

УДК 616.36-002.2:616.89-008.441.13]-035.2-036.22-039.

Обзор

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

С.П. Сернов – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней; **В.Б. Лифшиц** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, профессор, доктор медицинских наук; **В.Г. Субботина** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, кандидат медицинских наук; **Н.Ю. Папищук** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, кандидат медицинских наук; **А.Г. Мартынова** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Росздрава, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, кандидат медицинских наук; **К.Г. Аредаков** – ГУЗ Саратовская областная психиатрическая больница им. Св. Софии, заведующий отделением; **В.И. Шульгин** – ГУЗ Саратовская областная психиатрическая больница им. Св. Софии, заведующий отделением.

EPIDEMIOLOGY OF ALCOHOLIC LIVER DISEASE

S.P. Sernov – Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovskiy, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Post-graduate; **V.B. Lifshits** – Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovskiy, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Professor, Doctor of Medical Science; **V.G. Subbotina** – Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovskiy, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **N.Yu. Papshitskaya** – Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovskiy, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **A.G. Martynova** – Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovskiy, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Assistant, Candidate of Medical Science; **K.G. Aredakov** – Saratov Psychiatric Hospital n. a. St. Sophia, Head of Department; **V.I. Shulgin** Saratov Psychiatric Hospital n. a. St. Sophia, Head of Department.

Дата поступления – 20.06.09 г.

Дата принятия в печать – 27.10.09 г.

С.П. Сернов, В.Б. Лифшиц, В.Г. Субботина и соавт. Эпидемиология алкогольной болезни печени. Саратовский научно-медицинский журнал, 2009, том 5, № 4, с. 564–568.

В эпидемиологии хронических заболеваний печени алкоголь является одним из основных факторов. В последние несколько лет во многих странах выросли уровни заболеваемости алкогольной болезнью печени и смертности от цирроза. Риск развития и прогрессирования заболевания определяется влиянием эндогенных и экзогенных факторов: “образ жизни”, женский пол, наследственность и генетическая предрасположенность, ожирение, сопутствующие вирусные гепатиты.

Ключевые слова: алкогольная болезнь печени, смертность, факторы риска, цирроз, эпидемиология.

S.P. Sernov, V.B. Lifshits, V.G. Subbotina et al. Epidemiology Of Alcoholic Liver Disease. Saratov Journal of Medical Scientific Research, 2009, vol. 5, № 4, p. 564–568.

One of the main factors of chronic liver disease is alcohol. The level of alcoholic liver disease incidence and cirrhosis mortality has increased considerably in the recent years in many countries. The risk of development and disease progression are determined by the effect of endogenous and exogenous factors: “drinking mode”, female gender, heredity and genetic predisposition, obesity, concomitant viral hepatitis.

Key words: alcoholic liver disease, mortality, risk factors, cirrhosis, epidemiology.

Алкогольная болезнь печени (АБП) – это группа заболеваний с общей этиологией, протекающих большей частью субклинически в определенной последовательности (стеатоз, стеатогепатит и цирроз). Алкогольное поражение печени и его осложнения остаются одной из самых частых причин смерти в Европе и США [1]. Авторы уверены, что необходимо лучшее понимание эпидемиологии АБП – этой “мировой проблемы”.

В Англии и Уэльсе за 1979-2005 гг. количество госпитализаций с АБП удвоилось, смертность возросла [2]. Наибольшая летальность пациентов была в возрасте 45-64 лет, но самый высокий процент роста приходился на молодую группу (25-34 года). Это дало основание авторам назвать АБП “приоритетом здравоохранения”. Число поступлений в интенсивную терапию в Англии и Уэльсе с АБП выросло в 3 раза за 10-летний период (с 1996 до 2005 г.). Продолжающееся повышение употребления алкоголя населением означает, что эта тенденция будет продолжена.

Связь употребления алкоголя с развитием ЦП впервые была установлена М. Vaillie в 1793 г. Сейчас это лидирующий в мире этиологический фактор болезней печени. Как показано в работах последних лет, смертность от цирроза косвенно отражает общую заболеваемость алкогольными поражениями печени [3]. Найдена корреляция между смертностью от цирроза печени (ЦП) и уровнем потребления алко-

голя на душу населения. По расчетам [4] повышение на 1 литр потребления алкоголя на душу населения в Восточной Европе привело к 3-4 дополнительным смертям от цирроза у мужчин и к 1 – у женщин (на 100 тыс. населения). Уровень смертности от ЦП неуклонно возрастает с каждым годом. При сопоставлении нынешних тенденций потребления алкоголя в 43 европейских странах с тенденциями пятилетней давности выясняется, что число стран с ростом заболеваемости циррозом печени увеличилось с 10 до 14, число стран со снижением этого показателя уменьшилось с 19 до 17; а число стран со стабильным уровнем заболеваемости сократилось с 14 до 9 [5]. Ежегодно от заболеваний печени, обусловленных алкоголем, в развитых странах Запаदा умирают около 2 млн человек.

В США от 5 до 10 % населения хронически злоупотребляют алкоголем и нуждаются в медицинском наблюдении. Приблизительно у 15 % из них в течение 10-20 лет развивается цирроз – это от 500 тыс. до 1 млн жителей, и каждый год от АБП умирают до 20 тыс. человек. В США летальность от алкогольного ЦП за 1994-2004 гг. имела достаточно высокий уровень (13,6%) и частая причина такого исхода (46%) – продолжение злоупотребления спиртными напитками [6].

На таком фоне утверждение канадских авторов [7], что смертность от алкогольного цирроза в США снижается с 1970 г., выглядит неубедительно.

В современной Индии растет хроническое употребление алкоголя [8], и АБП приводит к более 50% циррозов. Главная причина заболеваний печени в последние несколько лет в Непале – употребление

Ответственный автор – Лифшиц Владимир Борисович
410031, г. Саратов, ул. Северная д. 8 кв. 18
тел. (8452) 77-92-01.
E-mail: vlif@yandex.ru.

алкоголя [9]. Резко растет распространенность АБП в Японии [10].

В России, по официальным данным, насчитывается более 10 млн больных алкоголизмом, это 10% популяции, и 30 млн “пьяниц”, то есть 40% населения имеют риск развития АБП. Смертность от ЦП в России в 1993-2005 г. возросла по сравнению с 1980-1992 гг. в 2,2 раза [11]. При изучении в крупном многопрофильном стационаре этиологических факторов заболевания у 62 больных ЦП, умерших в 1996-2004 гг. [12], выявили, что наиболее часто летальные исходы наблюдались при алкогольном циррозе (47,6%).

В Беларуси за 2000-2005 г. смертность от ЦП ежегодно росла и увеличилась почти вдвое [11]. На протяжении 1991 – 2002 г. смертность в Украине от цирроза у мужчин возросла в 3 раза [13]. Абсолютный показатель в 2004 г. (18063 смерти от ЦП) был наивысшим за всю историю Украины.

Повышение частоты развития алкогольных циррозов закономерно связано с уровнем потребления алкоголя населением страны. По данным ВОЗ, в тропических территориях 80% всех случаев ЦП вызвано именно алкоголем. На примере Канады [14] показано, что повышение на 1 литр потребления алкоголя на душу населения привело за 5 лет к росту циррозов на 30 % (у мужчин на 17 %, у женщин – на 13 %) и смертности от них. В Норвегии за 1999–2004 гг. заболеваемость циррозом была относительно низкой, но большинство случаев связано с АБП (53%) [15]. В последнее десятилетие в России среди больных ЦП уменьшается доля НВВ и стабилизируется доля НСВ-циррозов, при этом увеличивается доля алкогольных циррозов [16].

Уменьшение потребления алкоголя в стране закономерно снижает смертность при ЦП. Произошло значительное снижение этого показателя в США в период действия “сухого закона”, запрещавшего свободную продажу алкоголя в 20-е годы прошлого столетия [17]. Во Франции в годы второй мировой войны отмечено существенное снижение смертности от цирроза [18]. В это время сократилось в 20 раз изготовление виноградного вина. В 1950 г. производство вина восстановилось, и смертность от ЦП стала резко возрастать. В настоящее время во Франции “распространенная тенденция – АБП” [19]. В Финляндии в 1986 г. были отменены ограничения на продажу спиртного, и в ближайшие годы смертность от ЦП возросла на 50% [20]. Такая же закономерность установлена и во время резких изменений алкогольной политики в России [21]. В период ограничения продажи спиртных напитков (1985-1989 гг.) среди больных алкогольными циррозами наблюдалось снижение числа летальных исходов в 2,6 раза. Восстановление свободной продажи этих напитков привело к росту данного показателя в 2,8 раза.

К факторам риска развития алкогольного поражения печени относят: “опасные дозы” этанола и длительность употребления; женский пол; наследственность и генетическую предрасположенность; ожирение; вирусные гепатиты.

В целом существует связь между алкогольной зависимостью (дозами и длительностью употребления спиртного) и прогрессированием АБП [22]. Большинство исследователей считают, что прием более 80 г этанола в день на протяжении не менее 5 лет может привести к АБП. Обобщив литературные данные [23], сделан вывод, что прием высоких доз алкоголя (более 90 г/сут) повышает риск острого алкогольного гепатита (ОАГ) и ЦП, соответственно, в 30 и 60 раз

по сравнению с употребляющими небольшие дозы – менее 30 г/сут. Выделяют группу повышенного риска формирования ЦП, куда включают алкоголиков, потребляющих 160 г и более этанола в сутки. Вместе с тем данная доза может рассматриваться как критическая, вероятно, только по отношению к мужчинам. Для женщин некоторые авторы называют безопасной дозу 20 г этанола в день, а ежедневное употребление более 40 г этанола сопряжено с риском АБП.

Интересно, что, отмечая значение употребления алкоголя, как важнейшей причины поражения печени, полностью отрицается зависимость от дозы [24].

Принято считать, что развитие заболевания не зависит от типа спиртных напитков, необходимо учитывать только общее содержание этанола. Однако в крупном популяционном исследовании (n = 13285), проведенном в Дании, показано влияние вида употребляемых алкогольных напитков: при одинаковой суммарной дозе этанола частота поражения печени была ниже у тех, кто употреблял больше вина, чем водки, виски или пива [25]. Одно из возможных объяснений данного феномена: вино, особенно красное, содержит флавоноиды, которые обладают антиоксидантными свойствами.

Важную роль играет продолжительность употребления алкоголя. Риск развития АБП резко повышается при злоупотреблении им на протяжении 10-12 лет [26]. Ежедневное употребление алкоголя более опасно, чем периодический прием, при котором печень имеет возможность регенерировать. По меньшей мере, 2 дня в неделю следует воздерживаться от употребления алкоголя.

Противоположные результаты получены в исследовании [27], согласно которым однократный прием в неделю (например, в выходные дни) больших доз спиртных напитков более опасен, чем прием этой же суммарной дозы в течение нескольких дней.

Преобладающая модель потребления алкоголя среди населения России – высокий уровень приема крепких напитков до состояния опьянения и систематическое употребление большого количества спиртного в сжатые сроки (“водочная культура северного типа”) может иметь определенное негативное значение [28].

АБП может развиваться и при малой степени алкогольной зависимости. При этом обычно отсутствует абстинентный синдром и имеется способность потреблять большое количество алкоголя в течение многих лет. По-видимому, характер поражения печени не всегда зависит непосредственно от количества потребляемого алкоголя [22].

Кроме того, исследование потребления алкоголя путем проведения опросов населения имеет ряд ограничений. Опросные методы оценки питания и, тем более, спиртного относятся к наименее точным. Справедливо ставя под сомнение, достоверность учета дозы и длительности приема алкоголя, многие авторы доказали, что результаты большинства исследований на основе опросов населения существенно занижают уровень и частоту употребления спиртного. По их убеждению, такое занижение (в разы) самоотчетов о потреблении спиртных напитков обусловлено несовершенством методики опросов и особенностями психологии респондентов. В одной из последних публикаций [11] подчеркивают, что многочисленные оценки, сделанные в России на основе индивидуальных опросов населения, не соответствуют реальному потреблению алкоголя. С этим полностью согласны и клиницисты, считающие,

что сообщаемое пациентом с АБП “количество употребляемого алкоголя во многих случаях в несколько раз меньше реального” [29, с. 24].

К факторам риска АБП относится женский пол. Известно, что у женщин алкогольное повреждение печени развивается при меньших дозах алкоголя, за более короткий период и протекает тяжелее, чем у мужчин. У них даже после отказа от алкоголя в 50 % случаев АБП прогрессирует до терминальной стадии [30]. Летальность от ЦП у женщин также выше.

Недавние эпидемиологические исследования показали возрастание во всем мире употребления алкоголя женщинами [31]. Так, по официальным данным, в Южном административном округе г. Москвы за 1994 - 2004 гг. процент больных алкоголизмом женщин увеличился в 1,6 раза [32].

Такая ситуация предполагает рост женского алкоголизма в недалеком будущем и распространенности у них АБП. Женщины более восприимчивы к токсическому действию алкоголя [33]. Предполагается, что это связано с более низкой концентрацией желудочной фракции алкогольдегидрогеназы (АДГ), из-за чего в печени женщин поступает большее количество этанола, чем у мужчин. У мужчин некоторая часть алкоголя метаболизируется в желудке, причем в 4 раза быстрее, чем у женщин. Придается значение и гормональным факторам. Считается, что Купферовские клетки женщин под действием эстрогенов более чувствительны к эндотоксинам, транспорт которых на фоне алкоголизма через кишечную стенку повышен, что индуцирует цитокинопосредованное повреждение печени [34].

Женщины более склонны к развитию алкогольного гепатита и к рецидивам после лечения ввиду более высокой концентрации алкоголя в крови при употреблении даже небольшого количества.

Указывается и на то, что в теле женщины содержится, по сравнению с мужчинами, больше жиров и меньше воды. Поскольку спирт намного быстрее растворяется в воде, то при поступлении в организм женщины его концентрация повышается, и он действует сильнее, чем (в том же количестве) на организм мужчины. Резкое повышение чувствительности к алкоголю [35] наблюдали у женщин в климактерическом периоде, когда они были вынуждены полностью исключить употребление алкоголя, хотя ранее переносили его хорошо в довольно высоких дозах. Объясняется это, по-видимому, тем, что с возрастом в организме уменьшается количество воды и снижается активность ферментов, метаболизирующих этанол.

Наследственная отягощенность при АБП, безусловно, играет роль, хотя механизм передачи пока неизвестен. Не существует генетических маркеров, позволяющих выявить возможность алкогольного поражения печени, однако существует высокая конкордантность для монозигот по сравнению с dizиготами. Дети алкоголиков имеют в 4 раза больше риск заболеть алкоголизмом по сравнению с детьми не алкоголиков, даже если они воспитывались не своими биологическими родителями. При наличии наследственной отягощенности клиническая картина характеризуется более тяжелым течением. По мнению [30], уместно вспомнить одного из корифеев отечественной медицины А.А. Остроумова, который, демонстрируя на студенческой лекции молодого человека с патологией печени, утверждал, что “отец “пропил” печень своего сына”. При изучении семей алкоголиков в Шотландии [36] выявили, что 38% из них имели таких же родственников первой степени

родства. Авторы установили с помощью мультифакторного анализа, что такая наследственность predisposes к повторному злоупотреблению спиртным после трансплантации печени.

Ведутся поиски различий ферментов метаболизма этанола для объяснения предрасположенности к алкоголизму и вызываемой им болезни печени. Приводятся данные о генетических и этнических вариациях ферментов – алкогольдегидрогеназы (АДГ), альдегиддегидрогеназы (АЛДГ) и цитохрома P4502E1 [37]. Установлено, что существуют различия в скорости элиминации алкоголя, в значительной мере обусловленные генетическим полиморфизмом этих ферментных систем. Степень элиминации у разных людей различается минимум в 3 раза. АДГ кодируется пятью различными локусами на хромосоме 4. Существуют три гена, кодирующих АДГ: АДГ1, АДГ2, АДГ3, которые передаются посредством пептидных субъединиц, обозначаемых α , β и γ . Эти субъединицы способны образовывать гомодимеры и гетеродимеры, что может объяснить неодинаковую переносимость алкоголя разными этническими группами. Полиморфизм выявлен среди АДГ2 и АДГ3. Аллели $\beta 1$ и $\gamma 1$ кодируют ферменты, которые быстро метаболизируют алкоголь. Организм, имеющий эти аллели, гораздо быстрее продуцирует ацетальдегид по сравнению с другими людьми. Это объясняет их меньшую толерантность к алкоголю, особенно при дефиците АЛДГ, и раскрывает причину повышенной чувствительности к спиртным напиткам, проявляющейся тахикардией, потливостью, гиперемией лица. Это может объяснить редкое привыкание к алкоголю среди представителей монголоидной расы, азиатов. Однако в случае продолжения употребления этанола риск развития поражения печени у них выше вследствие усиленного образования ацетальдегида. Для людей европейской расы вышеназванные особенности не характерны. У пациентов с алкогольным ЦП достоверно чаще, в сравнении с контролем, найдена аллель $\gamma 1$. Важным фактором развития АБП является более высокая скорость аккумуляции ацетальдегида, чем элиминации этанола. Среди незлоупотребляющих алкоголем китайцев и японцев данные аллели найдены в достоверно более низких концентрациях, чем у алкоголиков в этих популяциях. Недавно был найден полиморфизм этанол-метаболизирующих ферментов у женщин Испании, который обуславливает риск развития алкоголизма и АБП [38].

Ацетальдегид превращается в ацетат при помощи АлдДГ. Этот фермент кодируется четырьмя разными локусами на четырех разных хромосомах. Основной митохондриальный фермент – АлдДГН2 отвечает за большую часть окисления ацетальдегида. Дефицит АлдДГН2 обнаружен у 50% людей азиатской расы, что также объясняет плохую переносимость ими этанола, удерживает жителей Востока от употребления алкоголя и снижает риск развития поражения печени. Однако у гетерозигот по гену, кодирующему АлдДГН2, метаболизм этанола нарушен, и их можно отнести к группе высокого риска АБП. Полиморфизм генов, кодирующих ферменты, может иметь важное значение в индивидуальной восприимчивости к стимулирующему влиянию алкоголя на фиброз печени.

Кроме того, алкоголь метаболизируется микросомальным цитохромом P4502E1 [39]. Эта система микросомального окисления принимает основную роль в метаболизме при тканевой концентрации этанола выше 10 ммоль/л. Кодирующий цитохром P4502E1 ген был клонирован и секвенирован, однако место

различных вариантов этого гена в развитии алкогольного поражения печени пока не установлено.

Другим возможным механизмом, объясняющим генетическую предрасположенность к алкогольному поражению печени, являются данные о роли полиморфизма белков, регулирующих иммунный ответ организма, прежде всего рецепторов эндотоксинов на поверхности клеток Купфера, цитокинов и их рецепторов. Так, обсуждается возможная роль в повышенной чувствительности к алкоголю полиморфизма CD14 (рецептора липополисахаридов, расположенного на мембране моноцитов, макрофагов и нейтрофилов), IL-10, TNF-альфа и CTLA-4 (молекулы на поверхности цитотоксических Т-лимфоцитов, которая в норме подавляет активность иммунного ответа). В последние годы показана также ассоциация полиморфизма аллелей гена аполипопротеина Е и липидного профиля в патогенезе алкогольного ЦП [40].

Избыточная масса тела в настоящее время относится к независимым факторам риска АБП. Вероятная причина – дополнительное отложение жира в гепатоцитах у тучных людей, что усиливает окислительный стресс. У больных алкоголизмом стеатоз является наиболее ранним и частым проявлением поражения печени. Жирные кислоты из различных источников аккумулируются в виде триглицеридов в печени в связи с различными метаболическими расстройствами, что усиливается поглощением циркулирующих липидов и, что наиболее важно, снижением активности цикла жирных кислот. Последнее определяется изменением окислительно-восстановительного потенциала или является следствием постоянных изменений в структуре и функционировании митохондрий. У больных алкоголизмом избыточная масса тела способствует увеличению поступления жирных кислот в печень, что усугубляет метаболические и структурные нарушения. Так, по данным [41] среди больных алкогольным стеатозом было в 3,2 раза больше пациентов с избыточной массой тела, чем в группе с нормальной гистологией печени (8,0% против 2,5%). Ожирение было единственной переменной, определявшей независимый фактор риска в отношении стеатоза.

Ежедневный прием 20 г алкоголя длительностью 5 лет, а также ожирение являлись важными факторами повреждения печени у островной популяции Восточного Китая [42]. Распространенность стеатоза в этой популяции очень высокая. По мнению авторов, эффект продолжительности употребления спиртного может быть более существенным, чем доза в развитии жировой печени.

Дефицит питания не все авторы относят к факторам риска развития АБП. В эксперименте было показано, что употребление в пищу тугоплавких жиров и, особенно, низкое содержание в ней углеводов способствуют повреждению печени. У крыс алкогольное поражение печени развивается только при плохом питании. У макак резусов защитное действие оказывает повышенное содержание белков в пище.

Установлено, что у пациентов с низким социальным статусом алкогольные поражения печени более выражены, чем у больных, которые хорошо питаются. Однако у бабуинов цирроз печени развивается, несмотря на хорошее питание. При повышении алкогольной токсичности добиться защитного эффекта путем улучшения питания пациентов невозможно. Известно, что этанол нарушает кишечную абсорбцию и депонирование питательных веществ, а также приводит к снижению аппетита за счет высокой собственной калорийности. В результате возникает хронический дефицит белка, витаминов и минералов [43].

В последнее время появился целый ряд работ, темой которых стало сочетанное алкогольно-вирусное поражение печени [44]. Многие авторы указывают, что систематическое употребление алкоголя повышает риск инфицирования вирусами гепатита В и С, что влияет на тяжесть алкогольного поражения печени и ведет к прогрессированию процесса [45]. У людей с алкогольной зависимостью, инфицированных вирусом гепатита С, печень повреждается в более молодом возрасте, при меньших дозах этанола, с тяжелыми морфологическими изменениями и высокой летальностью.

Особенно часто, по данным литературы, наблюдается сочетание АБП и HCV-инфекции. До 25-28% пациентов с алкогольными проблемами печени инфицированы HCV [46]. С другой стороны, у 25-30% больных HCV-гепатитами имеется хроническая интоксикация алкоголем.

При наблюдении большой группы больных с гепатитом С [47] рассчитывали темпы развития цирроза. У большинства между началом гепатита С и ЦП интервал превышал 30 лет. Лишь у мужчин, перенесших гепатит С в возрасте старше 40 лет и употреблявших более 50 г этанола в день, ЦП возникал в течение 13 лет. Последующие исследования снижают циррогенную дозу алкоголя в такой ситуации до 40 г этанола в день. Большинство специалистов считает, что вообще не существует безопасной дозы алкоголя для инфицированных вирусом гепатита С. У больных хроническим гепатитом сочетанной – алкогольной и вирусной (HCV)-этиологии отказ от продолжения употребления алкоголя приводит к достоверному снижению уровня вирусной нагрузки. Напротив, прием этанола предрасполагает к ЦП и летальности у пациентов с HCV-инфекцией [48].

Двойной характер повреждения сказывается на более тяжелом течении болезни, чем при “чисто” вирусных циррозах. При наличии маркеров вирусов гепатита среди людей, злоупотребляющих алкоголем, риск ЦП повышается в 4,1 раза. Интересно, что в таких странах, как Великобритания и Германия, в популяции регистрируется одинаковая частота HBV- и HCV-инфекций, однако летальность при циррозе у мужчин в Великобритании 7,9%, а в Германии – 32,7%. Потребление алкоголя в Германии существенно превышает таковое в Великобритании [49].

При сочетанной патологии установление ведущей роли в развитии поражения печени алкоголя или вируса представляется затруднительным. Последний является определяющим в развитии ЦП у злоупотребляющих алкоголем больных молодого и среднего возраста. Вирусная инфекция значительно увеличивает риск развития алкогольного цирроза, и этанол рассматривается как важный кофактор в прогрессирующем течении заболевания [50].

Таким образом, характер повреждения печени не всегда зависит непосредственно от количества употребляемого алкоголя. Нет корреляции между степенью поражения печени и количеством спиртного. В развитии и прогрессировании АБП вплоть до цирроза, помимо прямого токсического эффекта этанола, вовлечены в той или иной степени и другие рассмотренные факторы риска.

Библиографический список

1. Tilg, H. Management strategies in alcoholic liver disease // H. Tilg, C.P. Day // Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol.4, №1. – P. 24-34.
2. Chronic liver disease – an increasing problem: a study of hospital admission and mortality rates in England, 1975-2005,

- with particular reference to alcoholic liver disease / S.J. Thomson, S. Westlake, T.M. Rahman et al. // *Alcohol Alcohol.* – 2008. – Vol. 43, № 4. – P.416-422.
3. Сиволап, Ю.П. Алкоголизм и последствия злоупотребления алкоголем / Ю.П. Сиволап, В.А. Савченков // *Лечащий врач.* – 2008. – № 4. – С. 66-67.
4. Ramsted, M. Population drinking and liver cirrhosis mortality: is there link in Eastern Europe? / M. Ramsted // *Addiction.* – 2007. – Vol.102, № 8. – P.1212-1223.
5. Алкоголь в Европейском регионе – потребление, вред и политика // *Наркология.* – 2006. – № 3. – С.24-30.
6. Epidemiology of alcohol-related liver and pancreatic disease in the United States / A.L. Yang, S. Vadhavkar, G. Singh, M.B. Omary // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol.168, № 6. – P. 649-656.
7. Mann, R.E. The epidemiology of alcoholic liver disease / R.E. Mann, R.G. Smart, R. Govoni // *Alcohol Res. Health.* – 2003. – Vol.27, № 3. – P. 209-219.
8. Vaiphei, K. Chronic alcohol intake: indicator towards alcoholic liver disease / K. Vaiphei, K. Gupta, V. Lal // *Indian J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 26, № 4. – P.180-184.
9. De Ritis ratio as diagnostic marker of alcoholic liver disease / S. Majhi, N. Baral, M. Lamsal, K.D. Mehta // *Nepal Med. Coll. J.* – 2006 – Vol.8, № 1. – P.40-42.
10. Horie, Y. Severe alcoholic hepatitis in Japan: prognosis and therapy / Y. Horie, H. Ishii, T. Hibi // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2005 – Vol.29, Suppl. 12. – S.251-258.
11. Немцов, А.В. Сравнительный анализ алкогольной ситуации в Беларуси и России / А.В. Немцов, К.В. Давыдов, Ю.Е. Разводовский // *Наркология.* – 2009. – № 1. – С.52-60.
12. Этиологические факторы циррозов печени с летальными исходами / А.И. Павлов, С.В. Плюсин, А.И. Хазанов и др. // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2005. – Т. 15, № 2. – С.68-72.
13. Бабак, О.Я. Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы / О.Я. Бабак // *Современная гастроэнтерология.* – 2006. – № 6(32). – С. 4-9.
14. Ramsted, M. Alcohol consumption and liver cirrhosis mortality with and without mention of alcohol – the case of Canada / M. Ramsted // *Addiction.* – 2003. – Vol. 98, № 9. – P.1267-1276.
15. Incidence rates and causes of cirrhosis in Norwegian population / J.M. Haukeland, I. Lorgen, L.T. Schreiner et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol.42, № 12. – P.1501-1508.
16. Хазанов, А.И. Эволюция этиологических факторов циррозов печени по результатам 58-летних наблюдений за больными в крупном многопрофильном стационаре / А.И. Хазанов // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2004. – Т.14, № 3. – С.66-72.
17. Klatskin, G. Alcohol and its relation to liver damage / G. Klatskin // *Gastroenterology.* – 1961. – Vol. 41. – P. 443-449.
18. Penguignot, G. Die Rolle des Alkohols bei der Atiologie von Leber Zirrhosen in Frankreich / G. Penguignot // *Munch. Med. Wschr.* – 1961. – Bd. 103. – S. 1464-1471.
19. Naveau, S. Current trend: alcoholic liver disease / S. Naveau // *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 2006. – Vol.30, № 4. – P.550-553.
20. Savolainen, V.T. Delayed increases in liver cirrhosis following an increment and redistribution of alcohol consumption in covering 8533 asses in 1986-1988 / V.T. Savolainen, A. Penttila, P. J. Karhuncn // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 1992. – Vol.16, № 4. – P.661-664.
21. Хазанов, А.И. Возможности прогрессирования алкогольного и неалкогольного стеатогепатита в циррозе печени / А.И. Хазанов // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2005. – № 2. – С. 26-32.
22. Severe alcohol-induced liver disease and the alcohol dependence syndrome / S. Smith, J. White, C. Nelson et al. // *Alcohol Alcohol.* – 2006. – Vol. 41, № 3. – P. 274-277.
23. Абдурахманов, Д.Т. Алкогольный гепатит: клиническая характеристика, течение, прогноз / Д.Т. Абдурахманов // *Фарматека.* – 2008. – № 2. – С. 25-32.
24. Stiefelwagen, P. Alcohol drinking is the major cause of chronic liver diseases, but it does not just depend on the dose / P. Stiefelwagen // *MMW Fortschr. Med.* – 2008. – Vol.150, № 18. – S.18.
25. Low risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers / U. Becker, M. Gronbaek, D. Johansen, T. I. Sorensen // *Hepatology.* – 2002. – Vol. 35. – P. 868-875.
26. Калинин, А.В. Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольной болезни печени / А.В. Калинин // *Клинич. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2001. – № 4. – С.8-14.
27. Drinking pattern and mortality in middle-aged men and women / J.S. Tolstrup, M.K. Jensen, K. Overvard et al. // *Addiction.* – 2004. – Vol.99. – P.323-330.
28. Рум, Р. Влияние потребления алкоголя на заболеваемость / Р. Рум // *Наркология.* – 2006. – № 4. – С.13-16
29. Буеверов, А.О. Общие принципы лечения острого алкогольного гепатита / А.О. Буеверов // *Рус. мед. журн.* – 2004. – Т. 6. № 1. – С.24-27.
30. Циммерман, Я.С. Хронический алкогольный и неалкогольный стеатогепатиты / Я.С. Циммерман // *Клиническая медицина.* – 2004. – № 7. – С. 9-14.
31. Avila Escribano, J.J. Gender differences in alcoholism / J.J. Avila Escribano, D. Gonzalez Parra // *Addicciones.* – 2007. – Vol.19, № 4. – P. 383-392.
32. Копоров, С.Г. Динамика алкогольных заболеваний по Южному административному округу г. Москвы за 1994-2004 гг. / С.Г. Копоров // *Наркология.* – 2005. – № 10. – С.34-39.
33. Limosin, F. Clinical and biological specificities of female alcoholism / F. Limosin // *Encephale.* – 2002. – Vol. 28, № 6. – P. 503-509.
34. Estriol enhances lipopolysaccharide-induced increases in nitric oxide production by Kupffer cells via mechanisms dependent on endotoxin / N. Enomoto, Y. Takei, T. Kitamura et al. // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2002. – Vol.26 (Suppl.) – P. 66-69.
35. Epstein, E.E. Women, aging, and alcohol use disorders / E.E. Epstein, K. Fisher-Elber, Z. Al-Otaiba // *J. Women Aging.* – 2007. – Vol. 19, № 1-2. – P. 31-48.
36. Analysis of factors that predict alcohol relapse following liver transplantation / S. Jauhar, J.A. Talwalkar, T. Schneekloth et al. // *Liver Transpl.* – 2004. – Vol. 10, № 3. – P. 408-411.
37. Albano, E. Alcohol, oxidative stress and free radical damage / E. Albano // *Proc. Nutr. Soc.* – 2006. – Vol. 65, № 3. – P. 278-290.
38. Polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes and the risk for alcoholism and alcoholic liver disease in Caucasian Spanish women / A. Lorenzo, T. Auguet, F. Vidal et al. // *Drug Alcohol Depend.* – 2006. – Vol.84, № 2. – P.195-200.
39. Reubein, A. Alcohol and the liver / A. Reubein // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 24, № 3. – P.328-338.
40. Association of the epsilon 2 allele of APOE gene to hypertriglyceridemia and to early-onset alcoholic cirrhosis / Z.H. Hernandez-Nazara, B. Ruiz-Madrigal, E. Martinez-Lopez et al. // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2008. – Vol. 32, № 4. – P.559-566.
41. Risk factors for alcoholic liver disease in China / X.L. Lu, J.Y. Luo, M. Tao et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol.10, № 16. – P.2423-2426.
42. Risk factors for alcohol-related liver injury in the island population of China: a population-based case-control study / Z. Shen, Y.M. Li, C.H. Yu et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, № 14. – P. 2255-2261.
43. Буеверов, А.О. Алкогольная болезнь печени / А.О. Буеверов, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин // *Рус. мед. журн.* – 2001. – Т. 3, №2. – С.61-65.
44. Thjodleifsson, B. Cirrhosis hepatis, viral hepatitis C and alcohol consumption in Iceland / B. Thjodleifsson // *Laeknabladid.* – 2008. – Vol. 94, № 7. – P.13-17.
45. Ивашкин, В.Т. Алкогольно-вирусные заболевания печени / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская. – М.: Литтерра, 2007. – 160 с.
46. Lieber, C.S. Alcoholic liver disease: new insights in pathogenesis lead to new treatments / C.S. Lieber // *J. Hepatol.* – 2000. – Vol.32, Suppl.1. – P.113-128.
47. Poynard, T. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C / T. Poynard, P. Bedossa // *Lancet.* – 1997. – Vol. 332. – P.1457-1462.
48. Natural course of chronic HCV and HBV infection and role of alcohol in the general population: The Dionysos Study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103, № 9. – P. 2248-2253.
49. Значение основных и добавочных этиологических факторов в развитии HCV и HBV циррозов печени / А.И. Хазанов, А.П. Васильев, С.Г. Пехташев и др. // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2001. – Т.11, № 4. – С.8-12.
50. Alcohol and viral hepatitis: A mini-review / S. Gitto, L. Micco, F. Conti et al. // *Dig., Liver Dis.* – 2009. – Vol. 41, № 1. – P. 67-70.