

Поражение печени у больных алкоголизмом

СИВОЛАП Ю.П.

д.м.н., профессор кафедры психиатрии и медицинской психологии Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, 119021, Москва, ул. Россолимо, д.11, стр. 9.
Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова. e-mail: yura-sivolap@yandex.ru

Злоупотребление алкоголем часто приводит к алкогольному поражению печени (АПП), в том числе к жировой дистрофии, гепатиту, фиброзу, циррозу, а также к гепатоцеллюлярной карциноме. АПП ухудшает здоровье пациентов, уменьшает качество и продолжительность их жизни, что определяет необходимость его своевременного распознавания и лечения.

Ключевые слова: алкоголизм; алкогольное поражение печени

Введение

Печень наряду с поджелудочной железой и нервной системой — одна из главных мишеней токсического действия алкоголя при его чрезмерном употреблении.

С другой стороны, злоупотребление алкоголем относится к основным причинам болезней печени и АПП рассматривается в качестве второй по значимости (после вирусных гепатитов) глобальной проблемы гепатологии [11].

Вероятность развития АПП и её тяжесть обнаруживают линейную зависимость от частоты и количества употребления спиртных напитков.

Риск поражения печени (с фиброзом или без него) резко возрастает при употреблении более 40 г абсолютного алкоголя (АА) в день и приближается к 100%-ному при систематическом употреблении более 80 мг АА на протяжении не менее 10 лет.

Высокий риск развития цирроза печени возникает при ежедневном употреблении более 80 г АА на протяжении 10 лет и более, а если ежедневная доза АА превышает 230 г, риск равен 50% [26].

Поражение печени в известной мере определяется наследственным предрасположением. Исследования с участием близнецовых пар позволяют выявить существенный вклад генетических факторов в развитие АПП. Продемонстрировано трехкратное увеличение конкордантности алкогольной болезни печени у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными [28].

Широкой доступностью генотипирования обусловлено появление большого количества генетических исследований, выполненных по типу «случай-контроль». Предметом исследований служит оценка роли различных аллелей генов, предположительно контролирующих метаболизм алкоголя, антиоксидантную защиту, развитие некротического воспаления тканей и противодействие воспалению и некрозу, а также образование и распад внеклеточного матрикса. Связь между перечисленными патологическими процессами и различными генами во многих случаях признана неподтвержденной, спорной или даже была опровергнута, однако исследования подобного рода продолжают. В настоящее время считается доказанной роль гена, контролирующе-

го активность пататинподобной фосфолипазы (patatin-like phospholipase encoding 3) в развитии стеатоза, некротического воспаления и фиброза при АПП [28].

Типология и клинические симптомы

Течение АПП определяется действием многих факторов, включая тип злоупотребления алкоголем, сопутствующую неалкогольную болезнь печени, ожирение, диету и приём лекарственных препаратов, а также употребление кофе [32].

Выделяются следующие формы АПП:

- алкогольная жировая дистрофия печени;
- алкогольный гепатит;
- алкогольный цирроз печени.

Представленное разделение носит отчасти условный характер, отражая трехстадийное течение патологического процесса: жировая дистрофия → гепатит → цирроз. В ряде случаев АПП проявляется одновременным наличием (с разной степенью выраженности) клинических симптомов и морфологических признаков всех трёх перечисленных форм.

Фиброз печени нередко рассматривается в качестве отдельного варианта её алкогольного поражения; это находит отражение и в классификации АПП по МКБ-10. В соответствии с другими мнениями, та или иная степень фиброза может возникать на разных стадиях процесса и в выделении этой формы нет необходимости [15, 27].

Помимо перечисленных форм, к категории АПП относят гепатоцеллюлярную карциному, развивающуюся в исходе 10—15% случаев алкогольного цирроза [32].

В случаях установленного цирроза печени ежегодный риск образования гепатоцеллюлярной карциномы оценивается в 1—2% [28, 30].

Алкогольная жировая дистрофия печени

Алкогольная жировая дистрофия печени (АЖДП), или алкогольный гепатостеатоз, представляет собой начальную, относительно доброкачественную, форму АПП.

АЖДП — самая частая форма поражения печени при алкоголизме и отмечается у 90% лиц, злоупотребляющих алкоголем [32].

Морфологическим субстратом гепатостеатоза являются крупные капли жира, занимающие всю цитоплазму гепатоцитов и оттесняющие в сторону клеточные ядра. Отмеченные изменения особенно выражены в перивенулярных зонах.

АЖДП часто протекает бессимптомно, и единственным признаком болезни может быть увеличение печени.

Болезнь может также проявляться в виде неспецифической диспепсии.

Алкогольный гепатит

Алкогольный гепатит (АГ) развивается в 10—35% случаев злоупотребления алкоголем [30, 32].

АГ развивается на основе стеатогепатита и представляет собой диффузное воспаление печени, зачастую с очагами некроза, количество которых в значительной степени варьирует.

Микроскопическое исследование печени при АГ демонстрирует разбухшие гепатоциты с зернистой цитоплазмой (баллонная дистрофия), которые могут содержать белковые фибриллы (тельца Мэллори, или алкогольный гиалин) и очаги некроза, сужение синусоидов и конечных венул.

В далеко зашедших случаях АПП морфологическая картина гепатита сочетается с признаками цирроза печени.

Клинические проявления АГ многообразны и зависят от тяжести воспалительного процесса — от относительно лёгких и в значительной степени обратимых форм до опасных, иногда угрожающих жизни состояний.

В доброкачественных случаях симптоматика АГ ограничивается гепатомегалией, тяжестью или болями в правом подреберье, умеренной желтухой, тошнотой и другими диспептическими симптомами, утомляемостью, субфебрильной лихорадкой, болями в суставах.

Тяжёлое течение болезни может осложняться гипогликемией, нарушениями свёртываемости крови, асцитом, печёночной энцефалопатией, кровотечением из варикозно расширенных геморроидальных и пищеводных вен и другими признаками цирроза печени.

Алкогольный цирроз печени

Алкогольный цирроз печени (АЦП) представляет собой конечную и самую тяжёлую стадию патологического процесса.

Морфологические признаки АЦП включают в себя обширное разрастание соединительной ткани с нарушением нормальной архитектуры органа, образование ложных долек и зон патологической регенерации. В зависимости от тяжести дегенеративных изменений может отмечаться образование мелких узелков или крупных узлов и сморщивание органа.

Отмеченные проявления обычно сопровождаются признаками стеатоза и нередко — очагами воспаления печёночной ткани.

АЦП может протекать практически бессимптомно. Печень обычно не увеличена и имеет более твёрдую, чем в норме, консистенцию. Значительное увеличение печени в случае цирроза может свидетельствовать о нарастании стеатоза или образовании опухолей.

Далеко зашедший цирроз осложняется гепато- и спленомегалией, портальной гипертензией, асцитом, печёночной энцефалопатией и гепаторенальным синдромом.

Факторы риска

Поражение печени развивается не во всех случаях злоупотребления алкоголем, и считается, что условием его возникновения служит повышенная восприимчивость гепатоцитов к патогенным влияниям [30, 32].

Риск развития АПП определяется следующими факторами:

- половая принадлежность;
- наследственное предрасположение;
- особенности питания.

Половые различия при поражении печени находят отражение в том, что женщины оказываются более восприимчивыми к гепатотоксическим эффектам этанола (безотносительно к разнице в массе тела по сравнению с мужчинами).

Риск развития АПП, возникающий у мужчин при систематическом употреблении более 40 г АА в день, у женщин отмечается при употреблении вдвое меньшего количества алкоголя.

При равных количествах принятого алкоголя его концентрация в крови у женщин оказывается ниже, чем у мужчин, что связано с рядом биохимических особенностей женского организма, в том числе более низкой активностью алкогольдегидрогеназы в слизистой оболочке желудка и, следовательно, недостаточным окислением алкоголя при первом прохождении через желудочно-кишечный тракт и печень.

Наследственное предрасположение к АПП определяется генетическими факторами, например генетически обусловленным дефицитом цитоплазматических ферментов, катализирующих реакции окисления этанола.

Особенности питания, повышающие восприимчивость печени к алкогольному поражению, заключаются в недоедании и связанном с ним дефиците белков. С другой стороны, чрезмерное употребление ненасыщенных жиров и ожирение также способствуют поражению печени у лиц, злоупотребляющих алкоголем.

Наряду с перечисленными факторами определённое значение в развитии некоторых форм АПП, в первую очередь, цирроза печени придаётся накоплению железа (которое не обязательно сопровождается его повышенным потреблением), а также вирусным гепатитам.

Частота выявления гепатита С при алкоголизме значительно превышает популяционные показатели и близка к 25% [30].

Патогенез АПП

Механизмы АПП сложны и до конца не изучены.

Как уже указывалось выше, деление АПП на стадии носит отчасти условный характер. Тем не менее, в основе каждой из стадий лежат относительно самостоятельные преобладающие патогенетические механизмы, причём те из них, которые приводят к развитию стеатоза, играют важную роль в развитии и последующих стадий АПП.

Жировая дистрофия

В соответствии с современными данными, развитие АЖДП определяется взаимодействием следующих основных факторов:

- метаболизм алкоголя;
- нарушения липидного обмена;
- окислительный стресс;
- негативные эффекты кишечных эндотоксинов.

Существенную роль в развитии гепатостеатоза играют ферменты, катализирующие метаболизм алкоголя: дегидрогеназы — алкогольдегидрогеназа (АДГ) и ацетальдегиддегидрогеназа (ААДГ) и микросомальная этанолокисляющая система (МЭОС).

АДГ, локализованная в цитоплазме гепатоцитов, катализирует преобразование этанола в ацетальдегид, окисляющийся при участии ААДГ до ацетата. Окислительные реакции приводят к высвобождению водорода (H), восстанавливающего никотинадениндинуклеотид (НАД) до НАД·H, что влечёт за собой повышение редокс-потенциала (окислительно-восстановительного потенциала).

Повышение редокс-потенциала служит причиной подавления реакций окисления жирных кислот, глюконеогенеза и образования липопротеинов, что приводит к внутриклеточному накоплению жиров (триглицеридов).

Злоупотребление алкоголем индуцирует активность МЭОС и вызывает образование молекулярного кислорода (O_2), усиливающего окислительный стресс, в том числе при участии механизмов свободно-радикального окисления.

Накоплению триглицеридов в гепатоцитах, помимо перечисленных выше факторов, способствует затруднённый экспорт синтезированных липидных молекул, повышенный периферический липолиз и синтез липидов *de novo*, приводящий к гиперлипидемии [11, 34].

Одним из ключевых факторов поражения печени является интоксикация липополисахаридами (ЛПС) как продуктом жизнедеятельности кишечных бактерий.

Систематическое употребление алкоголя повышает проницаемость кишечной стенки, в том числе для ЛПС, и они поступают в кровь в более высоких количествах.

В норме токсические эффекты ЛПС находятся под контролем ряда внутренних органов, в первую очередь печени. При её поражении реакции обезвреживания ЛПС подавляются с последующим развитием интоксикации. Кроме того, поражение печени влечёт за собой снижение её способности к контролю баланса цитокинов, регулирующих воспалительные и иммунные процессы.

Определённый вклад в развитие алкогольного гепатостеатоза вносят такие субстанции, как α -рецептор, активированный пролифераторами пероксисом (α -РАПП), и стеролрегулирующий элемент, связывающий протеин-1 (СРЭСП-1).

Воздействие алкоголя на α -РАПП и СРЭСП-1 регулируется при участии АМФ-зависимой протеинкиназы, адипонектина и α -фактора некроза опухоли [29].

Ответом на постоянное неблагоприятное воздействие ЛПС служит активация печёночных макрофагов (купферовских клеток) и дополнительное образование свободных радикалов, что приводит к усугублению окислительного стресса.

К числу благотворных эффектов активации купферовских клеток под действием ЛПС относится синтез двух классов интерлейкинов: IL-6 и IL-10. IL-6 оказывает стимулирующее влияние на преобразователь сигнала и активатор транскрипции-3 (ПСИАТ-3) гепатоцитов и клеток эндотелия печёночных синусоидов, тогда как IL-10 производит аналогичный эффект в отношении ПСИАТ-3 купферовских клеток и макрофагов, что приводит к улучшению состояния печени при её алкогольном поражении [10, 21].

Помимо отмеченных факторов жировому перерождению печени способствуют истощение запаса глутатиона и нарушенный метаболизм метионина [11, 34].

В число универсальных причин алкогольной болезни входит дефицит витаминов, в первую очередь витаминов группы В. И если в патогенезе алкогольного поражения мозга ключевую роль играет недостаток тиамина (витамина B_1), то в развитии АПП основное значение придаётся дефициту пиридоксина (витамина B_6) и цианкобаламина (витамина B_{12}) [12].

Ключевым метаболитом метионина служит S-аденозилметионин, или адеметионин.

Адеметионин является предшественником полиаминов и глутатиона и служит главным донатором метильных групп, необходимых во многих биохимических реакциях, в том числе реакции метилирования ДНК [16].

Экспериментальный дефицит адеметионина и глутатиона у лабораторных животных служат причиной повышенной восприимчивости печени к действию патогенных факторов и осложняется развитием спонтанного гепатостеатоза [17, 20].

Продemonстрировано ускоренное развитие АПП в условиях экспериментально вызванного дефицита адеметионина [17].

Ключевым патогенетическим звеном поражения печени, связанного с дефицитом адеметионина, является угнетение реакций транссульфурирования, метилирования и трансметилирования. Подавление этих реакций в купферовских клетках приводит к повышенному синтезу цитокинов, в том числе α -фактора некроза опухоли [10, 11, 17, 21].

Gepatum

Взаимодействие ацетальдегида с белками гепатоцитов в условиях систематической алкогольной интоксикации приводит к образованию антигенов.

По-видимому, ретенцией ацетальдегида объясняются гепатотоксические эффекты дисульфирама в условиях длительного применения без надлежащего лабораторного мониторинга состояния печени.

Окислительные реакции и накопление антигенов привлекают большое количество макрофагов, нейтрофилов и других видов лейкоцитов, что создаёт клеточную основу воспалительного процесса.

Воспаление усиливается цитокинами, выделяемыми лейкоцитами, и активацией комплемента.

Ключевую роль в воспалении печени при её алкогольном либо ином повреждении играют индуцируемый цитокинами простагландин E₂, а также интерлейкин IL-8 и хемотактический протеин-1 макрофагов [3].

Систематическое злоупотребление алкоголем оказывает влияние на экспрессию генов и белков всего организма. Секционные исследования показывают, что частота и количество типов изменения экспрессии генов и белков мозгового вещества при АЦП в несколько раз превосходят соответствующие показатели при алкоголизме, не сопровождающемся циррозом печени, и в контрольной группе [7].

Хроническая алкогольная интоксикация приводит к поражению не только печени, но и центральной нервной системы (ЦНС) с неизбежным ослаблением осуществляемого ею нейроиммуноэндокринного контроля состояния внутренних органов и, в частности, противовоспалительного воздействия на печень. Таким образом, следствием алкогольного поражения ЦНС являются воспаление и повреждение печёночной ткани [31].

Приведённые данные позволяют расширить представления о связи между АПП и алкогольным поражением ЦНС.

Фиброз и цирроз

Апоптоз и некроз гепатоцитов влекут за собой исчезновение этих клеток, и регенерация печёночной ткани приводит к формированию фиброза.

Ключевую роль в развитии фиброза играют печёночные звездчатые клетки (ПЗК), выстилающие печёночные синусоиды.

Функция ПЗК — хранение ретинола (витамина А). Когда ПЗК находятся в нормальном (спокойном) состоянии, в них содержится до 80% всего ретинола печени и он высвобождается во внеклеточное пространство при возникновении внешней потребности. Активация ПЗК (в том числе под действием алкоголя) приводит к повышенному выбросу ретинола [15, 25]. ПЗК пролиферируют и преобразуются в фибробласты, вырабатывающие избыточные количества коллагена I типа и внеклеточного матрикса [30]. Просвет печёночных синусоидов уменьшается, что приводит к затруднению кровотока. С фиброзом связаны сужение конечных венул, нарушение перфузии печени и возникновение портальной гипертензии.

Ретинол, избыточно выделяемый ПЗК во внеклеточное пространство, и его метаболиты способствуют не только фиброзу, но и дегенерации паренхимы печени и канцерогенезу [15].

Немаловажное значение в развитии фиброза печени придаётся возникающему под действием алкоголя как клеточного супрессора подавлению активности естественных киллеров — клеток, обеспечивающих противовирусную, противоопухолевую и антифибротическую защиту печени [21].

Избыточный фиброз стимулирует процессы регенерации, что приводит к разрастанию замещающей соединительной ткани, появлению печёночных узлов и очагов ложной регенерации с образованием ложных долек как морфологического субстрата цирроза печени.

Существуют указания на определённую роль каннабиноидной системы (КС) (каннабиноидных рецепторов и их лигандов) в развитии фиброза, стеатоза и воспаления ткани печени.

Считается, что медиаторами влияния звёздчатых клеток на формирование АПП служат метаболиты эндогенных каннабиноидов и ретинола [29].

Ежедневное курение марихуаны рассматривается в качестве самостоятельного фактора риска прогрессирования фиброза при хроническом гепатите С и медиатора экспериментального алкогольного стеатоза, тогда как роль и функция КС при алкогольном фиброзе выяснена не до конца [23].

Распознавание

Диагностика АПП производится на основе следующих критериев:

- формализованные критерии алкогольной зависимости на основе МКБ-10 (в России и Европе) или DSM-IV (в США, Канаде и большинстве неевропейских стран);
- клинические признаки поражения печени;
- лабораторные маркёры злоупотребления алкоголем и поражения печени.

Типичные лабораторные маркёры злоупотребления алкоголем и АПП включают макроцитоз, цитолитический синдром с повышением сывороточной активности гамма-глутамилтрансферазы и трансаминаз — аланинтрансаминазы (АЛТ) и аспартаттрансаминазы (АСТ). Классическим признаком АПП считается соотношение АСТ и АЛТ как 2:1.

Дополнением к лабораторным маркёрам служат морфологические признаки поражения печени, выявляемые при ультразвуковом исследовании или патоморфологическим путем с использованием биопсии.

В настоящее время ведётся поиск новых методов диагностики АПП, необходимых как для наркологической, так и для общей клинической практики.

В качестве перспективного подхода рассматривается неинвазивная диагностика АПП на основе выявления изменённых метаболических профилей, в частности путём количественного определения в моче экскретируемых метаболитов биохимических реакций, в том числе этилсульфата, этил-бета-глюкуронида, индол-3-лактата, 2-гидроксифенилацетата и 4-гидроксифенилацетата [18].

Лечение АПП

Современные подходы к лечению АПП включают в себя следующие направления:

- воздержание от алкоголя;
- лечебное питание;
- кортикостероиды;
- трансплантация печени;
- гепатопротекторы.

Воздержание от алкоголя

Прекращение употребления алкоголя является основой и одновременно — в ряде случаев — необходимым условием лечения АПП.

Воздержание от алкоголя позволяет предупредить прогрессирование болезни, улучшить её течение и прогноз и продлить жизнь пациентов [30].

Существует точка зрения, что прекращение употребления алкоголя в некоторых случаях цирроза печени ухудшает её состояние. Подобный феномен объясняется тем, что этанол обладает подавляющим действием на клеточный рост. Прекращение его цитостатического воздействия приводит к усилению процессов фиброобразования и ложной регенерации печёночной ткани и усугублению цирроза [31].

Противорецидивное (поддерживающее) лечение алкогольной зависимости проводится с применением лекарственных препаратов трёх фармакологических групп [5, 26]:

- антагонисты опиоидных рецепторов (налтрексон и налмефен);
- антагонисты NMDA-рецепторов и агонисты ГАМК-рецепторов (акампросат);

- средства, сенсibiliзирующие к алкоголю (дисульфирам).

Доказанным средством повышения эффективности медикаментозного лечения алкоголизма служит когнитивно-поведенческая психотерапия [13].

К сожалению, не менее 75% лиц, страдающих алкогольной зависимостью, в течение первого года лечения возобновляют употребление алкоголя [6].

В связи с невозможностью полного прекращения употребления алкоголя для большинства лиц, страдающих алкогольной зависимостью, трезвость часто является невыполнимым условием лечения АПП. В связи с этим обстоятельством используются два следующих подхода:

- повышение мотивации пациентов к осознанию собственной алкогольной зависимости и трезвости с использованием психологических подходов;
- паллиативное лечение в условиях продолжения употребления алкоголя.

Лечебное питание

Специальное питание при алкоголизме и АПП направлено на восполнение дефицита тиамина (витамина В₁) и других витаминов, электролитов и белков.

Лечебные диеты предусматривают общее снижение калорийности пищи и умеренное количество жиров с исключением трудно перевариваемых продуктов.

Кортикостероиды

Кортикостероидные гормоны назначаются при тяжёлом течении острого АГ при отсутствии инфекционных процессов, кишечного кровотечения, гепаторенального синдрома и острого панкреатита [30].

Препаратом выбора является преднизолон, назначаемый месячным курсом в дозе 40 мг в день.

Трансплантация печени

Показанием к трансплантации печени (ТП) служит тяжёлое течение АПП с развитием печёочно-клеточной недостаточности.

Пятилетняя выживаемость после ТП составляет 80% при отсутствии активного воспалительного процесса и 50% — при его наличии [32].

Невозможность полного прекращения употребления алкоголя половиной пациентов, страдающих АПП и перенесших ТП, определило необходимость работы специальных «бригад сострадания» (compassionate team), включающих врачей и психологов. В задачи этих бригад входит психологическая помощь пациентам, испытывающим трудности в преодолении алкогольной зависимости.

Гепатопротекторы

Существует группа веществ, преимущественно природного происхождения, способных улучшать состояние печени благодаря воздействию на обменные процессы и получивших название гепатопротекторов.

Гепатопротекторы способствуют улучшению функции печени, смягчают последствия алкогольного и токсического и лекарственного поражения. Кроме того, они повышают переносимость лекарственных препаратов, в том числе психотропных средств, применяемых в наркологической практике.

Адеметионин и его роль в наркологической клинике

Особое место среди гепатопротекторов занимает адеметионин (гептрал), находящий широкое применение в лечении пациентов, злоупотребляющих алкоголем и другими психоактивными веществами (ПАВ).

Благотворное влияние адеметионина на печень связано с его антиокислительным и противовоспалительным эффектами, в основе которых лежит подавление активности медиаторов воспаления — простагландина E₂, интерлейкина IL-8 и хемотактического протеина-1 макрофагов [3, 24].

Адеметионин выступает в качестве основного биогенного донатора метильных групп и повышает сниженный при АПП и других болезнях печени уровень глутатиона [3, 17, 19, 33].

Отмечена способность адеметионина предотвращать образование телец Мэллори (алкогольного гиалина) и уменьшать пролиферацию предопухолевых гепатоцитов у лабораторных животных в условиях экспериментального АПП. Введение адеметионина способствует уменьшению симптомов поражения печени и улучшению её функции [8, 19].

На основе двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого исследования с участием 123 пациентов, страдающих АЦП, показана способность адеметионина повышать выживаемость больных и уменьшать показания к неотложной ТП [20].

Адеметионин дополняет клинические эффекты нейролептиков, уменьшая агрессивность пациентов и способствуя повышению качества их жизни [14].

Отмечена способность адеметионина улучшать когнитивные функции, в том числе при мягких дементных состояниях [14].

В экспериментальном исследовании продемонстрирована способность адеметионина противодействовать церебральным нейродегенеративным процессам альцгеймеровского типа [9].

Необходимость широкого применения адеметионина в наркологической практике, в первую очередь, определяется частым выявлением АПП у лиц, злоупотребляющих алкоголем.

Кроме того, назначение адеметионина в качестве гепатопротектора показано пациентам, страдающим опиоидной зависимостью в связи с высокой распространённостью вирусных гепатитов среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН); по нашим собственным данным, этот показатель может превышать 90% [1].

К числу сложных и далёких от разрешения проблем клинической наркологии является экстренная госпитализация больных алкоголизмом и наркоманией.

В подавляющем большинстве случаев с первых часов терапии пациентам наркологической клиники по неотложным показаниям назначаются психотропные препараты и другие лекарственные средства, многие из которых способны ухудшать состояние печени, особенно в период её острого воспаления. При этом АПП у лиц, злоупотребляющих алкоголем, и вирусные гепатиты у ПИН в первые дни лечения нередко остаются нераспознанными в связи со скудостью клинических проявлений, а во многих случаях — бессимптомным течением.

Превентивное (а тем более, определяемое клиническими и лабораторными признаками АПП и вирусных гепатитов) назначение адеметионина способно уменьшить воспаление печени, улучшить её функцию, предотвратить неблагоприятный исход острого гепатита и повысить переносимость препаратов, назначенных в связи с основным (аддиктивным) заболеванием.

Дополнительный лечебный потенциал адеметионина в наркологии определяется его тимоаналептическими (антидепрессивными) свойствами.

По данным метаанализа, проведённого R. Nahas и O. Sheikh, способность адеметионина уменьшать тяжесть симптомов большого депрессивного расстройства продемонстрирована в четырёх из пяти рандомизированных контролируемых исследований [22].

А.Б. Смулевич с соавторами сообщают о достаточной эффективности и хорошей переносимости адеметионина при лечении непсихотических депрессий и дистимических состояний [2].

Адеметионин применяется в сочетании с антидепрессантами, повышая эффективность терапии, а при мягких депрессиях может назначаться в качестве средства монотерапии [4, 14].

Основным преимуществом адеметионина перед традиционными антидепрессантами служит практическое отсутствие побочных эффектов, и главное — отсутствие повышения суицидального риска в начале приёма [4].

Многие пациенты наркологической клиники страдают коморбидными психическими расстройствами, в первую очередь депрессивными состояниями различной (обычно небольшой) глубины.

Введение адеметионина в схемы лечения способствует улучшению аффективного состояния наркологических больных, устранению дисфории, нередко сопутствующей отмене ПАВ, и облегчению постабстинентных расстройств.

Очевидным преимуществом адеметионина по сравнению с традиционными антидепрессантами является отсутствие побочных эффектов, в частности антихолинергического действия, крайне нежелатель-

ного в условиях острой отмены алкоголя (и некоторых неалкогольных ПАВ) в связи с риском развития делирия.

Безусловно, отнюдь не лишним для наркологической практики свойством адеметионина является его способность улучшать когнитивные функции, что имеет особое значение при алкогольной энцефалопатии.

Адеметионин (гептрал) выпускается как в виде таблеток для приёма внутрь, так и в виде лиофилизата для приготовления раствора с целью внутримышечного или внутривенного введения.

Способ употребления и суточные дозы (800—1600 мг — при энтеральном приёме, 400—800 мг — при парентеральном введении) определяются индивидуально.

Перспективные лечебные подходы

Лечение АПП в течение последних 40 лет носит неизменный характер, и его эффективность далеко не всегда носит удовлетворительный характер, что определяет настоятельную необходимость поиска новых терапевтических подходов [11, 21, 30].

Определённые надежды возлагаются на изучение роли факторов врождённого иммунитета, в том числе цитокинов (в частности α -фактора некроза опухоли) и звёздчатых клеток, в формировании АПП, с последующим поиском новых мишеней патогенетической терапии [21, 29].

Список литературы

1. Сиволап Ю.П., Савченков В.А. Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость. — М.: Медицина, 2005. — 304 с.
2. Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Иванов С.В. Опыт и перспективы применения Гептрала при терапии депрессий // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2002. — 3. — С. 1—8.
3. Au A.Y., Hasenwinkel J.M., Frondoza C.G. Hepatoprotective effects of S-adenosylmethionine and silybin on canine hepatocytes in vitro // J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl.). — 2012 [Epub. ahead of print].
4. Carpenter D.J. St. John's wort and S-adenosyl methionine as «natural» alternatives to conventional antidepressants in the era of the suicidality boxed warning: what is the evidence for clinically relevant benefit? // Altern. Med. Rev. — 2011. — Vol. 16 (1). — P. 17—39.
5. Davoli M., Amato L. Do Cochrane reviews provide useful information to guide policy and practice? The experience of the Cochrane drugs and alcohol group // Epidemiol. Psychiatr. Sci. — 2011. — Vol. 20 (3). — P. 219—223.
6. Donovan D.M., Anton R.F., Miller W.R. et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence (The COMBINE Study): examination of posttreatment drinking outcomes // J. Stud. Alcohol Drugs. — 2008. — Vol. 69 (1). — P. 5—13.
7. Etheridge N., Mayfield R.D., Harris R.A., Dodd P.R. Identifying changes in the synaptic proteome of cirrhotic alcoholic superior frontal gyrus // Curr. Neuropharmacol. — 2011. — Vol. 9 (1). — P. 122—128.
8. French S.W., Bardag-Gorce F., French B.A. et al. The role of innate immunity in the pathogenesis of preneoplasia in drug-induced chronic hepatitis based on a mouse model // Exp. Mol. Pathol. — 2011. — Vol. 91 (3). — P. 653—659.
9. Fuso A., Nicolai V., Ricceri L. et al. S-adenosylmethionine reduces the progress of the Alzheimer-like features induced by B-vitamin deficiency in mice // Neurobiol. Aging. — 2012 [Epub. ahead of print].
10. Gao B. Hepatoprotective and anti-inflammatory cytokines in alcoholic liver disease // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2012. — Vol. 27. — Suppl. 2. — P. 89—93.
11. Gao B., Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets // Gastroenterology. — 2011 [Epub. ahead of print].
12. Halsted C.H., Medici V. Vitamin-dependent methionine metabolism and alcoholic liver disease // Adv. Nutr. — 2011. — Vol. 2 (5). — P. 421—427.
13. Johnson B.A. Medication treatment of different types of alcoholism // Am. J. Psychiatry. — 2010. — Vol. 167 (6). — P. 630—639.
14. Krzystanek M., Palasz A., Krzystanek E. et al. [S-adenosyl L-methionine in CNS diseases] // Psychiatr. Pol. — 2011. — Vol. 45 (6). — P. 923—931.
15. Lee Y.S., Jeong W.I. Retinoic acids and hepatic stellate cells in liver disease // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2012. — Vol. 27. — Suppl. 2. — P. 75—79.
16. Lin H. S-Adenosylmethionine-dependent alkylation reactions: when are radical reactions used? // Bioorg. Chem. — 2011. — Dec. — Vol. 39 (5—6). — P. 161—170.
17. Lu S.C., Tsukamoto H., Mato J.M. Role of abnormal methionine metabolism in alcohol liver injury // Alcohol. — 2002. — Vol. 27. — P. 155—162.
18. Manna S.K., Patterson A.D., Yang Q. et al. Identification of noninvasive biomarkers for alcohol-induced liver disease using urinary metabolomics and the Ppara-null mouse // J. Proteome Res. — 2010. — Vol. 9 (8). — P. 4176—4188.
19. Massacesi C., Santini D., Rocchi M.B. et al. Raltitrexed-induced hepatotoxicity: multivariate analysis of predictive factors // Anticancer. Drugs. — 2003. — Vol. 14 (7). — P. 533—541.
20. Mato J.M., Camara J., Fernandez de Paz J. et al. S-Adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial // J. Hepatol. — 1999. — Vol. 30. — P. 1081—1089.
21. Miller A.M., Horiguchi N., Jeong W.I. et al. Molecular mechanisms of alcoholic liver disease: innate immunity and cytokines // Alcohol Clin. Exp. Res. — 2011. — Vol. 35 (5). — P. 787—793.
22. Nahas R., Sheikh O. Complementary and alternative medicine for the treatment of major depressive disorder // Can. Fam. Physician. — 2011. — Vol. 57 (6). — P. 659—663.
23. Patsenker E., Stoll M., Millonig G. et al. Cannabinoid receptor type 1 modulates alcohol-induced liver fibrosis // Mol. Med. — 2011 [Epub. ahead of print].
24. Purohit V., Russo D. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of alcoholic liver disease: introduction and summary of the symposium.
25. Shirakami Y., Lee S.A., Clugston R.D. et al. Hepatic metabolism of retinoids and disease associations // Biochim. Biophys. Acta. — 2012. — Vol. 1821 (1). — P. 124—136.
26. Soyka M., Roesner S. New pharmacological approaches for the treatment of alcoholism // Expert Opin. Pharmacother. — 2006. — Vol. 7 (17). — P. 2341—2353.
27. Stevenson M., Lloyd-Jones M., Morgan M., Wong R. Non-invasive diagnostic assessment tools for the detection of liver fibrosis in patients with suspected alcohol-related liver disease: a systematic review and economic evaluation // Health Technol. Assess. — 2012. — Vol. 16 (4). — P. 1—174.
28. Stickel F., Hampe J. Genetic determinants of alcoholic liver disease // Gut. — 2011 [Epub. ahead of print].

29. Suh Y.G., Jeong W.I. Hepatic stellate cells and innate immunity in alcoholic liver disease // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17 (20). — P. 2543—2551.
30. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy: Nineteenth Edition. — Whitehouse Station, NJ: Merck, Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc. 2011. — 3800 p.
31. Wang H.J., Zakhari S., Jung M.K. Alcohol, inflammation, and gut-liver-brain interactions in tissue damage and disease development // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16 (11). — P. 1304—1313.
32. Wilfred de Alwis N.M., Day C.P. Genetics of alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease // *Semin. Liver. Dis.* — 2007. — Vol. 27 (1). — P. 44—54.
33. Zapata Garrido A.J., Romo A.C., Padilla F.B. Terbinafine hepatotoxicity. A case report and review of literature // *Ann. Hepatol.* — 2003. — Vol. 2 (1). — P. 47—51.
34. Zeng T., Xie K.Q. Ethanol and liver: recent advances in the mechanisms of ethanol-induced hepatosteatosis // *Arch. Toxicol.* — 2009. — Vol. 83 (12). — P. 1075—1081.

ALCOHOL LIVER DISEASE

SIVOLAP Y.P. Dr.Med.Sci., S.S. Korsakov Psychiatric clinic, Moscow. E-mail: yura-sivolap@yandex.ru

Alcohol abuse often leads to alcohol liver disease (ALD), including steatosis, hepatitis, fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma. ALD affects the health of patients, reduces the quality and duration of their lives, and this determines the need for its early recognition and treatment.

Key words: alcoholism, alcoholic liver disease