- α и IL-8. Следует отметить, что при интерпретации лейкоцитоза всегда необходимо помнить о возможности развития бактериальных инфекций.

Средний объем эритроцитов – единственный из всех показателей клинического исследования крови, который вошел в авторитетные зарубежные руководства в качестве одного из критериев алкогольного поражения печени. Увеличение среднего объема эритроцитов может указывать на злоупотребление алкоголем, при этом чувствительность этого теста составляет 65-73%, специфичность – 90-95%. Естественно, требуется исключение других

причин увеличения объема эритроцитов, например, В₁₂-фоливодефицитная анемия.

Для оценки прогноза при алкогольном гепатите предложена дискриминантная функция – индекс (критерий) Мэддрей (DF). Для его вычисления необходимо определение протромбинового времени (ПВ).

$$DF = 4,6 \times (ПВ_{\text{больного}} - ПВ_{\text{контрольное}}) + \text{сывороточный билирубин в мг\%}$$

У пациентов с показателем DF более 32 вероятность летального исхода во время текущей госпитализации может достигнуть 50% [2].

Инструментальные методы широко используются для диагностики болезней печени, но они не играют существенной роли в установлении этиологического фактора. Диагноз жирового гепатоза, цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы можно установить при помощи ультразвука, компьютерной или магнитно-резонансной томографии, с последующим подтверждением лабораторными критериями. Необходимо иметь в виду, что основным показанием к проведению визуальных инструментальных исследований является исключение других причин, формирующих патологические изменения в печени.

В сложных диагностических случаях для определения тяжести поражения печени выполняется биопсия. Гистологическая картина демонстрирует достаточно характерные, но не патогномичные признаки алкогольного поражения печени: жировая дистрофия, воспалительная инфильтрация со значительной примесью полиморфных лейкоцитов, перивенулярный фиброз. Достаточно редко удается обнаружить тельца Мэллори (алкогольный гиалин).

Основа терапии АБП – категорический отказ от употребления алкоголя, что приостанавливает прогрессирование болезни печени в цирроз, а при наличии последнего позволяет предотвратить летальный исход. Важным компонентом лечения является коррекция нутритивного статуса. Энергетическая ценность диеты должна быть не менее 2000 калорий в сутки с содержанием белка 1 г на 1 кг массы тела и достаточным количеством витаминов.

Вопрос о назначении глюкокортикостероидной (ГКС) терапии остается неоднозначным. Результаты 13 рандомизированных контролируемых исследований с применением ГКС указывают на достоверное повышение непосредственной выживаемости таких больных. Показанием к назначению стероидов является индекс Мэддрей >32, что, как правило, ассоциировано с тяжелым алкогольным гепатитом. При АБП доза используемого преднизолона обычно составляет 40 мг в сутки (или 32 мг метилпреднизолона) в течение 4-х недель. Желудочно-кишечные кровотечения и почечная недостаточность ограничивают возможности применения ГКС, однако их назначение не сопряжено с повышением показателей смертности. Относительными противопоказаниями к назначению стероидов являются острые инфекции, панкреатит, инсулинозависимый сахарный диабет.

Новые подходы к лечению АБП связаны с применением пентоксифиллина (трентал) – неселективного ингибитора фосфодиэстеразы. Этот препарат обладает слабым ингибирующим действием на TNF- α , что уменьшает выраженность воспаления. Кроме того, было показано, что он обладает профилактическим действием в отношении развития гепаторенального синдрома. Возможный механизм – улучшение микроциркуляции (в частности, в почках). Как правило, пентоксифиллин назначают по 400 мг внутрь 3 раза в день в течение 4-х недель. Традиционно в клинической практике при АБП используются: гепатопротекторы, антихолестатические и витаминные препараты, гипоаммонийные средства. В последние годы предпринимаются попытки в лечении АБП использовать блокаторы противовоспалительных цитокинов (биологические агенты). В отличие от ГКС, для которых также характерны неспецифические противовоспалительные и/или иммуносупрессивные эффекты, биологические агенты оказывают схожее, но существенно селективное действие. Из биологических агентов все более широкое применение находят инфликсимаб (блокаторы TNF- α), этанерцепт (связывающий и нейтрализующий растворимый TNF- α), адалимумаб (человеческие рекомбинантные моноклональные антитела к TNF- α) [4].

АПБ является наиболее частым показанием к трансплантации печени. Как правило, пересадка органа показана больным с декомпенсированным циррозом. Одна из основных трудностей трансплантации печени у этих пациентов – вероятность продолжения приема алкоголя после пересадки органа.

Литература

1. Белякин, С.А. Алкогольная болезнь печени. Автореф. дисс. / С.А.Белякин.– М., 2009. – 40 с.
2. Ивашкин, В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / под ред. В.Т.Ивашкина. – М.: ООО «Издат. дом М-Вести», 2002. – 416 с.
3. Камышников, В.С. Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили. Справочное пособие. / В.С.Камышников. – Москва: «МЕДпресс-информ», 2007. - 320 с.
4. Хазанов, А.И. Алкогольная болезнь печени / А.И.Хазанов, С.В.Плюснин, С.А.Белякин, А.Н.Бобров, А.И.Павлов. - М.: ООО «Люкс Принт», 2008-318 с.
5. Becker, U. Low risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. / U.Becker, M.Gronbaek, D.Johansen, Tl. Sorenson // Hepatology.-2002;35:868-875.
6. Corrao, G. Are the recent trends in liver cirrhosis mortality affected by the changes in alcohol consumption? Analysis of latency period in European countries / G.Corrao, P.Ferrari, A. Zambon, P. Torchio // J. Stud. Alcohol. 1997;58:486-494.
7. Harris, D.R. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. / D.R.Harris, R.Gonin, H.J.Alter, Z.J.Buskell et al. // Ann. Intern. Med. 2001;134:120-124.
8. Leevy, CM. Nutritional aspects of alcoholic liver disease. / CM.Leevy, SA.Moroianu. // Clin.Liver Dis. 2005;9:67-81.
9. Lu, XL. Risk factors for alcoholic liver disease in China. / XL.Lu, JY.Luo, M.Tao, Y.Gen et al. // World J. Gastroenterol. 2004;10:2423-2426.

10. Monto, A. Risk of a range of alcohol intake on hepatitis C-related fibrosis. / A.Monto, K.Patel, A.Bostrom, P.Pockros et al. // Hepatology. 2004;39:826-834.

11. Pelletier, S. Wine consumption is not associated with a decreased risk of alcoholic cirrhosis in heavy drinkers / S.Pelletier, E.Aider, S.Martin, P.Perney, JL.Balmer et al. // Alcohol. 2002;37:618-621.

12. Sano, N. Sex difference in alcohol-related organ injury. / N.Sano, KO.Lindros, E. Baraona, K.Ikejima et al. // Alcoholic Clin. Exp. Res. 2001;25:40S-45S.