

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ: ВОПРОСЫ ЭТИОЛОГИИ И ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Степаненко Д.А., Гома Т.В., Козлова Н.М.

ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иркутск, Россия

РЕЗЮМЕ

Употребление алкоголя – это одна из основных причин, приводящих к хроническим заболеваниям печени. Алкогольная болезнь печени является совокупностью каскадных событий, состоящих сначала из алкогольного стеатоза печени, а затем – в основном через алкогольный стеатогепатит – приводящих к циррозу и гепатоцеллюлярной карциноме. В данном обзоре рассматривается хроническая алкогольная интоксикация как основной фактор развития болезни печени. Представлены современные данные о распространенности форм алкогольного поражения печени в России и в мире. Дана оценка роли употребляемой дозы этанола, характера алкогольного напитка, а также модели потребления алкоголя в формировании повреждения печени; представлены предрасполагающие факторы. Ведущими факторами риска алкогольного поражения печени являются: принадлежность к женскому полу; наследственная предрасположенность (этническая принадлежность); трофологический статус (дефицит массы тела или ожирение); приём некоторых гепатотоксичных препаратов; количество и длительность употребления алкоголя и тип употребляемых спиртных напитков; курение. Также предрасполагают к алкогольному повреждению печени наличие сопутствующего вирусного гепатита, средовое токсико-экологическое влияние и пренатальная интоксикация. В статье дана подробная оценка роли представленных факторов риска в развитии алкогольного поражения печени. Однако выявить доминирующий фактор риска алкогольного поражения печени не представляется возможным, так как развитие патологии печени напрямую зависит не только от количества употребляемого алкоголя, но и от индивидуального сочетания предрасполагающих факторов. Понимание этиологии заболевания и вклада в её развитие модифицируемых факторов риска позволит разработать эффективные стратегии, направленные на снижение заболеваемости и смертности от болезней печени.

Ключевые слова: *алкогольная болезнь печени, хроническая алкогольная интоксикация, факторы риска, этанол, модели употребления алкоголя, гепатотоксичность*

Для цитирования: Степаненко Д.А., Гома Т.В., Козлова Н.М. Алкогольная болезнь печени: вопросы этиологии и влияние факторов риска (обзор литературы). *Байкальский медицинский журнал*. 2023; 2(2): 20-29. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-20-29

ALCOHOLIC LIVER DISEASE: ETIOLOGY AND THE IMPACT OF RISK FACTORS (LITERATURE REVIEW)

Stepanenko D.A., Goma T.V., Kozlova N.M.

Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

ABSTRACT

Alcohol consumption is one of the main causes of chronic liver disease. Alcoholic liver disease is a set of cascading events, first consisting of alcoholic hepatic steatosis and then leading to cirrhosis and hepatocellular carcinoma, mainly through alcoholic steatohepatitis. This review describes chronic alcohol intoxication as the main factor for the development of liver disease. Modern data on the prevalence of forms of alcoholic liver damage in Russia and in the world are presented. The role of the consumed dose of ethanol, the nature of the alcoholic beverage, as well as the pattern of alcohol consumption in the development of liver damage was assessed; predisposing factors are presented. The leading risk factors for alcoholic liver damage are: female gender; hereditary predisposition (ethnicity); nutritional status (lack of body weight or obesity); taking certain hepatotoxic drugs; the amount and duration of alcohol consumption and the type of alcoholic beverages consumed; smoking. The presence of concomitant viral hepatitis, environmental toxico-ecological influence and prenatal intoxication also predispose to alcoholic liver damage. The article provides a detailed assessment of the role of the presented risk factors in the development of alcoholic liver damage. However, it is not possible to identify the dominant risk factor for alcoholic liver damage, since the development of liver pathology directly depends not only on the amount of alcohol consumed, but also on the individual combination of predisposing factors. Understanding the etiology of the disease and the contribution of modifiable risk factors to its development will allow the development of effective strategies aimed at reducing the incidence and mortality from liver diseases.

Key words: *alcoholic liver disease, chronic alcohol intoxication, risk factors, ethanol, alcohol consumption patterns, hepatotoxicity*

For citation: Stepanenko D.A., Goma T.V., Kozlova N.M. Alcoholic liver disease: etiology and the impact of risk factors (literature review). *Baikal Medical Journal*. 2023; 2(2): 20-29. doi: 10.57256/2949-0715-2023-2-2-20-29

ВВЕДЕНИЕ

Алкоголь — это психоактивное вещество с вызывающими зависимость свойствами, которое веками широко использовалось во многих культурах. Избыточное употребление алкоголя и его суррогатов вызывает серьёзные заболевания, приводит к повышению социальной и экономической нагрузки общества. Во всём мире потребление алкоголя на душу населения выросло с 5,5 л в 2005 г. до 6,4 л в 2016 г. и, по прогнозам, увеличится до 7,6 л. в 2030 г. [1].

Ни для кого не секрет, что существует причинно-следственная связь злоупотребления алкоголя с рядом психических и поведенческих расстройств, заболеваний систем и органов, особенно печени. В масштабных исследованиях было показано, что алкоголь способен вызывать гепатоцеллюлярное повреждение через механизмы метаболизма этанола и недоедание [2, 3].

Алкоголизация населения вызывает смерть или инвалидность в относительно ранние периоды жизни. Однако заболевание долгое время может остаться не распознанным, так как отсутствуют патогномичные симптомы и признаки, в особенности на ранних стадиях патологического процесса.

Прямая взаимосвязь между употреблением алкоголя и смертностью не вызывает сомнений. Так, данная тенденция подтверждена между смертностью от цирроза печени и употреблением крепких алкогольных напитков [4]. Это имеет смысл, так как считается, что к тому времени, когда у пациентов с алкогольным заболеванием печени развивается цирроз, большинство из них употребляют крепкий алкоголь [5]. Однако в крупном эпидемиологическом исследовании показано, что снижение общего употребления алкоголя во Франции, Италии и Испании независимо от типа напитка было связано с таким же существенным снижением смертности от цирроза печени. В то же время в Великобритании выявлено увеличение смертности от хронических заболеваний печени в 4 раза при скромном росте общего употребления алкоголя. Ключевое отличие состояло в том, что потребление сместилось от слабого пива, потребляемого в пабах, в сторону крепких дешёвых алкогольных напитков (вино, спиртные напитки и крепкий сидр) и домашнему пьянству. Рост смертности от заболеваний печени также связан с потоком дешёвого доступного крепкого алкоголя [4].

Вследствие высокой актуальности проблемы негативные последствия потребления алкоголя являются популярным объектом научных исследований.

Цель настоящего обзора литературы — сгруппировать специфические и неспецифические факторы, играющие ведущую роль в алкогольном повреждении печени.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По исследуемой теме проведён несистематический обзор отечественных и зарубежных литературных источников с помощью сплошной выборки в базах данных PubMed, РИНЦ, Google Scholar и eLibrary с использованием следующих ключевых слов и их комбинаций: алкогольная болезнь печени; хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ); факторы риска; этанол; модели употребления алкоголя; гепатотоксичность. Проанализирована информация, представленная в литературных обзорах, оригинальных исследованиях, а также метаанализах. Глубина поиска составила 10 лет; годы поиска — 2013–2023 гг. Кроме того, в обзоре представлены источники, имеющие даты публикации ранее 2013 г., если в них представлена ценная информация, касающаяся данной темы.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Повреждение паренхимы печени и возникновение собственно алкогольной болезни печени (АБП) проявляется в виде следующих основных форм: стеатоз, алкогольный гепатит (АГ), фиброз и/или цирроз печени [6].

Эпидемиологические данные, касающиеся распространённости различных форм АБП в России, как и во всем мире, ограничены, что связано с проблемами редкой обращаемости за медицинской помощью пациентов, особенно на ранних стадиях АБП [7, 8]. Распространённость же компенсированного алкогольного цирроза оценивается в 23,6 млн человек, декомпенсированного — в 2,46 млн человек [8].

По данным крупного исследования, опубликованного в 2014 г. в авторитетном издании *Lancet*, включавшего 48 557 жителей, где методом «случай-контроль» изучалось влияние употребления алкоголя на смертность среди мужчин и женщин, выявлено, что 52 % всех случаев смерти в возрастной группе 15–54 года были обусловлены последствиями злоупотребления алкоголем (59 и 33 % случаев смерти среди мужчин и женщин соответственно). В старшей возрастной группе влияние алкоголя было менее выраженным, хотя всё ещё оставалось значимым (18 % всех случаев смерти в возрасте 55–74 года) [9].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), смертность от причин, связанных с алкоголем, составляет около 5 %, значительная часть которых регистрируется в возрасте 20–39 лет [8, 10]. В России же смертность, связанная с данной причиной, составляет более 20 %, в особенности высокие цифры наблюдаются в группе мужчин трудоспособного возраста [11, 12].

Во время пандемии коронавирусной инфекции отмечался стремительный рост как потре-

бления, так и числа смертей, связанных с алкоголем [8, 12, 13].

Важный аспект политики в области здравоохранения относительно алкоголя — это попытка установить безопасный порог для его потребления, что актуально в связи с часто обсуждаемой кардиопротективной дозой этанола [14].

ВОЗ выделяет различные модели употребления алкоголя, в том числе «опасную», «вредную», а также эпизодическое употребление алкоголя в больших количествах и алкогольную зависимость [6].

Модель называется «опасной» при увеличении риска вреда здоровью человека, связанного с постоянным употреблением алкоголя. Так, приём 10 г этанола (стандартная доза — «standart drink») и более в сутки неоспоримо ухудшает прогноз для здоровья пациента.

При «вредной» модели употребления имеется как физический, так и психический ущерб. Многие авторы отмечают: употребление более 30–40 г чистого этанола в сутки, что эквивалентно 75 мл водки (крепость 40 об.%), 300 мл сухого вина (10 об.%), 600 мл пива (5 об.%), и более приводит к выраженному поражению печени у мужчин. Установлено, что у женщин риск поражения печени возникает при употреблении более 20 г этанола в сутки [6, 15, 16]. Употребление более 140 г этанола у мужчин и 70 г у женщин в неделю значительно повышает риск АБП [6].

Эпизодическим употреблением алкоголя в больших количествах считается разовый приём более 60 г этанола в сутки.

Алкогольная зависимость — это психическое заболевание, связанное с рядом поведенческих расстройств, обычно диагностируется врачами психиатрами-наркологами. Необходимо отметить, что алкогольная зависимость встречается практически у всех пациентов с АБП.

Ряд исследований показал, что гепатотоксичное действие алкоголя зависит и от типа напитка. Так, в исследовании, охватывающем более 35 тысяч пациентов, риск развития алкогольного цирроза печени при употреблении красного вина был ниже, чем при других видах алкоголя [17]. Однако следует соблюдать осторожность при интерпретации результатов этих исследований. Люди, которые пьют вино, могут быть подвержены более низкому риску развития цирроза печени из-за уменьшения в этой группе частоты выраженности других факторов, в том числе курения, употребления наркотиков и гепатотоксичных лекарств, а также имеются существенные различия в модели употребления алкоголя. Так, при приёме слабоалкогольных напитков в организм поступает меньше этанола, риск «запоя» ниже, чем при употреблении крепких напитков [18].

Следует отметить, что чётко определённой безопасной дозы этанола не существует. Исследователи также не могут прийти к единому мнению,

что же опаснее: систематическая алкоголизация или же эпизодическое пьянство [19, 20]. Однако неоспорим тот факт, что «северный» тип потребления алкоголя, распространённый на территории России (частое эпизодическое употребление больших доз крепких алкогольных напитков — запой), является наиболее опасным [12].

Не существует единого доминирующего предиктора алкогольного поражения печени. Среди множества факторов риска большинство исследователей выделяют: принадлежность к женскому полу, наследственную предрасположенность (этническую принадлежность), трофологический статус (дефицит массы тела или ожирение), приём некоторых гепатотоксичных препаратов, количество и длительность употребления алкоголя, тип употребляемых спиртных напитков, курение [6]. Также ассоциированы с развитием АБП наличие сопутствующего вирусного гепатита, средовое токсико-экологическое влияние и пренатальная интоксикация [6, 21–23]. Чем больше у человека факторов риска, тем выше вероятность развития АБП.

Современная тревожная социальная тенденция заключается в увеличении числа женщин, страдающих алкоголизмом. По оценкам ВОЗ, в глобальных масштабах 237 млн мужчин и 46 млн женщин страдают расстройствами, связанными с употреблением алкоголя, причём наиболее высокие уровни распространённости приходятся на мужчин и женщин в европейском регионе (14,8 % и 3,5 %) и в регионе стран Америки (11,5 % и 5,1 %) [24]. В России это соотношение ещё совсем недавно было 1:12, а в начале XXI века составило 1:5 [25]. Женский организм более чувствителен к токсическим эффектам алкоголя и его метаболитов. Злокачественному развитию алкоголизма у женщин способствует и опережающее (по сравнению с мужчинами) развитие у них АБП, что потенциально связано с более низкой активностью у них печёночной алкогольдегидрогеназы (ADH) и активацией механизма перекисного окисления липидов, а также продукции провоспалительных цитокинов [6, 15]. При развитии алкогольного гепатита у женщин чаще отмечается перерождение печени по типу цирроза, и АБП прогрессирует даже в период ремиссии алкоголизма [26].

Ряд исследователей объясняют ускоренное, по сравнению с мужским организмом, развитие АБП в женском организме половыми различиями в молекулярных механизмах метаболизма этанола. Так, в экспериментальном исследовании у самок мышей обнаружен более выраженный некроз, фиброз, микро- и макровезикулярный стеатоз, апоптоз гепатоцитов, чем у самцов, получавших этанол. При нарушении β -окисления жирные кислоты, не превращаясь в триглицериды, вызывают повреждение печени. Причина этого процесса кроется во включении альтернативных путей мета-

болизма — опосредованного ω -гидроксилирования с участием цитохрома P450 CYP2E1. В ходе экспериментальных исследований установлено, что такой вариант метаболизма жирных кислот более выражен у лабораторных животных женского пола по сравнению с таковым у особей мужского пола, а дефицит механизмов связывания жирных кислот обуславливает гепатотоксический эффект. Также у самок обнаружена повышенная экспрессия Вах (белка X, ассоциированного с Bcl-2), каспазы 3 и трансформирующего фактора роста $\beta 1$, снижение экспрессии белка теплового шока 27 (HSP27), HSP70, ядерного антигена пролиферирующих клеток, В-клеточной лимфомы/лейкемии-2 (Bcl-2) и фосфорилированного преобразователя сигнала и активаторов транскрипции 3 (p-STAT3) [27].

У людей с высокой активностью ADH увеличивается скорость образования ацетальдегида, токсичность которого значительно превышает этанол, а при одномоментной низкой активности альдегиддегидрогеназы (ALDH) снижается скорость распада ацетальдегида, что напрямую связано с риском развития АБП.

В зависимости от аминокислотной последовательности и ферментативных свойств выделяют 7 типов ADH, синтез которых в организме регулируется тремя генами, имеющими различные полиморфные варианты. Считается, что риск развития АБП предопределяет полиморфизм генов, регулирующих ADH 2-го типа, ALDH 2-го типа и цитохром P450 класса CYP 2E1. Так, вариант гена ADH 2-го типа, который часто встречается у монголоидов, ассоциирован с повышением риска побочных эффектов алкоголя при приёме меньших доз. Мутантный атипичный вариант ALDH 2-го типа проявляется низкой активностью фермента [28]. Клинические проявления данной мутации называются флеш-синдромом (alcohol flush reaction), который проявляется в виде гиперемии лица, учащённого сердцебиения и снижения артериального давления.

Неблагоприятное течение АБП определяет полиморфизм генов *ALDH2*: при регулярном приёме алкоголя значительно увеличивается риск развития цирроза, алкоголь-индуцированной астмы, рака пищевода, лёгких и колоректального рака [29].

Вторым механизмом, определяющим генетическую предрасположенность к развитию АБП, является полиморфизм генов, кодирующих белки, связанные с иммунным ответом организма на воздействие алкоголя. Это IL-1, IL-6, IL-10, фактор некроза опухоли α (ФНО- α), MCP1 (monocyte chemoattractant protein 1), определяющие повышенную чувствительность организма к этанолу [30]. Тяжесть поражения печени напрямую коррелировала с уровнем IL-11, а антитела к рецептору данного цитокина *in vitro* и *in vivo* снижали патогенные сигнальные пути (киназы, регулируемые внеклеточными сигналами, N-концевая ки-

наза c-Jun, NADPH-оксидаза 4) и оказывали гепатопротективное действие при АБП [31].

Трансформация алкогольного гепатита в цирроз тесно связана с влиянием иммунных и генетических факторов, взаимосвязанных между собой [32]. Увеличение экспрессии в клетках печени и макрофагах провоспалительного IL-17A и его рецептора IL-17RA при алкогольном стеатозе способствовало развитию гепатоцеллюлярной карциномы [33]. Формирование фиброза печени ассоциировано с полиморфизмом генов пататин-подобной фосфолипазы, содержащей домен протеина 3 (ген *PNPLA3*), индукцией генов *11 β -HSD1*, *FAF2* (Fas Associated Factor family member 2), *SERPINA1* и других [34].

Существенную роль в развитии алкогольного поражения печени имеет нарушение трофологического статуса. Этанол как высококалорийный продукт вызывает снижение аппетита. Хроническая алкогольная интоксикация приводит к изменению состава кишечной микробиоты, проницаемости кишечной стенки, развитию синдрома мальабсорбции и мальдигестии [35]. В результате формируется хроническая белковая недостаточность, а также дефицит важнейших витаминов и минералов. Белково-энергетическая недостаточность присутствует примерно у 50 % амбулаторных пациентов с АБП и почти у всех госпитализированных пациентов с данным диагнозом [36]. Дефицит питания у таких пациентов негативно влияет на эффективность терапии, прогноз и коррелирует с высокой смертностью [36, 37].

Однако избыточная масса тела и ожирение также являются независимыми факторами риска развития и прогрессирования АБП. Показано, что у лиц с ожирением алкогольное поражение печени развивается в 2–3 раза чаще, чем у людей с нормальной массой тела [38]. Данные заболевания взаимосвязаны: употребление этанола, особенно в сочетании с гиподинамией и пристрастием к жирной пище, является важнейшим фактором, приводящим к избытку массы тела. У пациентов с АБП в последнее время чаще выявляются ассоциированные с ожирением заболевания: сахарный диабет, артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия [36, 39]. Избыток массы тела способен потенцировать гепатотоксичное действие алкоголя. Показано, что при индексе массы тела более 35 кг/м² удваивается повреждающее действие этанола: две бутылки вина в неделю фактически превращаются в четыре бутылки для печени [40].

Спорным остаётся вопрос о пользе употребления небольших доз этанола. Так, у пациентов, употребляющих алкоголь умеренно, снижался риск инфаркта миокарда и стенокардии [41]. Риск развития сахарного диабета 2-го типа в зависимости от употребления алкоголя имеет вид U-образной кривой: наименьший зафиксирован у пациентов, кто пьёт мало, выше — у трезвенников и увели-

чивается с ростом дозы этанола [42]. Однако употребление алкоголя независимо от дозы повышает риск развития артериальной гипертензии, мерцательной аритмии, рака желудочно-кишечного тракта и молочной железы [41]. Рост смертности от всех причин напрямую связан с дозой этанола, и только полный отказ от алкоголя позволил минимизировать вред для общего состояния здоровья [43]. Таким образом, рекомендации употребления небольших доз этанола для увеличения продолжительности жизни безосновательны; решение об употреблении алкоголя у здоровых людей должно быть индивидуальным. Пациентам с АБП рекомендуется полный отказ от этанола как наиболее важный метод лечения.

Существенным фактором, способствующим развитию полиморбидной патологии при ХАИ, является изменение микроэлементного звена гомеостаза. В исследовательских работах отмечают присутствие разно- и однонаправленных, дружелюбных и рассогласованных изменений большого числа компонентов микро- и макроэлементного комплексов в крови у больных алкоголизмом [25]. Причинами этого считают изменения поступления микроэлементов в организм, влияние эндогенно образующихся токсинов, сложные антагонистические и синергические взаимовлияния между элементами [44, 45]. Выявлены стойкие изменения отношений электролитов K^+/Ca^{2+} , Ca^{2+}/Na^+ , Ca^{2+}/Mg^{2+} у пациентов с ХАИ [44, 46, 47]. Большое внимание уделяется нарушению обмена Ca^{2+} , поскольку он является универсальным модулятором нейромедиаторных процессов (передача импульсов, транспорт через мембраны), регулятором в процессах возбуждения в нервных центрах, тонуса и проницаемости сосудов [48]. Существует мнение, что кальциевый дисбаланс может быть ведущим и одновременно лимитирующим системообразующим звеном генерализованного коморбизма при АБП.

Большое значение имеет баланс не только электролитов, но и металлов, таких как цинк, медь и железо. Так, у пациентов, злоупотребляющих алкоголем, может быть выявлен как дефицит железа и связанная с ним анемия, так и накопление железа в клетках печени. Железо является катализатором свободно-радикальных процессов, потенцируя тем самым окислительный стресс, способствующий поражению органа [49].

Крупный метаанализ, охватывающий более 400 тысяч пациентов и опубликованный в 2016 г., выявил низкий риск развития цирроза печени, в том числе алкогольного генеза, при употреблении более 2 чашек кофе в день [50]. В исследовании С. Ноу и соавт., опубликованном в 2022 г., основанном на когорте Британского биобанка, показано, что привычное употребление кофе также ассоциировано с низким риском хронического поражения печени [51]. Основные механизмы

такой связи в настоящее время не известны. Авторы предполагают, что полученные результаты могут быть ассоциированы с низким риском алкогольной зависимости у лиц, регулярно пьющих кофе, особенно среди мужчин. Однако ранее в исследовании с участием пар мужчин-близнецов выявлена прямая корреляция между употреблением кофе и алкоголя [52]. Кроме того, отсутствуют достоверные сведения о потенциальном влиянии совместного употребления этанола и кофеина на развитие хронических печёночных заболеваний. Таким образом, вывод о пользе употребления кофе при АБП не доказан и требует проведения дальнейших исследований.

Следующим фактором, связанным с развитием АБП, является инфицирование гепатотропными вирусами. Так, общепризнанным является тот факт, что вирусы гепатита В и С значительно увеличивают риск неблагоприятного исхода, в том числе развития гепатоцеллюлярной карциномы [6].

В последнее время всё чаще встречается сочетание хронического гепатита С и АБП. У пациентов с поражением печени на фоне злоупотребления алкоголем частота выявления инфекции вирусного гепатита С (HCV, hepatitis C virus) составляет более 40 % [53]. В исследовании, проведённом с участием более 5 тысяч человек, инфицированных HCV, 57 % пациентов с циррозом печени имели признаки злоупотребления алкоголем [54]. При инфицировании вирусом гепатита С потребление алкоголя более 20 г в день увеличивает смертность в 2,5 раза [55]. Течение АБП при вирусных гепатитах стало всё менее предсказуемым. Это обусловлено сложным взаимодействием этанола и продуктов его метаболизма, вируса, физиологических и патологических процессов, протекающих в организме человека [53].

В ряде исследований доказано неблагоприятное течение заболевания у пациентов с ХАИ при инфицировании коронавирусом [56]. Так, 30-дневная летальность у пациентов с АБП при наличии маркеров COVID-19 была выше, чем в случае их отсутствия [57]. Установлено, что у пациентов с ХАИ вирус SARS-CoV-2 способствует развитию других инфекций, а также острого респираторного дистресс-синдрома [57, 58].

Выраженными патогенными факторами в развитии жирового перерождения печени являются систематический приём различных гепатотоксичных психоактивных и лекарственных средств, в том числе их сочетанный приём. Механизм повреждения печени обусловлен конкуренцией за ферменты цитохрома P450 или транспортеры, обеспечивающие поступление веществ в гепатоцит или их перемещение в цитозоле [23]. Особой токсичностью для печени обладают амиодарон, глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты, изониазид, рифампицин, тетрациклин, метотрексат и другие [6].

Злокачественность в течении АБП отмечается у пациентов, которые систематически употребляли алкоголь и по роду своей деятельности сталкивались с комплексом токсико-химических вредностей, например, органическими соединениями и тяжёлыми металлами [59]. К таким гепатотоксичным веществам относят в том числе диоксины. Они образуются главным образом в результате промышленных процессов, включая плавление, отбеливание целлюлозы с использованием хлора, производство гербицидов и пестицидов. Диоксины накапливаются в жировых тканях, поражают преимущественно фосфолипиды всех клеточных мембран и нарушают трансмембранный перенос и в печени, и в других органах.

Значительную роль в АБП играет сочетание употребления алкоголя и курения. Известно, что люди, которые курят сигареты или употребляют большое количество алкоголя, более склонны к развитию заболеваний пищеварительной системы.

Так, в крупном метаанализе более 10 когортных исследований, в которых сообщалось о чёткой причинно-следственной связи с участием более 11 потенциальных факторов риска, только курение, мужской пол и употребление алкоголя более 280 г в неделю статистически значимо увеличивали риск АБП [60]. Ранее проведённое исследование показало, что при многолетнем наблюдении курение более 1 пачки сигарет в день увеличивало риск прогрессирования АБП по сравнению с некурящей группой при условии равного характера и количества потребляемого алкоголя [61].

Эпидемиологические исследования выявили изменения демографических моделей потребления алкоголя. Так, выявлено не только увеличение популярности алкоголя среди женщин и молодёжи, но и снижение возраста начала употребления алкоголя [4].

Хорошо известно, что злоупотребление алкоголем во время беременности может привести к необратимым изменениям органов плода и развитию фетального алкогольного синдрома. Выявлена связь между пренатальной алкогольной интоксикацией и повреждением печени. В ряде экспериментальных работ показано, что пренатальная интоксикация этанолом вызывает оксидативный стресс и приводит к истощению резервов антиоксидантной системы, в частности, к уменьшению пула восстановленного глутатиона, в печени потомства пренатально алкоголизированных крыс [62]. В крупном метаанализе, который включал более 20 исследований, выявлено, что пренатальное воздействие алкоголя приводило к значительному снижению синтеза белка или ферментативной активности печени плода потомства, включая глутатион и 25(OH)2D, а также к значительному увеличению белков, включая оксиданты и коллаген, снижению массы тела плода, но не к уменьшению массы печени ребёнка [63].

Внутриутробное воздействие алкоголя вызывает эпигенетические изменения, влияющие на гены, регулирующие транскрипцию липидов и глюкозы, что приводит к метаболическим нарушениям. С другой стороны, это может запрограммировать потомство на повышенное потребление алкоголя, улучшить его вкусовые качества и повысить восприятие вкуса алкоголя за счёт ассоциативного обучения, вести к подростковому пьянству, что может внести существенный вклад в развитие АБП во взрослом возрасте [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, поражения печени, связанные с алкоголем, представляют собой актуальную проблему мирового здравоохранения и имеют тенденцию к росту. Вопросы этиологии АБП и вклада различных факторов риска остаются не до конца изученными в клинической и экспериментальной гепатологии. Очевидно, что не существует единого механизма, приводящего к повреждению печени. ХАИ сопровождается формированием метаболического дисбаланса на разных регуляторно-структурных уровнях. Понимание этиологии АБП и вклада в её развитие модифицируемых факторов риска позволит существенно снизить заболеваемость и смертность от болезни печени.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Huang DQ, Mathurin P, Cortez-Pinto H, Loomba R. Global epidemiology of alcohol-associated cirrhosis and HCC: Trends, projections and risk factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2023; 20(1): 37-49. doi: 10.1038/s41575-022-00688-6
2. Chao A, Waitzberg D, de Jesus RP, Bueno AA, Kha V, Allen K, et al. Malnutrition and nutritional support in alcoholic liver disease: A review. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016; 18(12): 65. doi: 10.1007/s11894-016-0539-4
3. Teschke R. Alcoholic liver disease: Alcohol metabolism, cascade of molecular mechanisms, cellular targets, and clinical aspects. *Biomedicines*. 2018; 6(4): 106. doi: 10.3390/biomedicines6040106
4. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018; 69(3): 718-735. doi: 10.1016/j.jhep.2018.05.011
5. Sheron N, Chilcott F, Matthews L, Challoner B, Thomas M. Impact of minimum price per unit of alcohol on patients with liver disease in the UK. *Clin Med (Lond)*. 2014; 14(4): 396-403. doi: 10.7861/clinmedicine.14-4-396
6. Клинические рекомендации. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. 2021. [Clinical guidelines. Alcoholic liver disease (ALD) in adults. 2021 (In Russ.)].

URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/711_1 [дата доступа: 10.05.2023].

7. Маев И.В., Абдурахманов Д.Т., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Алкогольная болезнь печени: современное состояние проблемы. *Терапевтический архив*. 2014; 86(4): 108-116. [Maev IV, Abdurakhmanov DT, Andreev DN, Dicheva DT. Alcoholic liver disease: State-of-the-art. *Tera-pevticheskii arkhiv*. 2014; 86(4): 108-116. (In Russ.)].

8. Aslam A, Kwo PY. Epidemiology and disease burden of alcohol associated liver disease. *J Clin Exp Hepatol*. 2023; 13(1): 88-102. doi: 10.1016/j.jceh.2022.09.001

9. Zaridze D, Brennan P, Boreham J, Boroda A, Karpov R, Lazarev A, et al. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: A retrospective case-control study of 48,557 adult deaths. *Lancet*. 2009; 373(9682): 2201-2214. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61034-5

10. WHO. *Alcohol*. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol> [accessed: 10.05.2023].

11. Ritchie H, Roser M. Alcohol consumption. 2018. URL: <https://ourworldindata.org/alcohol-consumption> [accessed: 10.01.2023].

12. Замятнина Е.С. Структура непосредственно обусловленной алкоголем смертности в России в 2011–2021 гг. *Демографическое обозрение*. 2022; 9(2): 102-118. [Zamyatnina ES. The structure of directly related alcohol mortality In Russia from 2011 to 2021. *Demographic Review*. 2022; 9(2): 102-118. (In Russ.)]. doi: 10.17323/demreview.v9i2.16208

13. White AM, Castle IP, Powell PA, Hingson RW, Koob GF. Alcohol-related deaths during the COVID-19 pandemic. *JAMA*. 2022; 327(17): 1704-1706. doi: 10.1001/jama.2022.4308

14. Klatsky AL. Alcohol and cardiovascular diseases: Where do we stand today? *J Intern Med*. 2015; 278(3): 238-250. doi: 10.1111/joim.12390

15. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Тарасова Л.В., Кривошеев А.Б., Сас Е.И., Еремина Е.Ю., и др. Алкогольная болезнь печени (АБП) у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; 174(2): 4-28. [Lazebnik LB, Golovanova EV, Tarasova LV, Krivosheev AB, Sas EI, Eremina EYu, et al. Adult alcoholic liver disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020; 174(2): 4-28. (In Russ.)]. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-174-2-4-28

16. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018; 69(1): 154-181. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.018

17. Askgaard G, Leon DA, Kjaer MS, Deleuran T, Gerds TA, Tolstrup JS. Risk for alcoholic liver cirrhosis after an initial hospital contact with alcohol problems: A nationwide prospective cohort study. *Hepatology*. 2017; 65(3): 929-937. doi: 10.1002/hep.28943

18. Hagstrum H. Alcohol, smoking and the liver disease patient. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017; 31(5): 537-543. doi: 10.1016/j.bpg.2017.09.003

19. Linden-Carmichael AN, Vasilenko SA, Lanza ST, Maggs JL. High-intensity drinking versus heavy episodic drinking: Prevalence rates and relative odds of alcohol use

disorder across adulthood. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017; 41(10): 1754-1759. doi: 10.1111/acer.13475

20. Rehm J, Crippault JF, Wettlaufer A, Manthey J, Shield K. What is the best indicator of the harmful use of alcohol? A narrative review. *Drug Alcohol Rev*. 2020; 39(6): 624-631. doi: 10.1111/dar.13053

21. Novo-Veleiro I, Alvela-Suñez L, Chamorro AJ, González-Sarmiento R, Laso FJ, Marcos M. Alcoholic liver disease and hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(4): 1411-1420. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1411

22. Szantova M, Skladany L, Janicko M, Oltman M, Drazilova S, Belovicova M, et al. Questionnaire for risk factors of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Bratisl Lek Listy*. 2022; 123(7): 496-504. doi: 10.4149/BLL_2022_079

23. Ding WX, Yang L. Alcohol and drug-induced liver injury: Metabolism, mechanisms, pathogenesis and potential therapies. *Liver Res*. 2019; 3(3-4): 129-131. doi: 10.1016/j.livres.2019.11.006

24. WHO. *Harmful use of alcohol kills more than 3 million people each year, most of them men*. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/21-09-2018-harmful-use-of-alcohol-kills-more-than-3-million-people-each-year--most-of-them-men> [accessed: 10.05.2023].

25. Никифоров И.А., Чернобровкина Т.В., Жовнерчук Е.В., Исаев Р.Н., Казанцев А.В., Жуйков В.Ю., и др. Поражение печени при алкоголизме (обзор литературы). *Профилактическая медицина*. 2014; 17(3): 55-61. [Nikiforov IA, Chernobrovkina TV, Zhovnerchuk EV, Isaev RN, Kazantsev AV, Zhuikov VIu, et al. Liver damage in alcoholism (a review of literature). *Profilakticheskaya meditsina*. 2014; 17(3): 55-61. (In Russ.)].

26. Erol A, Karpyak VM. Sex and gender-related differences in alcohol use and its consequences: Contemporary knowledge and future research considerations. *Drug Alcohol Depend*. 2015; 156: 1-13. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.08.023

27. Li SQ, Wang P, Wang DM, Lu HJ, Li RF, Duan LX, et al. Molecular mechanism for the influence of gender dimorphism on alcoholic liver injury in mice. *Hum Exp Toxicol*. 2019; 38(1): 65-81. doi: 10.1177/0960327118777869

28. Chen CH, Ferreira JCB, Joshi AU, Stevens MC, Li SJ, Hsu JH, et al. Novel and prevalent non-East Asian ALDH2 variants; Implications for global susceptibility to aldehydes' toxicity. *EBioMedicine*. 2020; 55: 102753. doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102753

29. Xia J, Li S, Liu S, Zhang L. Aldehyde dehydrogenase in solid tumors and other diseases: Potential biomarkers and therapeutic targets. *MedComm (2020)*. 2023; 4(1): e195. doi: 10.1002/mco2.195

30. Hosseini N, Shor J, Szabo G. Alcoholic hepatitis: A review. *Alcohol Alcohol*. 2019; 54(4): 408-416. doi: 10.1093/alcalc/agz036

31. Effenberger M, Widjaja AA, Grabherr F, Schaefer B, Grander C, Mayr L, et al. Interleukin-11 drives human and mouse alcohol-related liver disease. *Gut*. 2023; 72(1): 168-179. doi: 10.1136/gutjnl-2021-326076

32. Иванов А.С., Гармаш И.В., Аришева О.С., Те-ребиллина Н.Н., Баронец В.Ю., Перегуд Д.И., и др. Зна-

чение иммуновоспалительных и генетических факторов в развитии алкогольного фиброза печени. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018; 27(5): 30-36. [Ivanov AS, Garmasch IV, Arisheva OS, Terebilina NN, Baronets VYu, Peregud DI, et al. Immune-inflammatory and genetic factors in the development of alcoholic liver fibrosis. *Clinical Pharmacology and Therapy*. 2018; 27(5): 30-36. (In Russ.)]. doi: 10.32756/0869-5490-2018-5-30-35

33. Ma HY, Yamamoto G, Xu J, Liu X, Karin D, Kim JY, et al. IL-17 signaling in steatotic hepatocytes and macrophages promotes hepatocellular carcinoma in alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2020; 72(5): 946-959. doi: 10.1016/j.jhep.2019.12.016

34. Im GY. Emerging biomarkers in alcohol-associated hepatitis. *J Clin Exp Hepatol*. 2023; 13(1): 103-115. doi: 10.1016/j.jceh.2022.07.246

35. Никифоров И.А., Бурьгина Л.А., Белова М.Ю., Костюк Г.П. Хроническая алкогольная интоксикация и коморбидные расстройства кишечника (обзор литературы). *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2021; (5): 145-150. [Nikiforov IA, Burygina LA, Belova MYu, Kostyuk GP. Chronic alcohol intoxication and comorbid bowel disorders (literature review). *Modern Science: Actual Problems of Theory and Practice. Series: Natural and Technical Sciences*. 2021; (5): 145-150. (In Russ.)]. doi: 10.37882/2223-2966.2021.05-2.19

36. Tadokoro T, Morishita A, Himoto T, Masaki T. Nutritional support for alcoholic liver disease. *Nutrients*. 2023; 15(6): 1360. doi: 10.3390/nu15061360

37. Stickel F, Datz C, Hampe J, Bataller R. Pathophysiology and management of alcoholic liver disease: Update 2016. *Gut Liver*. 2017; 11(2): 173-188. doi: 10.5009/gnl16477

38. Minato T, Tsutsumi M, Tsuchishima M, Hayashi N, Saito T, Matsue Y, et al. Binge alcohol consumption aggravates oxidative stress and promotes pathogenesis of NASH from obesity-induced simple steatosis. *Mol Med*. 2014; 20(1): 490-502. doi: 10.2119/molmed.2014.00048

39. Åberg F, Färkkilä M. Drinking and obesity: Alcoholic liver disease/nonalcoholic fatty liver disease interactions. *Semin Liver Dis*. 2020; 40(2): 154-162. doi: 10.1055/s-0040-1701443

40. Barbería-Latasa M, Gea A, Martínez-González MA. Alcohol, drinking pattern, and chronic disease. *Nutrients*. 2022; 14(9): 1954. doi: 10.3390/nu14091954

41. Masip J, Germa Lluch JR. Alcohol, health and cardiovascular disease. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2021; 221(6): 359-368. doi: 10.1016/j.rceng.2019.07.001

42. Knott C, Bell S, Britton A. Alcohol consumption and the risk of type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of more than 1.9 million individuals from 38 observational studies. *Diabetes Care*. 2015; 38(9): 1804-1812. doi: 10.2337/dc15-0710

43. GBD 2016 Alcohol Collaborators. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018; 392(10152): 1015-1035. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31310-2

44. Baj J, Teresiński G, Forma A, Flieger M, Proch J, Niedzielski P, et al. Chronic alcohol abuse alters hepatic trace element concentrations—metallomic study of hepatic elemental composition by means of ICP-OES. *Nutrients*. 2022; 14(3): 546. doi: 10.3390/nu14030546

45. Saribal D, Hocaoglu-Emre FS, Karaman F, Mirsal H, Akyolcu MC. Trace element levels and oxidant/antioxidant status in patients with alcohol abuse. *Biol Trace Elem Res*. 2020; 193(1): 7-13. doi: 10.1007/s12011-019-01681-y

46. Desbrow B, Cecchin D, Jones A, Grant G, Irwin C, Leveritt M. Manipulations to the alcohol and sodium content of beer for postexercise rehydration. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2015; 25(3): 262-270. doi: 10.1123/ijnsnem.2014-0064

47. Dopico AM, Bukiya AN, Bettinger JC. Voltage-sensitive potassium channels of the BK type and their coding genes are alcohol targets in neurons. *Handb Exp Pharmacol*. 2018; 248: 281-309. doi: 10.1007/164_2017_78

48. Iwakiri Y, Nathanson MH. Alcohol and calcium make a potent cocktail. *J Physiol*. 2017; 595(10): 3109-3110. doi: 10.1113/JP274133

49. Grochowski C, Blicharska E, Baj J, Mierzwińska A, Brzozowska K, Forma A, et al. Serum iron, magnesium, copper, and manganese levels in alcoholism: A systematic review. *Molecules*. 2019; 24(7): 1361. doi: 10.3390/molecules24071361

50. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Systematic review with meta-analysis: Coffee consumption and the risk of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 43(5): 562-574. doi: 10.1111/apt.13523

51. Hou C, Zeng Y, Chen W, Han X, Yang H, Ying Z, et al. Medical conditions associated with coffee consumption: Disease-trajectory and comorbidity network analyses of a prospective cohort study in UK Biobank. *Am J Clin Nutr*. 2022; 116(3): 730-740. doi: 10.1093/ajcn/nqac148

52. Kendler KS, Schmitt E, Aggen SH, Prescott CA. Genetic and environmental influences on alcohol, caffeine, cannabis, and nicotine use from early adolescence to middle adulthood. *Arch Gen Psychiatry*. 2008; 65(6): 674-682. doi: 10.1001/archpsyc.65.6.674

53. Биалова А.Р., Макашова В.В. Клинико-лабораторная характеристика хронических гепатитов и циррозов печени различной. *Архивъ внутренней медицины*. 2015; (2): 8-14. [Bilalova AR, Makashova VV. Clinical and laboratory characteristics of chronic hepatitis and various cirrhosis of the liver. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2015; (2): 8-14. (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2015-0-2-8-14

54. Hallager S, Ladelund S, Christensen PB, Kjørr M, Thorup Roegge B, Grønbech KE, et al. Liver-related morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis with and without sustained virologic response. *Clin Epidemiol*. 2017; 9: 501-516. doi: 10.2147/CLEP.S132072

55. Younossi Z, Henry L. Systematic review: patient-reported outcomes in chronic hepatitis C – The impact of liver disease and new treatment regimens. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41(6): 497-520. doi: 10.1111/apt.13090

56. Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-Elsalam S, Aloman C, Armstrong MJ, et al. Outcomes following SARS-

CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol.* 2021; 74(3): 567-577. doi: 10.1016/j.jhep.2020.09.024

57. Ситникова Е.Ю., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г., Никитин И.Г. Хронические заболевания печени и COVID-19: база данных многопрофильного стационара. *Архивъ внутренней медицины.* 2023; 13(1): 57-64. [Sitnikova EYu, Ilchenko LYu, Fedorov IG, Nikitin IG. Chronic liver diseases and COVID-19: Database of general hospital. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2023; 13(1): 57-64. (In Russ.)]. doi: 10.20514/2226-6704-2023-13-1-57-64

58. Szabo G, Saha B. Alcohol's effect on host defense. *Alcohol Res.* 2015; 37(2): 159-170.

59. Ledda C, Loreto C, Zammit C, Marconi A, Fago L, Matera S, et al. Non-infective occupational risk factors for hepatocellular carcinoma: A review. *Mol Med Rep.* 2017; 15(2): 511-533. doi: 10.3892/mmr.2016.6046

60. Zhang R, Tang Z, Xu W, Ding Y, Zhang M, Guan Q, et al. Risk factors and protective factors for alcohol-related liver disease: A systematic review and meta-analysis.

Alcohol Clin Exp Res. 2022; 46(12): 2128-2136. doi: 10.1111/acer.14951

61. Dam MK, Flensburg-Madsen T, Eliassen M, Becker U, Tolstrup JS. Smoking and risk of liver cirrhosis: A population-based cohort study. *Scand J Gastroenterol.* 2013; 48(5): 585-591. doi: 10.3109/00365521.2013.777469

62. Высокогорский В.Е., Курч Н.М. Метаболический импринтинг пренатальной алкогольной интоксикации. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2014; 34(1): 5-9. [Vysokogorsky VE, Kurch NM. Metabolic imprinting of prenatal alcohol intoxication. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2014; 34(1): 5-9. (In Russ.)].

63. Liu Q, Gao F, Liu X, Li J, Wang Y, Han J, et al. Prenatal alcohol exposure and offspring liver dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 294(2): 225-231. doi: 10.1007/s00404-016-4109-7

64. Asiedu B, Nyakudya TT, Lembede BW, Chivandi E. Early-life exposure to alcohol and the risk of alcohol-induced liver disease in adulthood. *Birth Defects Res.* 2021; 113(6): 451-468. doi: 10.1002/bdr2.1881

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Информация об авторах

Степаненко Дарья Анатольевна – врач-терапевт, гастроэнтеролог, ассистент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0009-0004-6711-7999

Гома Татьяна Владимировна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0003-3441-3498

Козлова Наталия Михайловна – д.м.н., заведующая кафедрой факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России. ORCID: 0000-0002-0083-8845

Для переписки

Степаненко Дарья Анатольевна, dasha.st.806@mail.ru

Conflict of interest

The authors declare no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Funding source

The authors declare no external funding for the study and publication of the article.

Information about the authors

Daria A. Stepanenko – General Practitioner, Gastroenterologist, Teaching Assistant at the Department of Intermediate-Level Therapy, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0009-0004-6711-7999

Tatyana V. Goma – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Intermediate-Level Therapy, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0003-3441-3498

Natalia M. Kozlova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Intermediate-Level Therapy, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0000-0002-0083-8845

Corresponding author

Daria A. Stepanenko, dasha.st.806@mail.ru

Получена 10.05.2023

Принята 01.06.2023

Опубликована 10.06.2023

Received 10.05.2023

Accepted 01.06.2023

Published 10.06.2023