

АЛКОГОЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ

**ПОРАЖЕНИЕ
ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ**

**Второе издание,
переработанное и дополненное**

**Под редакцией
акад. РАМН В.С. Моисеева**



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2014

Глава 1

Метаболизм алкоголя

Алкоголь и его наиболее токсичный метаболит ацетальдегид обладают широким спектром патофизиологических воздействий на организм, влияя на синтез белков, метаболизм липидов, дыхание митохондрий, транспорт и связывание кальция, вызывает усиление экстракции клетками триглицеридов с одновременным уменьшением поглощения свободных жирных кислот.

Этапы метаболизма этанола

Первый этап метаболизма этанола осуществляется в слизистой оболочке желудка при участии желудочной фракции алкогольдегидрогеназы. Активность желудочной алкогольдегидрогеназы зависит от пола, возраста, приема лекарств, а также, возможно, и от колонизации желудка *Helicobacter pylori*. Первый этап метаболизма алкоголя имеет большое значение, так как от этого зависит его количество, достигающее органов-мишеней. Из самого желудка этанол всасывается медленно, но при поступлении в верхние отделы тонкой кишки его всасывание ускоряется. Большое значение имеет время нахождения этанола в желудке. При быстром сокращении желудка первый этап метаболизма алкоголя уменьшается. При медленном опорожнении желудка контакт этанола с его слизистой удлинняется, что приводит к метаболизму большей части этанола.

В то же время вопрос о желудке как основном органе, где осуществляется первая фаза метаболизма этанола, вы-

зывает большие сомнения. Полагают, что первая фаза метаболизма этанола происходит в печени, однако на нее влияет скорость адсорбции этанола из желудка и тонкой кишки.

В гепатоцитах существуют три основные системы метаболизма этанола, функционирующих параллельно. Первая — алкогольдегидрогеназная система, локализующаяся в цитозоле клетки. Вторая — микросомальная этанолюкисляющая система, которая локализована в эндоплазматическом ретикулуме. Третья система — каталазная, расположенная на пероксисомах. Нарушения возможны на каждом из этих путей с усилением образования ацетальдегида. Жирные кислоты различного происхождения могут аккумулироваться в виде триглицеридов в печени в результате различных метаболических нарушений: снижения освобождения липопротеинов из печени, усиления мобилизации периферического жира и поглощения печенью циркулирующих липидов, усиления печеночного липогенеза и снижения окисления жирных кислот.

Алкогольдегидрогеназная система берет на себя основную нагрузку и метаболизирует до 80% этанола. Этиловый спирт окисляется до ацетальдегида, повреждающего гепатоциты. Ацетальдегидрогеназа (АЛДГ) участвует также в разложении стероидов.

Микросомальная этанолюкисляющая система метаболизирует 10–15% алкоголя, основную функцию которой осуществляет железосодержащий фермент цитохром P450 2E1. P450 2E1 — высококонсервативный фермент, обладающий уникальной способностью метаболизировать ксенобиотики. К ксенобиотикам относятся анестетики (например, галотан), часто используемые медикаменты (парацетамол, изониазид). Одни вещества при этом детоксицируются, другие превращаются в высокотоксичные метаболиты. Именно с индукцией P450 2E1 связана повышенная чувствительность злоупотребляющих алкоголем людей к этим агентам. В этот период алкоголь, парацетамол и голодание действуют как синергисты, увеличивая токсичность каждого вещества в отдельности. Все они уменьшают запасы глутатиона, обеспечивающего удаление свободных радикалов. Кроме того, P450 2E1 усиливает перекисное окисление липидов за счет пролиферации эндоплазматического ретикула. Это сопровождается повышенным окислением никотинамидадениндинуклеотида с продукцией свободных радикалов.

Каталазная система завершает превращение этанола в ацетальдегид.

Под действием АЛДГ ацетальдегид окисляется в нетоксичный продукт ацетат, который включается в цикл Кребса.

Окисление алкоголя после всасывания в желудочно-кишечном тракте протекает в основном в цитоплазме гепатоцитов (от 80 до 90%). Остальная часть поступившего в организм алкоголя подвергается биотрансформации в других тканях и органах (легкие, почки, эндотелий сосудов и др.). Окисление осуществляется при участии АДГ и, в меньшей степени, микросомальной и каталазной систем с образованием **ацетальдегида**. Ацетальдегид обладает способностью угнетать дыхательную цепь митохондрий и вызывать торможение всех окислительно-восстановительных процессов в митохондриях, что приводит к накоплению недоокисленных продуктов и нарушению аккумуляции аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в реакциях окислительного фосфорилирования.

Около 90% ацетальдегида подвергается дальнейшему окислению по месту его образования до **ацетата** при участии митохондриальной и, в меньшей степени, цитоплазматической альдегиддегидрогеназы (АЛДГ). В итоге 70–80% поступившего в организм человека этанола превращается в свободный ацетат. Нагрузка алкоголем сопровождается увеличением уровня ацетата в крови, а его содержание в крови коррелирует с содержанием этанола. В печени и периферических тканях ацетат трансформируется в активную форму ацетил-КоА, который включается в цикл трикарбоновых кислот, где участвует в процессе окислительного фосфорилирования, а также используется в процессах биологического синтеза. В результате происходит значительная дезэнергизация внутримитохондриального матрикса и уменьшение фонда свободного HS-КоА. Дефицит последнего тормозит процессы окисления углеводов и жирных кислот.

Алкоголь трансформируется в ацетальдегид, а последний при эффекте АДГ в ацетат и далее в CO_2 и воду с выделением из 1 г алкоголя 7 ккал. Ацетат может также трансформироваться в аденозин, вызывающий вазодилатацию. Часть ацетил-КоА вовлекается в синтез жирных кислот и холестерина [1].

Существуют также альтернативные пути метаболизма алкоголя, в котором принимают участие другие ферментные системы: каталаза и микросомальная этанолюкисляющая система (МЭОС). Значимость этих неспецифичных окислительных систем возрастает при хронической алкогольной интоксикации [1].

Индивидуальная чувствительность организма и эффекты алкоголя во многом определяются параметрами биотрансформации этанола, а также связанным с ними динамическим соотношением этанола и ацетальдегида в период алкогольной интоксикации.

Роль ацетальдегида

Ацетальдегид является высокотоксичным промежуточным продуктом метаболизма этанола. В физиологических условиях его содержание в крови чрезвычайно мало: в 1000 раз меньше, чем эндогенного этанола. В крови ацетальдегид практически не определяется. Однако некоторые исследователи обнаруживали ацетальдегид в повышенных количествах спустя несколько дней и даже недель после однократного приема алкоголя [2]. Если доза экзогенного этанола была небольшой (0,2–0,5 г на 1 кг массы тела), то умеренное повышение концентрации ацетальдегида в клетке не приводит к токсическим эффектам. При более значительных дозах этанол интенсивно превращается в ацетальдегид, резко возрастает его концентрация и проявляются токсические эффекты [1].

Таким образом, в организме одновременно действуют и этанол, и ацетальдегид или, когда заканчивается окисление всего всосавшегося алкоголя, один ацетальдегид.

Разделить проявления действия этанола и ацетальдегида при совместном их воздействии вряд ли возможно. Однако в эксперименте на животных можно сравнить действие вводимого в организм ацетальдегида и совместное действие этанола и его метаболитов в разные сроки фазы элиминации. Этанол в отдельных случаях может оказывать влияние, противоположное действию ацетальдегида, блокируя действие токсичного метаболита.

Ацетальдегид способствует высвобождению катехоламинов из надпочечников и нервных окончаний в различных органах. Этанол, наоборот, препятствует такому выходу нейромедиаторов. Предполагают, что в этом случае и этанол, и ацетальдегид имеют одинаковые точки приложения, но с разными эффектами. В таких конкурентных взаимоотношениях преимущество имеет этанол. С этим связывают положительное влияние приема небольших доз алкоголя на проявления абстинентного синдрома (эффект «опохмеления») [2, 3].

Последствия метаболизма ацетальдегида, имеющие клиническое значение. Одновременно происходит ряд процессов, интенсивность которых носит индивидуальный характер. Цитохромы (CYPs) — ферменты, отвечающие за окисление и восстановление эндогенных и экзогенных веществ. Под влиянием CYP 2E1 происходит образование не только ацетальдегида, но и ксенобиозных метаболитов, которые обладают токсичностью и влияют на канцерогенез.

Ацетальдегид связывается также с белками с образованием комплексов, на которые вырабатываются антитела, вызывающие аллергию,