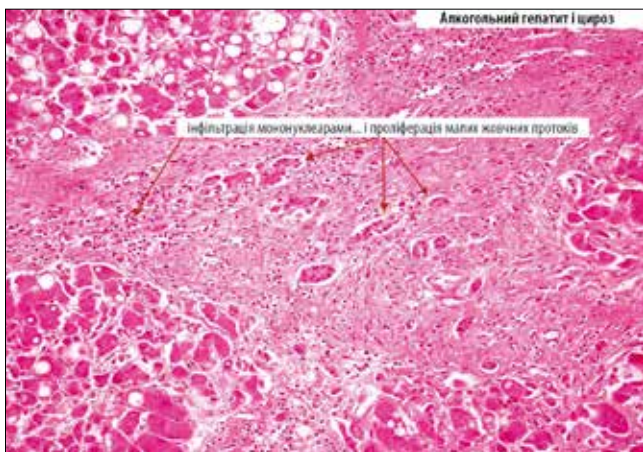
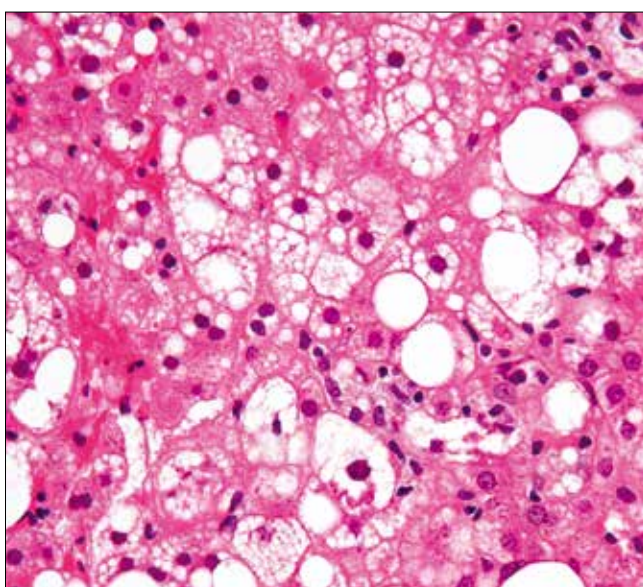


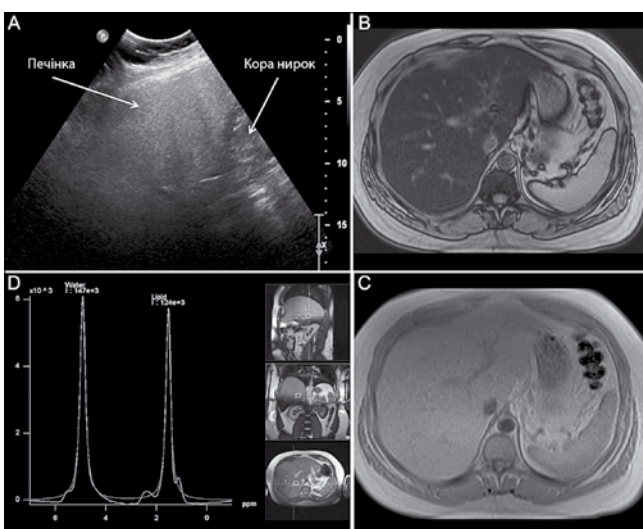
# Алкогольна хвороба печінки: короткий довідник лікаря



Гістологічна картина біоптату печінки у пацієнта з алкогольним гепатитом і цирозом



Тільця Меллорі



Візуалізація печінки у 35-річного чоловіка з тяжким дифузним стеатозом печінки внаслідок зловживання алкоголем. А – УЗД, дифузно підвищена ехогенність паренхіми печінки порівняно з корою нирок. В, С – МРТ з хімічним зсувом, виражені випадіння печінкових сигналів у фазу out (В) порівняно з фазою in (С), що свідчить про значний дифузний стеатоз. D – одновоксельна магнітно-резонансна спектроскопія, що вимірює площу під ліпідним спектром (другий пік) відносно водного спектру (перший пік) для точної оцінки вмісту жиру



**Загальні відомості**

- Алкогольна хвороба печінки (АХП) – термін, що включає печінкові прояви надмірного вживання алкоголю, у тому числі стеатоз печінки, алкогольний гепатит, фіброз і цироз печінки
- Стеатоз (жирна печінка) розвивається у всіх осіб, які тривало і у великих кількостях вживають алкоголь, проте цей процес є зворотним. Серед пацієнтів, які хронічно зловживають алкоголем, лише у 15-20% розвинеться гепатит і/або цироз
- Точний патогенетичний механізм прогресування АХП не відомий. 80% алкоголю проходять через печінку і мають бути знешкодженими. Хронічне вживання алкоголю призводить до секреції прозапальних цитокінів (TNF, IL-6, IL-8), окислювального стресу, перекисного окислення ліпідів і ацетальдегідної токсичності. Ці фактори викликають запалення, апоптоз і фіброз клітин печінки

**АХП в МКХ-10**

- K70** Алкогольна хвороба печінки
- K70.0** Алкогольна жирова дистрофія печінки (жирна печінка)
- K70.1** Алкогольний гепатит
- K70.2** Алкогольний фіброз і склероз печінки
- K70.3** Алкогольний цироз печінки
- K70.4** Алкогольна печінкова недостатність
- K70.9** Алкогольна хвороба печінки, невизначена

**АХП в МКХ-11 (у розробці; планується до затвердження в 2017 р.)**

**Визначення**

- АХП** – пошкодження печінки та її функції внаслідок надмірного вживання алкоголю впродовж тривалого періоду. Діагноз встановлюється на підставі анамнезу надмірного вживання алкоголю і виключення інших причин хвороби печінки. Проте слід наголосити, що надмірне вживання алкоголю взаємодіє з іншими причинами хронічної хвороби печінки, погіршуючи їх патологічну тяжкість і клінічний результат; важливими (відносно поширеними) прикладами є хронічний гепатит С, ожиріння, діабетогенний стеатоз печінки і гемохроматоз
- Алкогольний стеатоз печінки** – патологічне накопичення ліпідів у клітинах печінки внаслідок надмірного вживання алкоголю. Діагноз залежить від рівня вживання алкоголю за даними анамнезу
- Алкогольний гепатит** – пошкодження і запалення печінки, обумовлені надлишковим вживанням алкоголю; характеризується інфільтрацією нейтрофілами, балонуючою дегенерацією гепатоцитів і відкладенням гіалінових тілець Меллорі. Алкогольний гепатит часто виникає одночасно в пацієнтів з іншими формами алкогольної хвороби печінки, такими як стеатоз (алкогольний стеатогепатит), фіброз і цироз печінки
- Алкогольний фіброз печінки** – гістологічно визначене надлишкове відкладення колагенів і екстрацелюлярного матриксу в межах печінки, зумовлене надмірним вживанням алкоголю
- Алкогольний цироз** – пізня патологічна стадія алкогольної хвороби печінки, що характеризується дифузним фіброзом, який з'єднує портальні тракти з центральними венами, порушенням архітекτονіки печінки й формуванням регенеративних вузлів

**Кодування**

- DE34** Алкогольна хвороба печінки
- DE34.1** Алкогольний стеатоз печінки
- DE34.2** Алкогольний гепатит
- DE34.21** Алкогольний гепатит з цирозом
- DE34.Y** Інший визначений алкогольний гепатит
- DE34.Z** Алкогольний гепатит, невизначений
- DE34.3** Алкогольний фіброз печінки
- DE34.4** Алкогольний цироз печінки без гепатиту



**Фактори ризику**

- Кількість вживаного алкоголю.** Вживання етанолу 60-80 г (75-100 мл) на добу протягом  $\geq 20$  років у чоловіків або 20 г (25 мл) на добу у жінок істотно (на 7-47%) підвищує ризик розвитку гепатиту і фіброзу печінки
- Характер вживання алкоголю.** Вживання алкоголю поза прийомами їжі підвищує ризик розвитку АХП втричі
- Стать.** Жінки вдвічі більш схильні до розвитку АХП, у них АХП розвивається за короткий період і при вживанні менших доз алкоголю. Цей феномен пояснюється меншою активністю алкогольдегідрогенази в кишечнику, більш високим відносним вмістом жирової тканини в тілі і змінами абсорбції жирів внаслідок менструального циклу у жінок
- Вірусний гепатит С.** Супутня інфекція HCV значно прискорює процес пошкодження печінки
- Генетичні фактори** зумовлюють схильність до алкоголізму і АХП
- Перевантаження залізом** (наприклад, гемохроматоз)
- Дієта.** Недостатнє харчування, дефіцит вітамінів А і Е погіршують алкоголь-індуковане ураження печінки, не дозволяючи гепатоцитам регенерувати

**Діагностика**

**Скринінг**

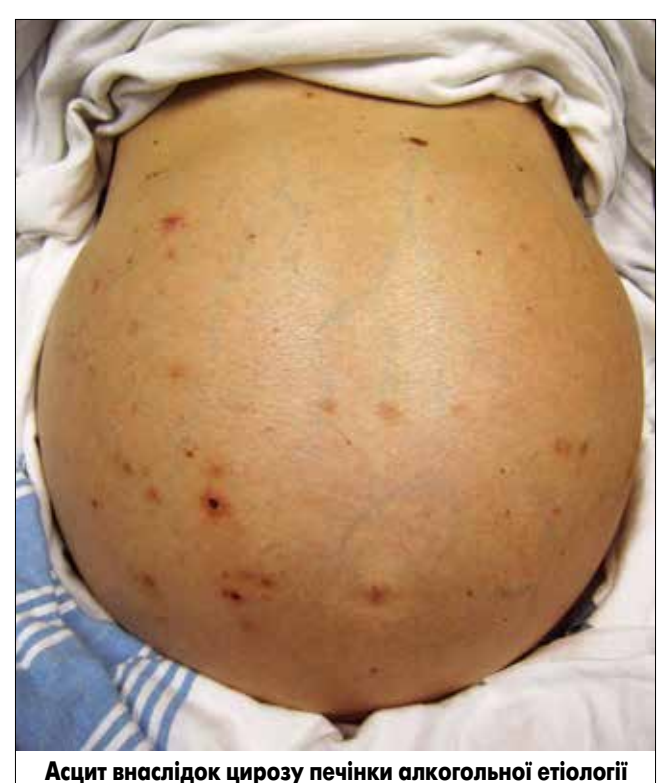
- Золотий стандарт виявлення зловживання алкоголем – опитувальник AUDIT, розроблений ВООЗ ще в 1982 р.; як метод діагностики має високу чутливість і специфічність
- На ранніх стадіях фізикальні симптоми мають ледь помітний характер або відсутні. Рання АХП зазвичай діагностується під час рутинних оглядів на підставі підвищених печінкових ферментів у пацієнтів, що зловживають алкоголем
- У пацієнтів з алкогольним гепатитом виявляють лихоманку, жовтяницю, гепатомегалію; можливі ознаки декомпенсації: печінкова енцефалопатія, кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу, асцит

**Лабораторні дані**

- Відношення аспартатамінотрансферази (АСТ) до аланінамінотрансферази (АЛТ) сироватки  $>2:1$
- Рівні АСТ і АЛТ майже завжди  $<500$
- Макроцитоз еритроцитів (MCV  $>100$ ), підвищення сироваткових рівнів  $\gamma$ -глутамілтрансферази, лужної фосфатази і білірубину; зниження фолатів
- Ступінь лейкоцитозу вказує на тяжкість ураження печінки

**Додаткові дослідження**

- Візуалізація: ультразвукове дослідження, магнітно-резонансна томографія органів черевної порожнини
- Гістологічне дослідження біоптатів печінки: тільця Меллорі (агрегати компонентів цитокератину в цитоплазмі гепатоцитів; не беруть участь в пошкодженні печінки; можуть бути наявними за інших захворювань печінки), гігантські мітохондрії, некроз гепатоцитів, нейтрофільна інфільтрація перивенулярних зон
- Неінвазивні тести фіброзу печінки (Fibrotest, Fibroscan та ін.)





## Лікування

Рекомендації з лікування АХП Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL, 2012)

- У пацієнтів з АБП постійне вживання алкоголю пов'язане з прогресуванням захворювання, тому більшість рекомендацій для цих осіб включають повну алкогольну абстиненцію (рекомендація А1)
- Утримання від алкоголю знижує ризик ускладнень і смертності у пацієнтів з алкогольним цирозом і є важливою терапевтичною метою (А1)
- Рекомендовано лікування кофакторів, включаючи ожиріння і резистентність до інсуліну, мальнутрицію, куріння, перевантаження залізом і вірусний гепатит (В1)
- Для пацієнтів з алкогольним цирозом печінки повинні застосовуватися загальні рекомендації з проведення скринінгу і лікування ускладнень цирозу (А1)
- У пацієнтів з гострим абстинентним синдромом і АБП бензодіазепіни є препаратами вибору (А1)
- Короткострокові мотиваційні втручання повинні регулярно використовуватися при веденні пацієнтів з розладами вживання алкоголю (А1)
- Для залежних від алкоголю пацієнтів без запущеної АБП застосовують дисульфідрам, налтрексон, акампролат і їх комбінації, що знижує вживання алкоголю і запобігає рецидиву (А1). Проте ці препарати не можуть бути рекомендовані пацієнтам з тяжкою АБП через можливі побічні ефекти (В1)
- У пацієнтів з тяжкою АБП баклофен є безпечним і ефективним засобом для запобігання рецидиву (В2)

Зменшення токсичного впливу алкоголю і гепатопротекція

## Глюкоза / гліцин / натрію форміат – Медихронал-Дарниця

- Комбінований засіб для перорального прийому, який сприяє зниженню накопичення в організмі токсичних метаболітів алкоголю, зокрема ацетальдегіду
- Чинить дезінтоксикаційну дію, покращує обмінні процеси в організмі, посилює синтез катехоламінів, особливо норадреналіну, стимулює лімбіко-ретикулярний комплекс, підвищує функціональну активність кори головного мозку

- Позитивно впливає на функції печінки, покращує сон, загальне самопочуття
- Зниження симптомів гострої алкогольної інтоксикації, симптомів абстинентного синдрому легкого і середнього ступеня настає вже через 20-30 хв після прийому

## Морфолінієва сіль тіазотної кислоти (TAMS) – Т-Тріомакс

- Потужний антиоксидант з гепатопротекторними властивостями; сприяє зменшенню ендогенної інтоксикації і запального процесу в печінці, пригнічує цитоліз
- Застосовується при алкогольному гепатиті, фіброзі або цирозі печінки
- Може призначатися внутрішньовенно, внутрішньом'язово і перорально

Застосування гепатопротекторів з вираженими антиоксидантними властивостями, зокрема морфолінієвої солі тіазотної кислоти (thiazotic acid morpholinium salt – TAMS), для профілактики і лікування уражень печінки алкогольної етіології є обґрунтованим з точки зору універсальності механізмів патогенезу цієї патології. TAMS є одним з найбільш потужних сучасних антиоксидантів і цитопротекторів, здатних запобігти або зменшити пошкодження клітин завдяки стабілізації їх енергетичного забезпечення і зниженню активності процесів вільнорадикального окислення. TAMS заслуговує на пильну увагу лікарів не тільки як ефективний і безпечний

## Опитувальник AUDIT

Питання	0	1	2	3	4
1. Як часто Ви вживаєте алкогольні напої?	Ніколи	1 раз на місяць або рідше	2-4 рази на місяць	2-3 рази на тиждень	4 рази на тиждень або частіше
2. Скільки стандартних доз алкоголю Ви вживаєте у звичайний день, коли Ви п'єте?	1-2	3-4	5-6	7-9	10 і більше
3. Як часто Ви випиваєте 5 і більше стандартних доз алкогольних напоїв за один раз?	Ніколи	Рідше 1 разу на місяць	1 раз на місяць	1 раз на тиждень	Щодня або майже щодня
4. Як часто за останній рік Ви не могли зупинитися після того, як почали пити?	Ніколи	Рідше 1 разу на місяць	1 раз на місяць	1 раз на тиждень	Щодня або майже щодня
5. Як часто за останній рік Ви не змогли зробити заплановане через вживання алкоголю?	Ніколи	Рідше 1 разу на місяць	1 раз на місяць	1 раз на тиждень	Щодня або майже щодня
6. Як часто за останній рік Вам було потрібно випити з ранку, щоб прийти до тями після того, як Ви напередодні вживали алкоголь?	Ніколи	Рідше 1 разу на місяць	1 раз на місяць	1 раз на тиждень	Щодня або майже щодня
7. Як часто за останній рік Ви відчували провини або каяття після вживання алкоголю?	Ніколи	Рідше 1 разу на місяць	1 раз на місяць	1 раз на тиждень	Щодня або майже щодня
8. Як часто за останній рік Ви не могли згадати те, що було напередодні, внаслідок вживання алкоголю?	Ніколи	Рідше 1 разу на місяць	1 раз на місяць	1 раз на тиждень	Щодня або майже щодня
9. Чи отримували Ви чи хтось інший травми в результаті того, що Ви вживали алкоголь?	Ні		Так, але не впродовж останнього року		Так, упродовж останнього року
10. Чи був хтось з ваших родичів, друзів, лікарів або інших працівників охорони здоров'я занепокоєний тим, що Ви вживали алкоголь, або пропонував Вам «зав'язати»?	Ні		Так, але не впродовж останнього року		Так, упродовж останнього року

Позитивний результат (високий ризик) =  $\geq 8$  балів для чоловіків у віці до 60 років або  $\geq 4$  балів для жінок, підлітків і чоловіків у віці старше 60 років

Примітка. 1 стандартна доза алкоголю = 10 г етанолу.

## Інструменти для визначення прогнозу АХП

Система	Розрахунок	Оцінка при тяжкому захворюванні			
Дискримінантна функція Maddrey (mDF)	$4,6 \times [\text{протромбіновий час пацієнта (с)} - \text{контрольний протромбіновий час (с)}] + \text{білірубін (мг/дл)}$	32			
Модель кінцевої стадії хвороби печінки	$3,8 \times \log_e \text{ білірубін (мг/дл)} + 11,2 \times \log_e \text{ МНВ} + 9,6 \times \log_e \text{ креатинін (мг/дл)} + 6,4$	21			
Шкала алкогольного гепатиту Глазго (GAHS)	1	2	3	9	
	Вік (роки)	<50	$\geq 50$		-
	Лейкоцити ( $\times 10^9/\text{л}$ )	<15	$\geq 15$		-
	Сечовина (ммоль/л)	<5	$\geq 5$		-
	Індекс протромбінового часу	<1,5	1,5-2		>2
Білірубін (мкмоль/л)	<125	125-250	>250		
Оцінка = сума балів кожної з п'яти категорій					
ABIC (вік, білірубін сироватки, МНВ, креатинін сироватки)	$\text{Вік (роки)} \times 0,1 + \text{білірубін (мг/дл)} \times 0,08 + \text{креатинін (мг/дл)} \times 0,3 + \text{МНВ} \times 0,8$	9			
Лільська шкала	$3,19 - 0,101 \times \text{вік (роки)} + 0,147$				

Рекомендації пацієнтам щодо безпечного вживання алкоголю (1 доза = 10 г етанолу)

## До уваги лікарів!

## Т-Тріомакс – гепатопротектор-антиоксидант для комплексного лікування алкогольних уражень печінки

гепатопротектор, показаний до застосування в складі комплексної терапії пацієнтам із захворюваннями печінки, а й як метаболічний препарат з більш широкими гепатопротекторними можливостями. Ці його властивості особливо актуальні при веденні пацієнтів з алкогольним гепатитом, фіброзом або цирозом печінки, оскільки в цій клінічній ситуації комплексна гепатопротекція дозволяє попередити або зменшити енцефалопатію і кардіоміопатію – інші наслідки зловживання алкоголем.

Ефективність та безпечність TAMS були продемонстровані у великій кількості досліджень у різних категорій пацієнтів. TAMS застосовується в комплексному лікуванні хронічного і алкогольного гепатиту, фіброзу та цирозу печінки, оскільки має дезінтоксикаційний, мембраностабілізуючий, жовчогінний, антиоксидантний, репаративний, протизапальний і імуномодулюючий ефекти. Крім того, призначення

препарату сприяє зменшенню хронічної алкогольної інтоксикації і запального процесу в печінці, пригнічує цитоліз. За рахунок антиоксидантного ефекту TAMS запобігає руйнуванню гепатоцитів, знижує ступінь жирової інфільтрації та поширення централобулярних некрозів печінки, сприяє процесам репаративної регенерації гепатоцитів, нормалізує в них білковий, вуглеводний, ліпідний і пігментний обмін.

Проте, яким би дієвим не був препарат, лікування не матиме належного ефекту, якщо пацієнт не буде його приймати. В реаліях сьогодення одним з основних чинників, які зумовлюють комплайнс пацієнтів, є вартість терапії. Морфолінієва сіль тіазотної кислоти в Україні представлена двома вітчизняними препаратами. Різниця у вартості для обох дозувань (2 мл і 4 мл), безумовно, істотно вплине на прихильність пацієнтів до лікування і, отже, його результати.

Таблиця. Порівняльний аналіз вартості упаковок і курсу лікування для двох препаратів морфолінієвої солі тіазотної кислоти. Дані системи дослідження ринку «Фармстандарт» (ТОВ «Моріон») за серпень 2016 р.

Препарат	Вартість упаковки, грн
Тіотриазолін® «Артеріум», розчин для ін'єкцій 25 мг/мл, ампл. 4 мл № 10	159,38
Т-Тріомакс «Дарниця», розчин для ін'єкцій 25 мг/мл, ампл. 4 мл № 10	105,17
Тіотриазолін® «Артеріум», розчин для ін'єкцій 25 мг/мл, ампл. 2 мл № 10	92,76
Т-Тріомакс «Дарниця», розчин для ін'єкцій 25 мг/мл, ампл. 2 мл № 10	58,23