

Алкогольна хвороба печінки: шляхи підвищення детоксикаційної функції печінки

І.М. Скрипник, Г.С. Маслова

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України, м. Полтава

Алкогольна хвороба печінки (АХП) становить значну медико-соціальну проблему. За поширеністю і соціальною значущістю вона посідає друге місце після захворювань печінки вірусної етіології.

У Європі захворювання, спричинені алкоголем, становлять 6,5% всіх випадків смерті та 11,6% кількості неповноспроможних років життя. Ці показники у Європі є найвищими з усіх регіонів ВООЗ [19, 20]. Європа показує особливо великі статеві відмінності у смертності від захворювань, пов'язаних із алкоголем: 11,0% і 1,8% для чоловіків і жінок відповідно. Серед молодих осіб зловживання алкоголем та захворювання, які із цим пов'язані, є причиною летального кінця у 10% жінок і 25% чоловіків [16].

Україна належить до країн середньовисокого рівня споживання алкоголю (12 л на людину за рік), посідаючи 5-е місце у світі. Високий (5 балів) показник ризику захворювань, пов'язаних з алкоголем, характерний для України і Росії (МОЗ України, 2011).

У США від 5% до 10% населення – хронічні алкоголіки, які потребують медичного спостереження, у 15% з них протягом 10–20 років формується цироз печінки (ЦП). Кожен рік від термінальної стадії АХП помирає до 20 тис. чоловік. Алкоголь разом з вірусною інфекцією є основним етіологічним чинником хронічних дифузних захворювань печінки (ХДЗП).

Алкоголь посідає 3-є місце серед чинників причин смертності осіб молодого віку (15–29 років) після тютюнопаління та артеріальної гіпертензії: 1 з 4 смертей серед чоловіків та 1 з 10 смертей серед жінок. Алкогольні ураження печінки посідають 2-є місце серед причин трансплантації печінки у Європі (33%) після вірусних гепатитів (38%).

Систематичне споживання алкоголю призводить, насамперед, до розвитку алкогольного стеатогепатиту (АСГ), надалі – до хронічного гепатиту (жирова дистрофія з некрозами гепатоцитів, мезенхімальною реакцією), а за умови подальшого прогресування – до ЦП із системними проявами алкоголізму (енцефалопатією, кардіоміопатією тощо).

Печінка є мішенню для алкоголю, який чинить на неї токсичний вплив. Мінімальна щоденна доза чистого алкоголю, при якій розвивається ЦП, для чоловіків становить 60 г, а для жінок – 30 г. Характер ураження печінки не завжди пропорційний кількості споживаного алкоголю.

Згідно з даними ВООЗ (1997), чоловікам за тиждень не бажано споживати більше ніж 21 порцію, а жінкам – понад 14 порцій (1 порція еквівалентна 150 мл сухого вина або 250 мл пива, що дорівнює 40 мл 40% іншого алкогольного напою).

1 стандартна порція – еквівалент 8 г етанолу. Токсичний вплив на жіночий організм можливий при отриманні і меншої дози, і безпечним граничним рівнем запропоновано вважати не більше 7 стандартних порцій на тиждень.

Переконаливо доведено гепатотоксичні властивості алкоголю та визначені його безпечні дози відносно розвитку АХП. Доведена виражена залежність між ризиком розвитку ЦП і кількістю алкоголю, а також тривалістю його споживання.

На сьогодні актуальними є рекомендації AASLD/ AGC (2010) і EASL (2012) щодо тактики ведення хворих на АХП.

Етіологія. Алкоголь (етанол) – основний етіологічний чинник АХП окиснюється переважно у печінці, де метаболізується 75–98% введеного в організм алкоголю, і лише незначна його кількість окиснюється у шлунку. Швидкість розщеплення алкоголю в печінці до кінцевих продуктів – вуглекислоти і води – складає у чоловіків 0,1 г/кг на 1 год, у жінок вона на 10% менша. Організм дорослої людини з масою тіла 70 кг може метаболізувати протягом доби до 160 г чистого алкоголю.

Алкоголь метаболізується головним чином у гепатоцитах за допомогою ферменту алкогольдегідрогенази (АлДГ), котра шляхом дегідрування перетворює його на ацетальдегід, з якого у циклі Кребса через ацетилКоА утворюються CO₂ і виділяється енергія. Існує три ізоферменти АлДГ: АлДГ₁, АлДГ₂, АлДГ₃. Два останніх ізоферменти суттєво швидше метаболізують алкоголь, продукуючи у великій кількості ацетальдегід.

Надходження значної кількості алкоголю до організму спричинює надлишкове утворення ацетилКоА, який зумовлює серію синтетичних реакцій, наслідком яких є поява надмірної кількості холестеролу, жирних кислот та інших сполук, що, з одного боку, значно підвищують енергетичні можливості гепатоцитів, а з іншого – призводять до розвитку атеросклерозу.

Порушення метаболізму жирних кислот призводить до утворення тригліцеридів, які є чинником стеатогепатиту. Функціонування алкогольдегідрогеназної системи не однакова у різних людей. В одних випадках вона здатна забезпечити метаболізм значної кількості етанолу, в інших – навпаки. Її можливості індивідуально обмежені, тому в метаболізмі надлишкової кількості етанолу беруть участь етанол-оксидазна і каталазна системи. При цьому витрачаються макроерги, фосфатні сполуки, кисень, утворюються токсичні речовини, і разом з жировою дистрофією виникають некрози гепатоцитів, спостерігається розвиток мезенхімально-запальної реакції тканини печінки, що призводить до токсичного гепатиту з прогресивним перебігом та можливістю трансформції у ЦП.

Отже, виділяють два етапи метаболізму алкоголю:

I – етанол за допомогою АлДГ перетворюється в ацетальдегід з вивільненням водню;

II – потенційно токсичний продукт окиснення етанолу за допомогою мітохондріальної АлДГ (переважно ізоферменту АлДГ-2) метаболізується у нетоксичний ацетат.

Система цитохрому P450 відіграє незначну роль у метаболізмі невеликої кількості алкоголю, однак індукується за його надлишку і набуває великого значення при зловживанні алкоголем.

Виділені наступні *фактори ризику розвитку АХП*: доза і тривалість споживання алкоголю, генетична схильність, жіноча стать, дефіцит харчування, інфікованість вірусами гепатиту В і С [9].

Патогенез. На сьогоднішній день наявні певні суттєві досягнення у вивченні патогенезу АХП. Раніше вважали, що алкогольні захворювання печінки розвиваються виключно внаслідок неповноцінного харчування. З часом результати досліджень C.S. Lieber (2000) довели гепатотоксичність ета-

нолу. При цьому встановлено, що навіть за умов наявності в раціоні необхідної кількості протеїнів, вітамінів і мікроелементів, етанол спричинив значне ураження гепатоцитів на ультраструктурному рівні.

У розвитку гепатотоксичного ефекту при виникненні АХП відіграють роль як алкоголь, так і неповноцінне харчування. Фактору алкоголізації відводиться провідна роль, оскільки існує індивідуальна надмежа токсична концентрація етанолу, у разі перевищення якої позитивні зміни у раціоні харчування вже не відіграють захисної ролі. Подальше вивчення метаболізму етанолу в організмі висвітлює основні потенціально можливі ланки його гепатотоксичного впливу.

Алкоголь метаболізується переважно у гепатоцитах трьома шляхами обміну речовин, а саме: через АлДГ, мікросомальну P450-етанолоксидантну і каталазну системи.

Окисненням через АлДГ метаболізується 80–85% алкоголю з утворенням ацетальдегіду – основного токсичного метаболіту етанолу, а також редукційних еквівалентів у формі НАДН – факторів зміни окиснювально-відновлювального потенціалу клітин, які ініціюють виникнення і подальший розвиток ураження гепатоцитів. Ацетальдегід володіє як прямим, так і опосередкованим впливом на гепатоцити: спричинює ураження клітинних мембран шляхом деполімеризації білків, змін їхніх поверхневих антигенів, здійснює безпосереднє пошкодження цитоскелету гепатоцитів, що призводить до порушення елімінації гепатоцитами макромолекул знову синтезованих ліпопротеїнів, глікопротеїнів і альбуміну, накопичення білків і води та розвитку гепатомегалії; взаємодіючи з серотоніном, дофаміном і норадреналіном, утворює фармакологічно активні сполуки, які в подальшому стимулюють синтез клітинами Іто проколагену I типу і фібронектину, пошкоджує мембрани мітохондрій, призводячи до змін їхньої функціональної активності (пригнічення окиснення жирних кислот і ацетальдегіду, зменшення активності цитохромоксидази, ланцюга дихальних ферментів, пригнічення окиснювального фосфорилування).

Важливим у патогенезі виникнення і прогресування АХП є роль НАД як кофактора і акцептора водню. Так, підвищене утворення НАДН є важливою передумовою виникнення стеатозу, оскільки при цьому змінюється окиснювально-відновлювальний потенціал гепатоцитів, стимулюється синтез жирних кислот і тригліцеридів, гальмуються процеси бета-окиснення жирних кислот і білкового синтезу, виникає гіперлактатемія з ацидозом, порушується порфіриновий обмін, підсилюються процеси перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ).

За допомогою P450-етанолоксидантної системи метаболізується 10–15% алкоголю. Ініційовану алкоголем індукцію у мікросомах гепатоцитів цитохрому P450-2E₁ розглядають як один із суттєвих патофізіологічних механізмів виникнення і подальшого формування АХП. Індукція P450-2E₁ зумовлює розвиток гіперметаболічного стану, підвищує використання кисню, що спричинено підсиленням окиснення НАДН, утворенням ацетальдегіду, активації процесів ПОЛ. Гіперплазія гладкого ендоплазматичного ретикулуму на фоні прогресуючого зниження активності АлДГ, збільшення кількості пероксисом, поява збільшених за розміром мітохондрій на початковому етапі АХП розцінюється як компенсаторно-приспосувальна реакція гепатоцитів задля забезпечення постійної рівноваги лактату/пірувату, детоксикації підвищених кількостей ацетальдегіду і окиснення жирних кислот [7].

Важливим механізмом патогенезу і розвитку АХП є створення надвисокого кисневого градієнта впродовж синусоїдів і розвиток некрозу гепатоцитів у зоні периферійних

відділів ацинозів внаслідок гіпоксії і підвищеної потреби органа у кисні. Некробіотичні ефекти етанолу зумовлені декомпенсацією пристосувальних реакцій, характерних для наступних стадій АХП – гепатиту і цирозу. Морфологічними проявами АХП є гідропічна і балонна дистрофія, утворення тілець Меллорі, централобулярних некрозів гепатоцитів із наступною полінуклеарною інфільтрацією їх лейкоцитами.

Універсальним патогенетичним механізмом розвитку АХП вважають дезорганізацію клітинних та субклітинних мембран внаслідок ініціації ПОЛ на тлі змін стану антиоксидантної системи (АОС) організму. При токсичних ураженнях печінки алкогольного генезу значно підвищується інтенсивність процесів ПОЛ, підсилюється утворення активних форм кисню (АФК), накопичуються продукти пероксидації ліпідів, які при порушенні функціонування АОС призводять до підвищення активності кислих гідролаз, глибокої дезорганізації внутрішньоклітинних структур з подальшим розвитком апоптозу чи автлізу гепатоцитів та некрозу печінкової тканини [9].

Хоча D. Pessayre (1999) довів, що кількість окисненого жиру в печінці достатня для ініціації каскаду ПОЛ, вважають, що роль тригерів відводиться саме хімічним сполукам (етанол, лікарські препарати тощо), здатним роз'єднувати процеси окиснення і фосфорилування і, тим самим, призводити до утворення надлишку АФК у гепатоцитах. Необхідно зазначити важливу роль у хронічному ураженні печінки АФК як факторів прямої цитотоксичної дії на гепатоцити шляхом активації Fas-залежного апоптозу, так і опосередкованої – як факторів ініціації і підтримки ПОЛ.

Інтенсифікація процесів ПОЛ при хронічному алкогольному ураженні печінки значною мірою зумовлена ступенем порушень у функціонуванні факторів АОС, а саме – сукупністю адаптивних і патологічних змін діяльності її компонентів. Порушений процес ензимної інактивації супероксидних радикалів, зокрема і розлад адаптивного характеру, супроводжується зниженням активності супероксиддисмутази і глутатіонредуктази. Зниження активності ензимів і порушення кореляції між ними відповідає ступеню хронічного ураження печінкової тканини і зумовлює утворення АФК, активацію ПОЛ.

При хронічному тривалому зловживанні алкоголем зміни у печінковій паренхімі мають незворотний характер і трансформуються у більш важкі стадії АХП або через ХГ, або через мультифакторіальну стимуляцію фіброгенезу у фіброз і цироз печінки.

Механізми формування фіброзу продовжують залишатися не до кінця вивченими. Фіброз розвивається унаслідок трансформування ліпоцитів (клітин Іто) у фібробласти і міофібробласти. При цьому основними стимулами вважають: некроз клітин, підвищення внутрішньоклітинного тиску, спричинене збільшенням розмірів гепатоцитів, гіпоксію.

Особлива роль у прогресуванні фіброзу належить продуктам ПОЛ. Накопичення ТБК-активних продуктів стимулює функціональну активність ретикулоендотеліоцитів (клітин Купфера), ліпоцитів і підвищення ними продукції колагену III, утворення гідроксипроліну, ініціює підсилення імунного запалення у паренхімі печінки, що в цілому спричинює прогресування хронічного гепатиту і трансформацію його в цироз.

На стадії алкогольного цирозу печінки (АЦП) до механізмів подальшого прогресування захворювання можуть втягуватись імунні ураження органа. Існує низка припущень стосовно того, що в ролі антигенів можуть виступати алкогольний гіалін, ацетальдегід. Не виключено, що зміни імунітету мають вторинний характер, тобто є реакцією організму хворого на системне захворювання.

Таким чином, основними механізмами розвитку АХП є:

- пошкодження мембран печінкових клітин зі зниженням вмісту в них фосфатидилхоліну, порушення ультраструктури мітохондрій, зменшення забезпечення киснем і продукції енергії, необхідних для нормальної життєдіяльності клітини;
- метаболічні порушення, зокрема окисно-відновних процесів («оксидативний стрес»);
- порушення імунних реакцій; запалення, активація процесів фіброгенезу, особливо у III зоні, підвищення колагеногенезу, стимуляція канцерогенезу;
- порушення процесів детоксикації (порушення орнітинового циклу)

Діагностика АХП ґрунтується на комбінації характерних ознак, у тому числі анамнестичних відомостей про зловживання алкоголем, клінічних проявах захворювання печінки, відхилення від норми низки лабораторних параметрів.

Лікаряю слід уточнити кількість споживаних пацієнтом алкогольних напоїв; за мінімальної підозри на зловживання алкоголем чи надмірне споживання алкоголю необхідно провести структуроване інтерв'ю із застосуванням тесту для проведення поглибленого дослідження (клас 1, рівень С).

Важливо визначити чіткі діагностичні критерії АХП щодо токсичних доз алкоголю. Так, токсичною дозою алкоголю для жінок є щоденне тривале споживання >20 г етанолу, для чоловіків – > 40 г етанолу. Заперечення зловживання алкоголем і свідоме зменшення кількості спожитих алкогольних напоїв характерно для пацієнтів. Лікарі не менш часто ігнорують алкогольну складову етіології захворювання і не дають відповідних рекомендацій.

У разі наявності анамнестичних відомостей про зловживання або надмірне споживання алкоголю при клінічних проявах захворювання печінки слід проводити лабораторне обстеження пацієнта з метою підтвердження діагнозу і виключення іншої етіології захворювання (клас 1, рівень С).

Дані біохімічних аналізів менш чутливі для виявлення зловживання алкоголем, ніж скринінг-тести, але корисні для ідентифікації рецидиву. З метою виявлення зловживання алкоголем чи алкогольної залежності застосовують різні опитувальники, наприклад CAGE, а також тести для ідентифікації порушень, зумовлених споживанням алкоголю (AUDIT). Проведення структурованих інтерв'ю з використанням таких інструментів, як анамнез споживання алкоголю, часто використовують у якості «золотого стандарту» для визначення тривалості споживання алкоголю.

Скринінг-тест CAGE спочатку призначений для ідентифікації госпіталізованих пацієнтів, що мають проблеми внаслідок споживання алкоголю (табл. 1). Тест має низку недоліків, наприклад, його завданням є виявлення наслідків споживання алкоголю, але не кількість фактично спожитого алкоголю, визначення моделей поведінки протягом життя.

Загальна діагностична чутливість і специфічність тесту за результатами мета-аналізу становить 0,71 і 0,90 відповідно у разі отримання двох позитивних відповідей. Тест CAGE найоміий для більшості фахівців, запропоновано його застосування як методу загального скринінгу.

Психометричний тест AUDIT (табл. 2) складається з 10 запитань, він був розроблений ВООЗ для усунення системних помилок, зумовлених етнічною приналежністю або культурними традиціями. Тест характеризується значно високою чутливістю і специфічністю, ніж більш короткі методи обстеження, які застосовують для скринінгу (діагностична чутливість становить 51–97%, а специфічність – 78–96% у загальномедичній практиці).

Для визначення загальної оцінки тесту AUDIT слід скласти оцінки, отримані по кожному з 10 запитань. Оцінка ≥ 8 для чоловіків віком до 60 років або ≥ 4 для жінок, підлітків

Тест CAGE

1. Чи виникало у Вас відчуття того, що Вам слід зменшити споживання спиртних напоїв?
2. Чи викликало у Вас відчуття роздратування, якщо хтось з оточуючих (друзів, родичів) говорив Вам про необхідність скоротити споживання спиртних напоїв?
3. Чи відчували Ви відчуття провини, пов'язане зі споживанням спиртних напоїв?
4. Чи виникало у Вас бажання пити спиртне, як тільки Ви прокидалися після епізоду споживання алкогольних напоїв?

Оцінка: кожна відповідь оцінюється як 0 (ні) або 1 (так); загальна оцінка 2 бали і вище свідчить про наявність клінічно значущих проблем, зумовлених споживанням алкоголю.

або чоловіків віком понад 60 років свідчить про позитивний результат скринінгу.

Загальна оцінка тесту AUDIT ≥ 8 або інформація про одного або більше днів надмірного споживання алкоголю свідчать про позитивний результат скринінгу і є підставою для подальшого обстеження для уточнення наявності можливої алкогольної залежності.

Визначення активності гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) може використовуватися у якості об'єктивної інформації для діагностики зловживання алкоголем або проблем, зумовлених споживанням алкоголю. Зниження рівня ГГТП (<100 МО/л) або значення співвідношення вмісту загально-го білірубину / ГГТП > 1 є прогностичним фактором летального результату протягом 1 року у пацієнтів із АЦП, хоча ці показники не підвищують прогностичної достовірності інших лабораторних показників.

У пацієнтів, які зловживають алкоголем, часто спостерігається макроцитоз еритроцитів, але і ця зміна не є чутливим показником. Підвищення активності ГГТП у поєднанні з показником середнього корпускулярного об'єму еритроцитів або зміна наведених показників у пацієнтів підвищує чутливість діагностики щодо зловживання алкоголем.

Доцільно проводити визначення біохімічних маркерів індикаторів фіброзу: гіалуронану сироватки (N=25–36 мкг/л) та проколагену-III-пептиду (N=3–5 мкг/л). Інформативними є також неінвазивні методи дослідження фіброзу печінки – фібротест, фібромакс, фіброметр.

При алкогольному гепатиті високого ступеня тяжкості активність аспартатамінотрансферази (АсАТ) у сироватці крові, як правило, у 2–6 разів перевищує верхню межу норми. Активність АсАТ, що перевищує 500 МО/л, або аланінамінотрансферази (АлАТ) понад 200 МО/л при алкогольному гепатиті зустрічається нечасто (за відсутності пінистої дегенерації гепатоцитів або супутнього передозування ацетамінофену), що дозволяє припустити іншу етіологію захворювання. Більше ніж у 70% пацієнтів співвідношення вмісту АсАТ/АлАТ >2, але і така зміна є дискримінаційним критерієм, переважно при ЦП. З високою вірогідністю про АХП свідчить співвідношення АсАТ/АлАТ > 3.

За наявності АХП і характерної клінічної картини захворювання слід проводити додаткове обстеження пацієнта для виявлення можливого ураження інших органів-мішеней (клас 1, рівень С).

Під час діагностики захворювань печінки застосовують інструментальні методи обстеження, однак вони не дають інформації, яка дозволяє визначити алкоголь у якості специфічної причини захворювання. Однак для підтвердження діагнозу стеатозу, цирозу і гепатоцелюлярної карциноми застосовують інструментальні методи: ультразвукове дослідження (УЗД), фіброскан, комп'ютерну томографію

Тест AUDIT

Запитання	0	1	2	3	4
1. Як часто Ви споживаєте алкогольні напої?	Ніколи	Раз на місяць чи менше	2-4 рази на місяць	2-3 рази на тиждень	4 та більше разів на тиждень
2. Яка Ваша звичайна доза алкогольних напоїв на день, коли випиваєте?	1 чи 2	3 чи 4	5 чи 6	7-9	10 та більше
3. Як часто Ви випиваєте 5 або більше порцій на день, коли випиваєте?	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно
4. Як часто за останній рік Ви розуміли, що не здатні зупинитися, почавши пити?	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно
5. Як часто за останній рік Ви через споживання алкоголю не зробили те, що від Вас очікували?	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно
6. Як часто за останній рік Вам необхідно було випити вранці, щоб прийти в себе після попереднього споживання алкоголю (похмелитися)?	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно
7. Як часто за останній рік у Вас виникало почуття провини і каяття після випивки?	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно
8. Як часто за останній рік Ви були не здатні пригадати, що було напередодні, через те що Ви випивали?	Ніколи	Менше ніж раз на місяць	Щомісячно	Щотижнево	Щоденно чи майже щоденно
9. Були коли-небудь Ваші випивки причиною тілесних ушкоджень у Вас або інших людей?	Ні		Так, але не протягом минулого року		Так, протягом минулого року
10. Чи траплялося, що Ваш родич, знайомий, лікар або інший медичний працівник виявляв занепокоєння з приводу Вашого споживання алкоголю або пропонував припинити випивати?	Ні		Так, але не протягом минулого року		Так, протягом минулого року

або магнітно-резонансну томографію (МРТ) у поєднанні з даними лабораторних аналізів.

Основне завдання інструментального обстеження – виключення інших причин відхилення від норми результатів печінкових проб у пацієнтів, які зловживають алкоголем (обструкції жовчних проток, інфільтрувальних або неопластичних захворювань печінки). МРТ застосовують у якості допоміжного методу діагностики ЦП, а також для дифдіагностики захворювання печінки у кінцевій стадії внаслідок вірусного гепатиту і АХП. Специфічними ознаками АЦП є: компенсаторне збільшення розмірів хвостатої частки печінки, більш часта візуалізація правої задньої печінкової бороздки, зменшення вузлів регенерації.

Слід урахувати, що біопсія не дає значного впливу на вибір тактики ведення пацієнтів з АХП, але її результати дозволяють підтвердити діагноз АХП. До 20% випадків ураження печінки в осіб, що зловживають алкоголем, зумовлені іншими або супутніми причинами. За відсутності декомпенсованого ЦП клінічні та біохімічні ознаки є недостатніми маркерами ступеня важкості захворювання, тому тільки результати біопсії дозволяють встановити стадію і ступінь важкості захворювання печінки.

Гістологічні ознаки алкоголь-індукованого пошкодження печінки: стеатоз (великокрапельна жирова дистрофія гепатоцитів), лобулярні запалення, перипортальний фіброз, наявність тілець Меллорі (алкогольний гіалін у цитоплазмі гепатоцитів), вакуолізація ядер лейкоцитів, проліферація жовчних проток, явища фіброзу або цирозу. Можливо виявлення усіх цих порушень за результатами біопсії, але вони не є виключно патогномонічними ознаками АХП.

Клінічний діагноз алкогольного гепатиту ґрунтується на наявності типової картини, тяжкого порушення функцій печінки у поєднанні зі зловживанням алкоголем – після виключення інших можливих причин гострого або хронічного захворювання печінки.

Наявність у біоптатах мегамітохондрій асоційована з алкогольним гепатитом легкого ступеня тяжкості та з низькою ймовірністю свідчить про розвиток цирозу та формування ускладнень і є сприятливим прогнозом щодо довгострокової виживаності. Алкогольний гепатит, асоційований з первинно-лінійним або перинуклеарним фіброзом, характеризується швидким формуванням цирозу, особливо у пацієнтів, які продовжують зловживати алкоголем або інфіковані вірусом гепатиту С. Наявність тілець Меллорі, гігантських мітохондрій, нейтрофільної інфільтрації і фіброзу може спостерігатися і при захворюваннях, відмінних від АХП.

Таким чином, у разі вираженої клініки алкогольного гепатиту, пацієнтам, яким передбачається призначення медикаментозного лікування, а також пацієнтам з неуточненим діагнозом, показано проведення біопсії печінки. Призначення біопсії здійснюється на підставі експертного висновку з урахуванням наявності/відсутності коагулопатії, тяжкості захворювання, виду планованої терапії (клас 1, рівень С).

Діагноз алкогольного ураження печінки базується на виявленні у хворого клінічних (гепатомегалія), лабораторних ознак ураження печінки за виключення інших етіологічних факторів, перш за все вірусної інфекції, а за наявності холестазу – механічної перешкоди у позапечінкових жовчовивідних шляхах [9]. Діагностичні труднощі пов'язані з частим наміром хворих приховати зловживання алкоголем і нерідко – відсутністю зовнішніх ознак алкоголізму, незвичайною різноманітністю системних уражень, які можуть замаскувати ураження печінки.

Основні діагностичні критерії різних стадій АХП наведені у табл. 3.

Алкогольний стеатогепатит

Алкогольну гепатомегалію діагностують у 20% хворих на хронічний алкоголізм. Скарги хворих при цьому відсутні. Клінічно визначають один симптом – збільшення печінки,

Критерії діагностики АХП (А.В. Калинин, 2005)

Ознаки і симптоми	Лабораторні тести	Морфологічні зміни
Стеатоз печінки		
Безсимптомний перебіг, гепатомегалія, нудота, блювання, біль у правому верхньому квадранті живота, якщо пацієнт недавно пиячив	Функціональні печінкові тести нормальні, ↑АсАТ > ↑АлАТ; ↑ГГТП, ↑ЛФ (незначно)	Макро- і мікроевезикулярний стеатоз
Гострий алкогольний гепатит		
Помірна активність: слабкість, анорексія, гепатомегалія	↑АсАТ > ↑АлАТ; ↑ГГТП	Дистрофія гепатоцитів, тільця Меллорі
Виражена активність: більш виражені слабкість, анорексія, гепатомегалія, лихоманка, асцит, енцефалопатія, схуднення, полінейропатії	↑АсАТ > ↑АлАТ; ↑ГГТП, гіпоальбумінемія, ↑протромбінового часу, ↓К+, ↑ креатиніну	Гігантські мітохондрії, запальна інфільтрація і фіброз портальної зони, колагеноз простору Діссе
Холестатичний: гепатомегалія, виражена жовтяниця	↑ЛФ, ↑білірубін, ↑АсАТ > ↑АлАТ, ↑ГГТП, ↑холестерол	Піниста дегенерація (мікроевезикулярний жир, запалення, дезорганізація органел)
Хронічний алкогольний гепатит		
Слабкість, гепатомегалія, симптоми портальної гіпертензії у 40-50% хворих. Більше ніж у 50% пацієнтів клінічна симптоматика відсутня	↑АсАТ > ↑АлАТ, ↑ГГТП	Запальна інфільтрація перипортальної зони (постійно), ступінчасті некрози (рідше)
Цироз печінки		
Слабкість, анорексія, схуднення, жовтяниця, гепатомегалія, спленомегалія, симптоми портальної гіпертензії. Розвиток ускладнень (енцефалопатія, кровотеча з вен стравоходу, спонтанний перитоніт)	↑Білірубін, ↑АсАТ > ↑АлАТ, ↑ЛФ, ↑ГГТП, ↑протромбінового часу, тромбоцитопенія, гіпергаммаглобулінемія, гіпоальбумінемія	Мікронодулярний тип (формування регенеративних вузлів уповільнено внаслідок інгібівного ефекту алкоголю)

Примітка. АлАТ – аланінамінотрансфераза, АсАТ – аспартатамінотрансфераза, ЛФ – лужна фосфатаза, ГТП – гамма-глутаміламінотрансфераза.

функціональні проби печінки не порушені. Під час морфологічного дослідження виявляють не тільки накопичення у цитоплазмі гепатоцитів великих крапель нейтрального жиру, але і гіперфункцію ферментних систем (АлДГ, каталаза і мікосомальна етанолоксидувальна система), які метаболізують етанол, а також затримку у печінці деяких транспортних білків, які вона синтезує.

Алкогольний стеатогепатит (АСГ) виявляють у 90% хворих на хронічний алкоголізм, він перебігає безсимптомно і його часто діагностують випадково. У половині випадків цей стан не викликає суб'єктивних відчуттів, у інший – спостерігається незначне відчуття тяжкості у правому підбер'ї, інколи втомленість. Клінічно завжди виявляють гепатомегалію, яка часто досягає понад 6–7 см. Печінка при цьому щільна, зовсім безболісна. Жовтяниця не характерна, інколи відзначають субіктеричність склер. Функціональні проби печінки не змінені, у частини хворих відзначається незначне підвищення активності трансаміназ, ультрасонографічні ознаки гіперехогенності структури паренхіми.

Крім зловживання алкоголем, стеатоз зумовлений іншими факторами (ожиріння, гіперліпідемія, цукровий діабет 2-го типу, вживання низки лікарських засобів – глюкокортикоїдів, аміодарону, талоксифену, тетрацикліну, НПВЗ), мальабсорбцією різного генезу.

Алкогольний стеатоз може поєднуватись із синдромом Ціве, який характеризується гіперліпопротеїнемією і гемолітичною анемією з жовтяницею.

Алкоголізм призводить до надлишкового утворення у печінці колагенових волокон. Однак як самостійне захворювання фіброз зазвичай не проявляється клінічною симптоматикою і функціональними порушеннями. Критерії діагностики морфологічні. На відміну від цирозу, при фіброзі долькова архітектура печінки зберігається [7].

Гострий алкогольний гепатит

Гострий алкогольний гепатит (ГАГ) виявляють у 30–35% випадків хронічного алкоголізму, він розвивається при систематичному споживанні алкоголю і характеризується некрозом гепатоцитів, запальною інфільтрацією портальних полів, переважно полінуклеарними лейкоцитами та наявністю в гепатоцитах алкогольного гіаліну (тілець Меллорі).

ГАГ розвивається у хворих на хронічний алкоголізм на фоні стеатогепатиту, алкогольного фіброзу, хронічного гепатиту, ЦП – зазвичай після споживання алкоголю в особливо високих дозах. Розвиток алкогольного гепатиту зумовлює неповноцінне харчування. Незалежно від попереднього ураження печінки ГАГ має певні гістологічні прояви.

У початковій стадії спостерігаються стеатонекрози гепатоцитів без алкогольного гепатиту і запальної інфільтрації портальних трактів. У розгорнутій стадії за тривалого зловживання алкоголю спостерігаються централобулярно розташовані стеатонекрози і алкогольний гіалін на фоні стеатогепатиту. Це пов'язано з тим, що гепатоцити центральних відділів дольок печінки найбільш чутливі до зумовленої алкоголем гіпоксії і реакції з утворенням вільних радикалів, які руйнують мембрани органел клітин.

За тривалого зловживання алкоголю ГАГ може перейти у хронічний різного ступеня активності. У його патогенезі велике значення має поєднання прямої токсичної дії алкоголю на печінку з розвитком клітинних імунних реакцій повільного типу, які призводять до сенсibiлізації Т-клітин до алкогольного гіаліну.

ГАГ перебігає клінічно маніфестно, з вираженою жовтяницею, явищами гепатоцелюлярної недостатності (ГЦН), ознаками портальної гіпертензії, рідше – холестаза.

Продромальний період при ГАГ відсутній. Відзначають загальну слабкість, підвищення температури тіла, нудоту, блювання, часто сильний біль в епігастрії, гепатомегалію, біль під час пальпації печінки, спленомегалію, асцит, анасарку, можуть бути набряки ніг.

Клінічними проявами ГАГ є жовтяниця, лихоманка, симптоми алкогольної абстиненції (тремтіння, пітливість, збудження). Часто спостерігається нудота, блювання, біль у верхній половині живота. Більшість хворих неадекватна – спостерігається ейфорія або навпаки – пригніченість. Можуть бути наявні явища печінково-клітинної недостатності, але її ступінь не завжди корелює з тяжкістю ураження печінкової тканини.

Печінка збільшена, під час пальпації м'якувата, але більш щільна, ніж при інших гострих гепатитах. Набряково-асцитичний синдром спостерігається більш часто, ніж при гострому вірусному гепатиті, і є прогностично несприятливою ознакою. Для ГАГ важкого ступеня характерна наявність енцепалопатії, жовтяниці (білірубін до 100 мкмоль/л), набряково-асцитичного та геморагічного синдромів.

Особливості змін лабораторних показників включають підвищення активності амінотрансфераз у 2–3 рази вище норми, ГГТП – більше ніж у 3–5 разів вище норми, нерідко наявність гіперхолестеринемії та β-ліпопротеїдемії, зростання рівня сечової кислоти у сироватці крові. Холестатичний синдром, нейтрофільний лейкоцитоз, анемію, прискорення ШОЕ виявляють більш часто, ніж при гострих вірусних гепатитах.

Ризик розвитку важкого (блисківичноподібного) ГАГ збільшується при одночасному вживанні НПЗП, зокрема парацетамолу.

Для ГАГ характерний розвиток лейкоцитозу, нейтрофілозу, анемії, гіперхолестеринемії, висока гіпербілірубінемія при незначній гіпертрансфераземії. ГАГ може перебігати у сполученні з іншими ураженнями печінки алкогольної етіології – стеатогепатитом, ЦП. За наявності синдрому холестазу захворювання клінічно подібне до підпечінкової жовтяниці, щодо якої у цих випадках повинно проводити дифдіагностику.

Вирішальне значення у прогресуванні алкогольної гепатопатії відіграють спричинені алкоголем некротичні, фіброзувальні та імунологічно зумовлені процеси в печінці. Прогностично несприятливі повторні епізоди ГАГ або розвиток його на фоні сформованого ЦП.

Хронічний гепатит перебігає малосимптомно і характеризується помірно вираженою гепатомегалією, незначними порушеннями функціонального стану печінки. Жовтяниця відсутня.

Лікування ГАГ включає лікувальні заходи, які співпадають з такими при загостренні хронічного алкогольного гепатиту.

Пацієнтам з доведеним алкоголь-індукованим захворюванням печінки повинна бути рекомендована суворя абстиненція, оскільки подальше споживання алкоголю призводить до прогресування захворювання (клас 1, рівень В).

Адекватне харчування включає дієту з енергетичною цінністю понад 2000 ккал/добу з вмістом білка 1–1,5 г/кг маси тіла та збагачену вітамінами, особливо групи В.

Додатково з перших годин призначають преднізолон. Початкова доза за внутрішньовенного введення становить 300 мг/добу протягом 2–3 діб, потім продовжують застосування препарату пероральним вживанням: 1-й тиждень – 40 мг/добу; 2-й тиждень – 20 мг/добу; 3-й тиждень – 10 мг/добу; 4-й тиждень – 5 мг/добу.

У 13 рандомізованих контрольованих дослідженнях за даними мета-аналізу доведено достовірне підвищення безпосередньої виживаності хворих за умов включення до складу лікувальних комплексів глюкокортикоїдів [1].

Новим напрямком у лікуванні ГАГ є застосування препаратів з антицитокіновими властивостями – хімерних антитіл до TNF-α (інфліксимаб), який вводять у дозі 5 мг/кг одноразово, зумовлюючи зменшення до мінімальних значень концентрації TNF-α, IL-1β, 6, 8, IFN-γ [13]. Доведена перевага комбінації інфліксимабу з преднізолоном над результатами монотерапії преднізолоном, що проявлялось у більш ефективному зниженні концентрації IL-6, 8 та індексу Меддрей у 2,8 разу [14].

За умов резистентності до стандартних методів терапії препаратом вибору є етанерсепт – димер позаклітинної частки TNF-α 75 р, кон'югований з Fc-фрагментом людського IgG₁, який блокує розчинний TNF-α [18].

Ефективним інгібітором продукції TNF-α є пентоксифілін, який знижує летальність серед хворих на ГАГ важкого ступеня з 46% у групі плацебо до 25% на фоні перорального вживання препарату у дозі 1200 мг/добу протягом 4 тиж [12].

Антибактеріальні засоби застосовують з метою профілактики та лікування інфекційних ускладнень, зменшення ступеня ендотоксемії. Препаратом вибору є цефалоспорино II та III покоління, а для пригнічення синтезу ендотоксину застосовують рифаксимін або комбінацію пероральних фторхінолонів III–IV покоління і метронідазолу.

З препаратів гепатопротекторної терапії призначають L-орнітин-L-аспартат (LOLA) – Орнітокс у дозі 10–20 г/добу внутрішньовенно крапельно на 500 мл 5%, 10% розчину глюкози або 0,9% натрію хлориду 7–10 днів з наступним вживанням перорально у гранулах у добовій дозі 9 г терміном до 1,5–3 міс.

LOLA (Орнітокс) – гепатопротекторний амінокислотний препарат, який містить дві амінокислоти – орнітин і аспартат, кожна з яких включається у системні та специфічні для кожної амінокислоти метаболічні шляхи. Молекула орнітину являє собою ключовий субстрат у ланцюгу послідовних ферментативних реакцій орнітинового циклу синтезу сечовини (цикл Кребса–Гензелейта), який перебігає у перипортальних гепатоцитах, у результаті чого токсичні азотовмісні продукти розпаду, зокрема аміак, перетворюються на нетоксичну водорозчинну сечовину – головний кінцевий продукт білкового обміну, що екскретується нирками. Орнітин підвищує активність і продукцію карбамойлфосфатсинтази, під впливом якої у присутності N-ацетилглутамінової кислоти аміак перетворюється на карбамойлфосфат, з якого під впливом орнітинкарбамойлтрансферази утворюється амінокислота цитрулін. Остання взаємодіє з аспартатом і трансформується в аргінін – «напівзамінну» амінокислоту, яка у подальшому за умов присутності аргінази знову утворює орнітин [10].

У результаті орнітиновий цикл замикається, а його продуктом є утворення молекули сечовини, яка виводиться з організму. При цьому одна з амідних груп сечовини формується з неорганічного аміаку, а інша переноситься аспартатом. Додаткове введення LOLA (Орнітоксу) приводить до посилення метаболізму в орнітиновому циклі і супроводжується вираженим підсиленням детоксикації аміаку.

Крім того, LOLA підвищує продукцію поліамінів – сперміну і спермідину, які здатні регулювати біосинтез РНК, ДНК та білка і збільшувати ступінь агрегації полісом, стимулюючи білок-синтетичну функцію печінки. Орнітин бере участь у біосинтезі глутамату, α-кетоглутарату і проліну, які також відіграють важливу роль у біосинтезі білка.

Аспартат під впливом трансаміназ здатний метаболізуватися в оксалоацетат, який бере участь у циклі трикарбонових кислот Кребса і, крім того, зазнає послідовної трансформації в глюкозу, котра у вигляді глікогену здатна депонуватися у печінці (процес глікогеногенезу). Аспартат є також нейро-медіатором ЦНС і бере участь в реакції переамінування з глутаміном, у результаті чого підвищує його концентрацію і трансформується в аспаргін.

При збільшенні вмісту орнітину і аспартату в організмі підвищується продукція енергії у циклі Кребса. Аспартат приводить до зменшення залежності клітин від отримання енергії у результаті гліколізу і зростання отримання енергії з жирних кислот, які проходять через печінку. Крім того, знижується утворення молочної кислоти і потреба організму у кисні шляхом підсилення анаеробного окиснення.

LOL-аспартат володіє плейотропними ефектами: покращує утилізацію і подальше виведення нейротоксичного аміаку, підвищує резистентність гепатоцитів до пошкоджувальних чинників, інтенсифікує білковий обмін і володіє анаболічною дією, покращує кровотік у різноманітних органах, відтворює антиоксидантну, мембраностабілізуювальну і антиоксидантну дію, підсилює продукцію інсуліну, утилізацію молочної кислоти, підвищує енергетичний потенціал клітин [3].

LOLA є ефективним засобом при наступних клініко-біохімічних синдромах пошкодження печінки: гіперазотемії (гіперамоніемії), цитолізі, синдромі портальної гіпертензії і гепатопривному синдромі, що свідчить про універсальність властивостей гепатопротектора-детоксиканта. Слід урахувати наявність у препарату додаткових ефектів – анаболічного, вазоактивного, нейропротекторного та ін.

Ефективним також є застосування у цієї категорії хворих адеметионіну по 800–1200 мг внутрішньовенно (10–14 днів) з наступним переходом на пероральне вживання препарату у дозі 800–1200 мг/добу протягом 3 міс.

Застосування вітаміну B₁₂ та фолієвої кислоти особливо доцільно у хворих на алкоголізм при макроцитозі або мегалоблітозі еритроцитів.

Хронічний алкогольний гепатит

Клінічні та біохімічні загострення хронічного алкогольного гепатиту (ХАГ) аналогічні іншим етіологічним формам ХГ, у тому числі і вірусної етіології. У зв'язку з цим під час встановлення діагнозу необхідно виключити інші етіологічні фактори ХГ. Діагноз у пацієнта, який зловживає алкоголем, підтверджується помірно вираженим цитолізом за відсутності ознак портальної гіпертензії та печінкової недостатності, а також гістологічних ознак циротичної трансформації печінки.

ХАГ перебігає малосимптомно і характеризується помірно вираженою гепатомегалією, незначними порушеннями функціонального стану печінки, відсутністю жовтяниці. Алкогольна абстиненція приводить до усунення патологічних змін. У випадку продовження споживання алкогольних напоїв ймовірність прогресування запалення і фіброзу складає 40–60%.

Алкогольний ЦП

ЦП – термінальна стадія ураження печінки, характеризується гепато- і сплено-мегагалією, ГЦН і портальною гіпертензією.

Алкогольний ЦП (АЦП) розвивається приблизно у 20% осіб, які зловживають алкогольними напоями протягом 5–20 років, частіше у чоловіків. Серед усіх ЦП АЦП діагностували у 33% випадків у колишньому СРСР та у 90% – у США і Франції. ЦП розвивається швидше і перебігає більш злоякісно при поєднанні алкоголізму і вірусного гепатиту в минулому [2].

На користь алкогольної етіології ЦП свідчить наступне:

1. Довготривале споживання алкоголю.
2. Вік пацієнтів понад 40 років.

3. Псевдокушингоїдний і псевдогіпертиреоїдний статус хворих, своєрідна ейфорична манера поведінки, збільшення навколосушних залоз, телеангіоектазії, особливо в зоні декольте.

4. Інші прояви алкоголізму (периферійні неврити, міопатії, атрофія м'язів, енцефалопатія, кардіоміопатія, панкреатит, ерозивний гастрит, рецидивна пневмонія).

5. Нейтрофільний лейкоцитоз, анемія, зростання ШОЕ, рівня IgA, значна активність ГГТП.

6. Морфологічні критерії: центролобулярне скупчення гіаліну (тіля Меллорі), нейтрофільна реакція навколо гепатоцитів, великокраплинне ожиріння гепатоцитів, відносно збереження портальних трактів, перицелюлярний фіброз (гістологічний малюнок відповідає мікронодулярному цирозу).

Відмова від алкоголю і медикаментозна терапія дозволяють досягти ремісії і навіть стабілізації патологічного процесу.

Перебіг АЦП важко прогнозувати, але слід відзначити, що жовтяниця, асцит, енцефалопатія, кахексія та зменшення рівня альбумінів сироватки є несприятливими симптомами, за наявності яких хворому можуть загрожувати небезпечні для життя ускладнення, насамперед кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу. Слід урахувати загальний вигляд алкоголіка: обличчя одутловате, з почервоною шкірою, дрібними телеангіектазіями, багровим носом п'яниці, маленькими крапельками поту, тремор повік, губ, язика, набряклість повік з ціанотичним відтінком і потовщеним краєм. Судини склер розширені та ціанотичні. Часто відзначають сліди побутових травм.

Початкова стадія АЦП частіше безсимптомна, хоча при об'єктивному обстеженні виявляють збільшення печінки, часто значне. У розгорнутій стадії переважають диспепсичні скарги – втрата апетиту, блювання, поноси, які зумовлені портально-гіпертензивною гастропатією і алкогольним панкреатитом. Недостатність екскреторної функції підшлункової залози та порушення всмоктування в кишечнику у низці випадків пояснюють різке схуднення. Порушення інкреторної функції залози призводить до розвитку цукрового діабету.

Системна дія хронічної алкогольної інтоксикації призводить до поліневритів, міопатії, атрофії м'язів, випадіння волосся, атрофії яєчок. При АЦП більш часто, ніж при ЦП іншої етіології, діагностують телеангіоектазії і контрактуру Дюпюїтрена. Довготривале споживання алкоголю чинить безпосередній токсичний вплив на гонади, призводячи до їхньої атрофії та розвитку імпотенції. Саме цей процес разом із порушенням метаболізму естрогенів, наслідком якого є зростання їхнього рівня у крові, спричинює утворення судинних «зірочок», долонної (пальмарної) еритеми, розвиток гінекомастії. Крім того, алкоголізм призводить до ураження нирок, серця, помірно артеріальної гіпертензії.

Клінічна картина загострень АЦП проявляється ГАГ, який приєднується на фоні тривалого пияцтва. Залежно від переважання тих або інших симптомів виділяють декілька варіантів АЦП (А.И. Хазанов, 1988):

1. Больовий варіант характеризується переймоподібним болем у верхніх відділах живота, особливо у правому підбер'ї, іноді оперізувальним. Об'єктивно: позапечінкові ознаки гострого гепатиту і ЦП, гепатосплено-мегагалія, лейкоцитоз з палічкоядерним зсувом, гіпертрансфераземія, диспротеїнемія.

2. Жовтяничний або гепатоподібний варіант характеризується приєднанням ГАГ. Жовтяниця, помірна, нестійка, одночасно спостерігається підвищення температури тіла, диспепсичні явища. Жовтяниця може бути зумовлена холестазом і поєднуватися зі свербіжем шкіри, підвищенням рівня холестеролу і лужної фосфатази. Діагностичні труднощі виникають за швидкого розвитку інтенсивної механічної жовтяниці, зумовленої супутнім панкреатитом.

3. Гепатомегалічний варіант. Гепатомегалія спостерігається у 85% хворих на АЦП. Розміри та консистенція печінки залежать від стадії цирозу. Вона може бути збільшена навіть тоді, коли у хворих ще відсутні скарги. Поступово печінка стає щільною, а в термінальній стадії розміри її змен-

шуються. У частини хворих гепатомегалія переважає у клінічній картині захворювання або є головною його ознакою. Селезінка збільшується значно пізніше, ніж при вірусному цирозі, і у більшості хворих спленомегалія відсутня навіть у розгорнутій стадії.

4. Асцитичний варіант. Асцит у розгорнутій стадії хвороби виявляють значно частіше, ніж при вірусному цирозі. У стадії сформованого цирозу його діагностують у 77% хворих. У частини хворих асцит є причиною першого звернення до лікаря. Асцит, який швидко розвивається на фоні АЦП, зумовлює значні труднощі і потребує розмежування з пухлинами черевної порожнини і печінки. Він іноді може спостерігатися на фоні незмінних функціональних проб печінки. При АЦП асцит розвивається раніше, ніж при вірусному цирозі.

У термінальній стадії хвороби найбільш часто приєднуються печінкова кома, кровотеча із варикозно розширених вен стравоходу або, рідше, шлунка (гепатогенна виразка), тромбоз ворітної вени, формується рак печінки. Смерть настає від кровотечі і коми, яка часто розвивається слідом за кровотечею [2, 9].

Енцефалопатія частіше є безпосередньою причиною смерті. В окремих хворих смерть настає через кілька місяців–рік після появи енцефалопатії. Асцит виявляють у 84% хворих у термінальній стадії ЦП, при цьому у 22% хворих не раніше ніж за місяць до смерті. В останніх випадках тривалість життя з моменту виявлення асциту становить від 5 міс до 3 років. Трансформація ЦП у цироз–рак досягає 15%.

Тривалість життя хворих після встановлення діагнозу ЦП залежить від тривалості пияцтва. Серед тих, хто продовжує зловживати алкоголем, 5-річна виживаність становить менше 50%, а серед тих, хто припинив споживати алкоголь, понад 70–75% [4].

Алкоголізм супроводжується не лише ураженням печінки, але і психічними розладами, змінами особистості, поліорганною недостатністю. При споживанні досить невеликих доз алкоголю спостерігаються зменшення психічного напруження, підвищується настрій, з'являється відчуття розкрячення, надмірної веселості. Але ці відчуття є тимчасовими і при подальшому збільшенні дози алкоголю відбувається їхня зміна на стан збудження зі значним зменшенням здібності до самоконтролю, критичного оцінювання ситуації, часто з агресивним або пригніченим настроєм. Переконливо доведено, що після разового споживання алкоголю у здорової людини слідові концентрації етанолу зберігаються в організмі до 2 тиж, особливо цей факт стосується тканин ЦНС, насамперед кори головного мозку, де довше за все виявляється алкоголь.

Повна алкогольна абстиненція є основною складовою лікування хворих на АХП.

Базисна терапія АХП на стадії ЦП включає:

- профілактику кровотеч з варикозно розширених вен стравоходу шляхом застосування неселективних β -адреноблокаторів або пролонгованих нітратів, а також їхньої комбінації;

- лікування набряково-асцитичного синдрому (низько-сольова дієта, антагоністи альдостерону (100–400 мг/добу) у комбінації з петлевими діуретиками – фуросемідом (40–160 мг/добу), інфузія альбуміну);

- нормалізація трофологічного статусу: збалансована дієта, спеціальні амінокислотні суміші для ентерального та парентерального харчування;

- вплив на патогенетичні ланки прогресування АХП (гепатопротектори, інгібітори прозапальних цитокінів, пентоксифілін, дезінтоксикаційна терапія) [5, 7].

Принципи лікування хворих на АЦП включають, перш за все, дезінтоксикаційну терапію: внутрішньовенне введення 5–10% розчину глюкози (крапельно), LOLA

(LOLA) – Орнітоксу 5% розчин 10–20 мл внутрішньовенно крапельно на 500 мл 5%, 10% розчину глюкози або 0,9% натрію хлориду 7–10 днів з наступним вживанням перорально у гранулах у добовій дозі 9 г або адеметіонін по 400–800 мг внутрішньовенно з наступним переходом на пероральне вживання препарату в дозі 800–1200 мг/добу терміном до 1,5–3 міс.

У подальшому на тлі базисної терапії проводять симптоматичне лікування, у тому числі з приводу ускладнень ЦП (енцефалопатія, портальна гіпертензія, асцит тощо).

Найбільш частим і доведеним показанням до призначення LOLA є печінкова енцефалопатія, яка ускладнює велику кількість захворювань печінки (переважно ЦП) будь-якої етіології і значною мірою визначає прогноз [6].

Слід відзначити особливу роль LOLA (Орнітоксу) у лікуванні хворих з печінковою енцефалопатією, оскільки застосування LOLA знижує рівень аміаку в крові через стимуляцію уреазного циклу і синтезу глутаміну [15]. Основною причиною розвитку енцефалопатії є підвищення концентрації аміаку в крові, який безпосередньо діє на ЦНС і потенціює інші чинники, що спричинили даний стан. Гіперамоніємія при ЦП зумовлена зниженням синтезу в ній сечовини і глутаміну, а також портосистемним шунтуванням крові внаслідок портальної гіпертензії. Застосування LOLA (Орнітоксу) при печінковій енцефалопатії значно знижує підвищену концентрацію аміаку шляхом включення його в орнітиновий цикл і підвищує виведення нетоксичної сечовини, яка утворюється, через нирки. За рахунок вазодилатувальної дії препарат зменшує вираженість портальної гіпертензії.

Середня добова доза LOLA (Орнітоксу) у хворих на АХП з печінковою енцефалопатією, у тому числі у стані коми і прекоми, складає 8 ампул. Слід дотримуватися інструкції щодо кратності введення препарату – не більше 1 ампули Орнітоксу за годину. Максимальна рекомендована разова доза при внутрішньовенному введенні складає 40 мл, а максимальна швидкість введення при внутрішньовенному крапельному введенні – 40 крапель за хвилину. У 500 мл 0,9% розчину натрію хлориду чи 5% і 10% розчині глюкози можна розчинити не більше 5 ампул препарату.

Препарат Орнітокс має відносно високий профіль безпеки, про що свідчать поодинокі симптоми побічної дії з боку травного тракту (метеоризм, блювання, нудота, порушення випорожнення), алергійні реакції (кропив'янка, алергійний риніт, гіперемія шкірних покривів), в окремих випадках – міалгії, які самостійно зникають; у разі застосування високих терапевтичних доз можливе підвищення рівня сечової кислоти у крові.

Крім LOLA, з метою ефективного усунення симптомів печінкової енцефалопатії доцільно призначити несистемний антибіотик рифаксимін у дозі 800–1000 мг/добу 10–14 днів у комбінації з лактулозою, доза якої титрується залежно від ступеня вираженості енцефалопатії [6, 9].

У 25–30% випадків АХП поєднується з хронічним вірусним гепатитом С (ХВГС). Алкоголь і HCV-інфекція є незалежними факторами ризику ЦП, кожен з яких сам по собі здатний спричинювати пошкодження печінки. HCV підвищує ризик розвитку ЦП. У великій кількості досліджень встановлено негативний вплив небезпечних доз алкоголю на перебіг ХВГС, що прискорює процеси фіброзизації та ЦП, погіршуючи прогноз життя пацієнтів [11]. Доведено, що відмова хворих на ХГ сполученої етіології (алкоголь + HCV) від алкоголю приводить через 6 міс до зниження рівня вірусного навантаження в 7,1 разу порівняно з особами, які не дотримувались алкогольної абстиненції [1, 2].

Прогноз. Летальність при ГАГ складає 5–10%, що у 10–20 разів перевищує цей показник при гострому вірусно-

му гепатиті. Повторні захворювання на ГАГ супроводжують високою летальністю (15–25%). У 30% хворих хронічне алкогольне ураження печінки закінчується первинним раком печінки.

Перебіг АЦП важко прогнозувати. Жовтяниця, асцит, енцефалопатія, какексія та зменшення рівня альбумінів сироватки є несприятливими симптомами, за наявності яких хворому можуть загрожувати небезпечні для життя ускладнення, насамперед кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу. Високий рівень смертності серед людей працездатного віку, прихований перебіг нерідко під маскою інших захворювань, несприятливий вплив на нащадків привертають увагу до алкоголізму як до суттєвої проблеми нації взагалі.

Хворі на АХП повинні знаходитись на диспансерному обліку у сімейного лікаря та скеровуватись на консультації до гастроентеролога та нарколога за необхідності. Вони підлягають огляду не рідше 1 разу у 6 міс з метою контролю за дотриманням режиму абстиненції, проведення співбесід із хворим та його родичами.

Хворі на ЦП алкогольної етіології – потенційні кандидати на трансплантацію печінки.

Трансплантація печінки – метод вибору при термінальних стадіях ураження органа; 20% випадків трансплантації печінки проводять у хворих на АЦП. Для проведення трансплантації необхідна повна відмова від вживання алкоголю (не менше ніж 6 міс), повинні бути відсутні клінічні ознаки алкогольного гепатиту (група С за Чайльд–Пью), стабільне соціально-економічне становище; наявність місяця роботи, куди хворий повернеться після операції; відсутність алкогольного ураження інших органів [16].

За даними Європейського реєстру трансплантації печінки з приводу АХП (1997) річна виживаність склала 81%, 5-річна – 61%. Рецидиви АХП після трансплантації діагностують в 10–30% випадків у зв'язку зі зловживанням алкоголем.

Подальше вивчення нових патогенетичних механізмів розвитку та перебігу АХП дозволить створити нові ефективні гепатопротекторні засоби з вираженим антифібротичним та протизапальним механізмом дії. Необхідне проведення мультицентрових плацебо-контрольованих досліджень з метою переконливого доказу ефективності відомих та нових гепатопротекторів при ХДЗП.

Сведения об авторах

Скряпник Игорь Николаевич – Украинская медицинская стоматологическая академия, 36011, г. Полтава, ул. Шевченко, 23. E-mail: scrin69@yandex.ru

Маслова Анна Сергеевна – Украинская медицинская стоматологическая академия, 36011, г. Полтава, ул. Шевченко, 23

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Буевров А.О., Маевская М.В., Ивашкин В.Т. Дифференцированный подход к лечению алкогольных поражений печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктологии. – 2005. – Т. 15, № 5. – С. 4–9.
- Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение / Под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. – М.: Миклош, 2007. – 602с.
- Грюнрайфф К., Ламберт-Бауманн Й. Эффективность гранул L-орнитин L-аспартата при лечении хронических заболеваний печени: результаты обследования 1167 больных в разных центрах // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 2. – С. 26–33.
- Животовська Л.В., Скрипніков А.М., Скрипник І.М., Фисун Ю.О. Клініка, неврологічні та соматичні ускладнення внаслідок вживання алкоголю. – Полтава: ТОВ «АСМІ», 2015. – 131 с.
- Міщук В.Г., Маковецька Т.І., Лаповський Е.Й., Гоцуляк А.І. Ефективність L-орнітину L-аспартату в комбінації з урсодезоксихолевою кислотою при цирозі печінки // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 2. – С. 95–97.
- Рекомендации EASL/AASLD: печеночная энцефалопатия при хронических заболеваниях печени // Здоров'я України. – 2015. – № 6. – С. 44–45.
- Скряпник І.М. Алкогольна хвороба печінки: сучасний погляд на проблему // Внутрішня медицина. – 2007. – № 3. – С. 15–24.
- Скряпник І.Н., Маслова А.С. Эффективность применения комплексного гепатопротектора в лечении при алкогольном стеатогепатите // Укр.мед.часопис. – 2013. – № 4. – С. 63–66.
- Скряпник І.М., Мельник Т.В., Потяженко М.М. Клінічна гепатологія. – Полтава: Дивосвіт, 2007. – 424 с.
- Ткач С.М. L-орнитин L-аспартат как универсальный гепатопротектор-детоксикант с плейотропными эффектами // Здоров'я України. – Темат.випуск: Гастроентерологія, гепатологія. – 2013. – № 3. – С. 60–61.
- Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практик. рук-во: Пер. с англ. / Под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 864 с.
- Akriviadis E., Bolta R., Brigg W. et al. Pentoxifyllin improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial // Gastroenterology. – 2000. – Vol. 119. – P. 1637–1648.
- Anderson HR, Baumburg B. Alcohol in Europe. A public health perspective. London: Institute of Alcohol Studies; 2006.
- Menon K.V., Stadheim L., Kamat P.S. et al. A pilot study of the safety and tolerability of etanercept in patient with alcoholic hepatitis // Amer. J. Gastroenterol. – 2004. – Vol. 99. – P. 255–260.
- Patidar K.R., Bajaj J.S. Covert and overt hepatic encephalopathy: diagnosis and management // Clai. Gastroenterol. Hepatology. – 2015. – Vol. 13, № 12. – P. 2048–2061.
- Rehm J, Mathers C, Popova S, Thavorncharoensap M, Teerawattananon Y, Patra J. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 2223–2233.
- Skrypnyk I. Optimization of the treatment of the alcoholic liver disease patients in association with atherosclerosis // Gut. – 2007. – Vol. 56, Suppl. III. – A. 269.
- Tilg H., Jalan R., Kaser A. et al. Anti-tumor necrosis factor – alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis // J. Hepatology. – 2003. – Vol. 38, № 3. – P. 419–425.
- Wakim-Fleming J., Mullen K.D. Long-term management of alcoholic liver disease // Clin. Liver Dis. – 2005. – Vol. 9, № 1. – P. 135–149.
- WHO, European status report on alcohol and health 2010. – Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2010. – 230 p.

Статья поступила в редакцию 16.12.2015

ТЕСТОВІ ЗАПИТАННЯ**(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне запитання)**

1. Яку кількість алкоголю доцільно не перевищувати за тиждень згідно з рекомендаціями ВООЗ особам чоловічої статі?

- 21 порція
- 15 порцій
- 40 порцій
- 33 порції.

2. Яка кількість екзогенного спожитого алкоголю метаболізується у печінці?

- 50–70%
- 75–98%
- 10–40%.

3. Шляхом окиснення через алкогольдегідрогеназну систему метаболізується наступний відсоток алкоголю:

- 45–50%
- 50–70%
- 70–80%
- 80–85%.

4. Зміна яких біохімічних показників характерна для АХП?

- ГГТП, АсАТ, лужна фосфатаза, загальний білок
- АлТ, альдолаза, лужна фосфатаза
- креатинфосфокіназа, АлАТ, креатинін.

5. Добова квота білка у хворих на гострий алкогольний гепатит повинна складати:

- 1–1,5 г/кг
- 0,5–1 г/кг
- 2–2,5 г/кг.

6. Орнітокс – це гепатопротекторний препарат, який містить наступні амінокислоти:

- орнітин і аргінін
- аспарат і орнітин
- валін і пролін
- лейцин і орнітин.

7. Максимальна рекомендована добова доза LOLA (Орнітоксу) у хворих на АХП у стані коми і прекоми складає:

- 40 мл
- 50 мл
- 80 мл
- 100 мл.

8. Максимальна рекомендована разова доза Орнітоксу при внутрішньовенному введенні складає:

- 10 мл
- 30 мл
- 40 мл
- 50 мл.

9. Які розчинники можна застосовувати для внутрішньовенного крапельного введення LOLA (Орнітоксу)?

- глюкоза 5%, 10%
- натрію хлорид 0,9%
- розчин Рингера.

10. Зазначте найбільш ефективну комбінацію для лікування і профілактики печінкової енцефалопатії:

- LOLA + S-адеметіонін + лактулоза
- урсодезоксихолева кислота + есенціальні фосфоліпіди + лактулоза
- LOLA + рифаксимін + лактулоза + S-адеметіонін.