

В.А. Козловский³
В.И. Шмалый¹
О.Н. Колесник¹
П.М. Карповец²
Л.И. Григорьева²

¹Винницкий национальный
университет им. Н.И. Пирогова

²Институт экогигиены и
токсикологии им. Л.И. Медведя

³Научно-исследовательский
институт физической
культуры и спорта

АЛКОГОЛЬНОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ: ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОСТИ И ЧТО НОВОГО

Алкогольное поражение печени – алкогольный (токсический) гепатит – состояние, характеризующееся гисто-морфологическими (т.е. структурными) изменениями паренхимы печени с нарушением их функций.

Токсическое действие алкоголя на печень оказывается четырьмя путями, которые все имеют место в клинической ситуации:

- прямое токсическое действие, связанное с влиянием этанола и продуктами его метаболизма на мембранный аппарат клеток и ферментативную активность;
- нарушение моторной функции, сопровождающейся застоем желчи и ее цитолитическим (т.е. разрушающим) действием на клетки и последующей реакции иммунной системы с развитием воспаления;
- аутоиммунная реакция (собственно гепатит);
- окислительный стресс, вызывающий нарушения в системе клеточных ферментов, что усугубляет течение процесса.

Хотя печень является частью ЖКТ, алкогольное поражение этого органа происходит через непосредственное действие, поскольку биотрансформация этанола в основном происходит в печени, а также опосредовано, через изменение микробного состава ЖКТ.

В пересчете на чистый этанол порог токсичности для печени составляет 90 г в сутки в перерасчете на чистый этанол.

Даже при однократном употреблении алкоголя может наблюдаться гистологическая картина транзиторного некроза гепатоцитов, которая может проявляться или не проявляться клиническими симптомами.

Маркерным ферментом, позволяющим заподозрить данное состояние, служит гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ). ГГТ-фермент, с наибольшей активностью и представленностью в печени, почках и поджелудочной железе, участвующих в

обмене аминокислот. В крови здорового человека уровень ГГТ ниже: для женщин – до 32 Ед/л., для мужчин – до 49 Ед/л. У новорожденных норма ГГТ в 2-4 раза выше, чем у взрослых.

При хронической интоксикации этанолом (в том числе при употреблении слабоалкогольных напитков и пива) повышаются и другие печеночные ферменты (транспептидазы), в том числе аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ). Для предциррозных стадий характерно преобладание АСТ над АЛТ (понижается, так называемый коэффициент де Ритиса – отношение уровня АСТ к АЛТ. Значение коэффициента в норме составляет $1,33 \pm 0,42$ или $0,91-1,75$, снижение ниже уровня 0,9 – уверенное подтверждение разрушения клеток печени и является прогностически неблагоприятным). В последнее время важным методом выявления злоупотребления алкоголем используют определение углеводдефицитного (десалинированного) трансферрина сыворотки крови – соединения трансферрина с ацетальдегидом (продуктом метаболизма этанола), приводящего к накоплению железа в печени (специфичность 70-90%) и ацетальдегидмодифицированного гемоглобина (специфичность 70-80%). Множественные очаги некрозов ведут к фиброзу и, в конечном итоге, циррозу печени. Цирроз развивается, по меньшей мере, у 10% лиц с алкогольным поражением печени.

Распространенность алкогольного поражения печени имеет прямую зависимость от уровня потребления алкоголя, например этот уровень в Европе в среднем составляет до 9,8 л (ВОЗ, 1995).

Исследования в Канаде показали, что, при увеличении годового потребления алкоголя на 1 л на душу населения, общий показатель по всем циррозам возрастал у мужчин на 17%, а у женщин на 13%. Аналогичные данные, полученные в США, где стойкую алкогольную зависимость имеют 10-12%

Таблица. Усредненные данные по количеству потребляемого этанола на душу населения в год

Страна	Учтенное потребление	Неучтенное потребление	Общее потребление	Пиво	Вино	Крепкие спиртные напитки
Молдова	8,22	10,00	18,22	4,57	4,67	4,42
Чехия	14,97	1,48	16,45	8,51	2,33	3,59
Венгрия	12,27	4,00	16,27	4,42	4,94	3,02
Россия	11,03	4,73	15,76	3,65	0,10	6,88
США	8,44	1,00	9,44	4,47	1,36	2,65
Украина	8,10	7,50	15,60	2,69	0,58	5,21
Израиль	2,39	0,50	2,89	0,97	0,18	1,30
Турция	1,37	0,50	1,87	0,24	0,08	1,35

населения, а алкогольная болезнь печени (стеатоз) составляет 34%, из нее примерно 17% приходится на стеатогепатиты и 5% на цирроз. Данные исследований методом опроса среди тех, кто регулярно употребляет алкоголь свидетельствуют, что в год пьющий гражданин в среднем выпивает по 8,7 литров вина, 5,7 л спирта и 78 литров пива.

При этом мировое потребление алкоголя неуклонно продолжает расти.

Алкогольная болезнь печени развивается в 12-20% случаев. В то же время 80% летальных исходов связаны с избыточным употреблением алкоголя и его токсичных суррогатов, приводящих к тяжелой соматической патологии (печеночная кома, острая сердечная недостаточность, желудочно-кишечные кровотечения, инфекции и др. В Украине по данным официальной статистики примерно 40 000 смертей в год напрямую зависят от злоупотребления этанола.

К факторам риска развития АБП относят: дозы алкоголя, характер и длительность злоупотребления; генетический полиморфизм этанолметаболизирующих ферментов; пол (у женщин склонность к развитию АБП выше); неполноценное питание (дефицит пищевых веществ); применение гепатотоксических лекарственных препаратов, метаболизирующихся в печени; инфицирование гепатотропными вирусами; иммунные факторы.

Метаболизм этанола

В организме человека метаболизм алкоголя проходит в три этапа при участии алкогольдегидрогеназы (АДГ), микросомальной этанолюкислительной системы (МЭОС) и пироксисом [1, 2, 3]. Формирование АБП во многом обусловлено наличием генов, кодирующих ферменты, участвующие в метаболизме этанола — АДГ и альдегиддегидрогеназа (АлДГ) [1, 4]. Эти ферменты строго специфичны и локализируются преимущественно в печени. При попадании в желудок 12-25% введенного в организм алкоголя окисляется под воздействием желудочной АДГ, конвертирующей этанол в ацетальдегид, тем самым редуцируя количество алкоголя, поступающего в систему портального кровотока и соответственно в

печень. Более низкая активность желудочной АДГ у женщин, чем у мужчин отчасти объясняет тот факт, что они более чувствительны к токсическому воздействию алкоголя. Следует учитывать снижение уровня АДГ желудка при приеме блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, что может привести к значительному увеличению концентрации алкоголя в крови.

Этанол, поступая по системе портального кровотока в печень, подвергается воздействию печеночной фракции АДГ, коферментом которой является никотинамиддинуклеотид (NAD^+), в результате чего происходит образование ацетальдегида, играющего важную роль в развитии АБП, и восстановление кофермента до NAD^+H . АДГ, являясь цитоплазматическим ферментом, участвует в окислении этанола при тканевой концентрации алкоголя не более 10 ммоль/л.

У человека существует три основных гена, кодирующих АДГ: АДГ₁, АДГ₂, АДГ₃. Полиморфизм на локусе АДГ₂, наиболее вероятно, приводит к значительным различиям в метаболизме этанола. Так, изофермент АДГ_{b2} (аллель АДГ_{2*1}), обеспечивающий усиленное образование ацетальдегида, чаще встречается у лиц монголоидной расы, что объясняет их меньшую толерантность к алкоголю, проявляющуюся гиперемией лица, потливостью, тахикардией, а также раскрывает причины более высокого риска формирования АБП. На следующем этапе ацетальдегид под воздействием цитозольного АлДГ₁ и митохондриального АлДГ₂ ферментов в NAD -зависимых реакциях метаболизируется до уксусной кислоты. Около 10-15% этанола метаболизируется в микросомах гладкого эндоплазматического ретикулума с помощью МЭОС, включающей цитохром $P_{450} IIE_1$, здесь же происходит метаболизм многих лекарственных препаратов. Увеличение алкогольной нагрузки приводит к повышению чувствительности к лекарственным веществам, образованию токсических метаболитов и токсическому поражению печени при использовании терапевтических доз препаратов. Наконец, каталазы, содержащиеся в пероксисомах, также могут участвовать в метаболизме этанола.

Патогенез

Токсическое воздействие этанола находится в прямой зависимости от концентрации в крови ацетальдегида и ацетата. При окислении этанола происходит повышенный расход кофермента NAD^+ , увеличение соотношения NAD^+H/NAD^+ , что играет важную роль в формировании жировой дистрофии печени. Увеличение концентрации NAD^+H приводит к возрастанию синтеза глицеро-3-фосфата, способствует эстерификации жирных кислот, синтезу триглицеридов, сопровождается снижением скорости β -окисления жирных кислот, приводит к их накоплению в печени.

Ацетальдегид обладает гепатотоксическим действием, которое проявляется в результате усиления процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), образования соединения с другими белками и ферментами, что приводит к нарушению функции фосфолипидных клеточных мембран. Комплекс соединений ацетальдегида с белками, в том числе с тубулином, вызывает изменения структуры микротрубочек гепатоцитов, образуя так называемый алкогольный гиалин, и способствует нарушению внутриклеточного транспорта, ретенции белков и воды, развитию баллонной дистрофии гепатоцитов.

Избыточное образование ацетальдегида и жирных кислот приводит к уменьшению активности митохондриальных ферментов, разобщению процессов окисления и фосфорилирования, снижению синтеза аденозинтрифосфата, а также усиливает синтез цитокинов (в частности, трансформирующего фактора роста – $TGF-\beta$). Последний способствует трансформации клеток Ито в фибробласты, которые продуцируют коллаген. Другим механизмом коллагенообразования является стимуляция клеток Купфера продуктами ПОЛ.

Наряду с этим в развитии АБП предполагается роль гена ангиотензиногена (АГТ) – белка, синтезирующегося в печени, и ангиотензина II. Установлен их профиброгенный эффект [5], обнаружено повышение уровня ангиотензина II плазмы крыс в зависимости от алкогольной мотивации [6].

В патогенезе АБП велика роль иммунных механизмов. Выявлены нарушения гуморального иммунитета: повышение уровня сывороточных иммуноглобулинов (преимущественно иммуноглобулина класса А), их отложение в стенке печеночных синусоидов, образование в низких титрах антиядерных и антигладкомышечных антител, а также антител к алкогольному гиалину и др.

Нарушение клеточного иммунитета связано с сенсибилизацией Т-клеток ацетальдегидом, влиянием иммунных комплексов, повышенным образованием цитотоксических Т-лимфоцитов. В результате взаимодействия иммунокомпетентных клеток высвобождаются провоспалительные

цитокины (в том числе и фактор некроза опухоли – $TNF-\alpha$) и индуцируемые им интерлейкины (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8), что при участии активных форм кислорода и оксида азота приводит к повреждению различных клеток-мишеней, а в конечном итоге – к развитию полиорганных нарушений.

Одновременно у больных, страдающих АБП, обнаруживают избыточный рост бактерий в тонкой кишке, что способствует увеличению синтеза эндотоксина – липополисахарида оболочки грамотрицательных микробов. При попадании в кровь портальной системы эндотоксин, наряду с другими отрицательными факторами (метаболиты ПОЛ), стимулирует активность купферовских клеток, синтез провоспалительных цитокинов, особенно $TNF-\alpha$, при активном влиянии которого усиливается развитие воспаления и фиброзирующих процессов в печени.

Целью терапии АБП является предотвращение формирования фиброза и цирроза печени (ингибирование воспаления и фиброза в ткани печени, снижение активности процессов ПОЛ и биохимических показателей, выведение токсических метаболитов, уменьшение эндотоксемии), улучшение качества жизни и лечение ассоциированных с АБП состояний (хронический холецистит, панкреатит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки и др.). Тяжесть печеночной недостаточности тесно взаимосвязана с интенсивностью желтухи, гипераммониемии. Источниками последней являются пищевые белки, кровь, изливающаяся в просвет пищеварительного тракта (чаще при кровотечении из варикозно-расширенных вен пищевода). Под влиянием пищеварительных соков и ферментов из белков образуется аммиак. В условиях нарушения дезинтоксикационной функции печени аммиак не подвергается разрушению и попадает в общий кровоток, оказывая токсическое действие на головной мозг. Степень тяжести печеночной недостаточности определяет выраженность нервно-психических расстройств. На ранних стадиях выявляют психическую депрессию или, наоборот, эйфорию, которые часто сменяют друг друга. Позднее происходят изменения неврологического статуса: нарушение координации движения, речи, заторможенность сознания. В финальной стадии болезни развивается коматозное состояние, тяжесть которого целесообразно определять по шкале Глазго.

Целью воздействия на эндогенную токсемию, связанную с бактериальным обсеменением тонкой кишки, целесообразно в программу лечения пациентов с алкогольным стеатозом печени, АБП включать применение пребиотиков, улучшающих метаболизм кишечных бактерий, а также антибактериальных препаратов, способных сдержи-

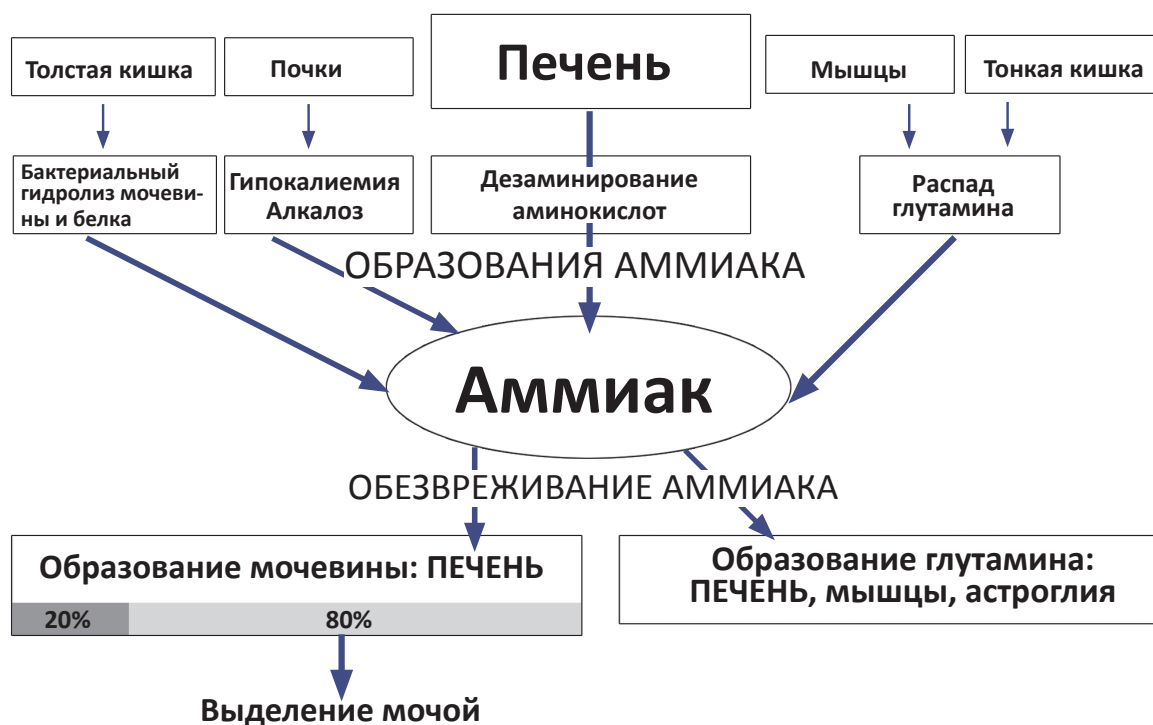


Рисунок 1. Схема обмена аммиака в норме

вать развитие колонизации ЖКТ патогенами. Под влиянием пребиотических препаратов у больных компенсированным ЦП алкогольной этиологии отмечено снижение избыточной бактериальной пролиферации в тонкой кишке, сопровождающееся уменьшением выраженности печеночной энцефалопатии.

Данные мета-анализа свидетельствуют, что лактулоза способна в значительной степени предотвращать выраженность алкогольной энцефалопатии у больных с алкогольным поражением печени.

Неабсорбируемый дисахарид-лактүлоза – начал применяться в лечении ПЭ с конца 60-х годов как безопасная альтернатива антибиотику неомицину.

На основании двух небольших РКИ, где в качестве контроля применяли неомицин, было сделано заключение, что эффективность лактулозы в лечении ПЭ не отличается от эффективности неомицина [7, 9]. Однако эффективность самого неомицина в лечении ПЭ никогда не была подтверждена. В 80-е годы в практику лечения ПЭ был введен другой синтетический дисахарид – лактитол. Его эффективность сравнивалась с эффективностью лактулозы. Дальнейшие исследования и мета-анализ показали, что лактитол и лактулоза одинаково эффективны в лечении ПЭ, при этом частота побочных эффектов (метеоризм, диарея, тошнота) была несколько ниже для лактитола. С 80-х годов неабсорбируемые дисахариды рассматривались как стандарт для лечения ПЭ.

Эти данные подтверждены в 2009 г. В ходе мета-анализа рандомизированных исследований рифаксими́на (неабсорбируемого деривата рифамицина) в сравнении с невсасывающимися дисахаридами (в частности, лактулозой) при лечении пациентов с печеночной энцефалопатией сравнивались положительные и отрицательные моменты указанных двух вариантов терапии.

Было идентифицировано 7 рандомизированных контролируемых исследований, из которых 5 исследований соответствовали критериям включения в мета-анализ (общее число включенных пациентов – 264).

В ходе проведенного мета-анализа не было выявлено существенных различий в улучшении у пациентов с печеночной энцефалопатией при использовании рифаксими́на и невсасывающихся дисахаридов (относительный риск (ОР) 1,08; 95% доверительный интервал (ДИ), 0,85-1,38; $p=0,53$). Показатель ОР составил 0,98 (95% ДИ, 0,85-1,13; $p=0,74$) для острой печеночной энцефалопатии ($n=157$) и 0,87 (95% ДИ, 0,40-1,88; $p=0,72$) для хронической энцефалопатии ($n=96$). Также не было выявлено достоверных различий влияния рифаксими́на и невсасывающихся дисахаридов на диарею (ОР=0,90; 95% ДИ 0,17-4,70; $p=0,90$), однако при использовании рифаксими́на достоверно реже отмечались боли в животе (ОР=0,28; 95% ДИ 0,08-0,95; $p=0,04$).

Таким образом, рифаксимин не превосходит невсасывающиеся дисахариды при лечении острой или хронической энцефалопатии как при

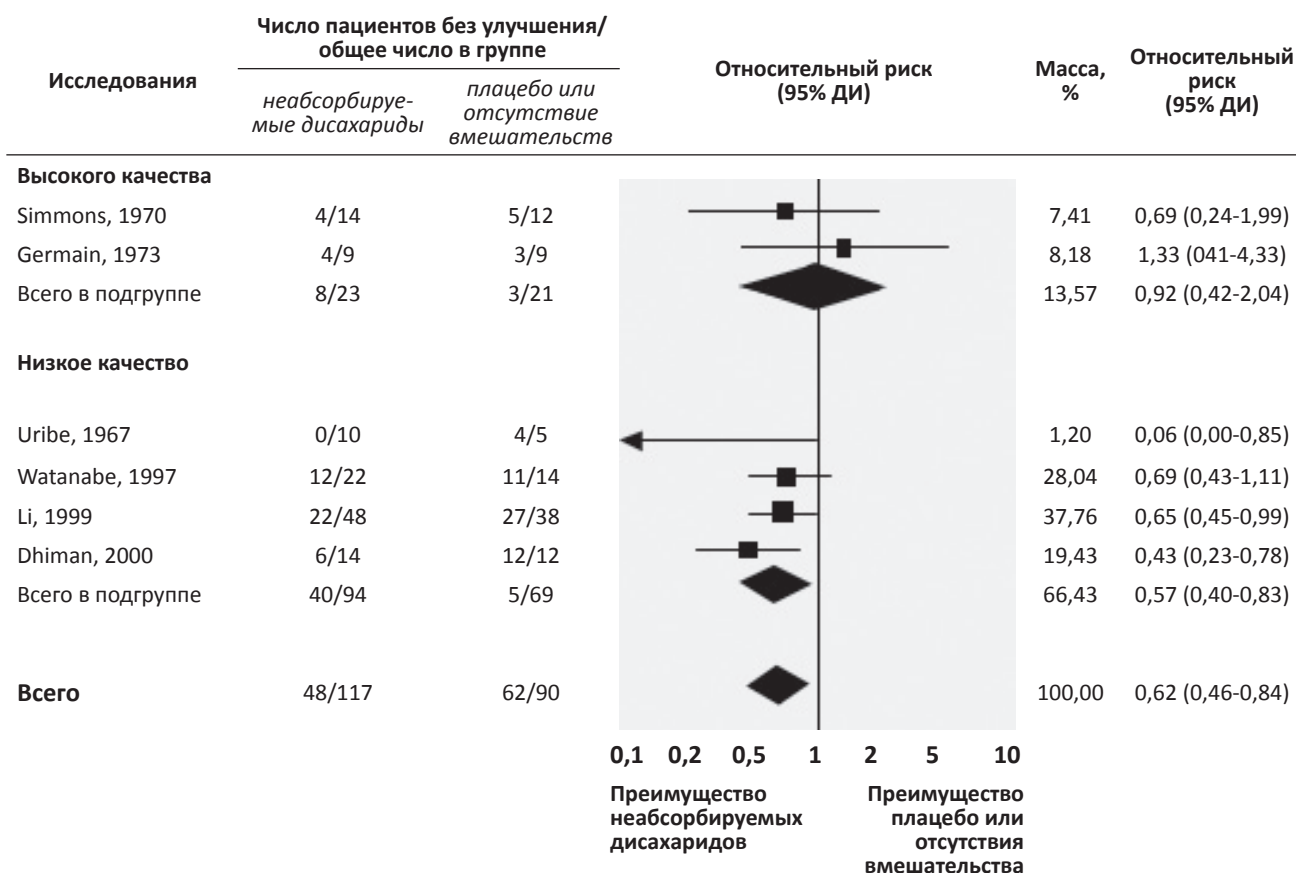


Рисунок 2. Сравнительная эффективность неабсорбируемых дисахаридов, плацебо и отсутствия вмешательства при ПЭ (модифицировано по B.Als-Nielsen, L.Gluud, C.Gluud, 2004).

использовании короткого курса, так и при длительном применении.

Кроме того, как выяснилось в ходе экспериментальных исследований (Козловский В.А., 2011) лактулоза, способна сама по себе уменьшать выраженность влияния этанола на развитие алкогольной интоксикации.

При изучении на животных длительность угнетения ЦНС в группе животных, получавших и не получавших лактулозу, достоверно отличалась. У животных, получавших лактулозу до острого отравления в дозе 500 мг/кг длительность бокового положения (т.е. наркотического сна) на 27% была меньше, чем у группы не леченных животных. Комбинация эталонного сорбента Энтеросгеля и лактулозы оказывала еще более значимое влияние на уменьшение выраженности алкогольного отравления.

Свойство лактулозы ускорять элиминацию ацетальдегида и этанола в крови и кишечнике при длительном применении известно с 2003 г. Этот механизм объясняется пребиотическим эффектом за счет нормализации колонизации микрофлоры кишечника, которая в состоянии продуцировать альдегид — и алкогольдегидрогеназу.

Однако, механизм действия лактулозы на сте-

пень острого отравления сложно объяснить ее стандартным пребиотическим действием. Вряд ли возможно предположить колонизацию микроорганизмов за 15 минут введения лактулозы. Вероятнее всего, возможен прямой механизм взаимодействия лактулозы с этанолом, или стимуляция ферментов семейства цитохромов под влиянием лактулозы.

Последнее предположение опровергается исследованиями Lhoste E.F (2001), показавшим отсутствие влияния лактулозы на систему цитохромов.

Если механизм алкогольпротекторного действия лактулозы в комбинации с Энтеросгелем понятен, то сам по себе впервые установленный антиалкогольный эффект лактулозы требует детального изучения.

Целесообразность применения лактулозы с сорбентами при состояниях, связанных с АПБ очевидна, поскольку сорбенты способны влиять на холестатический синдром. При сравнении эффективности сорбентов на выраженность холестаза, отдается предпочтение кремниевым сорбентам, в частности Энтеросгелю, который по данным Л.В. Мороз с соавт. (2006) превосходит другие сорбенты на выраженность холестаза при вирусном гепатите.

Роль энтеросорбентов при патологии гепатобиллиарной системы освещена во многих работах, в частности при АБП. При этом, по данным И.И. Кутко с соавт. (2012) назначение кремневых сорбентов существенно улучшает клиническое состояние пациентов.

Однако, в комбинированных сорбентах важно, чтобы не наблюдалось фармацевтического взаимодействия, поскольку в зависимости от ультраструктуры сорбента зависит основное его свойство – сорбционная активность.

Экспериментально установлено, что лактулоза, применяемая в сочетании с Энтеросгелем (**ЛактоБиоЭнтеросгель**) не влияет на его сорбционную активность (3,6 у.ед vs 3,2 у.ед), определяемую по красителям, а также не изменяет pH.

Целесообразность такого комбинированного применения подтверждается эффективностью как лактулозы, так и Энтеросгеля в терапии дисбактериоза, представляющего важный патогенетический механизм в развитии осложнений АБП.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Алкогольно-вирусные заболевания печени. М.: Литтерра, 2007. 160 с.
2. Stickl F., Osterreicher C. The role of genetic polymorphisms in alcoholic liver disease // *Alcohol and Alcoholism*. 2006; 41(3): 209-222.
3. Zima T. Metabolism and toxic effects of ethanol // *Ceska a slovenska gastroenterol a hepatol*. 2006; 60(1): 61-62.
4. Bataller R., North K., Brenner D. Genetic polymorphisms and the progression of liver fibrosis: a critical appraisal // *Hepatology*. 2003; 37(3): 493-503.
5. Русакова О.С., Гармаш И.В., Гуцин А.Е. и др. Алкогольный цирроз печени и генетический полиморфизм алкогольдегидрогеназы (АДГ2) и ангиотензиногена (T174M, M235T) // *Клиническая фармакология и терапия*. 2006. № 5. С. 31-33.
6. Котов А.В., Толпыго С.М., Певцова Е.И., Обухова М.Ф. Алкогольная мотивация у крыс: дифференцированное участие ангиотензинов // *Экспериментальная наркология*. 2004. № 6. С. 37-44.
7. Огурцов П.П., Нужный В.П. Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля // *Клиническая фармакология и терапия*. 2001. № 1. С. 34-39.
8. Ивашкин В.Т., Буверов А.О. Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007. № 1. С. 4-8.
9. Dunn W., Jamil L.H., Brown L.S. et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis // *Hepatology*. 2005; 41(2): 353-358.
10. Махов В.М. Системная патология органов пищеварения алкогольного генеза // *Росс. Мед. Журн., в прилож. «Болезни органов пищеварения»*. 2006. № 1. С. 5-13.
11. Achord J.L. Review and treatment of alcoholic hepatitis: a metaanalysis adjusting for confounding variables // *Gut*. 1995; 37: 1138-1145.
12. Буверов А.О., Маевская М.В., Ивашкин В. Т. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2005. № 5. С. 4-9.
13. Otake H. Diagnostic problems of clinical criteria for liver cirrhosis – from a view point of laparoscopy // *Gastroenterol*. 2000; 31: 165-174.
14. Хазанов А.И. Важная проблема современности – алкогольная болезнь печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2003. № 3. С. 13-20.
15. Шапошникова Н.А., Дроздов В.Н., Петраков А.В., Ильченко Л.Ю. Дефицит цинка и печеночная энцефалопатия у больных циррозом печени // *Гастроэнтерол. межведомств. сб. / под ред. Ю.О. Филиппова. Днепропетровск, 2007. Вып. 38. С. 191-196.*
16. Maddrey W., Bronbaek M., Bedine M. et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis // *Gastroenterol*. 1978; 75: 193-199.
17. Day C. Alcoholic liver diseases // *Ceska a slovenska gastroenterol. a hepatol*. 2006; 60(1): 67-70.
18. Tilg H., Jalan R., Kaser A. et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis // *Hepatology*. 2003; 38: 419-425.
19. Spahr L., Rubbia-Brandt I., Frossard J.-L. et al. Combination of steroids with ifliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study // *Hepatology*. 2002; 37: 448-455.
20. Naveau S., Chollet-Martin S., Dharancy P. et al. A double-blind randomized controlled trial of ifliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis // *Hepatology*. 2004; 39: 1390-1397.
21. Acrivadiase, Bolta R., Briggs W. et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo- controlled trial // *Gastroenterol*. 2000; 119: 1637-1648.
22. Ильченко Л.Ю., Топчиева О.Н., Винницкая Е.В. и др. Клинические аспекты энцефалопатии у больных хроническими заболеваниями печени. *Consilium medicum., в прилож. «Гастроэнтерология»*. 2007. № 1. С. 23-28.
23. Lucey M. Is liver transplantation an appropriate treatment for alcoholic hepatitis? // *Hepatology*. 2002; 36: 829-831.
24. O'Shea R., McCullough A. J. Steroids or cocktails for alcoholic hepatitis // *Hepatology*. 2006; 44: 633-636.
25. Богомолов П.О., Петраков А.В., Кузьмина О.С. Коррекция печеночной энцефалопатии: патофизиологические основы применения пребиотиков // *Трудный пациент*. 2006. № 7. С. 37-40. ■