

27. Свиридова С.П., Горожанская Э.Г., Мелконян А.Г. и др. Среднемолекулярные пептиды у онкологических больных до операции и в раннем послеоперационном периоде // Анестезиология и реаниматология. — 1987. — № 5. — С. 42—44.

28. Сидоров П.И., Эммануилов С.Д., Роголев А.А. и соавт. Медико-социальные проблемы алкоголизма в Архангельской области // Мат. II Междунар. научно-практ. конф. "Алкоголизм и наркомания в Евро-Арктическом Баренц-регионе". — Архангельск, 1996. — С. 11—12.

29. Тушикова З.А. Среднемолекулярные уремиические токсины (обзор литературы). // Вопр. мед. химии. — 1983. — №1. — С. 2—8.

30. Федоров Н.А., Корякина И.К., Савицкий А.В. и др. Актуальные проблемы гемосорбции. — М., 1981. — С. 123—128.

31. Шугаев А.И., Абдулхаликов А.С. Эндогенная интоксикация при остром панкреатите и методы ее тестирования. // Эфферентная терапия. — 1998. — Т. 4. — №4. — С. 10—14.

32. Bergstrom J., Furst P. Uremic toxins // Replacement of Renal Function by Dialysis. — Boston, 1983. — P. 354—390.

33. Grof J., Menyhart D. Non diffusible toxic polypeptides in uraemic sera: a new group of uraemic toxins // Act. Chir. Asad. Sci. Hung. — 1977. — 18. — №3. — P. 7—283.

34. Tanahashi K., Imada A. Phagocytic activity and oxygen radicals production of neutrophils in patients with chronic renal failure // Nippon. Jinzo. Gakkai. Shi. — 1991. — 33. — №6.

## Алкогольная патология печени

ДЕЙ К.

профессор гепатологии, Медицинская школа Университета Ньюкасла, Великобритания

*Алкогольная патология печени — серьезная проблема для здравоохранения и общества. Исследования, проводимые на животных, помогают пониманию патогенеза заболевания, хотя доказательства, подтверждающих роль этих механизмов у человека, недостаточно. Без сомнения, это частично обусловлено нехваткой средств для проведения научных работ в этой области. На основе эпидемиологических исследований людей, показывающих влияние характера потребления алкоголя и индекса массы тела на риск возникновения заболевания, были выработаны стратегии профилактики. Показана возможность определения людей с наследственной предрасположенностью к алкогольной патологии печени путем генетических исследований. Представлены стратегии лечения, некоторые из которых заслуживают тестирования в официальных выборочных клинических испытаниях.*

Хроническое злоупотребление алкоголем остается главной причиной заболевания печени у пациентов, поступающих с соответствующими показаниями в больницы в Великобритании. Ежегодно обычное региональное отделение гепатологии планирует принять около 500 пациентов с алкогольным заболеванием печени различной степени тяжести. При изучении всех пациентов, поступивших в больницы Ньюкасла в 1998 г. с различными формами печеночной патологии, злоупотребление алкоголем было отмечено у 38% пациентов. В Великобритании алкогольная патология печени и гепатит С являются самыми распространенными показаниями для трансплантации печени.

Особое беспокойство вызывает то обстоятельство, что по косвенным признакам распространенность алкогольной патологии печени в Великобритании может расширяться. За последние 10 лет повысился уровень смертности от цирроза печени как среди мужчин, так и среди женщин. В 1998 г. в Ньюкасле было отмечено 38% пациентов с алкогольной патологией печени по сравнению с 19% в 1977 г. (данные госпиталя Роял Фри, Лондон).

Точные патогенетические механизмы алкогольной патологии печени остаются спорными, несмотря на значительный объем работы, проведенной в этом направлении и несмотря на нагрузку, возложенную на систему здравоохранения Великобритании. Существует частичное согласие относительно факторов, ответственных за индивидуальную восприимчивость к заболеванию, и были достигнуты некоторые успехи в разработке стратегий лечения.

### Патогенез

Успехи в понимании патогенеза заболевания достигнуты главным образом при исследованиях, проводимых на грызунах [1]. Грызуны путем длительного внутрижелу-

дочного введения получали алкоголь и богатую жирами пищу, что вызывало у них жировую дистрофию печени, некротическое воспаление и фиброз, которые гистологически были сходны с алкогольной патологией печени у людей. При проведении исследований, использующих эту модель, недавно были получены убедительные доказательства роли кишечного эндотоксина и окислительного стресса в патогенезе заболевания.

### Кишечные эндотоксины

Алкоголь увеличивает проницаемость пищеварительного тракта для макромолекул, включая эндотоксин, входящий в состав клеточной стенки грам-отрицательных бактерий. Эндотоксинемия наблюдалась у сильно пьющих пациентов при наличии и отсутствии алкогольной патологии печени. Эндотоксин всасывается в кишечнике и достигает печени через систему воротной вены, где он связывается с рецепторами на поверхности купферовских клеток печени. Это стимулирует высвобождение реактивных оксидантов и цитокинов, способных вызвать повреждение гепатоцитов и воспаление. Доказательства роли этих механизмов были получены главным образом при исследованиях, использующих модель внутрижелудочно-го кормления мышей, которые имели различные компоненты некровоспалительного каскада, удаленного при помощи генной технологии "нокаута".

### Окислительный стресс и иммунный ответ

В другой работе, в которой использовалась животная модель, было сделано предположение о заметной роли окислительного стресса в патогенезе заболевания [2]. Было определено несколько источников оксидантов дополнительно к купферовским клеткам, стимулируемым эндотоксином. Метаболизм алкоголя при помощи цито-

золалкогольдегидрогеназы и микросомального цитохрома P4502E1 способен стимулировать высвобождение реактивных оксидантов в гепатоцитах. Они вызывают некроз, апоптоз (программируемая гибель клеток) и воспаление. Эффект может быть непосредственным или опосредованным через высвобождение провоспалительных цитокинов и/или через формирование белковых субстратов, которые могут выступать в роли антигенов и вызывать повреждающий иммунный ответ. Доказательства роли иммунной системы в патогенезе алкогольной патологии печени были получены при исследовании сильно пьющих пациентов, у которых было отмечено наличие антител к белковым субстратам — метаболитам этанола и продуктам окислительного стресса, — а также антигенов, включая цитохром P4502E1. Эти субстраты были видны на поверхности гепатоцитов крыс, получавших алкоголь. Более того, иммуноглобулин, присутствующий в сыворотке крови людей с алкогольной патологией печени, может вызвать антител-обусловленное повреждение гепатоцитов. Возможно, наиболее убедительное доказательство роли иммунологических механизмов в патогенезе алкогольной патологии печени было получено в исследовании, показавшем, что иммунизация грызунов дериватами алкоголя до непосредственного приема алкоголя усиливает повреждение печени, обусловленное алкоголем.

### Восприимчивость

#### *Доза алкоголя*

Наиболее очевидным объяснением индивидуальной восприимчивости к алкогольной патологии печени является эффект “дозы”: тот, кто больше пьет, подвергается наибольшему риску алкогольной патологии печени. Исследование пищевого режима и приема алкоголя населением двух городов в Северной Италии [3], показало, что при увеличении дневной дозы алкоголя увеличивался риск возникновения алкогольной патологии печени. Однако менее, чем у 10 % людей, принимавших 12 единиц алкоголя в день, развивалась алкогольная патология печени, что дает основание предположить, что кроме кумулятивной дозы важны и другие факторы, например, характер приема алкоголя. Риск заболевания возрастает, если алкоголь потребляют вне приема пищи по сравнению с приемом алкоголя во время еды, а также при потреблении алкоголя каждый день по сравнению с “выпивкой” по выходным.

#### *Рацион*

Важность окислительного стресса в патогенезе алкогольной патологии печени дает основание предположить, что фактор рациона может быть важен для восприимчивости к заболеванию. Однако большая часть данных взята из исследований на животных: при внутрижелудочном кормлении грызунов обнаружено, что рацион, богатый ненасыщенными жирами и железом и бедный углеводами, усиливал тяжесть заболевания, рацион с высоким содержанием жира и низким содержанием углеводов стимулирует выработку энзима CYP2E1, который вызывает генерирование реактивных оксидантов и последующее клеточное повреждение. Исследований на людях было сравнительно мало, но группа авторов недавно показала, что по сравнению с тяжелыми пьяницами только с жировой дистрофией печени пьяницы с циррозом имели рацион с более низким содержанием меди и цинка, кото-

рые являются микроэлементами, необходимыми для функционирования эндогенных антиоксидантных энзимов.

Тем не менее, наиболее важным для роли рациона в определении риска алкогольной патологии печени может быть вес тела. Исследование более 1600 тяжелых пьяниц показало, что ожирение (минимальный показатель массы 25 для женщин и 27 для мужчин в предыдущие 10 лет) было единственным лучшим предсказателем развития всех стадий алкогольной патологии печени (стеатоз, алкогольный гепатит и цирроз) [4]. Этот эффект обусловлен общим ожирением, повышающим степень жировой дистрофии печени, которая, как сейчас доказано, является важным предвестником прогрессирования заболевания.

Автор и другие показали, что степень жировой дистрофии печени при первой биопсии предсказывает последующий риск рубцевания и цирроза у пациентов, продолжающих пить. Теперь нет сомнения в том, что жировая дистрофия печени любой этиологии может прогрессировать в воспаление и фиброз (т.н. неалкогольный стеатогепатит). Механизм этого эффекта, “обеспечивающего” повреждение, может заключаться в том, что жировая дистрофия печени увеличивает ее чувствительность к окислительному стрессу и к эндотоксинам, это т.н. двухударная модель гепатита. На основании этих исследований был сделан вывод, что снижение веса может быть важной частью стратегии лечения пациентов с алкогольной патологией печени.

#### *Генетические факторы*

В схожем исследовании было сделано предположение, что алкогольная патология печени может иметь генетически детерминированный компонент. Патогенетические механизмы, описанные выше, указывают на многообразие генов-кандидатов, которые могут объяснить индивидуальную восприимчивость. Было отмечено несколько положительных связей между полиморфизмами в этих генах и риском развития заболевания.

Эти полиморфизмы были в генах, кодирующих цитокины, таких, как фактор некроза опухоли (ФНО), интерлейкин-10 и другие иммунорегуляторные гены, такие, как цитотоксический ассоциированный с Т-клеткой антиген-4 (CTLA-4). Эти связи дают дополнительное доказательство роли цитокинов и иммунных механизмов в патогенезе заболевания, что может помочь для окончательной выработки рациональной стратегии лечения. Это должно стать значительным шагом на пути определения людей, которые подвергаются наибольшему риску, и обеспечить возможность целевого консультирования, направленного на профилактику чрезмерного приема алкоголя до того, как алкогольные привычки закрепятся.

#### *Стратегии лечения*

Медикаментозная терапия остается основной стратегией лечения при осложнениях печеночной патологии. Успехи в понимании патогенеза заболевания предполагают создание новых стратегий лечения. Испытания антиоксидантной терапии на пациентах с тяжелым алкогольным гепатитом дали разочаровывающий результат. Более обнадеживающими были результаты, полученные при использовании в похожей группе пациентов пентоксифиллина — агента, способного понижать выраженность провоспалительного цитокина TNF. Хорошие результаты были получены также при применении пищевой терапии,

направленной на повышение сопротивляемости барьера слизистой оболочки кишечника против эндотоксина. С нетерпением ожидаются дальнейшие выборочные контрольные испытания. Трансплантация является выбором для пациентов с алкогольной патологией печени в конечной стадии. Большинство трансплантационных станций настаивают на периоде абстиненции перед трансплантацией, чтобы успокоить общественное мнение и посмотреть, улучшится ли состояние пациента настолько, что трансплантация больше не будет ему показана.

## Список литературы

1. Stewart S., Jones D., Day C. P. Alcoholic liver disease: new insights into mechanisms and preventative strategies. *Trends Mol. Med.* — 2001. — 9. — P. 408—13.
2. Day C. P. Who gets alcoholic liver disease: nature or nurture? // *J. R. Coll. Physicians London.* — 2000. — 34. — P. 557—62.
3. Bellentani S., Saccoccio G., Costa G. et al. Drinking habits as co-factors and risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. // *Gut.* — 1997. — 41. — P. 845—50.
4. Naveau S., Giraud V., Borotto E. et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. // *Hepatology.* — 1997. — 25. — P. 108—11.

# Алкоголизм и патология органов дыхания

НАЙДЕНОВА Н.Г.

к.м.н., доцент, зав. каф. наркологии и токсикологии с курсом психотерапии ФУВ РГМУ, Москва

ГОРДЕЕВ М.Н.

к.м.н., зав. каф. психотерапии и клинической психологии ФУВ РГМУ, Москва

*В настоящее время в наибольшей степени изучены такие висцеральные проявления алкогольной болезни, как патология печени и сердечно-сосудистой системы (алкогольная кардиомиопатия). В наименьшей степени в современной научной литературе отражена патология органов дыхания у лиц, страдающих алкоголизмом. В статье представлен подробный анализ частоты распространенности алкоголизма среди пациентов пульмонологического отделения городской клинической больницы.*

*Приведенные авторами данные свидетельствуют о частом развитии при алкоголизме таких заболеваний, как туберкулез, рак легких и осложненные пневмонии. Наиболее подробно изложены результаты исследования сочетанного течения алкоголизма и легочного воспаления. Установлено, что пневмония у лиц, страдающих алкоголизмом, протекает более длительно, с выраженной интоксикацией, частыми осложнениями, резистентностью к антибиотикотерапии. Авторами определены новые подходы к лечению сочетанной патологии, заключающиеся в проведении длительной дезинтоксикационной и антиоксидантной терапии, раннем назначении препаратов, снижающих влечение к алкоголю, проведении адекватной антибиотикотерапии.*

Экономические и социальные трудности в жизни российского общества в течение последних десятилетий способствовали стремительной алкоголизации населения. Так, за последние 40 лет количество больных, страдающих алкоголизмом, возросло в 2,6 раза. По данным официальной статистики, в настоящее время в нашей стране зарегистрировано около 4,5 млн. больных алкоголизмом. При этом предполагается, что истинная распространенность алкоголизма в 3—4 раза выше [1].

Прогрессирующая алкоголизация и многообразие воздействия хронической алкогольной интоксикации на организм способствует формированию и обострению различных соматических заболеваний [2]. В настоящее время сформировалось представление об алкоголизме и алкогольной болезни как о заболевании с поражением целого ряда органов и систем [4, 7]. Клиницистами достаточно подробно изучены лишь некоторые висцеральные осложнения алкогольной болезни (алкогольные поражения печени, алкогольная кардиомиопатия и некоторые другие). В меньшей степени было изучено состояние органов дыхания и соответствующей пульмонологической патологии, развивающейся при хронической алкогольной интоксикации [6].

Нами исследовалась патология органов дыхания у больных, страдающих алкоголизмом. С этой целью были обследованы 187 пациентов клинической наркологической больницы № 17 и городской клинической больницы № 29 г. Москвы с диагнозом “хронический алкоголизм 2—3-й стадии” с сопутствующим заболеванием органов дыхания как в анамнезе, так и на период исследования.

Наличие бронхолегочной патологии верифицировалось по имеющейся медицинской документации, а также анамнестически, катamnестически и клинически. Группу сравнения составили 195 человек аналогичного возраста, не злоупотреблявших алкоголем (табл. 1).

Представленные данные свидетельствуют о том, что у лиц с алкоголизмом в несколько раз чаще развиваются такие болезни, как хронический бронхит, пневмония, туберкулез; примерно в 3 раза чаще встречаются лица, часто (несколько раз в год) болеющие острыми респираторными заболеваниями. Указанное подтверждается данными рентгенологического обследования 104 больных алкоголизмом (табл. 2).

Среди обследованных больных лишь в 18,3% случаев отмечалась нормальная рентгенологическая картина легких, в большинстве случаев рентгенологическое обследование выявляло изменения структуры легких, трактуемые как склеротические и фиброзные.

При изучении вентиляционной функции легких (ВФЛ), определяемой спирографически, было установлено значимое снижение жизненной емкости легких (ЖЕЛ), что свидетельствовало о рестриктивных изменениях, а также выявлены выраженные уменьшение объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ 1) и максимальная объемная скорость при 25% объема выдоха (МОС 25), что характеризует обструкцию крупных бронхов (табл. 3). Были сниженными по отношению к должным величинам также показатели максимальной объемной скорости при 50% объема выдоха (МОС 50) и максимальной объемной скорости при 75% объема выдоха (МОС 75), что характер-