

Алкогольна хвороба печінки: міжнародні рекомендації та реальні можливості лікаря-практика

Зі зрозумілих причин ХХІІ Національну школу гастроентерологів, гепатологів України «Профілактична гастроентерологія і дієтологія з позицій доказової медицини» було організовано в онлайн-форматі. Упродовж тижня на заході було представлено низку тематичних доповідей, цікавих й актуальних для лікарів-клініцистів цього профілю.



О.Ю. Губська

Завідувачка кафедри терапії, інфекційних хвороб і дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор **Олена Юрївна Губська** докладно охарактеризувала міжнародні рекомендації щодо терапії алкогольної хвороби печінки (АХП) та реальні можливості практичного лікаря у веденні таких пацієнтів. Пропонуємо ключові положення доповіді професора О.Ю. Губської у форматі «запитання – відповідь».

Наскільки поширена АХП?

У світі щорічно мають місце 3,3 млн асоційованих зі вживанням алкоголю смертей, тобто йдеться про близько 6 летальних випадків щохвилини. АХП щороку стає причиною інвалідизації 22,2 млн осіб, а смертність від цього захворювання лише в США становить 5,5 випадку на 100 тис. населення на рік. Американська статистика свідчить, що в період із 2008 по 2016 рік особливо зросла смертність у віковій групі 25-34 роки.

Чи створено спеціалізовані рекомендації, присвячені терапії АХП?

Так, різноманітні аспекти АХП розглядаються в декількох рекомендаціях, виданих провідними фаховими товариствами світу: Американською асоціацією з вивчення хвороб печінки (2019), Американською колегією гастроентерології (2018), Європейською асоціацією з вивчення печінки (2018) тощо.

Яким є патогенез АХП?

Як зрозуміло з назви хвороби, її пусковою ланкою виступає вживання алкоголю. Одним із найпереконливіших доказів шкідливого впливу алкоголю на стан печінки є різке зменшення в США смертності внаслідок захворювань цього органа в період дії так званого сухого закону. Між кількістю та тривалістю споживання алкоголю й поширеністю/вираженістю АХП існує прямий зв'язок. Основними ланками патогенезу АХП слугують імунологічні дефекти, прозапальні цитокіни, антигенна стимуляція, ендотоксинемія, оксидативний стрес, зміни кишкового мікробіому тощо (Friedman S.L., 2020).

Як розпочинається АХП?

Стартовим етапом АХП виступає алкоголь-асоційований стеатоз. Ще з початку другої половини ХХ століття відомо, що АХП асоціюється з порушенням метаболізму жовчних кислот і посиленням ліпогенезу. Порушуючи окисно-відновні процеси в печінці, алкоголь погіршує β-окиснення в циклі трикарбонічних кислот. Надалі розвивається стеатогепатоз – накопичення жирів у поєднанні із запаленням. Наступним етапом є фіброзування печінки, оскільки хронічне споживання етанолу активує зірчасті гепатоцити.

Чи правда, що печінка має високу здатність до регенерації?

Дійсно, так. Це відображає навіть давньогрецький міф про Прометея, печінку котрого щодня клював орел, а протягом ночі вона відновлювалася. Проте варто зауважити, що на тлі хронічного вживання алкоголю печінка втрачає здатність регенерувати. Це є наслідком глибоких порушень метилювання ДНК і ремоделювання хроматину, котрі перешкоджають нормальній транскрипції та відновленню гепатоцитів.

Кого слід обстежувати з приводу АХП?

Першим етапом виступає рутинний скринінг на вживання алкоголю для всіх пацієнтів, які отримують медичну допомогу в амбулаторіях первинної медичної допомоги, у відділеннях невідкладної допомоги й інших стаціонарних відділеннях. Хворим, які зловживають алкоголем (за шкалою AUDIT), слід надавати відповідну консультацію та скерувати їх на лікування.

Яким є алгоритм діагностики та початкового ведення пацієнтів з АХП?

Розпочинати варто з простих опитувальників на кшталт уже згадуваної шкали AUDIT. Якщо сумарна оцінка за цією шкалою перевищує 8 балів, у пацієнта має місце зловживання алкоголем. Наступний крок – проведення біохімічного аналізу крові з визначенням печінкових проб і скерування пацієнта до нарколога (консультація та, за потреби, медикаментозне лікування) й гастроентеролога/гепатолога. На цьому етапі виконуються неінвазивні інструментальні дослідження (ультразвукове дослідження (УЗД), еластографія). Якщо фіброз відсутній або є слабо вираженим, курацію пацієнта й далі здійснює лікар первинної ланки. Якщо ж фіброз/цироз є вираженим, необхідні ендоскопічне дослідження та скринінг на гепатоцелюлярну карциному.

Чи існують визначені біомаркери зловживання алкоголем?

Існують, але їх визначення на первинній ланці в реаліях вітчизняної практики нині малодоступне. Серед цих біомаркерів, наприклад, глюкуроніл сечі та волосся, етилсульфат сечі, фосфатидилетанол крові. Саме їх рекомендовано використовувати і на етапі АХП, і при цирозі печінки, і після її трансплантації.

Що становлять собою сучасні погляди на інвазивні та неінвазивні методи дослідження при АХП?

Вважається, що функціональні печінкові проби й УЗД потрібно виконувати всім пацієнтам зі зловживанням алкоголем за шкалою AUDIT. Рутинне виконання біопсії печінки не рекомендується.

Якими є діагностичні критерії алкогольного гепатиту (АГ)?

Критеріями ймовірного АГ без потенційних додаткових факторів є раптове виникнення чи погіршення жовтяниці протягом останніх 8 тиж; активне вживання алкоголю (40 г/добу для жінок і 60 г/добу для чоловіків) протягом 4 тиж і менш ніж 60 днів абстиненції до початку жовтяниці; рівень аспаратамінотрансферази >50 МО/л, співвідношення аспаратамінотрансфераза/аланінамінотрансфераза >1,5 та вміст обох амінотрансфераз <400 мл/л; концентрація білірубину >3,0 мг/дл; уживання міцного алкоголю понад 5 років. Окремо існують поняття «можливий АГ», у разі котрого клінічний діагноз не визначений через заплутану етіологію захворювань печінки чи достеменно невідомий анамнез уживання алкоголю, а також «визначений АГ», тобто той, який відповідає вищезазначеним критеріям і підтверджений даними біопсії печінки.

Якими є клінічні симптоми АХП?

На жаль, симптоматика АХП практично завжди є пізньою. Клінічна картина включає запах алкоголю при диханні та низку неспецифічних ознак (утома, біль у животі, сонливість, удень і неспання вночі, периферичні нейропатії, набір ваги через асцит або втрата ваги внаслідок зниження проксимальної м'язової

маси, порушення когнітивних функцій, втрата сексуальної функції, аменорея).

Які ознаки можна виявити під час фізикального обстеження пацієнта з АХП?

Із боку шкіри це павукоподібні невуси, еритема долонь, лейконіхія, екхімози; із боку слизових оболонок – пожовтіння очей; із боку опорно-рухового апарату – втрата проксимальної м'язової маси, тимчасова слабкість, контрактури Дюпюїтрена; із боку серцево-судинної системи – гіпотензія, тахікардія як ознака синдрому відміни алкоголю. Абдоминальними симптомами є асцит із так званою головою медузи, гепато- та спленомегалія; із боку репродуктивної системи відзначаються гінекомастія, дисгенезія гонад у чоловіків. Неврологічні симптоми включають дрібний тремор, психомоторне збудження, мінущі галюцинації чи ілюзії (ознаки синдрому відміни алкоголю) та зміни свідомості, синдром Верніке-Корсакова (прояви печінкової енцефалопатії).

Як слід лікувати АГ?

Для початку слід забезпечити достатній калораж харчування та корекцію специфічних дефіцитів. Пацієнти з тяжким перебігом АГ потребують призначення кортикостероїдів або навіть трансплантації печінки.

Як визначити тяжкість АХП?

Для цього існують зручні в користуванні онлайн-калькулятори (наприклад, Hepatitis Discriminant Function for Estimating Disease Severity in Adults with Alcoholic Hepatitis), які враховують такі показники, як протромбіновий час і білірубін.

Які метаболіти алкоголю найтоксичніші? Чи можна якось прискорити їх розпад і виведення?

Головним токсичним метаболітом етанолу є ацетальдегід, який утворюється під дією алкогольдегідрогенази. Надалі ацетальдегід під впливом ацетальдегіддегідрогенази перетворюється на оцтову кислоту. У зв'язку з обмеженими можливостями ферментних систем надмірне вживання алкоголю призводить до надмірного накопичення ацетальдегіду, що в 10-30 разів токсичніший за сам етанол. Поряд із безпосередньо токсичним впливом ацетальдегіду посилює перекисне окиснення ліпідів й утворення вільних радикалів, тобто чинить прооксидантну дію. Крім ацетальдегіду, небезпечним метаболітом є аміак, який утворюється в ході катаболізму білків й ушкоджує головний мозок. Рекомендації Італійської асоціації внутрішньої медицини (2018) вказують на необхідність призначення лікарських засобів, які знижують вміст етанолу й ацетальдегіду в крові, для пришвидшення усунення симптомів.

Які фармацевтичні препарати можуть допомогти зменшити вміст цих токсичних метаболітів у крові?

Із цією метою може застосовуватися **Аргітек (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»)**, діючою речовиною якого є аргініну глутамат. **Аргітек** забезпечує біохімічні процеси нейтралізації та виведення з організму високотоксичного метаболіту обміну азотистих речовин – аміаку. Гіпоамоніємічні ефекти препарату реалізуються шляхом зв'язування аміаку в центральній нервовій системі та його екскреції з організму. **Аргітеку** властиві такі ефекти L-аргініну, як стабілізація клітинних мембран гепатоцитів, інгібування перекисного окиснення ліпідів у клітинах печінки, стимуляція енергозабезпечення та репаративних процесів. Важливо також, що

аргінін покращує мікроциркуляцію та виступає донатором NO, сприяючи розширенню судин. Це прискорює кровообіг у тканинах й органах, покращуючи процес зв'язування аміаку та його доставку до місця утилізації.

Якою має бути тактика ведення пацієнта, в котрого все ж розвинувся алкогольний цироз печінки?

Насамперед важливо оцінити харчовий статус пацієнта, оскільки в таких хворих часто має місце недоїдання чи неправильне харчування. Крім того, хворі з алкогольним цирозом потребують певних додаткових обстежень: ендоскопії верхніх відділів травного тракту з метою виявлення варикозного розширення вен і скринінгу гепатоцелюлярної карциноми (УЗД із тестуванням на α-фетопротеїн або без такого). Хворих на алкогольний цироз печінки необхідно попереджати, що факторами ризику гепатоцелюлярної карциноми є куріння й ожиріння, тому варто відмовитися від шкідливих звичок і нормалізувати масу тіла. Цим пацієнтам також рекомендовано вчасно проводити щеплення проти гепатитів А та В, пневмококової пневмонії та грипу.

Частим ускладненням хвороб печінки є асцит. Яке лікування вважається оптимальним у таких випадках?

Лікування асциту та гепаторенального синдрому здійснюється відповідно до встановлених рекомендацій. Для усунення симптомів напруженого асциту може застосовуватися лапароцентез. Ця діагностико-лікувальна процедура виконується також для виключення спонтанного бактеріального перитоніту.

Якими є базисні підходи до лікування хронічних захворювань печінки?

Одним із таких підходів є застосування гепатотропних препаратів, зокрема урсодооксиголевої кислоти (наприклад, **Урсохол**, **ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»**). Урсодооксиголевої кислоти (препарату **Урсохол**) властиві всі основні ефекти, необхідні для корекції стану та функцій печінки, а саме імунomodulatory (зменшення експресії антигенів HLA на гепатоцитах і холангіоцитах), протизапальний (зниження продукції прозапальних цитокінів), антифібротичний (пригнічення проліферативної активності фібробластів), антиапоптозичний (протидія спричиненому токсичними жовчаними кислотами апоптозу) й антиоксидантний. Одночасно доцільно призначити препарати лактулози (**Лактуорм**, **ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»**), застосування котрої в разі печінкової енцефалопатії має ґрунтовну доказову базу.

Що з медикаментів призначити при печінковій енцефалопатії?

Крім уже згаданої лактулози (**Лактуорм**), призначаються рифаксимін й амінокислотні суміші (**Аргітек**), що дає змогу пришвидшити зв'язування та виведення токсичного аміаку та зміцнити мембрани гепатоцитів.

Резюме

Слід усвідомлювати, що АХП є поширеною та складною медико-соціальною проблемою, що потребує уваги наукової та клінічної медичної спільноти й подальших досліджень. Зокрема, необхідно вивчати тактику ведення пацієнтів із тяжким АГ. Поряд із цим існує потреба в нових біомаркерах оцінки перебігу АХП і в ширшому впровадженні наявних біомаркерів у повсякденну клінічну практику.

Підготувала **Лариса Стрільчук**

Lactulose 670 mg/ml Лактуноорм®

Розв'язує проблеми шлунково-кишкового тракту*



- ✓ Усуває запор, полегшує дефекацію та відновлює фізіологічний ритм травлення¹
- ✓ Як пребіотик, відновлює нормальний баланс мікрофлори кишечника¹
- ✓ Стимулює утилізацію аміаку¹

! Австрійська якість**



* Вираз є рекламним слоганом
** Стосується продукції in bulk

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ: Лактуноорм® Склад: діюча речовина: lactulose; 1 мл сиропу містить лактулози (у вигляді лактулози рідкої) 670,0 мг. Лікарська форма. Сироп. Фармакотерапевтична група. Осмотичні проносні засоби. Лактулоза. Код АТХ А06А D11. Показання. Запор: регуляція фізіологічного ритму кишечника. Стани, що потребують полегшення дефекації: геморої, після операцій на товстому кишечнику та аноректальній зоні. Печінкова енцефалопатія: лікування і профілактика печінкової коми і прекоми. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або інших компонентів лікарського засобу; гострий біль в абдомінальній ділянці невідомого походження; нудота, блювання; галактоземія; шлунково-кишкова непрохідність та/або стеноз кишечника; перфорація травного тракту або ризик перфорації травного тракту; гострі запальні захворювання кишечника (виразковий коліт, хвороба Крона); ректальні кровотечі; тяжке зневоднення. Спосіб застосування та дози. Дорослі та діти віком від 14 років: початкова доза 15–45 мл на добу; підтримувальна доза 15–30 мл на добу. Діти. Проносні засоби дітям слід застосовувати лише у виняткових випадках і під контролем лікаря. Побічні реакції. Протягом перших днів лікування може виникнути метеоризм, який зазвичай минає через кілька днів. При застосуванні лікарського засобу у дозах, що перевищують рекомендовані, може виникнути біль у животі та діарея. У такому разі дозу треба зменшити. Під час застосування високих терапевтичних доз протягом тривалого часу (зазвичай тільки у хворих з портосистемною енцефалопатією) може спостерігатися електролітний дисбаланс внаслідок діареї. Категорія відпуску. Без рецепта. Повний перелік протипоказань, побічних реакцій, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Лактуноорм. РП UA/17762/01/01 Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Виробництво з продукції in bulk виробника Фрезеніус Кабі Австрія ГмбХ.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Лактуноорм®.

2. М. Б. Щербиніна, Т. М. Шевченко, М. В. Патратій, Н. П. Дементій// «Терапія билиарного сладжа: підвищення клінічної ефективності урсодезоксихолевої кислоти при совместном применении с лактулозой»// СУЧАСНА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ № 3 (95) 2017.

НАВЕДЕНА ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАВАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ І ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ВИКЛЮЧНО НА КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗИУМАХ, СЕМІНАРАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

ДАРНИЦЯ