

616.36
D89

VLADA-TATIANA DUMBRAVA
ELINA BERLIBA
IULIANA LUPAȘCO



ȚICATUL

ȘI ALCOOLUL

616.36
D89

**VLADA-TATIANA DUMBRAVA
ELINA BERLIBA
IULIANNA LUPAȘCO**

FICATUL ȘI ALCOOLUL

694130

www.nispania.ro
www.nispania.ro

sl

Chișinău 2008

CZU: 616.36 + 613.81

D 89

Recenzenți: **Ion Butorov** – doctor habilitat în medicină, profesor
universitar

Constantin Babiuc – doctor în medicină, profesor
universitar

**Aprobat de Consiliul Metodic Central Postuniversitar al USMF
„Nicolae Testemițanu”**

Redactor: **Didina Cebanu**

Tehnoredactare: **Elina Berliba**

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Ficatul și alcoolul: (pentru uzul studenților și rezidenților) / sub
red.: Vlada-Tatiana Dumbrava, Elina Berliba, Iulianna Lupașco;
col.aut.: Vlada-Tatiana Dumbrava, Elina Berliba, Iulianna Lupașco;
red.: Didina Cebanu. – Ch.: „Primex Com” SRL, 2008. 298 pag.
Bibliografia p. 262-298 (550 tit.)

ISBN 978-9975-9926-6-4
200 ex.

© V.-T. Dumbrava
© E. Berliba
© Iu. Lupașco

PREFAȚĂ

Monografia „Ficatul și alcoolul ” reprezintă o lucrare științifică care are ca obiectiv de a prezenta studenților și medicilor un material modern ce vizează abordarea amplă a patologiei ficatului indusă de abuzul de alcool.

Cartea de față prezintă o sinteză bine articulată a informațiilor de care dispunem în prezent, extrase dintr-un extrem de vast material bibliografic. Include, totodată, rezultatele propriilor cercetări desfășurate în clinica de Gastroenterologie și Hepatologie a SCR, precum și investigațiile efectuate printre locuitorii diferitor localități ale Republicii Moldova.

Prin structura sa cartea este utilă unui mare număr de medici: interniști, medici de familie, gastroenterologi. Explozia de noi date, privind factorii de risc și patogenia ficatului alcoolic, particularitățile clinice și paraclinice ale bolii hepatice alcoolice, precum și opțiunile terapeutice ale ei, este bine sintetizată facilitând efortul de înțelegere al cititorului.

Lupta împotriva alcoolismului, inițiată de psihiatri, primește acum un instrument valoros de lucru și din partea hepatologilor. Sigur, un scop important este combaterea efectelor morbide instalate în urma consumului abuziv de alcool, însă strategia prioritară, este profilaxia primară. Garanția succesului în tratamentul bolii hepatice alcoolice este propaganda antialcoolică, depistarea persoanelor cu intoxicație alcoolică și etilism, diagnosticarea oportună a hepatopatiei alcoolice în stadiile incipiente, deoarece la orice etapă a bolii (exceptând stadiul tardiv al cirozei hepatice) abținerea ameliorează evoluția.

Liliana Groppa
Doctor habilitat în medicină, profesor universitar

CUPRINS

ÎNTRUDUCERE.....	7
ASPECTE EPIDEMIOLOGICE.....	12
ÎNTOXICAȚIA CRONICĂ ALCOOLICĂ.....	21
FICATUL ALCOOLIC. ETIOLOGIE ȘI FACTORI DE RISC.....	35
METABOLISMUL ALCOOLULUI.....	45
FICATUL ALCOOLIC. PATOGENEZĂ.....	57
MORFOPATOLOGIE.....	79
FICATUL ALCOOLIC. TABLOUL CLINIC.....	87
COMPLICAȚIILE CIROZEI HEPATICE ALCOOLICE.....	118
VIRUSURILE HEPATITELOR B ȘI C ÎN FICATUL ALCOOLIC.....	130
CARCINOMUL HEPATOCELULAR.....	141
FICATUL ALCOOLIC. DIAGNOSTIC POZITIV.....	144
DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL BOLII HEPATICE ALCOOLICE.....	159
EVOLUȚIE. COMPLICAȚII. PROGNOSTIC.....	169
TRATAMENTUL BOLII HEPATICE ALCOOLICE.....	174
PROFILAXIA BOLII HEPATICE ALCOOLICE.....	232
PROTOCOL CLINIC. DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL STEATOZEI HEPATICE ALCOOLICE	235
PROTOCOL CLINIC. DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL HEPATITEI ALCOOLICE	241
STANDARTE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN BOALA ALCOOLICĂ A FICATULUI	248
BIBLIOGRAFIE.....	261

ABREVIERI

- ADH – alcooldehidrogenaza
ALDH – aldehyd dehidrogenaza
ALT – alanin aminotransferaza
AST – aspartat aminotransferaza
ATP – adenzintrifosfat
ARN – acidul ribonucleic
ADN – acidul dezoxiribonucleic
BHA – boala hepatică alcoolică
CDT – transferina carbohidrat
deficientă
γ-GT – gamaglutamiltrans-
peptidaza
GDH – glutamatdehidrogenaza
CHA – ciroza hepatică alcoolică
CHV – ciroza hepatică virală
HCA – hepatita cronică alcoolică
HCV – hepatita cronică virală
HCVA – hepatita cronică mixtă
(virală și alcoolică)
ICA – intoxicația cronică cu alcool
MEOS – sistemul microsomal de
oxidare a alcoolului
NAD – nicotin-adenin-dinucleoid
CIC – complexe imune circulante
IgA – imunoglobulina A
IgG – imunoglobulina G
IgM – imunoglobulina M
T-act - limfocite T active
T-tfr – limfocite T teofilin rezistente
T-tfs – limfocite T teofilin sensibile
T-tot – limfocite T totale
- IR – indicele imunoreglator
TNF – tumor necrosis factor
IL - interleukina
UDCA – acidul ursodeoxicolic
VHB – virus hepatic B
VHC – virus hepatic C
LDL – lipoproteine cu densitate
joasă
HDL – lipoproteine cu densitate
mare
RM – Republica Moldova
OMS – Organizația Mondială a
Sănătății
AUDIT – Alcohol use disorders
identification test
(test de apreciere a modificărilor
cauzate de alcool
FEGDS – fibroesofagogastro-
duodenoscopia
SPA - sindromul de postintoxicare
alcoolică
PAA – protein-acetaldehidă
adducts
NADP – nicotin-adenozin-foșfatul
PBH – puncția cu biopsie hepatică
F1-FA – fructozo-1-foșfat aldolaza
TGE – testul peroral cu glucoză și
euflină
NIAAA – National Institute on
Alcohol Abuse and Alcoholism

„Cu primul pahar omul bea vin, cu al doilea vinul bea vin, cu al treilea vinul îl bea pe om”
proverb japonez

INTRODUCERE

Medicina și societatea, deopotrivă, se confruntă astăzi, mai mult ca oricând, cu un flagel cu tendință pandemică, ale cărui consecințe sunt nu numai medicale, dar și socio-economice. Istoria uzului și abuzului de alcool se confundă aproape cu istoria apariției primelor modele de cultură umană, efectele sale benefice sau malefice fiind cunoscute din timpuri străvechi.

Arta preparării băuturii amețitoare din vița de vie provine de la Răsărit și s-a extins în Arabia, Egipt, Italia, Iberia (Spania) și Galia (Franța). Aceasta o demonstrează vestigiile păstrate fie în piatra glorificării dinastiei a III-a egiptene, fie în cărămizile arse ale Ninivei și ale Babilonului [31].

Primele reprezentări, privind vinul, se găsesc pe basoreliefurile egiptene de la Memphis, datând din mileniul IV. În Egiptul antic berea era băutura cea mai răspândită, inclusă de către Ramses al III-lea printre proviziile pentru "lumea viitoare". Ghilgameș (mileniul III) menționează utilizarea berii în cursul ceremoniilor religioase din vechiul Babilon [508].

În India, încă din perioada vedică, există informații referitoare la consumul de alcool. În China vinul se prepara încă din mileniul II î.e.n., iar urmările nefaste ale alcoolului sunt descrise în "Ordonanța asupra beției". Confucius avertiza: "Să nu bei până la îmbătare!". Regele Solomon menționa: "Nu privi la vin cum este de roșu, cum scânteiază în cupe, cum alunecă pe gât, căci la urmă ca un șarpe mușcă și ca o viperă împrășcă venin" [31].

Descoperirea alcoolului este atribuită secolului XI și aparține chimistului și medicului Alibucazis Koza. Denumirea "alcool" este de origine arabă, provinind de la „A'l-ko-hol", adică pulbere bine mărunțită, pe care femeile de la Răsărit o foloseau pentru ameliorarea tenului feței și pentru strălucirea ochilor. Astfel, substanța chimică nou inventată, ce redă ochilor luciu, similar A'l-ko-hol-ului, a fost numită alcool. În opinia altor autori, cuvântul „alcool” a fost introdus de Paracelsius în anul 1500 cu semnificația de „colir” (*în limba arabă Al Koh'l = esență, partea cea mai subtilă a oricărui lucru*) [214]. Deși se atribuie lui Paracelsus, originea sa se pierde în neoliticul chinezesc. Ceea ce este CHHI la chinezi este elixir la alchimisti și alcool la Paracelsius [31,539].

Alcoolul etilic se obține în rezultatul fermentării diferitor produse vegetale ce conțin zahăr pe calea transformării fiecărei molecule de zahăr în două molecule de acid carbonic și în două molecule de alcool etilic ($C_6H_{12}O_6 = 2CO_2 + 2C_2H_5O \rightarrow$ alcool etilic). Băuturile alcoolice constituie produsul rezultat din fermentarea alcoolică a amidonului ce se conține în cartofi, cereale, sfecla de zahăr, pomușoare, fructe, miere etc., care,

preventiv, au fost supuse unei prelucrări speciale, adică curățare, învechire.

Atât vinurile din viță de vie, cât și cele din fructe și pomușoare, conțin o cantitate sporită de acizi organici: tartic, piruvic, acid malic, citric; de asemenea compuși organici și minerali ca: pectina, substanțe tanante și, nu rareori, amestec de conservanți. Vinurile de desert conțin o cantitate majorată de glucide.

Fabricarea berii necesită materie primă de înaltă calitate: orz, hamei, drojdie de bere. Procesul de fabricare începe cu germinația grânelor, care se mențin timp de o săptămână în răzoare și tambure speciale pentru încolțire. Grăunțele încolțite (malțul) se usucă timp de 24 ore, ulterior se execută procesul de măcinare a malțului, plămădirea și fierberea mustului de bere. În timpul fierberii se adaugă hameiul, apoi mustul este răcit până la temperatura de fermentare și se adaugă drojdia. Peste 7-9 zile procesul de fermentare ia sfârșit, iar drojdia se sedimentează. Băutura obținută se pregătește pentru consum, păstrându-se în subsoluri speciale, la temperaturi joase, de la 11 până la 120 zile. Berea conține 2-7% alcool, de asemenea glucoză, dextransi, substanțe proteice, acizi carbonici, de la 0,25 până la 0,39 %, o cantitate neesențială de substanțe acide și alcaline, glicerină, acid citric și acetic. În funcție de modul de pregătire al malțului, berea poate fi blondă sau brună. Berea ce conține o cantitate sporită de substanțe extractive se numește dură, iar conținutul redus de substanțe extractive și alcool este propriu unei beri lejere.

Datorită „seducției irezistibile”, pe care a exercitat-o întotdeauna vinul, între om și acest produs s-au stabilit, în decursul veacurilor, variate raporturi de funcționalitate de ordin mitic, biologic, psihologic și medical. Inițiatii în misterele și în ritualurile dionisiace considerau vinul drept o „băutură pentru eternitate” [508].

Istoria efectului nefast al alcoolului asupra organismului uman își ia începutul din antichitate, iar metodele de combatere a acestui rău social au fost foarte variate.

Concepția dogmatică privind boala alcoolică s-a născut în 1785, când Rush în Filadelfia și Thomas Trotter în Anglia atrag atenția asupra efectelor indezirabile ale alcoolului. În 1851, medicul suedez Magnus Hus a creat termenul de *alcoholism*. Dar „profilul” alcoolicului a fost conturat cu peste 3000 de ani în urmă, figurând în papirusul „Preceptele lui Anni” din Egiptul antic: «Să nu faci din tine un neajutorat, bând în cârciumă. Să nu repeți întruna cuvinte fără rost, ieșite din gura ta în mod inconștient. Căzând, îți vei rupe picioarele și nimeni nu te va ajuta să te ridici, iar tovarășii tăi de băutură vor spune: „Afară cu acest bețiv!”» [31].

În China antică Confucius și Mencius au semnat ordine (edict) ce interziceau beția. Cunoscutul filozof Seneca a numit beția „nebulie binevolă”.

În Egipt, Roma, Grecia persoanele suspecte ca alcoolice erau supuse diferitor pedepse și condamnări publice. În Atena, pe timpul lui Dracon,

pentru beție persoanele erau omorâte. Regele Solomon a introdus o amendă pentru beție, iar la o surprindere repetată a delictului, alcoolicii erau executați.

În Sparta Licurg distruge vița de vie în toată țara. Legile lui Licurg încurajau beția la sclavi, care o dată în an erau îmbătați și expuși în public, ca tineretul spartan să se convingă de imaginea dezagreabilă a beției.

În Anglia bețivii erau purtați pe străzile centrale cu capul și mâinile în jug, iar în Olanda femeile având patima alcoolului erau legate de un scaun fixat de scripete și erau scufundate de trei ori în apă.

În Germania, Franț I, la primele semne de beție, îi aresta pe vinovați, în cazul consumului repetat se aplicau detențiuni îndelungate, iar celor incurabili li se tăiau urechile și erau izgoniți din țară. Burebista, ajutat de Deceneu, distruge vița de vie. Carol cel Mare la început îi sechestra pe bețivi în secret; în lipsa efectului - îi pedepsea public, iar cei incurabili erau executați. Solomon I pedepsea bețivii netratabili turnându-le plumb topit în gură.

Mai târziu au fost întreprinse măsuri de tratament ale persoanelor ce sufereau de alcoolism. În 1865, în Elveția, orașul în Totenburg, vânzarea băuturilor alcoolice era permisă numai întreprinderilor de binefacere și organizațiilor publice, și, obligatoriu, împreună cu alimente fierbinți. Tot venitul de la astfel de vânzări era folosit în tratamentul bolnavilor de alcoolism cronic. În 1919 a fost introdus sistemul de cartele pentru vânzarea băuturilor alcoolice (Sistemul Bratt). Conform acestui sistem, unei familii i se permitea să procure nu mai mult de 4 litri de băuturi alcoolice în lună. În unele țări, cu diferite condiții sociale și tradiții culturale, au fost întreprinse tentative de combatere a alcoolismului prin introducerea „legei prohibiției”, adică interzicerea producerii și a vânzării băuturilor alcoolice. Dar această experiență în SUA, și, ulterior în Rusia a demonstrat că în perioada respectivă cantitatea de băuturi alcoolice consumată de către populație a devenit chiar mai mare decât până la aplicarea restricțiilor. Interzicerea producerii și a realizării alcoolului a avut loc atât în Rusia prerevoluționară, cât și după revoluție, până în anul 1925, și, de asemenea, în timpul afșării la putere a lui M. Gorbaciov. Însă toate măsurile, atât de restrângere, cât și de interzicere completă a băuturilor alcoolice, nu s-au soldat cu succes, deoarece s-au menținut cauzele sociale ce susțin alcoolismul.

Alcoolul, fiind o substanță narcotică, creează o aparentă stare de bine, consolează în momentele de durere și de tristețe. Jack London scria: „Beția mereu ne întinde mâna când suferim un eșec, suntem slabi și istoviți și ne oferă cea mai ușoară soluție din acest impas. Dar promisiunile ei sunt false, forța fizică fâgăduită - o fantomă, liniștea sufletească - amăgitoare; sub influența băuturii pierdem ideea despre valoarea esențială a lucrurilor”. Pavlov I. P. spunea colaboratorilor săi: „Vom studia alcoolul care, după părerea mea, provoacă mult mai multe neazuri decât bucurii, deși se folosește pentru veselie. Multe persoane puternice și talentate s-au distrus

și continuă să se piardă din cauza lui". În teza sa de doctor în medicină a studiat influența alcoolului asupra sistemului nervos central, cercetând acțiunea alcoolului pe sine, astfel încercând starea de ebrietate. După această "experiență" a survenit inhibiția cunoștinței, dureri de cap și gust neplăcut în gură. Ulterior Pavlov niciodată nu a mai consumat alcool.

Pericolul alcoolului constă în apariția dependenței față de el, similară dependenței de nicotină, morfină și de alte droguri. Boala se furișează pe ascuns, progresând pe neobservate. Inițial aceasta se manifestă ca intoxicație acută urmată de intoxicație cronică cu alcool, ulterior dezvoltându-se etilismul cronic (dependență fizică și psihică de alcool) și boala alcoolică.

Asistăm, în secolul nostru, la o creștere "dramatică" a consumului de alcool care împreună cu fumatul sunt "inamicii numărul unu ai lumii actuale" [279]. Alcoolismul constituie în prezent o problemă cu implicații care depășesc serios aspectele medicale, interesând în special viața socială a colectivităților. În țările occidentale se estimează că aproximativ 40% din populație consumă alcool: în S.U.A. sunt 95 de milioane băutori [141], iar 10% dintre aceștia sunt consumatori înveterați (10 milioane de alcoolici) [222]. În SUA fiecare a treia familie are în componența sa un alcoolic [221]. În Rusia se numără mai mult de 10 milioane bolnavi de etilism cronic [500]. Mortalitatea prin alcool, între 30-69 de ani, se ridică la 32/100 000 locuitori [77].

Expansiunea alcoolică interesează astăzi populații noi. Documentele statistice internaționale confirmă răspândirea alcoolului mai ales sub formă de bere, în Africa, Oceania și în Extremul Orient [147]. Este de subliniat și penetrația în populația tânără, inițierea deprinderii făcându-se la vârsta de 11-13 ani. Băuturile tari dau dependență psihică, alcoolul fiind utilizat adesea ca un tranchilizant sau ca un "lubrefiant social" [219].

Deși greu de apreciat, nu sunt de ignorat cheltuielile ce le suportă societatea pentru consecințele acestui consum exagerat de alcool [446]. Astfel, în Marea Britanie, costul pentru tratarea alcoolicilor în spital depășește 4 milioane lire sterline; dacă adăugăm aici costul tratamentului victimelor accidentelor rutiere datorate alcoolului, precum și costul vizând industria băuturilor, cheltuielile totale depășesc 650 de milioane lire sterline anual.

Tabelul 1

Pierderile materiale și cele medicale cauzate de consumul de alcool în Germania 1996 (Хазанов А. 2003)

Populația	75 mln persoane
Venitul anual de la vânzarea băuturilor alcoolice	6 miliarde mărci
Pierderile cauzate de consumul de alcool	37 miliarde mărci
Bolnavi cu patologie somatică alcoolică	10 mln persoane
Bolnavi cu etilism cronic	3 mln persoane

În România a fost estimat costul asistenței medicale și al pierderilor economice prin alcoolism în două unități spitalicești (1 800 de cazuri). Nistor și Vițian (1979) demonstrează că acesta se ridică la 8,5 milioane lei în cursul unui an, grevând în mod serios bugetul statului [338]. Toate acestea, alături de bolile organice produse de alcool, justifică importanța ce trebuie acordată problemei alcoolismului.

E greu de precizat când alcoolul devine toxic, întrucât se cunosc băutori ce nu sunt "dependenți", precum și "mici consumatori" care, pe lângă un regim normal, nu prezintă complicațiile viscerale ale alcoolismului [1]. Derutant pentru medic este faptul că nu există nici o bază științifică care să ne permită a trasa o frontieră, chiar aproximativă, între ceea ce rămâne acceptabil și ceea ce trebuie să luptăm. Un proverb japonez spune "Cu primul pahar omul bea vin, cu al doilea vinul bea vin, cu al treilea vinul îl bea pe om".

Stimulate de datele epidemiologice, care atestă răspândirea alcoolismului și a consecințelor sale organice, au fost inițiate cercetări experimentale și clinico-morfologice, care au fundamentat organo-toxicitatea etanolului și au relevat diversele teritorii asupra cărora acesta produce leziuni. Conceptul "probleme legate de consumul de alcool" se referă la spectrul larg de consecințe medicale, comportamentale și sociale care pot apărea la pacienții ce consumă alcool. Între bolile de natură alcoolică, un loc central îl ocupă afecțiunile neuropsihice și cele digestive, printre care ciroza se detașează cu pregnanță, constituind, putem spune, prototipul efectului nefast al alcoolului asupra organismului [131]. Legătura dintre abuzul de alcool și lezarea ficatului o găsim menționată în vechile manuscrise indiene referitoare la sistemul medical al lui Agurveda.

Afectarea digestivă este prioritară, dat fiind impactul primar al etanolului, ca și metabolizarea sa la acest nivel. Alterarea hepatică asociată cu abuzul cronic de alcool a fost recunoscută de secole [378]; dar abia în secolul al XVI-lea Vesalius, urmat de Mathew Baillie în 1793 și de Heberden în 1782, relevă relația de cauzalitate dintre leziunile anatomice hepatice și folosirea excesivă de alcool [35]. În ultimii 30-40 ani consumul de alcool corelează cu nivelul mortalității prin ciroză hepatică [551]. Heberden scria: „Cauza cea mai comună a cirozelor hepatice este consumul exagerat de băuturi spirtoase, care lezează în mod specific ficatul” [31]. Au urmat studii care s-au ocupat și de alte segmente ale tubului digestiv afectate de alcool: pancreas, intestin, stomac.

Prin incidența crescută (numai cirozele se atestă ca frecvență de 6-8 ori mai mult la alcoolici decât la populația generală), prin gravitatea leziunilor ce le poate produce, precum și prin repercusiunile socio-economice importante, patologia digestivă alcoolică justifică interesul numeroaselor studii efectuate în ultimii ani. Până la 40% dintre pacienții chirurgicali și cei terapeutici pot indica prezența problemelor legate de consumul de alcool [500,524]. Acestea pot fi acute sau cronice, ușoare sau severe, având răspunsuri extrem de variate la tratament.

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE

PREVALENȚA CONSUMULUI DE ALCOOL PE PLAN MONDIAL

Asistăm, pe plan mondial, la o creștere fără precedent a alcoolofiliei, vorbindu-se chiar despre o "pandemie alcoolică" [147,356]. După Lieber Ch. (1997), alcoolismul este o majoră, dacă nu cea mai importantă, problemă socială cu care se confruntă societatea modernă [228]. După bolile de inimă și cancer, alcoolismul și patologia condiționată de alcool constituie a treia mare problemă de sănătate în SUA, afectând peste 10 milioane de persoane și provocând aproximativ 200 000 de decese pe an [461]. În 2001, ciroza hepatică a constituit a treia cauză a mortalității în SUA, dintre care 44,4% erau de etiologie etilică [375]. În Europa, alcoolul este considerat cauza cea mai frecventă a cirozelor hepatice (50-70%) [214].

Consumul excesiv de alcool, sub toate formele (vin, bere, băuturi tari), poate fi *episodic* (beție) sau *continuu* (alcoolism). Se consideră că alcoolismul este cea mai comună formă a abuzului de drog în SUA [25]. Alcoolul este un drog care poate ruina mizerabil și care poate distruge viața. Epidemiologia, adică condițiile în care se răspândesc incapacitățile legate de alcool, se axează pe un șir de fapte ce pot fi puse în evidență fără a preta la vreun echivoc [147].

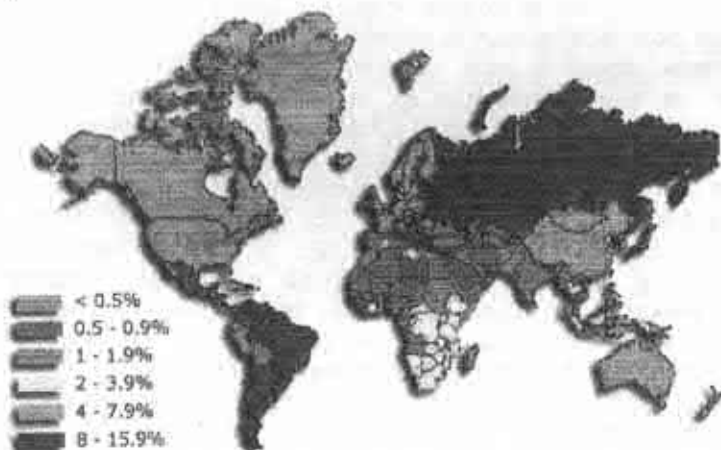


Figura 1

Ponderea mondială a injuriei induse de abuzul de alcool

Notă: Image adapted from *Burden of Disease Attributable to Alcohol*, World Health Organization, WHO 2005.

Elementul fundamental în cadrul epidemiologiei ficatului alcoolic este consumul de alcool. Consumul de alcool depinde de religie, obiceiuri locale, costul băuturilor alcoolice: cu cât este mai ieftin alcoolul, cu atât mai frecvent este consumul în cadrul populațiilor defavorizate. Acest viciu nu ține cont însă de poziția socială, afectând toate păturile sociale. La scară globală, consumul de alcool este în continuă creștere [445].

Cauzele ce condiționează creșterea numărului de persoane, ce fac abuz de alcool:

Consumul în creștere

Pe prim plan se situează o sporire considerabilă a producerii alcoolului (în medie 46%) și deci a consumației lui, astfel, din 1970, consumul mondial de alcool s-a triplat [214].

Astfel, menționează Galambos J.T. (1977), în ultimele 4 decade defacerea anuală a băuturii alcoolice în SUA a crescut de la 3,2 la 22,9 bilioane [138]. În Anglia, consumul de vin s-a dublat, iar cel de băuturi spirtoase a crescut cu 80 % [279]. Deși este adevărat că nici o societate n-a scăpat, de-a lungul timpului, de folosirea acestui drog, ceea ce frapează astăzi este extinderea sa în zone în care până nu demult nu era consumat. Astfel, alcoolul este substituit în parte sau se adaugă substanțelor psihotrope specifice anumitor civilizații: canabismul la musulmani, coca la populațiile andine, opium-ul și derivații săi în Extremul Orient. Datele statistice internaționale confirmă această expansiune alcoolică, mai ales sub formă de bere, în Africa, Oceania și în alte teritorii [31]. Europa deține un loc de frunte în această ascensiune. În Germania consumul anual de alcool a crescut de la 3,1 l (1950) la 12,5 l (1980), în prezent constituind aproximativ 12 l pentru o persoană anual [214]. Alte țări, astfel ca Danemarca, Spania, Franța și Portugalia, de asemenea, ocupă un loc de frunte la acest capitol, consumul alcoolic fiind de 12-13 l/pe cap de locuitor în an [214]. Aceste statistici nu reflectă producerea ilegală de băuturi alcoolice în condiții casnice sau comercializarea prin contrabandă.

Indicele consumului de alcool pentru Europa, conform datelor OMS, în anul 1995 este de circa 9,8 l/om, în Rusia – 13 l/om/an. (Goscomstat RF, 1998). În *tabelul 2* sunt prezentați indicii consumului de alcool în unele țări din Europa în anul 1999 (după Хазанов А. И.) [241].

Tabelul 2

Indicil consumului de alcool în unele țări din Europa (1999)

Țara	Consum anual de alcool (litri/cap de locuitor)	Notă
Rusia	15	plus 6 l din "surse ilegale"
Franța	10,8	-
Germania	10,6	-
Italia	7,7	-

S-a constatat că popoarele nordice preferă rachiul, whisky, apoi coniacul, berea, iar populația sudică și din sud-vest – vinurile din viță de vie. Consumul excesiv de alcool presupune existența unui consum normal sau a unor "obiceiuri de a bea". În Franța, Italia, Spania, Portugalia și în țările Americii Latine (state cu un consum ridicat de alcool pe cap de locuitor) se acceptă drept consum normal pentru un adult sănătos, în condiții de nutriție echilibrată, 1 litru vin sau 100 ml alcool absolut pe zi [65]. Pentru România (după Buligescu L. 1999) consumul obișnuit și cel exagerat de alcool pare să constituie la 50 ml alcool absolut sau 500 ml vin pe zi [65].

Tabelul 3

Tipul băuturilor alcoolice consumate în diverse țări (exprimate în litri de alcool absolut pentru țuică, iar pentru celelalte în litri de băutură pe cap de locuitor)

Țara	Țuică	Vin	Bere
Germania	3,5	21	144
Ungaria	3,0	38	60
SUA	2,9	5,6	72
Spania	2,8	60	39
Suedia	2,5	7,0	57
Franța	2,2	108	42
Italia	1,7	111	12
Australia	1,5	40	102
Anglia	1,0	3,4	105

Tipurile de alcool consumat diferă de la o populație la alta (tab. 3): în SUA, fosta URSS și în țările scandinave predomină consumul de băuturi tari (whisky, vodcă), iar în Europa, America Latină – vinul, berea sau băuturile tradiționale (chicha, tequila, pulque etc.). În România se consumă mai mult vin și țuică. În Moldova se folosește vin, vodcă, bere. Moroșanu M. (1996), studiind particularitățile etnice ale consumului de alcool și ale alcoolismului cronic în Republica Moldova, relevă faptul că băuturile spirtoase preparate în condiții de casă, vinul sec și vodca, s-au dovedit a fi cel mai frecvent consumate în cadrul beției habituale [307]. Se estimează că în țările în care băutura preferată este vinul se consumă cel mai mult alcool pe cap de locuitor.

Conform rezultatelor sumare, în țările dezvoltate, unde consumul de alcool constituie 10 l și mai mult pe cap de locuitor în an, 11 – 13% din populație sunt consumatori abuzivi de alcool, 4- 6% sunt alcoolici cronici [542]. În SUA fiecare a 3-a familie are un membru bolnav de alcoolism, mai mult de 200 mii de decesuri în an sunt condiționate de consumul de alcool [461]. De menționat că 12 l de alcool consumat anual produce creșterea certă a defectelor genetice în populație.

Deși consumul excesiv de băuturi alcoolice este foarte răspândit, totuși în unele țări dezvoltate (Franța, SUA, Italia), odată cu conștientizarea efectelor nocive ale alcoolului și grații unor campanii guvernamentale de propagandă, se înregistrează în ultimii ani o reducere a consumului de alcool [551].

Băuturi mai bogate în alcool

Vinul, care avea 7-9^o, a atins 11-13^o, iar berea de la 4,5^o a ajuns la 8-9^o. S-a schimbat și consumul alcoolic, ponderea deținând-o băuturile tari: rachiul, coniacul, whisky, vodca.

Toxicitatea adițională

Nu se poate ignora modul în care numeroși congenari, aditivi și poluanți (Ingrășăminte, antiseptice, coloranți și multiple produse ce permit a se obține caracteristici constante pentru gustul consumatorilor), prezenți în băuturile alcoolice astăzi, contribuie prin toxicitatea lor, la sporirea efectului toxic al alcoolului.

În acest sens, este de amintit conținutul în plumb al vinurilor curente: 0,25±0,15 mg/l [183]. Se estimează că creșterea plumbemiei la alcoolici dă semne de saturnism la 14 % dintre bărbați și 43 % dintre femei [457].

Extinderea consumului alcoolic asupra unor noi pături ale populației

Comparativ cu perioadele anterioare, femeile beau mai mult. Este vorba despre un alcoolism nevrotic produs de frustrare și de plictiseală, așa cum îl descriu unii autori, sau mai degrabă se prezintă ca un aspect neașteptat al "emancipării" femeii: dreptul de a bea și de a fuma, ca și bărbatul.

Consumul de alcool a afectat și tinerii

În SUA, 65% dintre băieți și 63% din fete, între 11 și 13 ani, folosesc alcool, iar o statistică efectuată la New York, pe un eșantion de 10 000 de studenți (16-19 ani), a relevat că 1 din 8 subiecți este un băutor-problemă [31].

Alcoolismul la națiunile europene în perioada de debut al erei industriale a fost esențialmente un alcoolism al muncitorilor și țăranilor, un alcoolism al mizeriei. Astăzi se bea în toate clasele sociale, mai mult chiar clasa de vârf (barul de salon).

Se impune o delimitare a consumatorilor de etanol, în raport cu cantitatea folosită, durata în timp a consumului [219]. În acest sens se deosebesc:

- băutori ocazionali (social drinkers) și mari băutori (heavy drinkers);
- alcooloo-dependenți primari (compulsive drinkers);
- alcooloo-dependenți secundari (provin din băutorii ocazionali, după 15-20 de ani de consum alcoolic, adesea superior celui al

alcoolomanilor primari).

Mari băutori se consideră persoanele ce consumă peste 60-80 g alcool pur/zi pentru bărbați și 30 g – pentru femei [132].

În ceea ce privește consumul ocazional, acesta este apreciat destul de aproximativ. Iată, de exemplu, în ce constă un astfel de consum în cursul unei săptămâni: 10 sticle de bere a 1/2 l, 1-2 l vin și 100 g coniac.

Este greu de estimat prevalența diverselor afecțiuni organice cauzate de alcool, întrucât există o inegalitate a atingerilor viscerale în funcție de anumite particularități individuale. Are fiecare gradul său de secundaritate, dar nu se știe bine de ce cauză el diferă, echipamentul enzimatic individual - cantitativ și calitativ - fiind în prezent considerat ca unul dintre principalii responsabili ai acestor toleranțe atât de diferite la riscul alcoolic [232,299,373].

Calcululele probabilității statistice a unei cvasidisparități a riscului sunt oarecum fanteziste, pentru că după Pequinot și Tuyns (citată de Godart I. 1980) este suficient un prag clasic de 80 g alcool pentru a evita 90 % din *delirium*, dar numai 40 g pentru ciroze și 20 g pentru cancerul de esofag [147].

Referitor la patologia digestivă, studiul întreprins de Banciu T. și colab. (1987) a relevat existența unei relații de cauzalitate cu consumul de alcool [33]. Astfel dacă la băutorii ocazionali afecțiunile digestive au oscilat între 12-35,5 %, la marii băutori această patologie atinge 60-78 %. Dintre afecțiuni, la grupul studiat, gastritele au survenit în 19,1 %, ulcerul gastroduodenal - în 16,6 %, iar hepatopatiile cronice în - 9,5 %, acestea din urmă au ajuns la 34 % la marii băutori.

Tabelul 4

Leziunile gastrointestinale (digestive) produse de alcoolism
(după Iber F.L., Baum R.A.)

Afecțiunea	Incidența la 1000 alcoolici	Factori asociați
Esofagită	100-250	-
Cancer esofagian	3-5	Fumatul produce efecte aditive
Sindrom Mallory- Weiss	2-6	Vărsături severe
Ulcerul peptic	40-200	Fumatul produce efecte aditive
Gastrita	250-750	Mai frecventă în caz de consum de alcool concentrat
Malabsorbția intestinală	200-400	Deficit de foliați
Pancreatita	6-40	Malnutriție
Steatoza hepatică	700	Hepatita B sau diabet
Ciroza	60-160	Malnutriție

Alcoolul consumat excesiv are efecte nocive multiple asupra organismului (în afara celor hepatice), dintre care menționăm: creșterea riscului pentru cancerul esofagian, parotidită, boală de reflux gastro-esofagian, pancreatita acută și cronică (de 20 ori mai frecventă la

alcoolici), cardiomiopatie dilatativă, hipertensiune arterială, infarct cerebral, disfuncții cerebrale, boli psihice, polineuropatie, alterare a sistemului imun, malnutriție etc (tab. 4) [170]. Speranța de viață a alcoolicilor este cu 10-12 ani mai mică decât în populația generală [214].

Printre cauzele ce provoacă patologia hepatică cu trecerea ulterioară în ciroză se evidențiază două de bază – de natură virală și alcoolică. Se estimează că 75% dintre decesele atribuite alcoolismului se datorează cirozei hepatice [258]. Aproximativ 90% dintre alcoolici sunt și fumători [257].

Dintre afecțiunile somatice, cauzate de alcool, pe prim plan se situează cele digestive, în principal *hepatopatia și pancreatita alcoolică*. În general, numai subiecții care consumă peste 60 g/zi etanol, timp de câțiva ani, au o leziune organică gastro-intestinală.

EPIDEMIOLOGIA FICATULUI ALCOOLIC

Ficatul alcoolic poate să apară la indivizii ce pot fi încadrați în una dintre următoarele categorii:

- **marii băutori** sunt cei ce consumă alcool în cantități sporite (peste 80g de alcool/zi mai mult de 5 ani), dar pot menține controlul asupra cantității de alcool ingerate. Ei nu au probleme sociale sau legale, determinate de consumul de alcool.
- **băutorii abuzivi** se caracterizează prin imposibilitatea de a-și îndeplini obligațiile vieții cotidiene, ceea ce se soldează cu dizolvarea vieții de familie, pierderea serviciului sau nerespectarea legilor.
- **băutorii dependenți de alcool** se aseamănă cu băutorii abuzivi, dar au, în plus față de aceștia, dependență fizică și psihică față de alcool și nu-și pot impune restrângerea consumului acestuia.

Studiile epidemiologice au avut ca obiectiv să aducă argumente, adesea peremptorii, asupra legăturii de cauzalitate dintre alcool și hepatopatie [121,122,257].

În SUA, pe timpul prohibiției, ca și în Franța, supusă unui sevrăj obligatoriu în timpul ultimului război mondial, s-a constatat o scădere a mortalității prin ciroză, în legătură cu scăderea concomitentă a consumului etanolic [255]. În districtul de nord-est al Italiei, unde consumul pe alcool de cap de locuitor este foarte ridicat, hepatita alcoolică este foarte frecventă, proporția cirozelor datorate alcoolului atingând 90 % [35].

Mortalitatea prin ciroză în țările din Europa și America se află într-o strânsă corelație cu consumul de alcool anual pe cap de locuitor [25,370,399]. Așa se explică situarea pe primul loc al Franței în această ierarhie, cu un consum de etanol (la acea dată) de 22,08 l pe cap de locuitor pe an [96]. În Ungaria, țară situată pe un loc de frunte între țările cu consum exagerat de alcool, numărul cirozelor s-a triplat în ultimii 20 de

ani. În Polonia, rata deceselor prin ciroză hepatică s-a triplat, concomitent cu o creștere a consumului de alcool (de la 3,8 l la 8 l alcool absolut) [407]. Un studiu efectuat în Portugalia, pe un lot de consumatori de etanol sănătoși relevă prezența hepatomegaliei în 19 % dintre cazuri [17]. Etilismul este cauza cea mai importantă a afectării hepatice în Europa de Vest, ciroza hepatică deținând 75% dintre cauzele de letalitate ale acestora [315].

Morbiditatea produsă de etilism este greu de evaluat. Jumătate din mortalitatea prin ciroză pe plan mondial (155.000 cazuri pe an) este atribuită consumului excesiv de alcool [65,315]. Morbiditatea prin ficat alcoolic o depășește cu mult pe cea prin ciroză etilică, la aceasta adăugându-se diferite stadii ale steatozei și hepatita alcoolică. În cazul ultimilor perioada expunerii la alcool este de o durată mai scurtă.

Ciroza hepatică nu se observă la etilicii cu perioadă de impregnare alcoolică sub 5 ani, în timp ce dintr-un lot de 50 etilici cu consum mare de alcool pe o perioadă medie de 21 ani, 50% au dezvoltat ciroză [65]. Mortalitatea prin ciroză la etilici este de 7-14 ori mai mare decât la nebăutori.

În SUA 5% - 10% dintre populație sunt consumatori cronici de alcool și necesită asistență medicală. La 15% dintre ei timp de 10-20 ani se dezvoltă ciroza hepatică [507]. Astfel, de la 500 mii până la 1 milion de americani suferă de ciroză alcoolică. 20 mii decese anual în SUA sunt consecința stadiilor terminale ale bolii alcoolice a ficatului [506].

În România un studiu efectuat de Banciu T., Berinde L. și colab. (1991) pe o populație activă (65 000 de subiecți) a indicat o prevalență a hepatopatiilor cronice de 1,06%, hepatopatia alcoolică reprezentând 30% dintre acestea, ceea ce coincide cu cea a pacienților spitalizați (29,4 %) [31]. De semnalat însă că consumul de etanol a fost atestat la 48 % dintre pacienții cu hepatopatii, sugerându-se implicarea sa și în patologia altor tipuri de hepatopatii cronice. Un studiu efectuat pe 128 de subiecți, salariați la Întreprinderea de vinuri Timișoara, a relevat prezența hepatomegaliei cu alterarea testelor funcționale hepatice în 21% dintre cazuri, acestea corelând cu cantitatea și durata consumului de etanol [33].

Din punct de vedere epidemiologic mai prezintă interes frecvența mare a ficatului alcoolic la indivizii cu risc profesional crescut pentru consumul de alcool. Cercetările întreprinse au înregistrat mortalitatea cea mai mare prin ciroză în SUA la bărbații între 20-64 ani, antrenați în serviciile de agrement. Alt studiu relatează faptul că la lucrătorii din industria berii incidența leziunilor hepatice este de 26%, iar la cei din industria metalurgică 9,3% [65]. Dintre acestea, cei mai expuși la alcool sunt ospătarii, barmanii și bucătarii. În Republica Moldova, Dumbrava V. și colab. (2003), investigând răspândirea și caracteristica clinico-paraclinică a hepatopatiilor la persoanele supuse acțiunii profesionale (lucrători la întreprinderea de producere a vinului) și habituale cu alcool, a constatat o incidență mai mare

a patologiei hepatice printre subiecții cu risc profesional crescut pentru consumul de alcool [120].

FRECVENȚA TULBURĂRILOR FUNCȚIONALE HEPATICE LA LOCUITORII REPUBLICII MOLDOVA, CU ȘI FĂRĂ CONSUM DE ALCOOL

În cadrul Laboratorului Științific de Gastroenterologie s-a cercetat răspândirea și caracteristica clinică și biochimică a hepatopatiilor la locuitorii Republicii Moldova [118]. Au fost examinate 234 persoane, locuitori ai raionului Cantemir, dintre care 66,2% (155) femei și 33,8% (79) bărbați. Vârsta medie fiind $41,6 \pm 1,4$ ani. Interogând persoanele despre prezența consumului de alcool, 54 subiecți au recunoscut consumul sistematic de alcool, ceea ce a constituit 23,1% dintre cei examinați. Întrebunțarea alcoolului până la 5 ani au menționat 14,8% (8) persoane, de la 5 până la 10 ani – 22,2% (12), iar majoritatea – 62,9% (34) folosesc alcool mai mult de 10 ani. Cercetând cantitatea zilnică de alcool s-a determinat că 90,7% (49) subiecți consumă până la 1 litru de vin în zi, ceea ce echivalează aproximativ cu 70 g alcool pur, 9,3% (5) consumă mai mult de 1 litru vin în zi.

În rezultatul unui examen minuțios clinic și de laborator la 27,7% (15) indivizi, din cei care folosesc zilnic alcool, a fost depistată patologia ficatului (lotul I). Conform nozologiilor, la bolnavii acestui lot s-a stabilit hepatita cronică cu activitate maximală în 20% (3) cazuri; hepatita cronică cu activitate minimă și moderată – 66,7% (10); ciroza hepatică s-a diagnosticat la 13,3% (2) persoane.

Printre subiecții care nu au menționat consumul de alcool (180 persoane), hepatopatia a fost depistată în 20,6% (37) cazuri (lotul II), astfel în acest grup patologia ficatului este mai puțin frecventă decât la persoanele cu consum cronic de alcool. Evaluarea clinico-paraclinică a acestor pacienți a stabilit hepatita cronică cu activitate maximă la 18,9% (7) persoane, hepatita cronică cu activitate minimă și moderată – la 70,3% (26) și ciroza hepatică – la 10,8% (4) persoane.

Cercetarea frecvenței și a intensității sindroamelor clinice a relevat prezența mai frecventă a hepatomegaliei (24,1%) și a hipertensiunii portale (13,3%) la persoanele cu hepatopatie și consum sistematic de alcool în comparație cu indivizii cu patologie hepatică dar fără consum de alcool, respectiv – 15,6% și 2,6%.

La pacienții ambelor loturi s-a evaluat sindromul citolitic care a inclus aprecierea activității ALT și AST; sindromul colestatic prin determinarea bilirubinei totale și γ -GT; sindromul hepatodepresiv prin estimarea valorilor protrombinei și ale proteinei generale; sindromul imuno-inflamator care a inclus investigarea IgA, IgM și IgG. Nu s-au determinat diferențe statistic veridice între indicii biochimici la pacienții primului grup comparativ cu al II-lea, dar s-a înregistrat o tendință spre creștere a ALT ($1,19 \pm 0,33$ mmol/hl),

AST ($0,57 \pm 0,14$ mmol/hl) și γ -GT ($1,09 \pm 0,18$ mcat/l) la persoanele cu hepatopatie și consum sistematic de alcool versus celor ce nu folosesc alcool, respectiv - $1,05 \pm 0,83$ mmol/hl; $0,31 \pm 0,09$ mmol/hl; $0,82 \pm 0,1$ mcat/l (tab. 5). Investigațiile imunologice au relevat creșterea veridică a IgA ($2,33 \pm 0,46$ g/l, $p < 0,05$), IgM ($2,60 \pm 0,57$ g/l, $p < 0,05$) și IgG ($15,07 \pm 0,25$ g/l, $p < 0,05$) (tab. 5) la persoanele cu hepatopatie ce folosesc sistematic alcool față de valorile similare ale persoanelor cu hepatopatie, neconsumatori de alcool – respectiv valorile constituind $1,88 \pm 0,32$ g/l; $1,85 \pm 0,30$ g/l; $13,06 \pm 1,12$ g/l.

Tabelul 5

Indicii de laborator la persoanele cu hepatopatie cu și fără consum de alcool

Parametri	Persoane cu hepatopatie și abuz de alcool lotul I (n=15)	Persoane cu hepatopatie fără consum de alcool lotul II (n=37)
ALT (mmol/hl)	$1,19 \pm 0,33$	$1,05 \pm 0,83$
AST (mmol/hl)	$0,57 \pm 0,14$	$0,31 \pm 0,09$
Bilirubina totală (mcmol/l)	$11,32 \pm 1,08$	$9,46 \pm 1,23$
γ -GT (mcat/l)	$1,09 \pm 0,18$	$0,82 \pm 0,1$
Proteina totală (g/l)	$76,13 \pm 2,13$	$78,02 \pm 2,02$
IgA* (g/l)	$2,33 \pm 0,46$	$1,88 \pm 0,32$
IgM* (g/l)	$2,60 \pm 0,57$	$1,85 \pm 0,30$
IgG* (g/l)	$15,07 \pm 0,25$	$13,06 \pm 1,12$

Notă: * - $p < 0,05$ – diferența dintre loturile I și II

Astfel investigațiile efectuate relevă că hepatopatia se înregistrează cu o frecvență mai mare printre persoanele cu consum cronic de alcool, comparativ cu subiecții ce nu întrebuintează alcool. Faptul, că sindroamele clinice și biochimice sunt mai pronunțate la persoanele cu hepatopatie și abuz de alcool comparativ cu cei ce nu folosesc alcool, sugerează o disfuncție hepatocitară mai severă, cauzată de consumul de alcool.

INTOXICAȚIA CRONICĂ ALCOOLICĂ

Alcoolul, sub diferite forme, concentrații, gusturi, dar cu același tip de efecte, este drogul cel mai popular în întreaga lume, având avantajul legalității, și, mai ales, al acceptării fără rezerve de către societate [445]. Consumat excesiv, alcoolul are multiple efecte nocive asupra organismului, din aceste considerente apare necesitatea depistării cât mai precoce a bolnavilor cu patologie somatică, cauzată sau potențată de alcool, care decedează până la stabilirea diagnosticului de alcoolism. Dar, din păcate, există o tactică în practica medicilor de profil general: dacă narcologul nu confirmă diagnosticul de "alcoolism", la bolnav sunt excluse stările patologice condiționate de alcool. Între timp însă există **starea de intoxicație cronică alcoolică (ICA)**, ce reprezintă prejudiciul fizic individual cauzat de consumul sistematic de băuturi alcoolice, indiferent de cantitatea lor [524]. Aceasta facilitează cu mult screening-ul persoanelor cu abuz de alcool, deoarece micșorează intervenirea asupra rezultatelor obținute a indicilor variabili ca: sexul, vârsta, masa corporală, polimorfismul genetic, particularitățile alimentației, cultura, răspunsurile nesincere, etc.

Conform opiniei oficiale a Academiei de Medicină Regală din Marea Britanie, nu este justificată categoricitatea în determinarea limitei consumului habitual inofensiv de băuturi alcoolice, deoarece există sensibilitate individuală către alcool, particularități individuale și populaționale ale regimului alimentar, precum și alți factori ce însoțesc consumul de băuturi alcoolice [527].

Astfel, pentru aprecierea rolului alcoolului în apariția patologiei somatice, interogatoriul detaliat asupra cantității de alcool consumat este puțin relevant, dificil din punct de vedere etic și uneori *lipsit de sens*.

Mai importante sunt informațiile despre intoxicațiile regulate cu alcool, care pot surveni și la consumul unor cantități mici de alcool, sau, dimpotrivă, pot lipsi în cazurile de consum al cantităților de alcool mai mari decât nivelul de risc în populație, din cauza particularităților individuale ale organismului. **Intoxicația cronică cu alcool** apare în cazurile de consum regulat sau sistematic (o dată pe săptămână și mai frecvent) a cantităților de alcool ce depășesc capacitatea individuală a sistemelor dehidrogenazice de oxidare a alcoolului și a metabolizilor lui (cantități ce depășesc limita consumului habitual inofensiv pentru individul dat) [524]. În cazurile de ICA deseori se dezvoltă și boala alcoolică, cu manifestări atât somatice, cât și psihice, cu afectarea prevalentă a „organelor-țintă”.

Consumul episodic de alcool este considerat atunci când băuturile alcoolice se întrebunțează mai rar decât o dată în săptămână.

Complicațiile somatoneurologice ale ICA sunt cunoscute și au fost incluse în Clasificarea Internațională a Bolilor, revizia X, aici figurează polineuropatiile, miopatiile alcoolice, cardiomiopatia, gastrita, boala

alcoolică a ficatului, pancreatita cronică de etiologie alcoolică, sindromul alcoolic al fătului (dismorfia) [530].

Multiple studii au demonstrat că ICA prezintă un risc crescut în apariția patologiilor, care nu sunt asociate direct cu consumul de alcool și care, conform CIB-10, nu sunt de natură etilică. Pentru aceste stări patologice alcoolul se consideră un factor condițional (tab. 6).

Tabelul 6

Patologii cu risc sporit de apariție pe fundalul intoxicației alcoolice cronice, dar care, conform CIB-10, nu sunt de natură alcoolică

<p>Sistemul nervos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meningită • Ictus hemoragic • Sindromul Marciafava-Biniarni • Insomnie • Apnee în somn • Epilepsie <p>Sistemul cardio-vascular</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertonie arterială • Aritmie • Sindromul insuficienței cardiace <p>Sistemul respirator</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pneumonii • Supurații pulmonare (abces, empiem pulmonar) • Maladii bronhodefomante (bronșită deformantă, bronșectazii) • Tuberculoză pulmonară <p>Sistemul renal și urogenital</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ig A-nefrita • Cancerul glandei mamare • Impotența <p>Pielea și stratul subcutanat</p> <ul style="list-style-type: none"> • Psoriasis • Abcese, flegmoane <p>Sângele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenie <p>Interacțiunea medicamentelor cu alcoolul</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intoleranță la medicamente • Scăderea eficacității terapiei medicamentoase <p>Traume, intoxicații, accidente</p>	<p>Sistemul digestiv</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pancreatită acută • Sindromul Zieve • Sindromul Mallory-Weiss (eroziuni liniare ale stratului mucus și submucus în regiunea de trecere a esofagului în stomac, însoțite de hemoragie) • Sindromul Berhav (ruptura tuturor straturilor esofagului cu producerea hematomului intramura) • Reflux-esofagită • Cancerul bucofaringian, esofagian, hepatic • Evoluția trenantă și complicată a bolii ulceroase • Sindromul de dereglare a absorbției <p>Sistemul endocrin și metabolismul</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obezitate • Hipogonadism – scădere a libidoului, atrofie testiculară, oligospermie, scădere a pilozității de tip masculin • Feminizare – ginecomastie, pilozitate și distribuire grăsoasă de tip feminin • Tulburările ciclului menstrual • Hipoglicemie • Osteoporoză • Gută • Necroza aseptică a colului femural
--	--

Adresarea la medic, îndeosebi a persoanelor tinere, apte de muncă, în legătură cu una dintre maladiile numite, necesită o atenție aparte a medicului asupra etiologiei "alcoolice" a patologiei.

**SCREENING-UL STĂRI DE INTOXICAȚIE ALCOOLICĂ
CRONICĂ**

Screening-ul prezintă o studiere în masă a persoanelor care nu se consideră bolnave (spre exemplu de alcoolism), în scopul depistării bolii latente sau a altor stări (factori de risc pentru patologii). Este efectuat prin metode simple, puțin costisitoare, neinvazive, cu sensibilitate mare.

Testele pentru screening trebuie să corespundă următoarelor cerințe:

- întrebările din test trebuie să fie acceptabile și trebuie să corespundă atitudinii față de alcool a populației (obținerea „portretului alcoolic” al persoanei cercetate, fără a pune întrebări despre cantitatea și frecvența consumului de băuturi alcoolice);
- nu este necesară colectarea sângelui;
- testele trebuie să fie accesibile din punct de vedere economic;
- evaluarea să se facă fără dificultăți, cu obținerea rapidă a rezultatului (fiind binevenită pentru examinările în masă a populației rurale din regiunile îndepărtate).

În practica mondială, pentru a efectua screening-ul persoanelor cu consum constant de alcool, se apelează la diferite modele de chestionare. Examenul elementar al pacienților, unde se atrage atenția la semnele fizice externe ale ICA, ce prezintă criteriile obiective ale abuzului de alcool, de asemenea corespund cerințelor screening-ului.

Chestionarul „CAGE”

Chestionarul „CAGE” este unul dintre cele mai cunoscute și aprobate în lume teste, cu potențial informativ major, care poate fi utilizat pe larg, fiind accesibil pentru pacienți [67]:

-
1. **Cut down** (Ați simțit nevoia de a întrerupe consumul de alcool?);
 2. **Annoyed** (Sunteți supărat, deranjat de observațiile privind consumul de alcool?);
 3. **Guilt** (Vă simțiți vinovat din cauza excesului de alcool?);
 4. **Eye-opener drink** (Aveți nevoia imperioasă de a bea ceva dimineața pentru a putea să vă treziți?).
-

Testul „CAGE” se apreciază astfel: prezența a trei răspunsuri afirmative suspectă consumul sistematic de alcool la pacient; răspunsuri afirmative la toate patru întrebări indică în mod sigur consumul sistematic de alcool, apropiat de starea de dependență (alcoolism). Chestionarul a fost elaborat de NIAAA Eighth Report to the U.S. Congress on Alcohol and Health, 1994, sensibilitatea metodei fiind de 92%, iar specificitatea – de 95%, conform datelor Institutului de Cercetări Științifice în Narcologie MS FR. (2001) [146].

Testul „CAGE” prezintă avantaje față de alte teste străine, utilizate în același scop, grație simplității lui, el mai mult corespunde mentalității populației noastre și a atitudinii față de alcool, nu conține întrebări „directe” de tipul „În ce volum și cât de frecvent consumați băuturile alcoolice?”.

Peste hotare acest test este foarte frecvent utilizat, atât de narcologi, cât și de medicii de alte specialități, fiind introdus și în manualele de diagnostic și propedeutică [276,396].

Pentru a obține o specificitate înaltă, acest test poate fi considerat pozitiv doar la un nivel înalt de trăsături specifice ale abuzului de alcool – răspunsuri afirmative la toate patru întrebări.

Ancheta „SPA” - Sindromul de Postintoxicare Alcoolică

Dacă pacientul nu răspunde sincer la întrebările din „CAGE”, prezența ICA poate fi verificată și prin alte teste. Severitatea stărilor de postintoxicare cu alcool corelează cu severitatea intoxicației etilice [529]. Astfel ICA poate fi constatată după consecințele ei biomedicale, apreciind particularitățile stării pacientului după excesul de alcool (fără a-l întreba despre cantitatea și frecvența consumului de alcool).

Tabelul 7

Ancheta „Sindromul de Postintoxicare Alcoolică”

1	Neliniște și agitație	18	Inapetență sau apetit exagerat
2	Paloare, tegumente reci, umede	19	Senzații de dereglare a ritmului cardiac
3	Dureri precordiale	20	Palpitații
4	Hiperemia feței	21	Edeme pe picioare
5	Cefalee	22	Edeme pe față
6	Vertije	23	Hipersalivație
7	Tremorul mâinilor (degetelor)	24	Necesitatea de a fuma
8	Dorința de a consuma alcool	25	Necesitatea de a primi medicamente
9	Ictericitatea tegumentelor	26	Amnezia evenimentelor din ajun
10	Tulburarea sensibilității tactile	27	Irascibilitate, agresivitate
11	Dereglări de scaun	28	Grețuri, vome
12	Astenie, fatigabilitate	29	Vome cu sânge
13	Tensionare nervoasă	30	Diminuarea libidoului
14	Hemoragii nazale	31	Uscăciune în gură
15	Stări de colaps	32	Erupții cutanate
16	Dispnee	33	Sudorații excesive, nocturne
17	Senzații de sete exagerată	34	Mers clătinat

Notă: Ancheta a fost elaborată de Оурцов П., Покровский А., Успенский А. (2001) [524].

În farmacologie și în toxicologie astfel de stări sunt definite ca „postacțiune”, aici – ca „Sindromul de postintoxicare alcoolică” (SPA), la nivel habitual denumit ca stare de „mahmur” (tab. 7). Această stare se

manifestă la trezire după un abuz excesiv de alcool. De obicei există o corelație între volumul de alcool consumat în ajun și severitatea stării de postintoxicare alcoolică [526].

Mai mult de 15 răspunsuri afirmative în această anchetă, prezintă un rezultat de înaltă probabilitate a consumului sistematic și de durată a alcoolului în cantități periculoase pentru sănătate - are loc pierderea controlului cantității, dereglarea metabolismului bazal al ficatului cu hiperproducerea de acetaldehidă, stări de abțință și de postintoxicare alcoolică [].

La utilizarea anchetei SPA, în calitate de criteriu de diagnostic pentru ICA servește prezența a 15 și a mai multe răspunsuri afirmative, considerându-se testul pozitiv. Anchetarea SPA redă consecințele biomedicale ale ICA, evitându-se întrebările directe despre cantitatea și despre frecvența consumului de băuturi alcoolice.

Semnele obiective ale ICA

Un criteriu simplu și obiectiv al intoxicației etilice cronice îl reprezintă complexul semnelor fizice care sunt prezente în cazurile de consum sistematic, masiv de alcool și care redau consecințele lui somatice.

Pentru practica medicilor interniști a fost aprobat testul „Le Go” (P.M.LeGo, 1976), modificat de către Жарков О. și coaut. (2001) [524]. Testul este constituit din semnele care se depistează la examenul obiectiv al bolnavului, în cazurile de consum sistematic, masiv de alcool și care redau consecințele lui somatice (tab. 8). Testul a fost modificat cu scopul de excludere a semnelor obiective mai rar întâlnite și fără valoare diagnostică pentru intoxicația etilică cronică, de asemenea, au fost excluse rezultatele investigațiilor de laborator (marcherii biologici ai ICA).

Combinarea a șapte și a mai multe semne sugerează consumul sistematic de alcool, testul considerându-se pozitiv.

Tabelul 8

Harta semnelor obiective ale intoxicației cronice cu alcool (Testul LeGo)

- Deficit ponderal
- Obezitate
- Hipertensiune arterială tranzitorie
- Tremor
- Polineuropatie
- Atrofie musculară
- Hiperhidroză
- Ginecomastie
- Teleangiectazii
- Eritemul palmar

- Limba saburată
- Prezența tatuajului
- Contractura Dupuytren
- Conjunctive hiperemiate
- Hiperemia feței cu rețeaua capilară dilatată
- Hepatomegalie
- Urme de traume, combustii, fracturi osoase, degerături
- Glande parotide mărite

Nu există semne obiective specifice, patognomonice pentru ICA, unul, două sau, mai rar, trei semne dintre cele enumerate se pot depista și la persoanele care nu fac abuz de alcool. *Însă combinarea a șapte și a mai multe semne ne vorbește despre consumul sistematic de alcool, testul considerându-se pozitiv.*

La consumatorii de alcool de vârstă tânără (până la 30-35 ani) frecvent lipsesc astfel de markeri obiectivi ai intoxicației etilice cronice ca: ginecomastia, parotidita, culoarea cianotică a feții. La pacienții vârstnici majoritatea semnelor enumerate pot fi o manifestare a tulburărilor somatoneurologice legate de vârstă. De exemplu, contractura Dupuytren, polineuropatia, masa corporală hiper- sau hipoponderală, hepatomegalia, hipertensiunea arterială pot fi prezente în diabetul zaharat, tremorul – în parkinsonism. Astfel, specificitatea maximală și obiectivitatea markerilor obiectivi ai ICA este plasată în coridorul de vârstă cuprins între 30-65 ani [524].

Este necesar de accentuat că ICA are o probabilitate înaltă, dacă cel puțin unul dintre testele incluse în complex este pozitiv.

Tabelul 9

**Semnele clinice și de laborator necesare pentru
diagnosticul intoxicației cronice cu alcool (după Жарков О.)**

Semne clinice și teste de laborator	Coeficient
Obezitate	0.1
Deficitul masei ponderale	0.4
Hipertensiune arterială tranzitorie	0.3
Tremor	1.8
Polineuropatie	1.8
Atrofie musculară	1.1
Hiperemia feții și rețeaua vasculară dilatată	4.7
Hiperhidroză	0.3
Mărirea glandelor parotide	2.6
Limba saburală	3.8
Tatuaje	1.1
Contracturi Dupuytren	0.9
Conjunctive injectate	1.1
Hepatomegalie	1.9
Teleangiectazii	0.6
Eritem palmar	0.7
Ginecomastie	0.5
Nivelul seric al γ -GTP (Un/l)	0.016
Nivelul seric al AST (Un/l)	0.006
Nivelul fosfatazei alcaline (Un/l)	0.01
Volumul mediu eritrocitar (mcml)	0.06
Indicele constant	12.4

Prin analiza discriminativă a fost elaborată **metoda cantitativă a semnelor clinice și de laborator**, care a permis selectarea celor mai caracteristice pentru intoxicația alcoolică cronică (tab. 9) [527]. În tabel sunt prezentate semnele clinice și testele de laborator și, respectiv, coeficientul corespunzător. Pentru a detecta prezența consumului abuziv de alcool este necesar de sumat coeficiențele semnelor clinice și paraclinice depistate, în prealabil înmulțindu-se valoarea indicilor de laborator cu coeficientul respectiv []. În cazul când scorul final depășește **constantă 12,4** la pacient se apreciază starea de intoxicare cronică cu alcool, dar dacă această sumă este mai mică de 12,4 se exclude starea de ICA.

Exemplu de calcul

La pacientul B. s-a stabilit hiperemia feții (coef. 4.7); contractura Dupuytren (coeficient 0.9); activitatea gama-GTP în ser 30 Un/l (coef. 0.016 x 30), AST 50 Un/l (0.006 x 50), fosfataza alcalină 25 Un/l (0.01 x 25), volumul mediu al eritrocitelor 100 mcml (0.06 x 100). Scorul acumulat:

$4.7 + 0.9 + 0.016 \times 30 + 0.006 \times 50 + 0.01 \times 25 + 0.06 \times 100 = 12.63$,
deci mai mult de 12.4. Pacientul poate fi considerat consumator abuziv de alcool.

Tabelul 10

Chestionarul „AUDIT”

<p>1. Cât de des consumați alcool? 0=niciodată 1=lunar sau mai rar 2=2-4 ori pe lună 3=2-3 ori pe săptămână 4=mai des de 4 ori pe săptămână</p>	<p>6. De câte ori în ultimul an ați avut nevoie să consumați alcool dimineța? 0=niciodată 1=mai rar de o dată în lună 2=lunar 3=săptămănal 4= zilnic sau aproape zilnic</p>
<p>2. Câte porții consumați pe zi? 0=1-2 1=3-4 2=5-6 3=7-9 4=10 sau mai mult</p>	<p>7. De câte ori în ultimul an v-ați simțit vinovat din cauza băuturii? 0=niciodată 1=mai rar de o dată în lună 2=lunar 3=săptămănal 4= zilnic sau aproape zilnic</p>
<p>3. De câte ori consumați mai mult de 6 porții? 0=niciodată 1=mai rar de o dată în lună 2=lunar 3=săptămănal 4= zilnic sau aproape zilnic</p>	<p>8. De câte ori în ultimul an nu v-ați amintit ce s-a întâmplat cu o seară înainte din cauza băuturii? 0=niciodată 1=mai rar de o dată în lună 2=lunar 3=săptămănal 4= zilnic sau aproape zilnic</p>
<p>4. De câte ori în ultimul an nu ați fost capabil să vă opriți din băut odată ce ați început? 0=niciodată 1=mai rar de o dată în lună 2=lunar 3=săptămănal 4= zilnic sau aproape zilnic</p>	<p>9. Dumneavoastră sau altcineva ați fost lezat din cauza băuturii? 0=nu 2=da, dar nu în ultimul an 4=da, în ultimul an</p>
<p>5. De câte ori în ultimul an nu v-ați putut face obligațiile din cauza consumului de alcool? 0=niciodată 1=mai rar de o dată în lună 2=lunar 3=săptămănal 4= zilnic sau aproape zilnic</p>	<p>10. Există cineva (familie, doctor, prieten) îngrijorat din cauza consumului dvs. de alcool? 0=nu 2=da, dar nu în ultimul an 4=da, în ultimul an</p>

Notă: O porție standard de băutură include 12 g alcool pur și se conține în 180 ml vin, 360 ml bere, 45 ml băutură spirtoasă tare [445].

De către specialiștii Organizației Mondiale a Sănătății a fost elaborat chestionarul **AUDIT** (*Alcohol Use Disorders Identification Test*), care identifică dezordinile cauzate de abuzul de alcool și constă din 10 întrebări: trei întrebări privind obiceiurile actuale și șapte întrebări vizând obiceiurile anterioare referitoare la consumul de alcool (tab. 10). Fiecare întrebare are răspunsuri punctate de la 0 la 4; dacă scorul final este mai mare de 8, este înalt sugestiv pentru intoxicația alcoolică cronică [445,506].

PROBLEME ETICE ÎN INTOXICAȚIA ALCOOLICĂ CRONICĂ

Deseori bolnavii care se adresează la medicii generaliști, din cauza stereotipurilor etico-morale (expuse anterior), refuză consultația narcologului. Conform legii despre acordarea ajutorului psihiatric, persoanele ce nu prezintă pericol pentru societate nu pot fi înregistrate obligatoriu. Prin urmare, dacă facem uz de diagnosticul „alcoholism”, confirmat de narcolog, în calitate de criteriu pentru aprecierea abuzului de alcool, patologia somatică, codiționată de ICA rămâne mult timp nedepistată, ceea ce agravează prognosticul [521].

În acest context, existența problemelor de ordin medical, legate de abuzul de alcool, impune necesitatea notării în documentația medicală a cauzei care a indus apariția stării patologice – consumul de alcool în cantități periculoase pentru sănătate. Este corect ca stabilirea diagnosticului de „alcoholism” să constituie prerogativa narcologilor și a psihiatrilor. Dar, având în vedere răspândirea largă a dereglărilor somatice ca urmare a consumului de alcool, inclusiv a celor hepatice, care preced clinica de alcoholism (sindromul de abinență, degradarea personalității etc) este necesar un diagnostic care ar atenționa pacientul și medicul asupra abuzului de alcool. Acest diagnostic nu trebuie să fie stabilit ca „alcoholism” (pentru a evita problemele de ordin etic), dar nici să nu excludă definitiv noțiunea dată (pacientul trebuie să fie înscris în grupul de risc pentru dezvoltarea dependenței de alcool) [531]. Acest diagnostic necesită să fie bazat pe criterii obiective și să fie accesibil pentru medicii de toate profilurile. Acestor rigori și corespunde noțiunea de ICA.

Intoxicația cronică cu alcool (T 51.0 conform CIB-10) poate fi rezultatul atracției patologice la alcool (F 10.2), dar și a abuzului dăunător fără dependență (consum abuziv dăunător – „Harmful use” – F 10.1), fapt ce nu permite semnul egalității între alcoholism și intoxicația alcoolică cronică [524].

În prezent nu se afirmă că alcoholismul prezintă finalul inevitabil al consumului abuziv. Dar sunt, oare, alcoholismul și consumul abuziv faze ale aceluiași proces sau fenomene separate – această întrebare rămâne fără răspuns.

Deci utilizarea ICA ca diagnostic clinic în practica medicală nepsihiatrică nu prezintă un hiperdiagnostic al alcoolismului, dar relevă un factor patogenetic important în dezvoltarea patologiei somatice.

S-a constatat că circa 1/4 pacienți (25,3%) din staționarele de diferit profil, pot fi considerați ca persoane ce fac abuz de alcool (ICA). Printre pacienții cu vârsta aptă de muncă ei sunt mai numeroși – 38,4%. Au recunoscut sincer consumul abuziv de alcool și legătura cauzală cu spitalizarea doar a treime dintre pacienții depistați prin scenering, utilizându-se testele ICA [524].

FORMULAREA DIAGNOSTICULUI DE INTOXICAȚIE ALCOOLICĂ CRONICĂ

Intoxicarea cronică cu alcool deseori este însoțită de un spectru polimorf de tulburări de sănătate, ce include atât maladiile de etiologie alcoolică recunoscute, cu tablou clinico-morfologic caracteristic (conform CIB-10), cât și maladiile în care alcoolul prezintă un factor de risc important.

În Clasificarea internațională a bolilor, revizia X, ICA poate fi clasificată în compartimentul T 51.0 – acțiune toxică a alcoolului (cu excepția intoxicațiilor acute cu alcool).

Diagnosticarea dereglărilor de sănătate, condiționate de consumul de alcool, trebuie să fie efectuată conform criteriilor obiective ale ICA (testele ICA pozitive); regresarea semnelor clinice, normalizarea indicilor de laborator, evoluția pozitivă, rapidă în condițiile abținerii de la băuturile alcoolice completează diagnosticul.

În cazurile de depistare a patologiei de etiologiei alcoolică (conform CIB-10), diagnosticul trebuie să fie formulat începând cu ICA, apoi se indică „organul-țintă” și complicațiile. Spre exemplu, **„Intoxicația cronică cu alcool: Boala alcoolică a ficatului. Cardiomiopatie alcoolică, fibrilație atrială, insuficiența cardiacă”**.

În cazul când se depistează o maladie, pe fundalul ICA, dar fără legătură cauzală directă (conform CIB-10), diagnosticul se formulează în mod obișnuit, dar ICA se notează la rubrica patologieilor concomitente (de fundal), apoi se denumesc complicațiile bolii de bază. Spre exemplu, „Pneumonie cu evoluție trenantă. Intoxicație cronică cu alcool. Insuficiență respiratorie gr. I” [524].

În Republica Moldova nivelul consumului de alcool este foarte înalt, comparativ cu normele mondiale, iar în populația adultă având vârsta aptă de muncă deseori are caracterul intoxicației cronice cu alcool (ICA), care constituie una dintre cauzele îmbolnăvirii și a letalității crescute.

Diagnosticul tardiv al consecințelor somatice din cadrul ICA prezintă o problemă majoră. Practica existentă pentru diagnosticarea stărilor patologice, condiționate de abuzul de alcool în rețeaua medicală generală presupune constatarea alcoolismului de către medicul narcolog sau depistarea patologiei somatoneurologice severe (conform CIB-10);

encefalopolineuropatii, ciroze hepatice, etc., fapt care prezintă variante de diagnostic tardiv [537]. Dar diagnosticul ICA, comparativ cu diagnosticul „alcoolism” nu necesită neapărat intervenția narcologului sau un anamnezic narcologic confirmat documental și este accesibil pentru medicii de orice specialitate.

REZULTATELE CERCETĂRIILOR PROPRII

În cadrul Clinicii de Gastroenterologie și Hepatologie am efectuat un studiu în care am avut ca scop cercetarea particularităților clinico-paraclinice ale funcției hepatice la pacienții cu hepatită cronică și ciroză hepatică în asocieră cu intoxicația cronică cu alcool [51]. Au fost examinați 171 pacienți cu patologie hepatică cronică din diferite localități ale republicii: 49,1% (84) femei și 50,9% (87) bărbați. Toate persoanele incluse în studiu au fost chestionate utilizând complexul de teste pentru aprecierea intoxicației alcoolice cronice. Astfel, la 64,9% (111) pacienți s-a identificat intoxicația alcoolică cronică (fig. 2). Interogând pacienții despre prezența consumului de alcool, numai 44,1% (49) dintre ei recunosc sincer consumul cronic de alcool, mai mult de jumătate dintre interogați - 55,9% (62) - neagă abuzul de alcool (fig. 2).

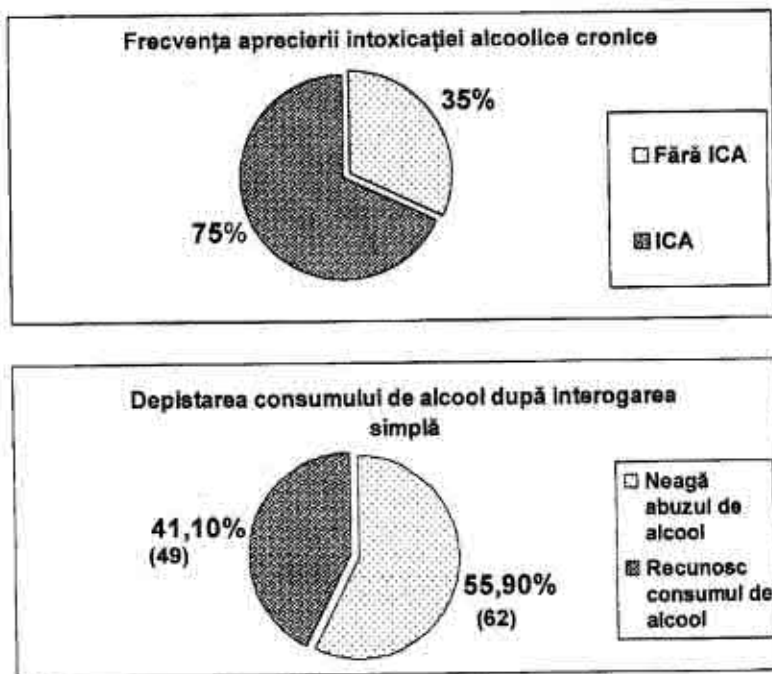


Figura 2. Frecvența aprecierii intoxicației cronice alcoolice

În funcție de etiologie, pacienții cu ICA au fost repartizați în următoarele loturi (fig. 3): 19,8% (34) pacienți, la care s-a stabilit diagnosticul de hepatită cronică de genăză alcoolică (HCA); 18,2% (31) pacienți cu hepatită cronică de etiologie mixtă (virală și alcoolică) (HCVA); 26,9% (46) bolnavi – ciroză hepatică alcoolică (CHA).



Figura 3. Divizarea pe loturi a pacienților

În 35% (60) cazuri nu s-a constatat prezența consumului de alcool, la acești pacienți diagnosticându-se hepatita cronică virală (HCV) – 17,5% (30) și ciroza hepatică virală (CHV) – 17,5% (30) pacienți.

Evaluarea detaliată a rezultatelor testelor pentru aprecierea stării de ICA la pacienții cu hepatită cronică alcoolică a stabilit pozitivitatea tuturor testelor incluse în complex. Valoarea medie a răspunsurilor afirmative pentru chestionarul CAGE a constituit 2,9 puncte (tab. 11); pentru ancheta „Sindromul de postintoxicare alcoolică” – 17,9; a semnelor obiective ale ICA – 8,8 (tab. 14) și a AUDIT – 14,7 puncte, toate având un scor pozitiv pentru intoxicația cronică cu alcool.

Tabelul 11

Evaluarea chestionarului CAGE la pacienții incluși în studiu

Intrebări CAGE	HCA (n=34)	HCV (n=30)	HCVA (n=31)	CHA (n=46)	CHV (n=30)
1. Intenționați să reduceți consumul?	18		16	28	
2. Vă indignați?	33	3	27	44	4
3. Vă simțiți vinovat?	29		27	36	2
4. Consumați alcool dimineata?	18		16	30	
Scorul mediu	2,88	0,10	2,8	3,00	0,2

Durata consumului de alcool pentru pacienții cu hepatită alcoolică a constituit $17,76 \pm 1,0$ ani (tab. 12); pentru femeii fiind de $17,0 \pm 1,54$ ani și

pentru bărbați – 18,08±1,27 ani. Cantitatea medie de alcool pur consumat în zi, s-a constatat a fi de 65,1±3,4 g (tab. 13); predominând la bărbați – 67,1±3,7 g versus femei – 53,8±8,0 g.

Tabelul 12

Durata consumului de alcool la pacienți cu HCA, HCVA și CHA

Diagnostic	Hepatită cronică alcoolică (n=34)	Hepatită cronică mixtă (alcoolică și virală) (n=31)	Ciroză hepatică alcoolică (n=46)
Total în grup (ani)	17,76±1,0	16,23±1,04	18,07±0,79
Femei (ani)	17,0±1,54	15,09±1,24	17,68±0,89
Bărbați (ani)	18,08±1,27	16,85±1,47	18,67±1,48

O atenție deosebită s-a acordat semnelor obiective caracteristice intoxicației cronice cu alcool: teleangiectazii faciale – 91,2% (31), conjunctive hiperemiate – 55,8% (19), tremorul extremităților – 61,7% (21), polineurită periferică – 52,9% (18), atrofie musculară – 44,4% (15), retracție palmară Dupuytren – 32,3% (11), urme de traume – 17,6% (6). De notat că la pacienții acestui grup au fost prezente semnele de hipogonadism – eritem palmar 50% (17), stelute vasculare – 23,5% (8), ginecomastie – 38,2% (13) – manifestări care nu s-au depistat la pacienții cu hepatită cronică virală.

Tabelul 13

Evaluarea cantității de alcool pur consumat în zi la pacienții cu HCA, HCVA și CHA

Diagnostic	Hepatită cronică alcoolică (n=34)	Hepatită cronică mixtă (alcoolică și virală) (n=31)	Ciroză hepatică alcoolică (n=46)
Total în grup (g)	65,14±3,42	57,74±3,42	68,58±2,6
Femei (g)	53,83±8,0	49,37±3,8	55,53±2,76
Bărbați (g)	67,14±3,73	60,65±4,29	76,11±3,44

În lotul de pacienți cu hepatită cronică mixtă (virală și alcoolică), cercetându-se rezultatele complexului de teste utilizate pentru aprecierea ICA, s-a stabilit pozitivitatea tuturor acestora. Valoarea medie a răspunsurilor afirmative a chestionarului CAGE fiind 2,8 (tab. 11); a anchetei SPA – 18,6; a semnelor obiective ale IAC – 9,2 (tab. 14) și a AUDIT – 13,6 puncte, toate având un scor superior celui necesar pentru stabilirea intoxicației cronice cu alcool.

Durata consumului de alcool pentru pacienții acestui lot a constituit $16,23 \pm 1,04$ ani (tab. 12); pentru bărbați fiind mai prelungită – $16,85 \pm 1,47$ ani decât pentru femei – $15,09 \pm 1,24$ ani. Cantitatea medie de alcool pur consumat în zi s-a constatat a fi de $57,7 \pm 3,4$ g (tab. 13) pentru toți pacienții acestui lot; predominând de asemenea la bărbați – $60,6 \pm 4,3$ g versus femei – $49,4 \pm 3,8$ g.

Printre semnele obiective ale consumului cronic de alcool menționăm cele mai specifice: teleangiectazii faciale – 70,9% (22), tremorul extremităților – 61% (19), polinevrită periferică – 58,1% (18), conjunctive injectate – 55,8% (19), contracturi Dupuytren – 32,3% (10). De remarcat că la pacienții acestui grup, la fel ca în cazul HCA, s-au apreciat semne de insuficiență gonadică - eritem palmar – 51% (16), stelute vasculare – 35,5% (11), ginecomastie – 32,3% (10).

Spre deosebire de grupurile de pacienți cu hepatită cronică și cu intoxicație etilică, la bolnii de hepatită cronică virală fără consum cronic de alcool cercetarea rezultatelor testelor de detecție a stării de intoxicație cronică alcoolică a exclus la ultimii prezența consumului cronic de alcool. Toate chestionarele incluse în complex au avut un punctaj mult mai mic decât cel sugestiv pentru intoxicația etilică: valoarea chestionarului CAGE a constituit 0,1 (tab. 11); a anchetei de apreciere a sindromului de postintoxicare alcoolică – 3,13; a testului Le Go – 1,6 (tab. 14); AUDIT – negativ.

La pacienții cu ciroză hepatică etilică cercetarea testelor de apreciere a intoxicației cronice etilice a înregistrat cel mai înalt punctaj pentru toate testele incluse în screening: scorul mediu CAGE fiind de 3 puncte (tab. 11); ancheta „Sindromul de postintoxicare alcoolică” a fost apreciată cu 19,9 puncte; testul Le Go – 10,5 (tab. 14); AUDIT – 16,4 puncte. La pacienții acestui grup s-a determinat cea mai prelungită perioadă a consumului de alcool, durata medie fiind de $18,07 \pm 0,79$ ani (tab. 12), totodată durata de consum fiind mai îndelungată pentru bărbați $18,67 \pm 1,48$ ani, comparativ cu sexul feminin – $17,68 \pm 0,89$ ani. Cantitatea medie de alcool pur folosită de pacienții cu CHA a constituit $68,6 \pm 2,6$ g/zi (tab. 13), de asemenea predominând la bărbați – $76,1 \pm 3,4$ g/zi versus femei – $55,5 \pm 2,7$ g/zi.

Atrage atenție semnele obiective sugestive pentru etiologia alcoolică a patologiei hepatice: teleangiectazii faciale – 89,1% (41), hiperemia și tumefierea feții – 78,3% (36), atrofii musculare – 71,7% (33), tremorul extremităților – 73,9% (34), polineuropatia periferică – 67,4% (31), deficit ponderal – 32,6% (15), urme de traume – 39,1% (18), retractie de tip Dupuytren – 34,8 (16), manifestări care nu sunt detectate la pacienții cu ciroză hepatică virală fără consum de alcool.

Tabelul 14

Evaluarea semnelor obiective ale ICA la pacienții incluși în studiu

Semne obiective	HCA (n=34)		HCV (n=30)		HCVA (n=31)		CHA (n=46)		CHV (n=30)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Atrofie musculară	15	44,1			14	45,2	33	71,7	6	20
Conjunctive hiperemiate	19	55,8			18	58,1	31	67,3		
Contracturi Dupuytren	11	32,35			8	25,8	16	34,8		
Deficit ponderal	12	35,3	3	10	11	35,5	15	32,6	6	20
Eritem palmar	17	50	4	13	16	51,6	42	91,3	15	50
Ginecomastie	13	38,2			10	32,3	23	50	14	46,6
Hipertensiune tranzitorie	20	58,8	2	6,6	17	54,8	20	43,5	3	10
Hepatomegalie	31	91,2	22	73	31	100	41	89,1	23	76,6
Hiperhidroză	19	55,8	6	20	26	83,8	36	78,3	3	10
Hiperemia feței	22	64,7	1	3,3	18	58,1	36	78,3		
Limbă saburală	29	85,3	10	33	26	83,9	40	86,9	21	70
Obezitate	3	8,82			4	12,9	6	13	2	6,7
Parotide mărite	7	20,58			7	22,6	16	34,8		
Polineuropatie	18	52,9	1	3,3	18	58,1	31	67,4	2	6,7
Prezența tatuajului	4	11,8	1	3,3	6	19,4	7	15,2	1	3,3
Teleangiectazii	31	91,2	2	6,7	22	70,9	41	89,1		
Tremor	21	61,7			19	61,3	34	73,9		
Urme de traume	6	17,6			10	32,3	18	39,1	3	10
Scor mediu	8,9		1,7		9,2		10,5		3,3	

"Nu privi la vin cum este de roșu, cum scânteiază în cupe, cum alunecă pe gât, căci la urmă ca un șarpe mușcă și ca o viperă improașcă venin"
Solomon

FICATUL ALCOOLIC. ETIOLOGIE ȘI FACTORI DE RISC

Ficatul este organul cel mai frecvent afectat de influența nefastă a alcoolului, dat fiind impactul primar al etanolului, ca și metabolizarea sa prioritară la acest nivel. Acest fapt a condiționat evidențierea leziunilor hepatice de etiologie alcoolică într-o formă nozologică aparte – **Boală hepatică alcoolică (BHA)** [1,132,233,238]. În SUA aproximativ 20 mii de persoane decedează anual din cauza bolii hepatice alcoolice [507].

Boala hepatică alcoolică include diverse modificări ale capacității structurale și funcționale ale ficatului, cauzate de consumul sistematic și de durată a băuturilor alcoolice (tab. 15) [119,533,541].

Tabelul 15

Boala hepatică alcoolică (Хазанов А. И. 2003)

BHA indusă de consumul zilnic de alcool	Forma ficatului alcoolic
Cantitate riscantă	Steatoza hepatică
Cantitate periculoasă	Steatohepatită
Pequignot I și Pequignot II*	Ciroza hepatică**

Notă: * Pequignot I – 80-160 g alcool/zi; Pequignot II – 160 g și mai mult/zi.

** Hepatita alcoolică acută de regulă se dezvoltă după un consum zilnic de alcool la nivelul Pequignot II.

Este necesar de remarcat diferența noțiunilor de "boală hepatică alcoolică", "intoxicație alcoolică cronică" și "etilism cronic" [531]. Ultimul termen este aplicat în practica narcologică pentru aprecierea stării, caracterizată prin dependență psihică și fizică față de alcool. De menționat că la subiecții cu boală hepatică alcoolică dependența față de alcool este slab pronunțată [470], la ei rareori se dezvoltă sindromul grav de abținere, ceea ce le permite consumul de băuturi alcoolice în cantități exagerate, pe o perioadă îndelungată de timp [496,550].

O particularitate distinctivă a BHA, similară altor afecțiuni toxice exogene, este corelația certă între cantitatea și durata consumului de alcool și impactul hepatic al acestuia [23,217]. Este important de menționat reversibilitatea leziunilor hepatice prin alcool în stadiile inițiale, iar la unii bolnavi chiar și la etapele avansate ale bolii, după abținere totală [57,132,227,238].

Totodată, nu toți consumatorii de alcool dezvoltă hepatopatie

alcoolică: frecvența cirozei hepatice la etilici, depistată prin necropsie, constituie 15-20%, iar la o 1/3 persoane abuzive de alcool nu se produc modificări hepatice (fig. 4) [145,445,550].

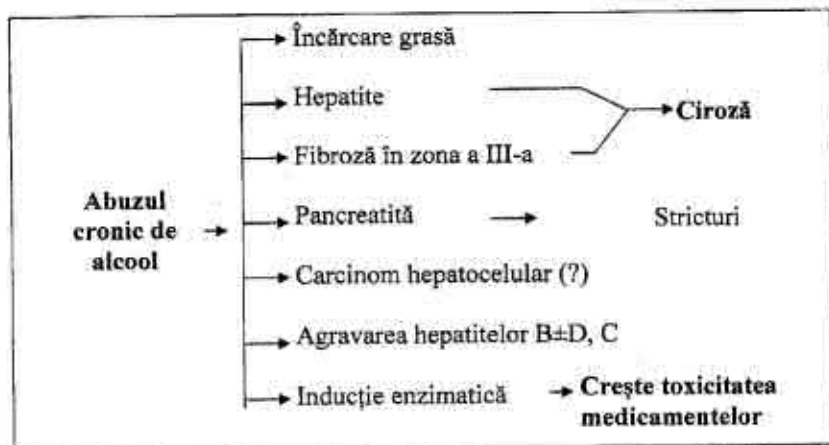


Figura 4. Efectele hepato-biliare ale abuzului de alcool

Faptul, că nu toți consumatorii abuzivi de alcool dezvoltă o afectare progresivă hepatică, sugerează existența unor factori de risc suplimentari implicați în producerea ficatului alcoolic.

FACTORII DE RISC CE CONDIȚIONEAZĂ APARIȚIA ȘI EVOLUȚIA FICATULUI ALCOOLIC:

Durata consumului de alcool

Bode J. și colab. (1976) semnaleză existența unei atingeri hepatice severe sau moderate la 62 % dintre cei 371 de pacienți internați pentru dealcoolizare [57]. După un sevrăj de 2-6 luni, semnele atingerii hepatice s-au mai constatat doar la 26 %, cu mențiunea că leziunile severe au rămas neschimbate (16 % la cei care au băut peste 20 de ani și 5 % la cei care au băut sub 10 ani). Se demonstrează deci existența unei corelații între durata abuzului de alcool și gradul lezării hepatice [23]. Durata medie pentru a se produce ciroza este de 20-25 de ani [121]. Un consum de alcool de mai puțin de 5 ani, chiar în doze extrem de mari, nu determină ciroză hepatică [550].

Cantitatea consumului de alcool

Expresivitatea și frecvența ficatului alcoolic depinde de cantitatea consumului de alcool. Pentru bărbați riscul pentru ciroză crește de 6 ori pentru un consum de alcool de 40-60 g/zi și de 14 ori pentru 60-80 g/zi, comparativ cu riscul prezent la un consum de 20 g/zi [445].

Există diferite opinii în literatură despre limitele consumului inofensiv și ale celui periculos de alcool (tab. 16) [527]. 10 g de alcool pur este echivalent cu 25-30 ml vodcă, 100 ml vin, 200-250 ml bere [550].

Tabelul 16

Limitele consumului inofensiv de alcool

Limitele consumului inofensiv de alcool		Grupul de experți
Bărbați	Femei	
38-60 g/zi	16-38 g/zi	Academia Națională de Medicină din Franța (1995)
Până la 24 g/zi	Până la 16 g/zi	Departamentul Ocrotirii Sănătății și al Învățământului din Marea Britanie (1991) Societatea Americană de Științe și Ocrotirea Sănătății (1995)
20-40 g/zi (140-280 g/săpt.)	Până la 20 g/zi (140 g/săpt.)	OMS (Copenhaga, 1995)

În tabelul 17 sunt prezentate dozele de alcool toxice și cele relativ inofensive pentru ficat (după *Хазанов А. И.* 1998) [540].

Tabelul 17

Cantitatea de alcool hepatotoxică

Doza	Cantitatea de etanol/vodcă	Durata
Doză relativ inofensivă	210 ml alcool (530 ml vodcă) 30 ml alcool (76 ml vodcă)	În săptămână în zi
Doză periculoasă	80-160 ml alcool (200-400 ml vodcă)	În zi
Doză foarte periculoasă	Mai mult de 160 ml alcool (mai mult 400 ml vodcă)	În zi

Notă: Dozele sunt indicate pentru bărbați, cele pentru femei constituie 2/3 dintre ele.

Ficatul alcoolic depinde și de cantitatea totală de alcool consumat; se estimează că ciroza apare după folosirea de aproximativ 1 750 litri alcool absolut, în 20 de ani [25]. De fapt, nu există o relație liniară; astfel, peste cantitatea de 180 g/zi nu se constată creșterea indicelui cirogen, incidența maximă situându-se între 160-180 g alcool/zi [217]. Creșterea riscului relativ la cei cu consum scăzut de alcool indică faptul existenței unor indivizi foarte sensibili la alcool.

Folosind o experiență largă (4 060 de examinări histologice la alcoolicii cronici), Thaler H. (1980) arată că ciroza este invariabil legată de hepatita alcoolică; în alcoolismul cronic aceasta este corelată cu durata (cel puțin 6 ani) și cantitatea (cel puțin 80-160 g alcool pur pe zi) consumului de etanol

[436]. Folosirea intermitentă a alcoolului nu pare a fi dăunătoare [396].

Toate studiile epidemiologice constituie un argument puternic în favoarea acțiunii hepatotoxice a alcoolului.

Ancheta lui Pequignot (citată de Lieber Ch. S.) pe 381 de cirofici și 381 de martori a demonstrat că la un raport alimentar egal, indivizii ce au consumat peste 160 g alcool pur/zi (aproximativ 2 l vin de 10 grade) constituie 59 % dintre cirofici și doar 10 % dintre martori [221,cx].

Cantitatea de alcool necesară pentru a produce leziuni hepatice severe este de 60-80 g (majoritatea cercetătorilor consideră mai mult de 40 g) alcool absolut în zi pentru bărbați și 30-40 g/zi (mulți autori consideră mai mult de 20 g) pentru femei, consumat nu mai puțin de 5 ani [214,495,533]. Astfel, ciroza hepatică etilică se dezvoltă peste 15-20 ani.

Tabelul 18

Particularitățile consumului de alcool de către populația Germaniei în anul 2000 (Хазанов А. И. 2002)

Caracterul consumului de alcool	Cantitatea zilnică (g)		Frecvența în populație, %
	Bărbați	Femei	
Nivel riscant	30 – 60	20 – 40	11,9
Nivel periculos	60 – 120	40 – 80	3,9

Nu s-au stabilit relații între diversitatea, extinderea și tipul leziunilor hepatice induse de alcool, pe de o parte, și tipul băuturii consumate, al compoziției acesteia și al ingredientelor conținute, pe de altă parte [65]. Cu toate acestea, în unele arii geografice anumite băuturi sunt mai mult incriminate în lezarea ficatului. Această corelație este atribuită mai degrabă costului mai scăzut și disponibilității mai mari a băuturii respective decât calităților și compoziției specifice [65]. Deci merită subliniat faptul că injuria hepatică nu depinde de tipul de băutură consumată, ci de conținutul în alcool al acesteia, de aceea pentru a calcula doza zilnică de alcool la un bolnav concret se ține cont numai de concentrația totală de etanol.

Consumul continuu de alcool este mai periculos decât cel intermitent, de aceea riscul bolii hepatice alcoolice este mai scăzut la persoanele ce consumă băuturi alcoolice cu întreruperi de cel puțin 2 zile în săptămână [396].

De altfel, este evident efectul favorabil al servajului asupra supraviețuirii în timp al pacienților cu hepatopatie alcoolică. Un studiu efectuat de Krasner N. și colab. (1977) pe un lot de 239 de ciroze alcoolice remarcă o creștere a supraviețuirii la 5 ani, cu aproximativ 30 % la abștinenți, față de cei care au continuat să bea [31].

Bazați pe date morfologice, pe un lot de 214 pacienți spitalizați cu hepatită etanolică, Banciu T. și colab. (1980) găsesc steatoza hepatică simplă în 41,5 % din cazuri [35].

Aproximativ 1/2 dintre pacienții cu hepatită alcoolică progresează spre ciroză, în timp ce doar 10-20% dintre alcoolicii cronici fac ciroză

[140,215,218]. Incidența hepatitei alcoolice la etilicii cronici se prestează între 10 și 35 % (fig. 5) [139, 214].

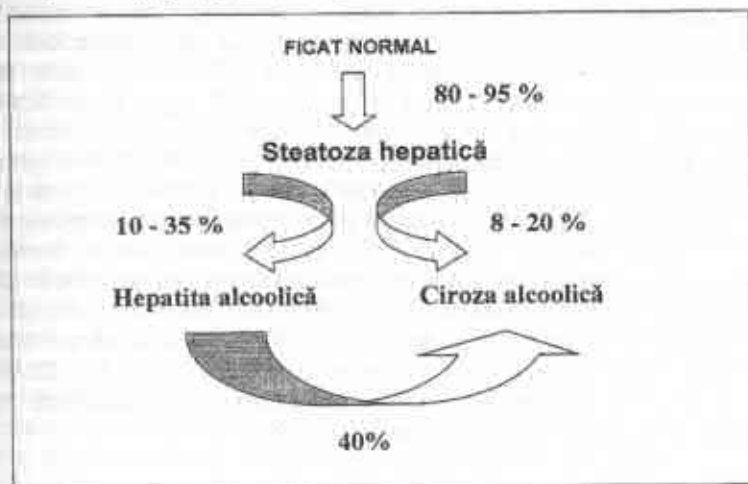


Figura 5. Incidența ficatului alcoolic la etilicii cronici

Incidența cirozei hepatice, din totalul de hepatopatii alcoolice spitalizate, se cifrează la aproximativ 32 % (tab. 19) [217].

Tabelul 19

Frecvența medie a cirozei la alcoolicii cronici din SUA (după
Lelbach W. 1966)

Durata abuzului de alcool		Numărul de cazuri	Frecvența cirozei	Cantitatea de etanol	
ani	medie (ani)			g/zi	medie
1-5	3,6	73	0 %	130 - 197	163
6-10	8,3	129	8 %	144 - 210	177
11-15	12,9	81	21 %	160 - 224	192
16-35	21,6	51	51 %	197 - 275	227

Pintre bolnavii cu etilism cronic, steatoza hepatică se constată în 60-95% cazuri, iar ciroza hepatică – în 20% cazuri [111]. Acest fapt sugerează că excesul de alcool, ce are rol prioritar în dezvoltarea bolii hepatice alcoolice, nu constituie unica cauză ce declanșează boala, dar există și alți factori exogeni care, împreună cu premisele ereditare și cu particularitățile imune ale organismului, intervin în producerea hepatopatiei alcoolice.

Sexul individului

Diferența de sex deține un rol major printre factorii ce condiționează instalarea bolii hepatice alcoolice. Femeile sunt mult mai susceptibile decât bărbații la apariția injuriei hepatice alcoolice [41,42,151]. Una dintre explicațiile acestei constatări rezidă în faptul că la aceeași cantitate de alcool ingerată, femeile dezvoltă o concentrație sanguină de alcool mai mare decât bărbații, din cauza activității mai reduse a alcooldehidrogenazei gastrice [134,174]. Sensibilitatea crescută a femeilor este explicată și prin volumul mai mic de distribuție, precum și prin diferențe în producerea de citokine de către celulele Kupffer [86]. Efectul alcoolului la femei, de asemenea, este potențat de către hormonii endogeni și de contraceptive, care alterează funcția hepatică [204,206]. Sub influența estrogenilor, celulele Kupffer la femei sunt mai sensibile la endotoxine, al căror transport prin peretele intestinal este mai intens în alcoolism [301,319]. Odată cu vârsta la bărbați scade activitatea alcooldehidrogenazei, tot odată micșorându-se și rata metabolizării alcoolului [41].

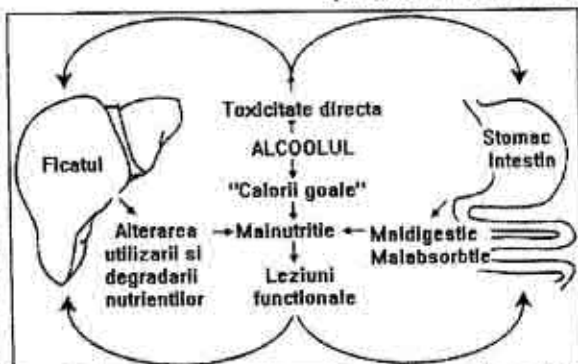
Dieta și malnutriția

Factorii dietetici sunt mult controversați. Mult timp s-a crezut că malnutriția este un factor determinant în acțiunea nocivă a alcoolului. Ulterior, Lieber Ch. a confirmat hepatotoxicitatea directă a alcoolului, chiar și în condițiile unei diete adecvate [221,222]. S-a constatat că ciroza hepatică se poate dezvolta la alcoolici pe lângă o dietă adecvată sau chiar foarte bogată [383].

Figura 6. Alcoolul și malnutriția

(Source: Lieber 1991)

Malnutriția însă este indubitabil un factor de risc ce intervine în etiologia hepatopatiei alcoolice [132, 317, 550]. Alcoolul consumat în cantități mari poate produce diferite forme de malnutriție. Prin aportul energetic crescut (7,1 kcal/g) determină o



scădere a ingestiei de alimente, o scădere la care concurează uneori condițiile socio-economice precare (malnutriție primară) [222]. Afectarea pancreasului și a intestinului, prezentă frecvent, în caz de alcoolism, contribuie la dezvoltarea maldigestiei și a malabsorbției (malnutriție secundară). Efectul toxic direct al alcoolului, la care se asociază malnutriția

primară și cea secundară sunt responsabile de alterarea funcțională și structurală hepatică (fig. 6) [221].

Malnutriția interesează virtual toate principiile nutritive. Dieta deficitară în colină și metionină a fost incriminată ca factor patogenetic în condiții experimentale, dar primatele și oamenii sunt puțin sensibili la aceste deficite [550].

Depleția unor factori alimentari contribuie la producerea leziunilor hepatice la alcoolicii cronici, ceea ce nu exclude efectul hepatotoxic al alcoolului. Pare probabil că atât alcoolul, cât și malnutriția poate promova lezarea hepatică, rolul alcoolului fiind însă mai important. Alcoolul, pe lângă steatoză, produce necroze celulare și fibroză la șobolani și la primate, chiar și în condițiile unei diete normale [230,380].

Etanolul dereglează absorbția și depozitarea substanțelor nutritive, de asemenea scade pofta de mâncare din contul calorajului propriu înalt. Ca rezultat se dezvoltă carența cronică de proteine, vitamine, minerale [281]. Consumul de lapte, grăsimi de origine animalieră și de proteine au fost asociate cu mai puțină fibroză, regenerare și steatoză [320].

Mai important decât malnutriția în dezvoltarea patologiei hepatice la alcoolici pare rolul obezitității [323,471]. Masa supraponderală este considerată un factor de risc independent în patogeneza bolii hepatice alcoolice [325]. Cauza, posibil, ar fi depunerea suplimentară de lipide în hepatocite, ceea ce intensifică procesele de peroxidare a lipidelor în membrana hepatocitului [294,].

Infecția cu virusurile hepatotrope

Multe studii au confirmat influența infecției cu virusurile hepatice B și C, a căror incidență la alcoolicii cronici este superioară celei din populația generală în potențarea severității bolii hepatice alcoolice [43,63,83,90,280,382]. Cumularea celor doi factori de risc determină creșterea impresionantă a riscului pentru cancerul hepatocelular, acesta fiind la 10 ani de 81%, comparativ cu 19% în prezența exclusivă a alcoolului [150,211,452].

Factorii genetici și constituționali (mai detaliat vezi cap. "Metabolismul etanolului")

Este unanim acceptată importanța factorilor genetici și a celor constituționali în inducerea bolii hepatice alcoolice, fapt susținut și de susceptibilitatea mai mare la alcool a gemenilor monoziгоți decât a celor dizigoți [182,232,247]. Se cunoaște că apetența pentru alcool este foarte variabilă de la un individ la altul. S-a observat o corelație între tulburările de vedere pentru galben-bleu și apetența patologică pentru alcool. Acest caracter ar putea fi legat de factorul cromozomic X. Pe de altă parte, factorul genetic ar putea interveni la nivelul metabolismului etanolic, punând problema diferențelor individuale ale echipamentului enzimatic. La nivel hepatic este vorba de variații în activitatea ADH, ALDH și al enzimelor

sistemului MEOS de metabolizare a alcoolului [339,358,478,501]. Von Wartburg a descoperit o izoenzimă ce oxidează alcoolul de 5 ori mai repede; aceasta este prezentă doar la 20 % dintre indivizi, fie că sunt alcoolici sau nu [399].

Viteza de eliminare a alcoolului (diferă de cel puțin 3 ori) este determinată de polimorfismul genetic al sistemului enzimatic [399]. Alcool-dehidrogenaza (ADH) este codificată de 5 locus-uri genice diferite, localizate pe cromozomul 4. Indivizii cu izoenzime ADH diferite prezintă rate diferite ale eliminării alcoolului. Polimorfismul celor mai active forme ale acestei enzime ADH₂ și ADH₃ poate avea acțiuni de protecție, deoarece acumularea rapidă a acetaldehidei produce o toleranță mai mică față de alcool (tab. 20) [358].

Predominarea celui mai activ izoferment ADH₂, mai frecvent întâlnit la reprezentanții rasei mongoloide, condiționează sindromul de sensibilitate majorată la alcool, caracterizat prin tahicardie, transpirații, hiperimie feții, arsuri epigastrice, care se datorează trecerii brutale în circulație a unei mari cantități de aldehydă acetică și aceasta deseori impune evitarea consumului de alcool. Dacă abuzul de alcool nu este sistat, aceste persoane prezintă un risc superior de dezvoltare a hepatopatiei alcoolice, din cauza formării sporite de acetaldehydă.

Tabelul 20

Concentrația izoenzimelor ADH la diverse populații

Izoenzima	Populația			
	Americani albi	Europeni	Japonezi	Americani de culoare
ADH 1-2	> 95%	85%	15%	85%
ADH 2-2	sub 5%	15%	85%	sub 5%
ADH 3-2	sub 5%	sub 5%	sub 5%	15%
ADH 4-3	50%			

Alcoolul, de asemenea, este metabolizat de către citocromul microzomal P₄₅₀-II-E₁, localizat în reticulul endoplasmatic. Gena codantă a acestui citocrom a fost clonată și secvențată, dar rolul diferitor variante ale acestei gene în inducerea leziunilor hepatice alcoolice este insuficient studiat, cu toate că există date despre relația ei cu ciroza hepatică alcoolică [306,469].

Acetaldehida este metabolizată până la acetat sub acțiunea aldehyd dehidrogenazei. Aldehyd-dehidrogenaza (ALDH) este situată atât în citoplasmă, cât și în mitocondriile hepatocitului. Această enzimă este codată de 4 locus-uri pe 4 cromozomi diferiți, adică există 4 izoenzime ALDH. La 50% dintre orientali (chinezi, japonezi) este prezentă forma anomala, mutantă a izoenzimei ALDH₂ – alela ALDH₂*2 inactivă, care este cauza acumulării exagerate de acetaldehydă. Acetaldehida acumulată

determină înroșirea caracteristică a feții despre care s-a vorbit anterior [358,515]. Acetaldehida prin efectele sale neplăcute impune evitarea consumului de alcool. Cei care devin alcoolici, în pofida acestui deficit, vor dezvolta mai frecvent și mai rapid hepatopatie alcoolică. Sensibilitatea la alcool se datorează mai degrabă perturbării oxidării aldehidei acetice decât producerii excesive a acesteia, sub acțiunea unei ADH atipice.

Există indici asupra modificărilor genetice și a altor enzime implicate în dezordinile metabolice ale ficatului – alcoolid trans ketolaza, sintetaza esterului etilic al acidului gras [468].

Polimorfismul genelor, ce codifică enzimele implicate în dezvoltarea fibrozei, poate avea o importanță majoră în determinarea toleranței individuale către acțiunea stimuloare a alcoolului asupra fibrogenezei [295,471].

Studiul gemenilor și al HLA confirmă rolul factorilor genetici în dezvoltarea leziunilor hepatice. Există date că antigenele HLA B8 (se atestă mai des în Marea Britanie) și B40 (Norvegia, Florida) au un rol favorizant în dezvoltarea hepatitei alcoolice. La acești pacienți se constată un nivel semnificativ majorat al antigenilor B15 și DRu (în Franța) și reducerea B13 (în Chile) [247]. Frecvența alcoolismului este mai înaltă la gemenii monozigoti în comparație cu cei bizigoți, ceea ce confirmă prezența defectului ereditar. Totodată, cele expuse mai sus nu au demonstrat existența unei asocieri certe între genele sistemului major de histocompatibilitate și boala hepatică alcoolică.

Metabolismul etanolic la marii alcoolici cu ficat sănătos nu ar fi modificat; în schimb, ar exista o impermeabilitate membranară, totală sau parțială, localizată sau generalizată. Oricare ar fi explicația acestei susceptibilități individuale la acțiunea toxică a alcoolului, aceasta nu alterează "în esență" concluziile furnizate de datele epidemiologice vizând hepatotoxicitatea etanolului și tendința de creștere a hepatopatiei alcoolice.

Toxicitatea crescută a xenobioticilor

Creșterea susceptibilității la xenobiotice se consideră, de asemenea, ca factor de risc în ficatul alcoolic și poate interveni drept cofactor în inducerea ficatului alcoolic. Inducția selectivă a formelor specifice de citocrom P450 de către consumul prelungit de alcool sporește metabolizarea și detoxificarea unor medicamente, solvenți, anestezice și compuși organici, ai căror metaboliți uneori sunt mai toxici decât precursorii [389,414,416].

Ingestia prelungită de alcool determină inducția enzimelor microzomale. Se înregistrează proliferarea membranelor netede ale reticulului endoplasmatic hepatocitar, implicate în metabolizarea accelerată a alcoolului, medicamentelor și a altor xenobiotice în metaboliți polari ușor de excretat din organism. Aceasta este explicația interacțiunii dintre metabolismul alcoolului și al unor medicamente, rata clearance-ului acestor medicamente din sânge fiind accelerată la etilici. Consumul de alcool de

scurtă durată prelungeste durata de viață a pentobarbitalului, a meprobamatului și a benzodiazepinelor. Fenotiazinele sunt de asemenea metabolizate pe cale microzomală și administrarea lor concomitent cu alcoolul le reduce considerabil eliminarea din organism, sporind efectele lor sedative. Se înregistrează tulburări de coordonare până la decese respiratorii fatale. Din acest motiv administrarea fenotiazinelor pentru controlul simptomatologiei etilismului este periculoasă [65]. Administrarea antidepresanților triciclici este și ea hazardată putând să mărească susceptibilitatea la convulsii.

Dezordini imunologice

Procesele imunologice au o importanță majoră în progresarea maladiei după sistarea consumului de alcool [133,175,484,495].

Ingestia de etanol sporește transportul endotoxinelor din lumenul intestinal în sistemul portal unde sunt recunoscute de către macrofagii intrahepatic (celule Kupffer) [36,95]. Endotoxemia este prezentă la etilicii cu diverse forme ale bolii hepatice alcoolice, nivelul plasmatic al endotoxinelor corelând cu gradul de afectare hepatică [54]. Celulele Kupffer activate de endotoxinele intestinale generează citokine (TNF- alfa, factor de creștere beta etc.), care inițiază sau agravează leziunile [37,152]. Se pare că citokina cu rol proinflamator TNF-alfa are un rol important în patogenia ficatului alcoolic, în special a hepatitei alcoolice [54,163].

Tabelul 21

Factori de risc pentru boala hepatică alcoolică

- **Consumul de etanol în doze ce depășesc 40 g/zi pentru bărbați și 20 g/zi pentru femei**
- **Durata consumului de alcool mai mare de 5 ani, în medie 15-20 ani**
- **Sexul - femele sunt mai susceptibile decât bărbații la progresarea injuriei hepatice alcoolice**
- **Polimorfismul genetic al enzimelor ce participă în metabolismul alcoolului**
- **Obezitatea sau deficitul factorilor nutriționali**
- **Infecția cu virusuri hepatice (B sau C)**
- **Utilizarea preparatelor ce se metabolizează în ficat**
- **Factori imuni**

„Vinul inspiră arta și ne adoarme grijile,
trezând în noi sentimente bune”

Socrate

METABOLISMUL ALCOOLULUI

ABSORBȚIA, DISTRIBUȚIA ȘI EXCRETIA

În organism alcoolul exercită două acțiuni diferite: afectează direct funcțiile sistemului nervos central și este metabolizat pentru a furniza calorii, utilizabile de către organism, influențând astfel procesele metabolice. Alcoolul poate fi utilizat de către organism ca sursă de energie la fel ca oricare aliment. Băuturile alcoolice, pe lângă cele 7 calorii furnizate de 1 g alcool, conțin și alte surse de calorii (glucide) și vitamine (tab. 22) [65].

Tabelul 22

Conținutul băuturilor alcoolice în calorii, glucide și vitamine (L. Buligescu, 1999)

Tipul băuturii	Alcool %	Calorii /l	Glucide /l	Tiamină (mg/l)	Riboflavina (mg/l)	Piridoxin (mg/l)	Niacină (mg/l)
Bere	3,5	400	30	0,04	0,3	0,6	10
Vin roșu	8	700	2,5	0,01	0,13	0,5	1,0
Vin alb (sec)	6	650	10	0,02	0,10	0,25	0,6
Vin alb (dulce)	10	1200	120	0,01	0,13	0,35	0,4
Sherry (sec)	16	1300	30	0,05	0,11	0,20	0,9
Porto (dulce)	16	1600	120	0,13	0,24	0,64	2,0
Whisky	36	2500	0	0	0	0	0
Coniac	34	2400	2	0	0	0	0
Vodcă	38	2550	0	0	0	0	0

Absorbția alcoolului ingerat are loc la nivelul tractului gastrointestinal prin difuziune simplă. Absorbția începe din cavitatea bucală și se termină la nivelul jejun-ileonului. Absorbția este lentă la nivelul stomacului și mai rapidă la nivelul duodenului și al jejunului proximal (până la nivelul jejunului 70-80% alcool este absorbit) [302,417]. Stomacul descrește rata de absorbție a alcoolului prin întârzierea evacuării acestuia. Gastrostomia accelerează absorbția, iar alimentele o întârzie. Rata de absorbție pare să fie direct legată de concentrația etanolului, dar chiar și la concentrații mari absorbția este completă [96].

Distribuția. După absorbție, care se desfășoară relativ lent, urmează distribuția foarte rapidă a alcoolului, în special în țesuturile foarte vascularizate: creier, pulmon și ficat. În musculatura scheletică distribuția

este foarte lentă, iar în țesutul adipos este aproape absentă. Alcoolul traversează placenta și se acumulează în lichidul amniotic [445].

Excreția alcoolului se face în proporție de peste 90% sub formă de bioxid de carbon și apă, pe cale pulmonară și urinară.

METABOLISMUL

Alcoolul nu poate fi stocat în organism și, ca urmare, toată cantitatea este obligatoriu metabolizată, predominant la nivel hepatic.

Odată absorbit, alcoolul ajunge la ficat prin circulația portală, unde are loc oxidarea sa, într-o proporție de 80-90%, dacă funcția ficatului este normală [45]. Circa 10-30% din alcool este metabolizat extrahepatic (peste 40% la pacienții cu ciroză), predominant la nivelurile gastric, colonic, renal, pulmonar [154]. Mucoasa gastrică deține ADH, iar în colon metabolizarea se face sub acțiunea ADN bacteriană. Acetaldehida intracolonică acumulată ar juca un rol aparte în apariția simptomelor digestive asociate alcoolismului (diaree) și în geneza polipilor sau a cancerului colonic [445]. O mică parte se elimină prin aerul expirat, urină, lapte (în cursul lactației) sau se elimină (2-8%) prin bilă, suc gastric, salivă, lacrimi.

În legătură cu metabolizarea hepatică este necesar de făcut unele precizări. Se discută în ultimul timp noțiunea de *first pass* în metabolismul etanolului [105]. În cazul indigestiei moderate de alcool (*social drinking*), cea mai mare parte (73 %) este metabolizată la prima trecere prin ficat, fără a intra în circulația generală. Acest efect este redus la alcoolici sau la administrarea alcoolului *a jeun*. Dacă concentrația alcoolului în sânge depășește capacitatea de metabolizare a ficatului, rezultă o intoxicație. Magnitudinea acestui proces determină biodisponibilitatea alcoolică și deci modulează potențialul său toxic.

De fapt, aproximativ 80-90% din alcoolul ingerat este oxidat de ficat [45,222], chiar după ce a trecut în circulația sistemică. Ficatul poate metaboliza aproximativ 100 g alcool în 24 de ore [383] sau 100 mg/kg masă corp/oră. În 10 ore, 90% din etanol este transformat în CO₂ la nivelul mitocondrii, după ce a fost degradat până la acetat în citoplasmă.

Viteza metabolizării alcoolului în ficat până la CO₂ și H₂O este de 0,1 g alcool pur/kg masă corporală într-o oră, la femei această viteză este cu 10% mai mică. Un adult cu masa corpului de 70 kg poate metaboliza în 24 ore până la 160 g alcool pur, eliberând 1200 kkal.

Trei sisteme enzimatice principale sunt implicate în oxidarea alcoolului [228,392,396,414]; fiecare sistem este localizat în compartimente diferite celulare (fig. 7):

- **Alcooldehidrogenaza (ADH)**, localizată în citosol sau fracțiunea solubilă a celulei hepatice
- **Sistemul microsomal de oxidare a alcoolului (MEOS)**, localizat în

reticulul endoplasmatic

- **Catalaza**, localizată în peroxizomi.
Există și esterificarea alcoolului non oxidativă.

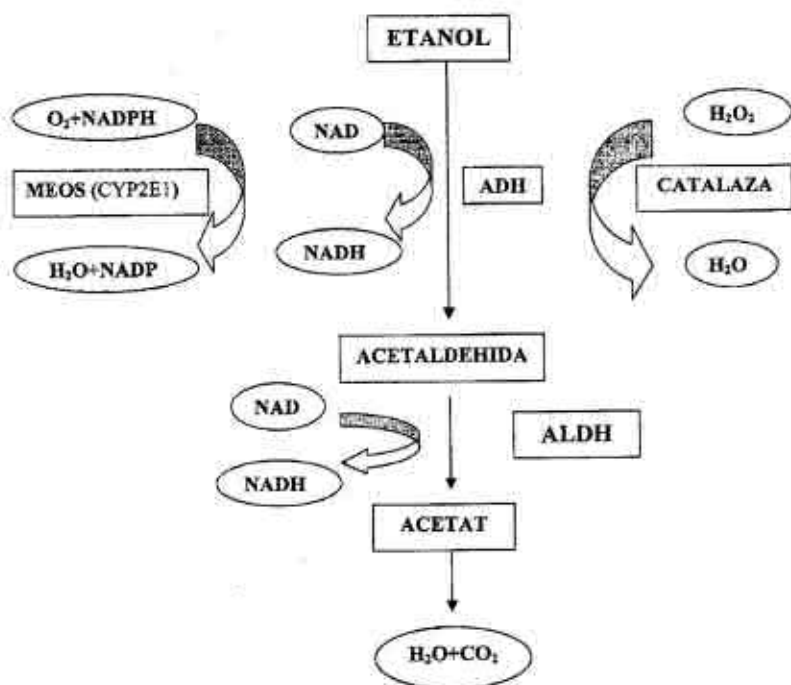
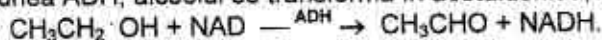


Figura 7. Căile principale de metabolizare a alcoolului

METABOLIZAREA ALCOOLULUI PRIN ALCOOLDEHIDROGENAZĂ

Oxidarea alcoolului pe calea alcooldehidrogenazei (ADH) reprezintă calea majoră de degradare a alcoolului (85%), inclusiv a celui endogen, produs în cantități mici de către bacteriile din intestin [31,255]. Sub acțiunea ADH, alcoolul se transformă în acetaldehidă, conform reacției:



Hidrogenul este transferat deci cofactorului NAD, care este astfel redus la NADH, din reacție rezultând un exces de NADH. Specificitatea hepatică a metabolizării alcoolului explică de ce oxidarea acestuia produce un dezechilibru metabolic hepatic evident, în pofida existenței unor mecanisme intracelulare responsabile de homeostazia proceselor de oxidoreducere.

Activitatea hepatică a ADH este reglată de variații hormonali (hormonii tiroidieni, gonadici). Activitatea ADH este stimulată de către glucagon și de

către stomatostatină [31]. Izoenzimele ADH au o pondere diferită în funcție de regiunea geografică și de rasă (tab. 20).

Este evident că oxidarea catalizată de ADH are o rată limitată, în funcție de oferta de metabolizare a etanolului în ficat. În condiții optimale, ficatul conține 2700 un ADH, capabile să oxideze 7-8 g etanol/oră și 100 mg/kg greutate. Activitatea ADH hepatică este saturată la o concentrație sanguină de etanol de 90-100 mg% [367].

Alcooldehidrogenazele oxidează alcoolul în acetaldehidă. Enzima este prezentă mai ales în ficat și în stomac, dar există aproximativ 20 de izoenzime, care diferă între ele prin dispunerea diferită a celor opt subunități ale enzimei. În stomac se produce o primă oxidare a alcoolului, care apoi ajunge prin circulația portală în ficat. Alcoolul nemetabolizat trece în circulația portală și ajunge în ficat, explicând parțial efectul toxic mai rapid al alcoolului asupra ficatului la femei, la care cantitatea de ADH gastrică este mai mică [134]. Inhibarea ADH gastrice se constată în timpul administrării anumitor medicamente: aspirină, cimetidină, ranitidină [64,70]. Din contra, famotidina nu are efect depresor asupra ADH gastrice.

Activitatea ADH-ei gastrice este inhibată de asemenea de *Helicobacter pylori* [164,309,471]. Scăderea ADH contribuie la reducerea primei trepte în metabolizarea alcoolului, asociată cu creșterea concentrației acestuia în sânge. Deci metabolizarea gastrică care interesează până la 20% din alcoolul ingerat, scade biodisponibilitatea alcoolului și constituie o veritabilă barieră de protecție împotriva efectelor sistemice, cel puțin în condițiile în care alcoolul este consumat în cantități moderate. Această barieră dispore la pacienții aflați după gastrectomie și este pierdută parțial la alcoolicii cronici [448]. 80 – 85 % din alcoolul care depășește bariera digestivă este oxidat în citozolul hepatocitelor cu ajutorul ADH. Oxidarea alcoolului pe calea ADH conduce la formarea acetaldehidei. Acetaldehida acumulată în mitocondrii și în citozol poate leza celula hepatică, provocând alterarea membranei și necroză [237].

Acetaldehida, cu ajutorul enzimei hepatice mitocondriale aldehyd dehidrogenaza (ALDH), este oxidată ulterior până la acetat, trecând prin stadiul acetil-CoA. În ambele reacții participă coenzima nicotin-adenin-dinucleotid (NAD), care, acumulând un proton, se reduce până la NADH (fig. 8).

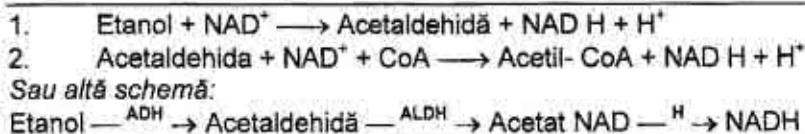


Figura 8
Metabolismul alcoolului

Creșterea raportului NADH/NAD are drept consecință creșterea raportului lactat/piruvat din cauza hiperlactacidemiei, datorată scăderii utilizării și sporirii producerii de lactat de către ficat. Hiperlactacidemia contribuie la producerea acidozei și la reducerea capacității rinichiului de a excreta acidul uric, având drept consecință hiperuricemia secundară [136]. Hiperuricemia mai este favorizată de cetoza indusă de alcool și de creșterea catabolismului purinelor (fig. 9) [550]. O altă consecință a creșterii catabolismului purinelor rezidă în majorarea speciilor de oxigen activat [68,253,319].

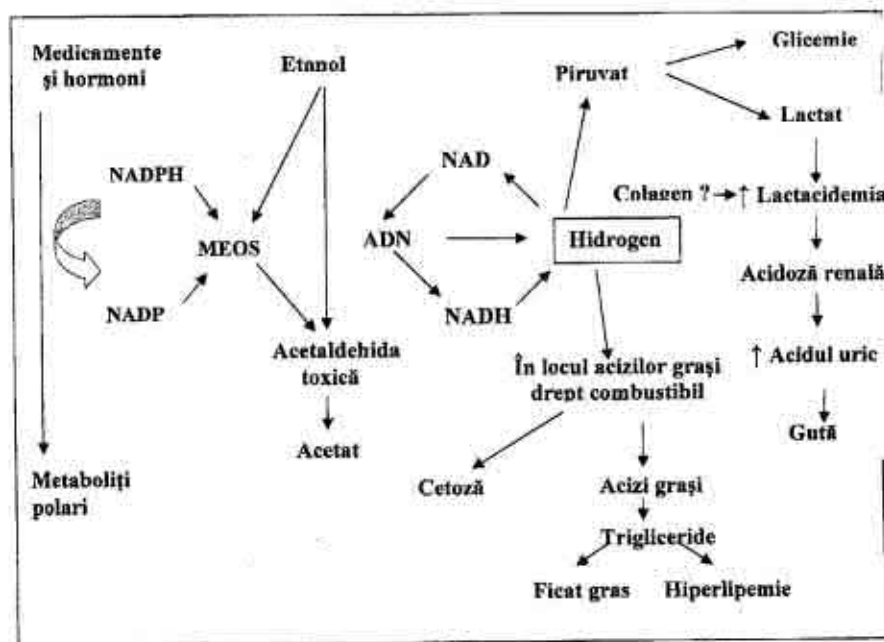


Figura 9. Oxidarea alcoolului în hepatocit (modificată după Sherlock Sh. 1999)

Altă consecință a creșterii raportului NADH/NAD constă în creșterea concentrației alfa-glicerofosfatului care favorizează acumularea hepatică a trigliceridelor prin sechestrarea acizilor grași în ficat, a căror sinteză este de asemenea majorată [133,200].

Activitatea ciclului acidului citric este deprimată, parțial din cauza încetării reacțiilor ciclului care necesită NAD. Mitochondria utilizează echivalenți de H^+ originari din alcool mai degrabă decât acei derivați din oxidarea acizilor grași, care, în condiții normale, sunt principalii furnizori de energie a ficatului [302].

Scăderea oxidării acizilor grași determină acumularea în ficat a grăsimilor alimentare. Grăsimile acumulate în ficat pot să provină din 3 surse:

- Lipide alimentare care intră în circulația sanguină sub formă de chilomicroni;
- Lipide din țesutul adipos, care sunt transportate și depozitate în ficat sub formă de acizi grași liberi;
- Lipide sintetizate în ficat.

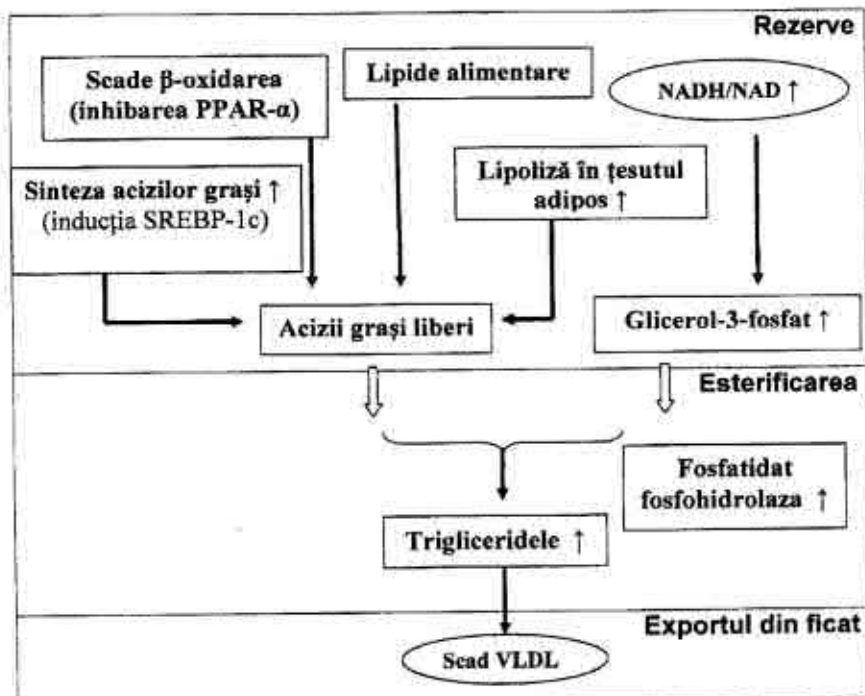
Acești acizi grași, proveniți din surse diferite, se acumulează în ficat din cauza a multiple perturbări metabolice hepatice [320,376]:

- scăderea oxidării lipidelor în ficat;
- creșterea lipogenezei hepatice;
- scăderea eliberării lipoproteinelor în ficat;
- accelerarea mobilizării grăsimilor periferice;
- majorarea captării hepatice a lipidelor circulante.

Atât scăderea oxidării lipidelor, cât și sporirea lipogenezei, pot fi legate de oxidarea alcoolului și de asocierea secundară a excesului de NADH. Impregnarea prelungită cu alcool determină modificări persistente la nivelul mitocondriilor, care au drept rezultat micșorarea capacității de oxidare a acizilor grași [80,227]. Alterarea potențialului redox al hepatocitului, din cauza modificărilor permanente în structura mitocondrială, oferă explicația cea mai plauzibilă a depunerii grăsimilor în ficat (fig. 10) [110,417].

Alcoolul în perioada alimentară accelerează lipogeneza și crește utilizarea grăsimilor alimentare, dar în perioada de post nu stimulează sinteza acizilor grași. Agenții care reduc rata hormonală a mobilizării grăsimilor periferice (adrenalectomia, secțiunea fasciculelor medulare și medicamentele ganglioplegice) previn sau scad acumularea hepatică a grăsimilor. Chiar în urma impregnării cu doze mari de alcool, concentrația acizilor grași liberi în sânge nu este crescută. Din contră, administrarea alcoolului pe termen scurt reduce nivelul acizilor grași circulanți, cu micșorarea diferenței arterio-venoase periferice în concentrația acestora, diminuarea turn-over-ului acizilor grași liberi și reducerea nivelului sanguin al glicerolului [110]. Acetatul reprezintă produsul final al metabolizării alcoolului în ficat.

Contribuția acetatului la cetogeneză este constantă. Cetogeneza scade în prezența alcoolului, dar crește în prezența acetatului, în timp ce utilizarea corpiilor cetonici nu este afectată nici de alcool, nici de acetat. Acetatul contribuie în proporție de 1/3, iar alcoolul de 1 la încorporarea C 1 acizii grași și în sterol prin intermediul încorporării tranzitorii a corpiilor cetonici. În ficatul alcoolic se înregistrează în plasmă cantități mari de acizi grași liberi și de trigliceride, în acestea din urmă încorporându-se de preferință acizii grași nesaturați [1,221].



Notă: VLDL – lipoproteine cu densitate foarte joasă; PPAR – receptorul proliferator-activator al peroxisomilor; SREBP-1c – sterol reglatorul proteinei 1c.

Figura 10. Mecanismele prin care metabolismul etanolului contribuie la dezvoltarea steatozei hepatice

Utilizarea lipidelor ca sursă de energie necesită dezvoltarea unor structuri complexe pentru transportul acestora. De exemplu, triacilglicerolul endogen este definitivat prin asamblarea și prin secreția VLDL hepatic, care îi furnizează stabilitatea necesară în mediul apos. Componentul esențial în procesul de asamblare este reprezentat de apoproteina B.

Sub acțiunea oricărui agent toxic necroza hepatică se însoțește de glutation. Vitamina E conferă protecție contra lipidoperoxidării, iar vitamina A contra sintezei de colagen [39,68].

După constituirea steatozei hepatice, acumularea lipidelor nu persistă la infinit, chiar când consumul de alcool continuă. Hiperlipidemia este constantă, reprezentând expresia potențării de către alcool a unei anomalii de bază în metabolismul lipidelor sau al hidraților de carbon (prediabet, pancreatită). S-a observat că hiperlipidemia interesează toate clasele lipoproteinelor, incluzând HDL cu reputație în protecția contra aterogenezei [61,520]. Capacitatea ficatului de a răspunde prin lipidemie la intoxicația etilică reflectă integritatea hepatocitară.

Impregnarea cronică cu alcool determină injuria hepatocitară prin combinarea mai multor factori care favorizează hipoxia hepatocitelor centro-lobulare [42,117,497]. Acești factori sunt:

- shiftul în stare redox;
- inducerea sistemului microsomal de oxidare a alcoolului;
- nivelul crescut al alcoolemiei;
- aport alimentar crescut de acizi grași polinesaturați;
- micșorarea concentrației oxigenului în ficat.

Shiftul în starea redox favorizează reducerea pH-ului celular, scăderea oxidării acizilor grași și majorarea formării trigliceridelor. Stimularea sistemului microzomal de oxidare a alcoolului mărește consumul de oxigen și gradientul porto-central al acestuia, favorizând astfel efectele toxice ale aldehidei acetice. Steatoza hepatocitelor din jurul sinusoidelor contribuie și ea la hipoxie prin încetinirea fluxului sinusoidal. Combinarea acestor evenimente diminuează disponibilitatea de oxigen la nivelul ficatului, antrenând scăderea ATP și a pH celular [108,133].

Alcoolul determină perturbarea metabolismului lipidic manifestată prin:

-
- creșterea sintezei lipoproteinelor
 - acumularea trigliceridelor în ficat
 - activarea peroxidării lipidelor
 - inhibarea sintezei de proteine
 - creșterea nivelului lactatului și acidului uric
 - dereglarea metabolismului glucidic
-

Starea redox anormală, în asociere cu modificările metabolismelor carbohidraților și ale lipidelor, afectează în egală măsură metabolismul proteic. Inhibarea sintezei proteice a fost demonstrată *in vitro* prin adăugarea alcoolului. Zona perivenulară a lobulului care și în condiții normale se află în stare de hipoxie reprezintă o arie în care toxicitatea alcoolului este maximă [148,154].

Alcoolul alterează profund metabolismul proteic și al glicoproteinelor. Transferarea proteinelor din locusurile de sinteză la locusurile funcționale implică numeroase evenimente contranslaționale și posttranslaționale, care alcătuiesc "traficul proteinelor". Ansamblul proteinelor membranare împachetează enzimele hidrolitice în lizozomi și reciclează receptorii înspre membrana plasmatică. Alcoolul afectează profund acest "protein trafficking" în hepatocit. Alcoolul interferează cu trei domenii specifice ale "protein trafficking": secreția, asamblarea membrana și endocitoza mediată de receptori [205,215].

Aldehida acetică, primul produs al oxidării alcoolului, se fixează pe diferite proteine și formează complexe protein-aldehidă acetică-adducts (PAA) [65,253]. PAA sunt implicate în fibrogeneză în ficatul alcoolic. Ele

sunt mai frecvente, dacă leziunile histologice sunt avansate. PAA sunt exprimate nu numai de hepatocit, ci și de lipocite.

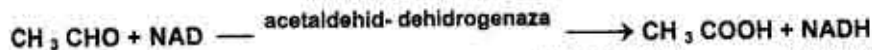
În ficatul alcoolic sunt crescute depozitele de Ig A, predominând Ig A1, pentru ca în ser să predomine Ig A 2 [473].

Alcoolul inhibă regenerarea hepatocitară prin intermediul modulării excreției protooncogenelor. Comunicarea intercelulară este mediată de TNF-alfa, aceasta fiind necesară pentru desfășurarea regenerării ficatului și pentru remisiunea injuriei acestuia. Alterarea regenerării hepatocitare se exprimă prin întârzierea inducerii ornitin-decarboxilazei, reducerea încorporării timidinei, reducerea indicelui mitotic, ca și a refacerii masei hepatocitare după hepatectomie [296].

O complicație severă, care survine în cursul etilismului acut, este hipoglicemia, incriminată drept cauză de moarte în unele intoxicații alcoolice acute [130,214]. Hipoglicemia este condiționată, cel puțin în parte, de blocarea glucogenezei hepatice de către alcool [464], consecință a inversării raportului NAD/NADH la subiecții la care depozitele de glicogen sunt reduse [98,255]. În etilismul cronic se observă mai frecvent hiperglicemia, întrucât alcoolul în doze moderate mai degrabă accelerează decât inhibă gluconeogeneza. Intoleranța la glucoză la aceștia mai apare și ca urmare a scăderii utilizării periferice a glucozei [65,214].

Către factorii limitativi ai căii alcooldehidrogenazice de oxidare a alcoolului se referă: concentrația ADH și reoxidarea mitocondrială a NADH de către acetaldehid-dehidrogenază, fie că este NADH transportat din citozol sau generat direct în mitocondrie [132,414].

Acetaldehida rezultată din oxidarea alcoolului este oxidată, la rândul său, în acetat:



Reacția este catalizată de enzima acetaldehid-dehidrogenază (ALDH) localizată în citosol, microzomi, mitocondrii, ea degradează peste 80 % din acetaldehida rezultată din oxidarea alcoolului [443]. ALDH se prezintă sub forma a cel puțin 4 izoenzime distincte [151,532]. ALDH₁ și ALDH₂ sunt distribuite mai ales în ficat. ALDH₃ și ALDH₄ se găsesc în stomac, plămâni, inimă.

Diferențele pronunțate individuale și rasiale în răspunsul euforic și disforic la alcool au fost raportate în diferite grupuri etnice și rasiale [468,501]. Simptomele sensibilității alcoolice includ: flushing-ul facial, creșterea frecvenței cardice, arsuri epigastrice, palpitații, dureri musculare etc [214]. Un mare procent de orientali de moștenire mongoloidă și indieni americani răspund la doze mai mici de etanol decât caucazienii [515]. Acetaldehida pare să fie în mare măsură responsabilă de simptomele severe ale sensibilității legate de alcool la orientali (fig. 11). Mari concentrații sanguine de acetaldehidă au fost considerate de subiecții japonezi și cei chinezi postadictie, după doze mici, care prezentau flushing.

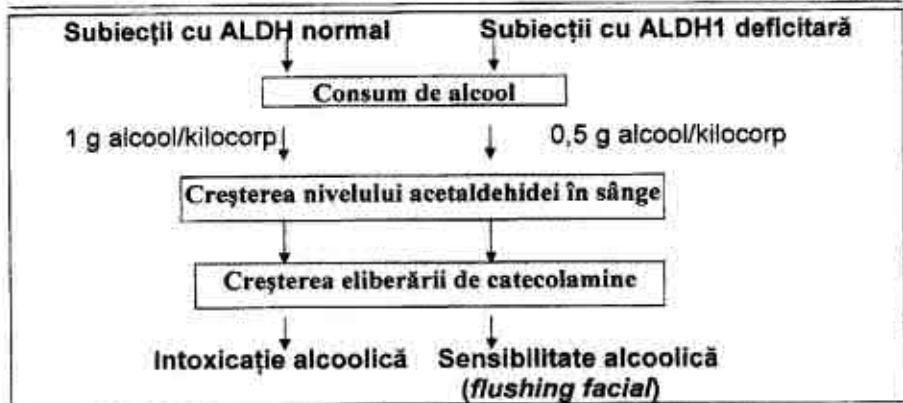


Figura 11. Explicația diagramică a ipotezelor privind bazele sensibilității la alcool (după Goedde și Agarwl)

Deficiența de ALDH se moștenește după un model genotip, constând în 2 alele comune pentru fiecare locus și codominant [501]. Odată oxidată acetaldehida, cea mai mare parte din acetat trece în sânge, fiind apoi oxidată în ciclul Krebs și în lanțul respirator localizat în mitocondrii [215]. Metabolismul unei molecule de etanol, prin acest sistem, are ca urmare formarea a două molecule de NADH. Factorul limitativ al activității ADH este cantitatea disponibilă de NAD.

NADH este reoxidat în NAD la nivelul lanțului respirator mitocondrial. Dar există impermeabilitatea membranei mitocondriale pentru NADH. Problema se rezolvă prin funcționarea navetei malat-aspartat, în care malatdehidrogenaza joacă un rol central [372]. Această enzimă reduce în citozol oxalatul în malat, reacție însoțită de oxidarea NADH în NAD. Malatul trece în mitocondrii, unde se transformă în oxalacetat, cu reducerea NAD în NADH. Pentru reînnoirea oxalacetatului el se transformă în aspartat (sub acțiunea glutamat-oxalacetat-transaminazei (GOT sau AST) mitocondriale), care poate trece ușor din mitocondrii în citozol, unde aceeași transaminază îl transformă în oxalacetat. Naveta malat-aspartat este de o foarte mare importanță. Când capacitatea sa funcțională depășește cantitatea de alcool NAD nu mai poate să oxideze etanolul și raportul NADH/NAD crește în ficat. Lipsa NAD provoacă creșterea altor cupluri de oxidoreducere hepatică: lactat/piruvat, alfa-glicerofosfat/dehidroxiacetonă, beta-hidroxibutirat/acetoacetat. Această cale energetică este mai puțin economă în comparație cu oxidarea NADH. Studiarea enzimelor mitocondriale în biotatul hepatic la pacienții cu hepatopatie alcoolică demonstrează că enzimele localizate în matricea mitocondrială (glutamat-dehidrogenaza, malat-dehidrogenaza, aspartataminotransferaza) sunt semnificativ crescute. Acest mecanism explică dezvoltarea reacțiilor adaptive la încărcarea cu etanol [45].

SISTEMUL MICROSOMAL DE OXIDARE A ALCOOLULUI

În anii '60 ai secolului XX a devenit cunoscut faptul că ficatul, prin intermediul microsomialor, metabolizează diferiți agenți xenobiotici și este capabil de a metaboliza și etanolul pentru un răspuns enzimatic-adaptiv față de administrarea de droguri, cu proliferarea pe plan morfologic a membranei reticuloendoteliale celulare.

Acest sistem microsomal de oxidare a alcoolului (MEOS: *microozomal ethanol oxidizing system*) are drept cofactor nicotinamid-adenin-nucleotid-fosfatul (NADP) și pH optim 7,2. Reacția se desfășoară în prezența oxigenului astfel:



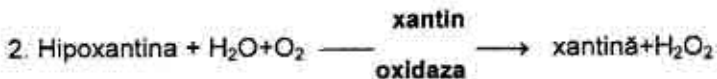
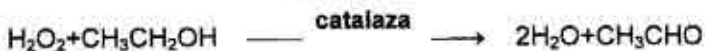
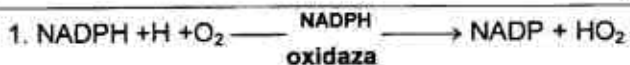
La subiecții normali, sistemul MEOS reprezintă o cale minoră de metabolizare, dar la cei care consumă cantități importante de alcool (mai mari decât capacitatea de metabolizare prin ADH) acesta joacă un rol important deoarece este un sistem inductibil [174,221]. Calea microzomală de degradare a etanolului este implicată și în dezvoltarea toleranței la alcool, datorată inducției activității MEOS, în timp ce activitatea ADH nu crește [169,174].

Microsomii hepatocitari sunt sediul unui sistem adaptiv de oxidare a alcoolului. Sistemul este alcătuit din citocromul P-450_{II}E₁, din NADPH - citocrom C reductaza și din lecitină. MEOS este antrenat în metabolizarea alcoolului în consumul prelungit sau în doze mari de alcool. Administrarea de alcool provoacă pe lângă proliferarea reticulului endoplasmatic neted (REP) - sediul microsomialor, și o creștere a concentrației citocromului P₄₅₀. Alcoolul accelerează rata de metabolizare a unor medicamente (warfarină, fenitoină, tolbutamid, propranolol, rifampicină) sau inhibă metabolismul altora (tranchilizante, barbiturice) prin mecanism competitiv pentru enzimele citocromului P₄₅₀. Efectele sunt asigurate și de capacitatea de a genera radicali liberi de oxigen și de a activa diverse xenobiotice la metaboliți toxici. Acest fapt explică un șir de fenomene de intoleranță la medicamente (chiar și în doze terapeutice) în perioada consumului abuziv de alcool și lipsa ei în condiții de abinență [65,230].

Deci, MEOS are un rol neînsemnat pentru metabolizarea cantităților mici de alcool, intervenind la alcoolemii mari și la un consum îndelungat. În cazul excesului, MEOS are capacitatea de autoinducție, ceea ce în mare parte condiționează majorarea toleranței față de alcool la o etapă anumită a consumului cronic de băuturi alcoolice [229].

OXIDAREA PE CALEA CATALAZEI

Catalaza, localizată în peroxisomi, mitocondrii și, în cantități mici în microsomi este capabilă să oxideze alcoolul în acetaldehidă, cu consum de H₂O. După Lieber există două căi ce folosesc catalaza [221]:



În condiții fiziologice catalazei nu-i revine un rol important în metabolizarea alcoolului. Dar, în leziunile alcoolice activitatea ei este deprimată.

ALCOOLIZA

Tomaszewski și Buchowitz (citată de 31) au relevat o cale metabolică numită "alcooliză". În această cale etanolul se comportă ca analogul apei, pe care o poate substitui în reacții catalizate de către enzimele hidrolitice. Aceste enzime scindează o substanță, de exemplu un compus fosfat, în două părți, atașând uneia H^+ și celeilalte OH^- dintr-o moleculă de apă. Etilfosfatul rezultat este toxic; pe de altă parte, alcooliza ar putea să perturbe metabolismul acizilor nucleici și să intervină astfel în unele manifestări patologice și ereditare transmisibile ale intoxicației etilice acute [31].

Chiar dacă aceste ultime două căi pot interveni în metabolismul etanolului, cota lor de participare este infirmă, dată fiind cantitatea limitată de H_2O_2 din ficat, în raport cu principalele căi de degradare - ADH și MEOS [229].

"Beția nu creează viciile, ea le face să izbucnească: impudicul își dă în vileag boala, violentul nu-și stăpânește nici limba, nici mâna, crește trufia obraznicului, cruzimea violentului, răutatea pizmașului, orice vicii se extind și se dezvoltă"
Seneca

FICATUL ALCOOLIC. PATOGENEZĂ

Afectarea hepatică, indusă de consumul de alcool, mult timp a fost explicată prin teoria "nutrițională", care acorda un credit major dezechilibrelor nutriționale și, mai ales, carențelor proteice și de colină, ignorând sau considerând alcoolul doar un factor favorizant. Această teorie nutrițională a cirozei alcoolice pare atractivă, întrucât alcoolicii prezintă malnutriții din variate motive:

- alcoolul are o mare cantitate de calorii (7,1 cal/g etanol), dislocând alte nutrimente din dietă; dar băuturile alcoolice nu conțin vitamine, minerale, proteine etc;
- Întrucât alcoolul suplonește nevoile calorice, la alcoolici se reduce consumul altor nutrimente, provocându-se o malnutriție primară;
- se adaugă maldigestia și malabsorbția, ce realizează o malnutriție secundară.

Progresele în domeniul histochimiei și a microscopiei electronice, ca și producerea leziunii hepatice etanolice la animal (inclusiv primate), au permis fundamentarea hepatotoxicității alcoolului pe baze experimentale (și clinice) suficient de solide pentru ca această noțiune să fie astăzi universal admisă [221,222].

Astăzi se știe că alcoolul și metabolii săi au efecte toxice directe asupra hepatocitului, dar acționează și secundar, prin activarea endotoxinelor, a citokinelor și a mecanismelor imune [132,145,233]. Cele două modalități de agresiune, direct hepatotoxic și indirect, acționează în mod sincron, potențându-se (fig. 20).

Toxicitatea biochimică a alcoolului asupra ficatului nu se datorește etanolului însuși, ci consecințelor metabolismului său (tab. 23) [214,233]. Aceste efecte sunt agravate prin lipsa mecanismelor *feed-back*, care să ajusteze rata oxidării etanolului la starea metabolică a hepatocitului și prin incapacitatea alcoolului, spre deosebire de alte surse majore de calorii, de a fi stocat sau metabolizat la nivelul țesuturilor periferice [322].

Specificitatea relativă a ficatului în oxidarea etanolului explică de ce degradarea acestuia antrenează un dezechilibru metabolic hepatic evident, în pofida mecanismelor intracelulare responsabile de homeostazia redox. Acest dezechilibru este agravat prin absența mecanismelor de contrareglare, care să ajusteze nivelul oxidării alcoolului la starea metabolică a hepatocitelor, ca și imposibilitatea de a stoca alcoolul, precum alte mari surse de calorii, sau de a-l metaboliza la un grad semnificativ în țesuturile periferice [229,322]. Prin înlocuirea până la 90 % a altor

substraturi, folosite în mod normal de către ficat, etanolul literalmente acaparează metabolismul intermediar al ficatului.

Diversele efecte ale alcoolului asupra metabolismului pot proveni fie din formarea NADH în ciclul ADH, fie din interacțiunea între alte funcții ale microsomului, asociate metabolismului și sistemului microzomal de oxidare a alcoolului. Se adaugă anomaliile funcționale mitocondriale, scăderea capacității respiratorii, perturbarea selectivă a fosforilării oxidative și dezechilibrul metabolic [5,108,145]. Dacă prin dereglările metabolice, pe care le induce, alcoolul are o acțiune hepatotoxică indirectă, prin metabolizii săi, de tipul acetaldehidă și acetat, el exercită o acțiune toxică directă.

Tabelul 23

Tulburări metabolice și biochimice induse de alcool (Kuntz E., 2002)

<p>1. Modificări ale metabolismului hormonilor</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipogonadism (gonadotropine ↓, testosteron ↓, estrogen ↑) - Alterarea conversiei T3-T4, TSH ↓, 5-nucleotidaza ↓ - status de hipertiroidie - ACTH ↑, cortizol ↑, catecolamine ↑ - Renină ↑, aldosteron ↑, <p>2. Dezechilibre ale vitaminelor</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acidul folic, B₁, B₆, B₁₂, B₂, C, A, D, E, K, F ↓ - Alterarea conversiei retinolului cu acumularea intermediarilor toxici <p>3. Dezordini ale elementelor de bază</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zinc, selenium, cuprul ↓ <p>4. Dezechilibre hidro-electrolitice</p> <ul style="list-style-type: none"> - Potasiul ↓, magneziul ↓ <p>5. Dezordini ale metabolismului energetic al celulei</p> <ul style="list-style-type: none"> - Status hipertiroidian al hepatocitului - Decuplarea lanțului respirator prin Na/K ATP-aza - Hipermetabolismul microzomal (consum O₂ ↑, metabolismul bazal ↑, termogenează ↑) <p>6. Creșterea peroxidării lipidelor</p> <ul style="list-style-type: none"> - Glutacion, Zn, Se, transferina, ceruloplasmina, metionina, Cu, cisteina, vitamine A, C, E ↓ - Echivalenții malondialdehidei ↑ <p>7. Hipoglicemia alcoolică</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rezervele de glicogen, gluconeogeneza ↓ 	<p>8. Hiperglicemia alcoolică</p> <ul style="list-style-type: none"> - Catecolamine, cortizol ↑ - Secreție inadecvată de insulină <p>9. Hiperuricemie alcoolică</p> <ul style="list-style-type: none"> - Catabolismul nucleotidelor purinice ↑ - Acidoză/cetoacidoză <p>10. Alterarea metabolismului lipidic</p> <ul style="list-style-type: none"> - Lipoliza ↑, acizi grași ↑ - α-glicerofosfat, VLDL ↑, trigliceride ↑ - Piruvat ↑, sinteza acizilor grași ↑ - Oxidarea acizilor grași ↓ <p>11. Alterări în metabolismul colagenului</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sinteza colagenului ↑ (stimulată de acetaldehidă, hiperlactacidemie, mioblaști, fibromioblaști, limfocite) - Colagenaza ↓, degradarea colagenului ↓ <p>12. Alterări ale metabolismului aminoacizilor</p> <ul style="list-style-type: none"> - consum de cisteină, metionină, glutacion ↑ - acid glutamic ↑, alfa-aminobutirat ↑, sinteza prolină ↑ <p>13. Alterări ale metabolismului proteic</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sinteza de albumină, proteine transportoare (transferina) ↓ - Acumulare de proteine în ficat <p>14. Alterarea metabolismului porfirinelor</p> <ul style="list-style-type: none"> - Delta-acid aminolevulinic sintetaza, uroporfirinogen sintetaza ↑ - Delta-acid aminolevulinic dehidraza, ferochelataza, coproporfirinogen-oxidaza, uroporfirin-decarboxilaza ↓ <p>15. Decarboxilarea deficitară a aminelor biogene</p>
---	--

EFECTELE TOXICE ALE ACETALDEHIDEI

Aldehida acetică (fig. 12) este primul produs specific major rezultat din oxidarea alcoolului pe calea ADH sau MEOS. Acetaldehidă este un produs foarte reactiv și toxic, cu efecte atât directe, cât și prin inițierea unor mecanisme imunologice, și este considerat un factor major în patogeneza leziunilor hepatice induse de alcool [396]. Consumul îndelungat de alcool duce la o reducere a capacității mitocondriilor de a oxida acetaldehida cu acumularea acesteia în organism. Ea este de 30 de ori mai toxică decât etanolului [399]. Pe lângă alcoolul exogen, există și surse endogene de aldehydă acetică: alozele deoxipentozo-fosfat, piruvat dehidrogenază și fosforin fosfo-etanolamin-fosforilaza. Microorganismele saprofite pot transforma zahărul atât în alcool cât și în aldehydă acetică. Scindarea treoninei în aldehydă acetică și glicină, sub influența treonin aldolazei, constituie o cale minoră de degradare a treoninei. Rolul acesteia poate fi sport dacă injuria hepatică interferează cu căile majore de scindare a creolinei.

Mai mult de 90% din aldehydă acetică formată este oxidată de către hepatocit sub influența acetaldehyd dehidrogenazei. Este o enzimă NAD dependentă cu activitate esterazică și oxidazică față de aldehydă. Ea transformă aldehydă acetică în acetat. Din punct de vedere chimic, este o enzimă homotetradimetrică, alcătuită din 500 aminoacizi.

Aldehyd dehidrogenaza este situată atât în citoplasmă, cât și în mitocondriile hepatocitului. Se înregistrează o corelație negativă între concentrația sanguină a aldehydei acetice și activitatea hepatică a ALDH.

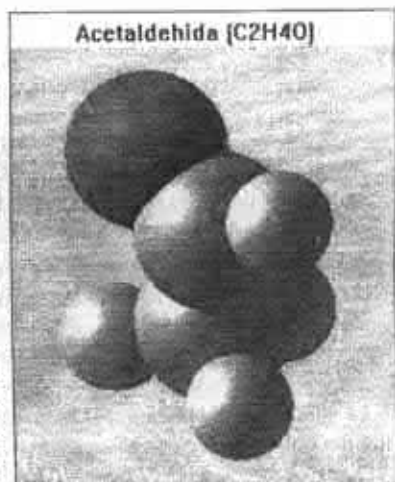


Figura 12. Molecula de acetaldehydă

Sindromul de sensibilitate la alcool se datorează trecerii brutale în circulație a unei mari cantități de aldehydă acetică. Acest sindrom apare frecvent la orientali și s-ar datora polimorfismului ALDH 2 [83,396,501]. Într-adevăr, 44 % dintre japonezi înregistrează un deficit al acestei izoenzime [478]. Sensibilitatea la alcool e asigurată mai degrabă de perturbarea oxidării aldehydei acetice decât de producerea excesivă a acesteia sub acțiunea unei ADH atipice [496].

În general, excesul de aldehydă acetică la etilici este atribuit incapacității mitocondrii de a oxida aldehydă acetică asociată cu o capacitate nemodificată sau chiar sportă de oxidare a alcoolului. Aldehydă

acetică în exces este eliberată de ficat, traversează în mod reversibil plasma și eritrocitele și este fixată de țesuturile extrahepatice. La acest nivel promovează peroxidarea lipidelor și fixarea covalentă a proteinelor (tab. 24) [166,174].

Tabelul 24**Efectele hepatotoxice posibile ale acetaldehidului**

<ul style="list-style-type: none"> • Creșterea peroxidării lipidice • Rigidizarea membranelor plasmatice • Interferențe în lanțul mitocondrial de transport al electronilor • Inhibă repararea nucleară • Activarea complimentului 	<ul style="list-style-type: none"> • Interferențe cu funcțiile sistemului microtubular • Formarea de complexe cu proteinele • Stimulează formarea de superoxizi • Stimulează sinteza de colagen
--	---

Aldehida acetică se fixează covalent pe proteinele microzomale. Această fixare este crescută după consumul îndelungat de alcool, corelându-se cu inducerea MEOS [65]. Prin acest proces aldehida acetică formează adducts stabili cu citocromul P-450 2E1 [306]. Aldehida acetică se mai fixează covalent și pe alte macromolecule hepatice, pe proteinele plasmatice ca albumina și hemoglobina, ca și pe proteinele citoscheletului [449]. Adducts ai acetaldehidului servesc ca neoantigen [166]. Anticorii contra acestor neoantigene sunt prezenți în serul majorității etilicilor. Injuria hepatică poate promova eliberarea unor cantități importante de proteine alterate de acetaldehidă. Se înregistrează o corelație între severitatea bolii hepatice, pe de o parte, și anticorpii contra adducts ai aldehidei acetice, pe de altă parte [449,473].

Fixarea aldehidei acetice pe tubulină împiedică polimerizarea microtubulilor și formarea hialinului alcoolic [263]. Deoarece microtubulii participă în transportul intracelular și în sinteza proteinelor, dereglarea funcției lor declanșează reținerea proteinelor și a apei intracelular cu dezvoltarea distrofiei balonizante a hepatocitelor [255,449].

Nivelul crescut al aldehidelor acetice sporește hidroliza enzimatică a piridoxal-5-fosfatului de către hidroliza celulară. Aldehida acetică interacționează cu aminoacizii; reacționează de asemenea cu mercaptanul, L-cisteina, etc. Conjugarea L-cisteinei cu aldehida acetică generează hemiacetatul, reacție de detoxifiere în cadrul căreia cisteina protejează contra acțiunii toxice a aldehidei acetice. Compensarea aldehidei acetice cu cisteina și/sau glutatoniul determină spolierea glutatoniului hepatic. Reducerea acestuia favorizează agresiuni peroxidative variate [399,503].

Unul dintre efectele hepatotoxice esențiale ale acetaldehidului, produs ca rezultat al intensificării proceselor de peroxidare lipidică și al formării complexelor proteice, este alterarea funcției principalului component al

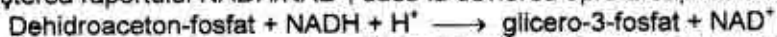
membranelor celulare – fosfolipidele. Aceasta conduce la majorarea permeabilității celulare, la dereglarea transportului transcelular, la modificarea funcționării receptorilor celulari și enzimelor membranare [504,534].

Efectele nocive ale acetaldehidei

- Dereglează sinteza proteică în ficat: inhibă dezaminarea oxidativă a aminoacizilor și sinteza albuminelor, suprimă replicarea ADN; afectează metabolismul co-factorilor enzimatici – piridoxina, fosfatcolina, zincul, vitamina E; formează complexe proteice.
 - Suprimă secreția proteinelor hepatice prin cuplare cu acetaldehida: scade cantitatea de tubulină polimerizată, ce participă la secreția proteinelor hepatice, astfel alterând funcția microtubilor, se accentuează colestaza intrahepatică. Formarea complexelor acetaldehidă-proteină modifică polimerizarea tubulinei microtubilor, ceea ce se manifestă prin formarea hialinului alcoolic (corpusul Mallory). Deoarece microtubi participă în transportul intracelular și în secreția proteinelor, alterarea acestui mecanism are drept consecință reținerea de apă și de proteine și producerea degenerescenței balonizante.
 - Afectează citocheratina hepatocitară: produce degenerescența balonizantă cu formarea corpusculilor Mallory* (agregarea filamentelor citoscheletului) cu formarea ulterioară a "hialinului" alcoolic.
 - Alterează lanțul electronic de transport în mitocondrii: suprimă oxidarea acizilor grași, inhibă activitatea enzimelor respiratorii, are loc alterarea fosforilării oxidative mitocondriale.
 - Activează peroxidarea lipidelor ca rezultat al interacțiunii acetaldehidei cu cisteina și/sau glutationul (antioxidanții esențiali ai celulei), stimulează producerea de superoxid de către neutrofile.
 - Stimulează sinteza de collagen, procolagen și de fibronectină de către celulele Ito.
 - Alterează funcția elementului structural principal al membranei – fosfolipidele, cea ce determină creșterea permeabilității membranei, schimbarea receptorilor celulari și ai enzimelor membranare.
 - Interacționează cu serotonina, dopamina, noradrenalina.
 - Produce activarea mecanismelor imune. Deoarece acetaldehida se include în componența complexelor imune proteice, activează complimentul.
- * - formarea corpusculilor Mallory provoacă inflamație și fibroză în ficat. Acești corpusculi se asociază cu sinteza proteinelor șocului termic. Ca unul dintre mecanismele-trigger de agregare a citocheratinelor se consideră deficitul de vitamina A.

MODIFICAREA POTENȚIALULUI REDOX CELULAR

În cadrul intoxicației cronice cu alcool are loc nu doar creșterea acetatului și a acetaldehidei, dar se modifică și raportul formelor reduse și oxidate ale cofermentului dehidrogenazelor (NADH/NAD^+) din contul acumulării NADH . Aceasta condiționează dereglările potențialului de oxidoreducere a hepatocitului. Fenomenul, denumit și perechea- NAD , deține un rol-cheie în patogeneza stadiilor precoce ale bolii hepatice alcoolice [207]. Creșterea raportului NADH/NAD^+ , duce la devierea spre dreapta a reacției:



În urma sintezei exagerate a glicerol-3-fosfatului, are loc acumularea lui în hepatocite, crește esterificarea și sinteza acizilor grași, cu inhibarea degradării lor și a oxidării lor de către mitocondriile hepatocitare. Cu alte cuvinte, alcoolul trenează majoritatea proceselor oxidative în hepatocit [208,230]. Viteza β -oxidării acizilor grași scade ca urmare a micșorării activității carnitin-palnitil-transferazei, localizate pe partea internă a membranei mitocondriale. Crește captarea acizilor grași din ser din contul sintezei proteinei ligande transportatoare. Se dereglează includerea trigliceridelor (TG) în componența lipoproteinelor de densitate foarte joasă, condiționând acumularea lor în ficat, aceasta fiind o etapă inițială în dezvoltarea hiperlipidemiei și a steatozei hepatice (fig. 13) [190,294,376].

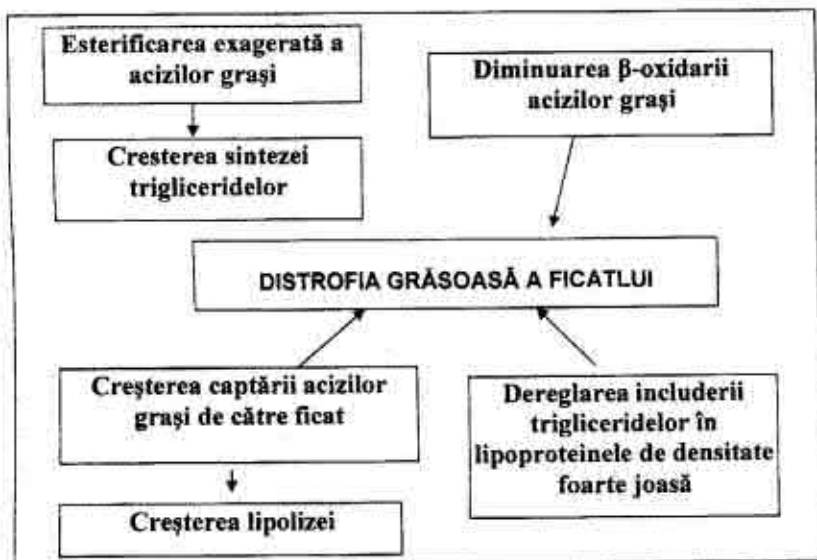


Figura 13. Mecanismul dezvoltării steatozei hepatice alcoolice

Distrofia grăsoasă pe fundalul ICA, apare drept consecința a dereglării funcției ADN-mitocondrial de către producții stresului oxidativ și ai oxidării peroxidice a lipidelor [29,80]. La baza afectărilor alcoolice ale ficatului se

afiă mecanisme directe și indirecte de acțiune a etanolului asupra ficatului (tab. 25).

Tabelul 25

Mecanismele de bază ale acțiunii alcoolului asupra ficatului

- *Dezorganizarea lipidelor membranelor celulare cu producerea modificărilor adaptative în structura lor*
- *Efectul de lezare al acetaldehidei*
- *Dereglarea funcției de detoxificare a toxinelor exogene de către ficat*
- *Dereglarea reacțiilor imune*
- *Creșterea collagenogenezei*
- *Stimularea cancerogenezei*

Creșterea raportului NADH/NAD⁺ conduce la creșterea lactatului și la diminuarea utilizării lui, condiționând hiperlactatemia. Aceasta favorizează stimularea collagen-prolin-hidroxilazei, cu majorarea în continuare a sintezei de collagen în ficat [350,401].

Etanolul diminuează degradarea glucozei, ca urmare a inhibiției ciclului tricarboxilic, prin acumularea de NADH și prin sporirea raportului NADH/NAD în mitocondrii, sediul ciclului Krebs. De asemenea, sunt inhibitate citratsintetaza și izocitratdehidrogenaza, două enzime esențiale pentru funcționarea acestui ciclu.

Alcool → *eliberarea de adrenalină* → *activarea fosforilazei hepatice*
creșterea glicemiei → *degradarea glicogenului.*

Alcoolul favorizează dezvoltarea hipoxiei ficatului. Pentru regenerarea acceptorului de hidrogen de o importanță vitală NAD⁺ din NADH este nevoie de oxigen. Cea mai sensibilă la hipoxie este regiunea centrolobulară perivenulară a lobulului hepatic. Consecințele unei produceri hepatice crescute de NADH cu modificarea (creșterea) raportului NADH/NAD, ca urmare a metabolizării etanolului, sunt responsabile de diferite anomalii ale metabolismului legate de abuzul de alcool (tab. 26) [208,221,229].

Tabelul 26

Consecințele modificării statutului redox în ficat

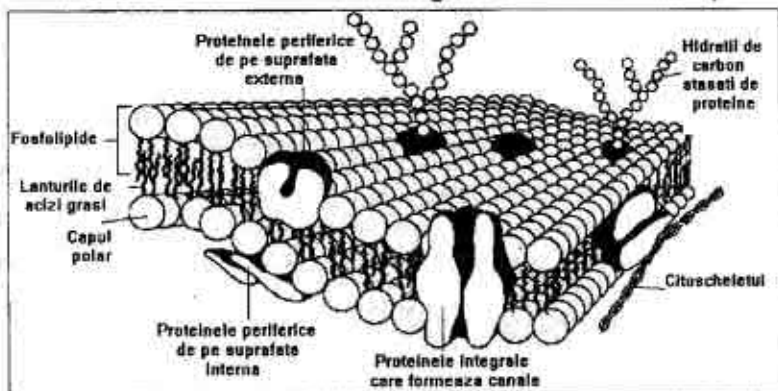
Hiperlactacidemia, hiperuricemia, acidoza. Dezechilibrul raportului NADH/NAD are ca urmare o creștere a raportului lactat/piruvat, de unde rezultă o hiperlactacidemie, consecința a utilizării reduse, ca și a producerii majorată de lactat de către ficat.

Creșterea lipogenezei și scăderea oxidării lipidelor. Modificarea raportului NADH/NAD antrenează, de asemenea, o mărire a concentrației alfa-glicerofosfatului care favorizează acumularea hepatică de trigliceride.

Scăderea neoglicogenezei și hipoglicemia. Tot ca urmare a dezechilibrului NADH/NAD se produce blocajul neoglicogenezei hepatice, ce are drept consecință hipoglicemia, uneori fiind o complicație redutabilă a

alcoolismului acut. Creșterea raportului NADH/NAD în mitocondrii inhibă citratsintetaza și izocitratdehidrogenaza, enzime esențiale pentru funcționarea ciclului Krebs.

Figura 14. Membrana hepatocitară



Funcționarea normală a membranelor este asigurată de (fig. 14):

- Regiunea internă hidrocarburică, grație căreia membranele fosfolipidice sunt practic impermeabile, astfel îndeplinind funcția de barieră.
- Fluiditatea membranelor. Stratul dublu al fosfolipidelor prezintă faza lichidă. Iar cozile hidrocarbonate, dispuse paralel, alunecă una față de alta, membrana fiind caracterizată prin fluiditate și viscozitate.

Dereglarea sintezei fosfolipidelor și afectarea structurală a lor, duc la o peroxidare excesivă, iar în consecință scade fluiditatea membranei. Membranele lezate nu sunt capabile să asigure adăugarea și captarea liganzilor mari și transportarea liganzilor mici. Fosfolipidele activează și enzimele membranare – adenilatciclaza, fosfatidil-etanol-amin-metil-transferaza (membrana celulară) și citocromoxidaza (membrana mitocondrială). Fosfolipidele sunt necesare și pentru funcționarea normală a proteinelor membranare, responsabile de formarea și de activitatea receptorilor celulari (tab. 27) [225,234].

Tabelul 27

Mecanismele moleculare ale dezorganizării lipidelor membranelor celulare ce determină schimbările adaptative ale funcției și ale structurii lor

Diminuarea fluidității și creșterea permeabilității membranelor
Dereglări în procesul de includere a glicoproteinelor în membrană
Dereglarea includerii liganzilor mari
Tulburarea funcțiilor enzimelor membranare
Apariția de mitocondrii anormale
Modificarea proprietăților antigenice ale membranei (neoantigene)

EFECTELE METABOLIȚILOR ALCOOLULUI

Compușii intermediari ai oxidării alcoolului, acetaldehida și acetatul, în lipsa degradării lor pot produce efecte indesezirabile, în principal asupra ficatului. Acetaldehida este elementul toxic major, care provoacă eliberarea de compuși vasoactivi de tipul catecolaminelor. Pe de altă parte toxicitatea organică a acetaldehidei este probabil legată de capacitatea sa de a se combina cu diverși compuși tisulari. Concentrațiile mari de acetaldehidă blochează fosforilările oxidative mitocondriale, interferând astfel metabolismul energetic [341]. Aldehida acetică deprimă oxidarea acizilor grași și ca rezultat crește cetonemia și cetonuria, ce poate agrava acidoza rezultată din hiperlactacidemie. De asemenea, acetaldehida se poate fixa pe cisteină, precursorul glutationului, care are un rol protector în hepatocit. Sub acțiunea alcoolului crește peroxidarea lipidelor. Acetaldehida se fixează pe proteine, pe tubulină, interferează cu funcționarea microtubulilor, al căror rol este participarea în sinteza proteinelor [215]. Sub acțiunea acetaldehidei se dezvoltă necrotizarea hepatocitelor cu reacție inflamatorie secundară cu polimorfonucleare (hepatita alcoolică cu o bulversare a structurilor proteice). Totodată, acetaldehida inhibă sinteza hepatică de albumină și de uree.

Acetatul intervine în metabolismul lipidic, blocând eliberarea de acizi grași liberi din țesutul adipos. Acetatul poate servi ca substrat pentru producerea NADH-mitocondrial, și a acetil-CoA și ciclul acizilor tricarboksilici, rezultând derivați grași acil-CoA (fatty acyl CoA), care constituie pool-ul citosolic al sintezei trigliceridelor [341]. Acetatul inițiază transformarea ATP în AMP, acesta din urmă putând să se recicleze în ATP sau să se degradeze în purine și acid uric. Deci hiperuricemia se realizează și pe această cale.

Alterarea metabolismului lipidic. Impactul etanolului în metabolismul lipidic se produce în mai multe secvențe [294,295]:

- scăderea oxidării lipidelor în ficat; în deosebi scade β -oxidarea acizilor grași în mitocondriile hepatocitului, cea ce conduce la dezvoltarea steatozei hepatice;
- creșterea lipogenezei hepatice;
- reducerea eliberării hepatice a lipoproteinelor;
- sporirea mobilizării lipidelor periferice, apare hiperlipidemia;
- mărirea captării hepatice a lipidelor circulante, ceea ce favorizează apariția steatozei etanolice.

Afectarea metabolismului proteic, inclusiv a colagenului. Alcoolul, prin alterarea sistemului redox, inhibă dezaminarea oxidativă și sinteza hepatică a proteinelor, inclusiv se dereglează sinteza ADN, a albuminei și a altor structuri proteice în hepatocit. Aceasta este consecința dezorganizării ribozomilor în ergastoplasmă [253]. Etanolul sau metabolitul său,

acetaldehida, alterează metabolismul glicoproteinelor, independent de efectele sale asupra sintezei proteice generale. Aceasta sugerează că defectul de secreție a glicoproteinelor poate fi manifestarea majoră a alterării metabolismului proteic [417].

Este de menționat intervenția alcoolului în metabolismul porfirinelor, cu implicații clinice evidente. Astfel, alcoolul diminuează raportul ARN/ADN și majorează excreția urinară a coproporfirinelor [229].

Metabolismul bilirubinei și al sărurilor biliare. Etanolul influențează metabolismul bilirubinei și al sărurilor biliare, producând o scădere semnificativă a ratei de excreție a bilirubinei în bilă și o inhibiție a excreției biliare a sărurilor biliare [55], prin inhibiția K^+Na^+ATP -azei canaliculare hepatice [360].

Efectul etanolului asupra aminelor biologice

La om, în stare fiziologică, se observă, în urma ingestiei de alcool, o creștere a excreției de adrenalină și de noradrenalină. Aceste efecte se constată și la alcoolici cronici. Etanolul inhibă pasajul activ de noradrenalină în interiorul neuronilor și fixarea sa pe granulele de rezervă [31]. Se dezvoltă inhibiția recuperării de către neuroni a noradrenalinei la nivelul sinaptic sub efectul stimulărilor nervoase. Sub acțiunea alcoolului crește secreția de noradrenalină de către medulosuprarenală. Acetaldehida produce efecte simpaticomimetice care se datorează, probabil, eliberării de noradrenalină [233]. Concentrația dihidroxifenilalaninei (DOPA), substanța intermediară a sintezei noradrenalinei crește sub acțiunea etanolului. Alcoolul influențează și degradarea catecolaminelor, inhibă căile oxidative, predomină căile reductoare cu formarea metoxi-3-hidroxi-4-fenilglicol. Aceasta s-ar datora modificării raportului NADH/NAD sau acetaldehidei. Perturbările în metabolismul catecolaminelor sub acțiunea etanolului provoacă următoarele semne clinice: excitație, depresie, puseuri congestive.

Ingestia de alcool, de asemenea, majorează serotoninemia [221]. Ca și în cazul catecolaminelor, alcoolul deviază catabolismul serotoninei spre calea reductorie, aceste dereglări provoacă simptome neuropsihice.

Sub acțiunea alcoolului se dezvoltă o diminuare a acetilcolinei și o scădere progresivă a activității colinesterazei în creier, efecte atribuite acetaldehidei [221].

ALTERAREA FUNCȚIEI MITOCONDRIILOR

Impregnarea prelungită cu alcool determină modificări persistente la nivelul mitocondriilor – creșterea generării de radicali liberi, modificarea potențialului membranal, a statutului redox, mărirea volumului mitocondriilor (*megamitocondrii*), *rupturi ale ADN-ului cu inducerea apoptozei* [5,80,451]. Aceste fenomene provoacă scăderea capacității de

oxidare a acizilor grași, element, la fel, implicat în depunerea grăsimilor în ficat.

HIPOXIA ȘI FIBROZA

Predominarea perivenulară (centrolobulară, zona III) a leziunilor alcoolice este explicată prin presiunea scăzută a oxigenului în această zonă și, deci, prin susceptibilitatea crescută la hipoxie și la necroză [313], dar mai ales prin metabolizarea preferențială a etanolului în această arie, fapt sugerat de concentrația maximă a citocromului P450, care, în componența sistemului MEOS, participă la oxidarea alcoolului [98,139,306]. Necesitatea sporită a hepatocitelor în oxigen determină scăderea concentrației lui în lobulul hepatic de la zona 1 (spațiul periportal) spre zona a treia acinară (zona din jurul venei centrale) (fig. 15).

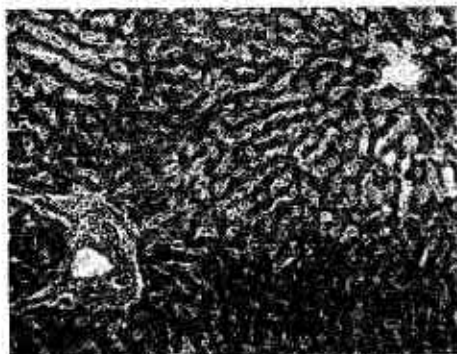


Figura 15. Aspect normal al ficatului

Deci în hepatocitele localizate în zona 3 există cea mai mare probabilitate de a se dezvolta consecințele hipoxiei – necroza.

Mecanismul fibrogenezei etanol-induse este încă incomplet elucidat, dar s-a constatat că formarea cirozei în boala hepatică alcoolică poate evolua prin progresarea fibrozei în lipsa inflamației evidente, adică a hepatitei alcoolice [301,371]. Necroza și inflamația, induse de alcool, pot declanșa fibroza și pot favoriza dezvoltarea cirozei [255,516]. Mai mult, alcoolul și metaboliții săi au efecte directe asupra metabolismului colagenului și asupra fibrogenezei, fapt ce explică de ce ciroza hepatică alcoolică poate surveni fără hepatita intermediară [350,401]. Alcoolul induce proliferarea diferitor celule perisinusoidale (Ito) și activarea lor în pseudo-miofibroblaste, care produc colagen de tipurile I, III și IV, laminină și au rol în retracția cicatricială a ficatului cirotic și în hipertensiunea portală (fig. 16) [142,143].

O parte dintre aceste celule pătrund și în spațiul Disse, generând fibroză pericelulară, care se consideră predictivă pentru evoluția spre ciroză [532]. O verigă importantă în fibrogeneză o constituie activarea citokinelor, în special a factorului de creștere transformant β (TGF β), sub acțiunea căruia are loc transformarea celulelor Ito în fibroblaști, producători de colagen tip 3 [167,491]. Alți factori stimulatori ai colagenogenezei sunt procesele de peroxidare a lipidelor [114,489].

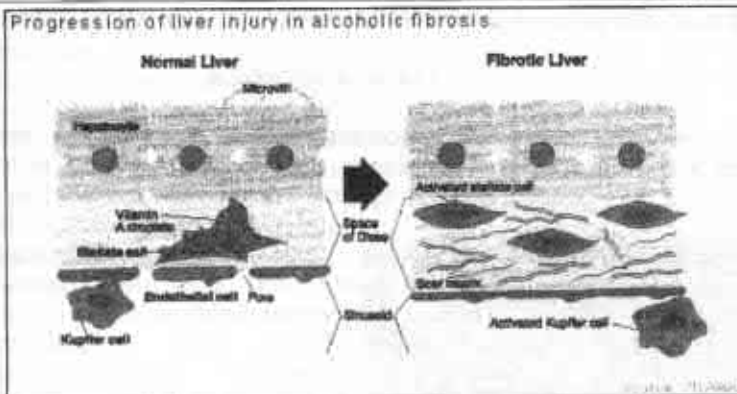


Figura 16. Dezvoltarea fibrozei hepatice alcoolice

ALTERAREA METABOLISMULUI METIONINEI ȘI STRESSUL OXIDATIV

Consumul îndelungat de etanol determină creșterea producerii de radicali liberi de oxigen și a peroxidării lipidelor, care constituie o verigă importantă în patogeniza bolii hepatice alcoolice [489,546].

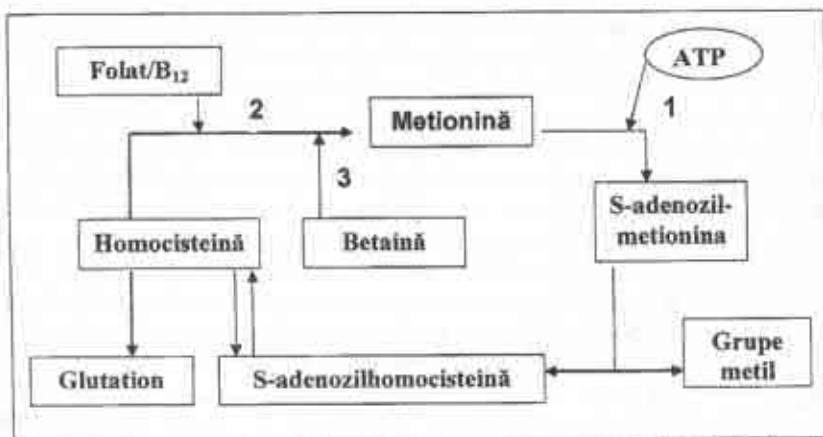


Figura 17. Ciclul metioninei

În ficat metionina este transformată în S-adenosil-metionină, reacție implicată în producerea de glutatoină (fig. 17). Metionin-adenosil-transferaza catalizează sinteza de S-adenosil-metionină (SAME) din metionină și adozin-trifosfat (ATP) (1). După donarea unei grupe metil SAME se transformă în S-adenozilhomocisteină, ulterior în homocisteină care este un precursor al glutatoinului. Procesul de sinteză a metioninei are loc prin

captarea metioninei din homocisteină, reacție care necesită cantități normale de foliați și vitamina B₁₂ (2). Betain-homocistein-metiltransferaza, de asemenea, generează metionină din homocisteină, în acest caz utilizându-se betaina (3). Etanolul inhibă reacțiile 1 și 2 [417].

Astfel, în boala alcoolică a ficatului acest mecanism este alterat și, ca urmare, scade apărarea antioxidantă, se modifică fluiditatea membranelor, și, posibil stabilitatea ADN-ului [157]. Din cauza deficienței metabolizării metioninei, se eliberează homocisteina, care stimulează celulele stelate hepatice și promovează fibroza. Recent a fost demonstrat rolul alcoolului în producerea hiperhomocisteinemiei fără implicarea TNF-alfa, precum și că aceste două mecanisme pot induce steatoza hepatică independent și simultan [189,417].

ROLUL ENDOTOXINELOR

Rolul endotoxinelor în patogeneză bolii hepatice alcoolice a fost confirmat grație observațiilor că antibioticoterapia previne leziunile hepatice induse de hepatotoxice (tetraclorură de carbon) și de la demonstrarea unor niveluri plasmatice ridicate ale endotoxinelor și a anticorpilor antiendotoxine la alcoolici [182].

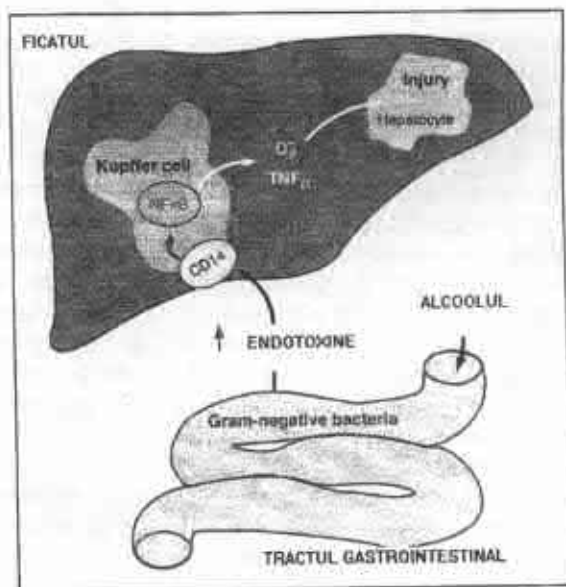


Figura 18. Rolul endotoxinelor în patogeneză ficatului alcoolic

Endotoxinele, la care se referă componentele lipopolizaharidice ale peretelui celular al bacteriilor Gram-negative, joacă un rol esențial în dezvoltarea ficatului alcoolic. Ingestia de alcool majorează translocarea

endotoxinelor din lumenul intestinal în circulația portală unde normal sunt recunoscute de sistemul imun congenital, macrofagele intrahepatice (celulele Kupffer) (fig. 18). Concentrația crescută a endotoxinelor se datorează, probabil, creșterii permeabilității intestinale, mediată de acetaldehida intracolonică sau de modificarea florei intestinale sub acțiunea alcoolului [161]. Endotoxemia a fost depistată la etilicii cu diferite forme ale bolii hepatice alcoolice, nivelul plasmatic al endotoxinelor corelând cu gradul injuriei hepatice [267].

ADAPTAREA METABOLISMULUI LA CONSUMUL DE ALCOOL

Băutorii cronici ajung să tolereze mari cantități de băuturi alcoolice, acest fenomen fiind atribuit, pe de o parte, unei adaptări a sistemului nervos central, pe de alta, unei toleranțe metabolice datorate creșterii ratei de epurare a etanolului din sânge [31].

Explicația toleranței cronice este mult mai complexă. Există opinii, în primul rând, de o accelerare a metabolismului etanolului în cele două sisteme majore de oxidare.

Dependent de ADH

ADH nu este factorul limitat în procesul de oxidare, viteza metabolismului depinzând de cofactorul NAD și, în special, de viteza reoxidării complete a NADH. Consumul cronic de etanol este însoțit de creșterea raportului NADH/NAD, adică se mărește potențialul redox al celulei; aceasta s-ar datora unei diminuări a activității ADH [395]. Drept consecință are loc majorarea sintezei de lactat din piruvat cu dezvoltarea lactoacidozei.

Mecanismele susceptibile de a contribui la accelerarea metabolismului alcoolului dependent de ADH cuprind încă: creșterea activității ATP-azei și modificările evidente ale mitocondrii [372]. Scade activitatea enzimelor mitocondriale, are loc alterarea proceselor de oxidare și de fosforilare în lanțul electronic de transport, scade sinteza ATP. Principalii factori implicați în producerea acestor dereglări sunt acetaldehida și acizii grași [393]. Ca rezultat se accelerează oxidarea peroxidică a lipidelor în mitocondrii, fapt ce favorizează lezarea ADN mitocondrial și contribuie la dezvoltarea steatozei microveziculare.

Independent de ADH

Reoxidarea NADH ar putea fi majorată prin activarea sistemului MEOS, provocând utilizarea mai rapidă a NADPH. NADH-ul poate servi ca donator parțial de electroni pentru sistemul de detoxifiere a medicamentelor de către microzomi.

Consumul de alcool crește activitatea NADPH-oxidazei hepatice, care participă la formarea H_2O_2 . Se poate admite că acest mecanism contribuie la metabolizarea alcoolului *in vivo* (și la creșterea sa după ingestia cronică de alcool), furnizând H_2O_2 necesară oxidării peroxidative a alcoolului. Totuși, cantitatea de H_2O_2 , formată de ficat este scăzută și, chiar dacă mai

crește ca urmare a unei ingestii cronice de alcool, ea nu poate sta la originea accelerării *clearance*-ului alcoolului.

Alcoolul majorează, de asemenea, concentrația citocromului P₄₅₀ și a NADPH-P₄₅₀-reductazei în reticulum endoplasmatic, precum și conținutul fosfolipidelor în ficat, inclusiv cele din membrana netedă a microzomului. Citocromul P₄₅₀ este o reductază și fosfolipidele joacă un rol cheie în hidroxilarea diferitor medicamente la nivelul microzomului [229].

În consumul abuziv de alcool, hiperfuncția sistemului MEOS este însoțită de proliferarea reticulumului endoplasmatic neted, de creșterea secreției de lipoproteine, hiperlipidemie, steatoză hepatică. La un aport considerabil de etanol, în organismul uman se produce în exces Co A, care intervine în reacțiile metabolice cu formarea în exces a lipidelor. Alcoolul, de asemenea, favorizează esterificarea acizilor grași în trigliceride (grăsimi neutre), ceea ce condiționează steatoza hepatică și suprimă eliminarea lipidelor din ficat sub formă de lipoproteine [94].

Tabelul 28

Aspecte privind metabolismul alcoolului și consecințele sale
(Lieber C. S.)

Caracteristici ale metabolismului alcoolului	Consecințele metabolice ale oxidării alcoolului
<ul style="list-style-type: none"> • Aport caloric important, uneori superior altor nutrimente • Absența practic completă a eliminării renale sau pulmonare • Lipsa stocajului în organism • Oxidarea predominant hepatică • Absența sistemelor de control: reglarea excesului de oxidare 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperlactacidemie și hiperuricemie • Hiperproducție de lipide și hipoproteinemie • Scăderea oxidării lipidelor și steatoză • Reducerea neoglicogenezei și hipoglicemie • Inhibiția metabolismului medicamentelor • Incetinirea <i>turnover</i>-ului acizilor grași liberi

Hiperactivitatea enzimelor microzomale se asociază cu o utilizare crescută a O₂. Deoarece fenomenele oxidative de la nivelul microzomal nu se însoțesc de fosforilarea oxidativă, căldura se produce fără conservarea energiei chimice (risipă de energie). Alcoolul exercită o acțiune dinamică specifică mai mare la alcoolici, decât la persoanele normale. Așa se explică, cel puțin în parte, pierderea în greutate a subiecților, cărora li s-a administrat un regim izocaloric pe bază de alcool, comparativ cu cei cărora li se adaugă și alte calorii la regimul alimentar [222,230] (*tab. 28*).

MECANISMELE IMUNE ÎN FICATUL ALCOOLIC

Răspunsul imun celular și umoral joacă un rol central în injuria hepatică indusă de alcool și explică progresarea maladiei după stoparea consumului de alcool. Se estimează că doar 30-35% dintre băutori dezvoltă hepatită alcoolică și numai 15-20% dintre consumatorii cronici de alcool evoluează spre ciroză hepatică [214,353,396]. Mai mult, s-au văzut pacienți alcoolici care au făcut ciroză, cu toată abținerea totală de alcool. Pentru a explica această heterogenitate, în trecut au fost incriminați variații factori nutriționali, biochimici și genetici, aceștia vizând, îndeosebi, echipamentul enzimatic al hepatocitului. În ultimii ani, factorii imunologici au fost luați în considerație pentru explicarea variațiilor aparente la susceptibilitatea alcoolcilor de a face afecțiuni hepatice progresive [152].

În același timp, modificările imunologice esențiale la bolnavii cu BHA sunt condiționate nu de influența directă a alcoolului, dar de alți factori, printre care și infecția cu virusuri hepatotrope. Mecanismele imunologice umorale se manifestă prin creșterea nivelului imunoglobulinelor serice, predominant Ig A și depunerea IgA pe peretele sinusoidelor hepatice (tab. 29) [210,496,550].

Tabelul 29

Tulburările reacțiilor imune în cadrul intoxicației alcoolice cronice

Modificarea mecanismelor de reglare a imunității umorale

- Creșterea nivelului IgA și a altor imunoglobuline
- Precipitarea Ig pe traiectul sinusoidelor hepatice
- Formarea de anticorpi circulanți antinucleari și anti-musculatură netedă
- Prezența anticorpilor către membrana hepatocitară, către sialoglicoproteine, și către proteina hepatică specifică
- Depistarea anticorpilor către neoantigeni (proteine modificate în urma reacției cu acetaldehida, aldehida malonică și radicalii liberi de oxigen)
- Prezența anticorpilor către hialinul alcoolic

Modificarea imunității T-celulare

- Sensibilizarea celulelor T de către acetaldehidă sau de către hialinul alcoolic;
- Producerea sporită de limfocite citotoxice;
- Hiperproducerea de citokine antiinflamatorii TNF α (factorul tumoral-necrotizant), de interleukine 1, 6, 8.

De asemenea, se determină anticorpi serici către componentele nucleare și musculatura netedă, anticorpi împotriva unor "neoantigene" derivate din hialinul alcoolic și complexe proteină-acetaldehid [65,166].

Alcoolul poate crește susceptibilitatea individuală față de hepatită virală și, în acest fel, influențează inițierea afecțiunii hepatice cronice. De fapt, frecvența mai crescută a marcherilor serici ai hepatitei B la cirozicii alcoolici s-ar datora unor contaminări spitalicești [82].

Intervenția unui mecanism imunologic în patogenia cirozei alcoolice este atestat și de marea incidență a autoanticorpilor (antimușchi neted și antinucleari) la pacienții cu această boală [65,329]. Se consideră că lezarea hepatică prin etanol duce la eliberarea de proteine hepatice specifice, care devin antigenice pentru sistemul imun [34].

Nici steatoza și nici necroza, induse de etanol, n-ar fi responsabile de hiperreactivitatea limfocitelor pacienților cu hepatopatie alcoolică. Cercetările efectuate au demonstrat că hialinul alcoolic are acest rol [132,215]. Încă Mallory, în 1911, a postulat că hialinul alcoolic joacă un rol cheie în patogenia cirozei la alcoolici.

Linfocitele sensibilizate față de hialinul alcoolic elaborează factorii: blastogenic, de inhibiție a migrării, citotoxic, fibrogenic și de transfer.

Unele studii pledează pentru faptul că hepatita alcoolică evocă imunitatea umorală, reflectată prin prezența în serul pacienților a antigenului hialinului alcoolic și a anticorpilor către hialinul alcoolic. În plus, complexe imune au fost demonstrate în ficat și în rinichi la alcoolicii cu afecțiune hepatică. Lipsa lor în steatoza hepatică și prezența la cei cu hepatită și ciroză alcoolică sugerează existența unei corelații între severitatea bolii și formarea de complexe imune [201].

Referitor la explicația prezenței CIC în cursul hepatitei alcoolice se invocă:

- mecanisme nespecifice – diminuarea epurării și/sau creșterea permeabilității barierei intestinale la antigeni; eliberarea prin necroză hepatocitară de ADN nativ cu formarea de anticorpi anti-ADN;
- mecanisme specifice – prin alterarea antigenității membranei hepatocitare de către alcool.

A fost demonstrată existența unui deficit al limfocitelor supresoare din sângele periferic al pacienților cu hepatopatie alcoolică activă; un defect al acestor celule s-a constatat și în răspunsul față de hialinul alcoolic. Restaurarea funcției celulelor T supresoare s-a constatat la acești pacienți după ameliorarea clinică [31,310]. Deficitul reversibil al activității celulelor T supresoare din hepatita alcoolică activă poate fi atribuit unui mecanism nespecific asociat bolii de bază: malnutriția (care alterează imunitatea celulară și umorală) sau acțiunea directă a alcoolului și/sau a metaboliților săi.

Linfocitele de la pacienții cu hepatită alcoolică au o acțiune citotoxică sporită față de celulele hepatice hetero- sau autologe, comparativ cu cele

de la subiecții martori [45]. Supernatantul limfocitelor de la pacienții cu hepatită alcoolică, incubat 5 zile cu hialin alcoolic purificat, are o acțiune citotoxică semnificativă asupra celulelor hepatice, indicând că factorul citotoxic este elaborat de limfocite sensibilizate.

Celulele responsabile de citotoxicitate sunt reprezentate de subpopulația T limfocitară K ("Killer"), reacția imună fiind de tip celular anticorp dependentă (ADCC), similar cu ceea ce se întâmplă în hepatita cronică activă virală [215].

Răspunsul imun este condiționat de prezența necrozei hepatocelulare și a corpiilor hialini și nu se datorează efectului direct al alcoolului asupra funcției limfocitului. Cu toate acestea, unii autori au constatat o creștere a citotoxicității limfocitelor încă din stadiul de steatoză hepatică [227]. Limfocitele sensibilizate eliberează un factor al cărui martor serologic îl reprezintă colagen-peptidaza, care crește încorporarea prolinei în colagenul din ficat [175,187]. În plus hialinul alcoolic este chemotactic, această proprietate contribuind la acumularea în țesut a leucocitelor polimorfonucleare. Aceste cercetări susțin ipoteza după care, atât imunitatea mediată celular, cât și complexe imune, sunt caracteristice hepatitei alcoolice clasice, cu necroză hepatocelulară și inflamația polimorfonucleară, care adesea se însoțește de leucocitoză, scăderea complementului și disfuncții renale.

Determinarea limfocitelor T și B în sânge la pacienții cu leziune hepatică etanolică a indicat o scădere semnificativă a limfocitelor T față de subiecții martori sau de alcoolicii fără afecțiune hepatică [31].

Prezența HLA-B8 la un alcoolic ar fi responsabilă de dezvoltarea la acesta a unei afecțiuni hepatice cronice. Prevalența înaltă a HLA-B8 la pacienții cu ciroză alcoolică activă este sugerată de faptul că acest antigen este legat de genele care favorizează un răspuns anormal și prelungit de anticorpi.

În faza inițială a hepatopatiei alcoolice, dinamica lezională este condiționată și dirijată predominant de acțiunea toxică directă a etanolului, respectiv a acetaldehidei. Prin apariția unor structuri hepatice modificate, cu particularități antigenice străine organismului, în condițiile nerenunțării la toxic, procesul patologic se menține în activitate, amplificându-se prin intervenția factorilor imunologici.

Modificarea răspunsului imun celular este indicată de prezența limfocitelor citotoxice circulante la pacienții cu hepatită alcoolică acută. Se determină sechestrarea limfocitelor CD4 și CD8 în infiltratul inflamator din țesutul hepatic (*fig. 19*), de asemenea etalarea antigenelor leucocitare umane de clasa I (HLA clasa I) pe hepatocite [379,495]. Produsele interacțiunii metaboliților etanolului și a structurilor celulare posibil dețin rolul de antigen-țintă în cazul dat. Aceasta se dovedește prin corelarea cantității de complexe proteină-acetaldehidă în biopsatul hepatic și indicii de activitate a maladiei.

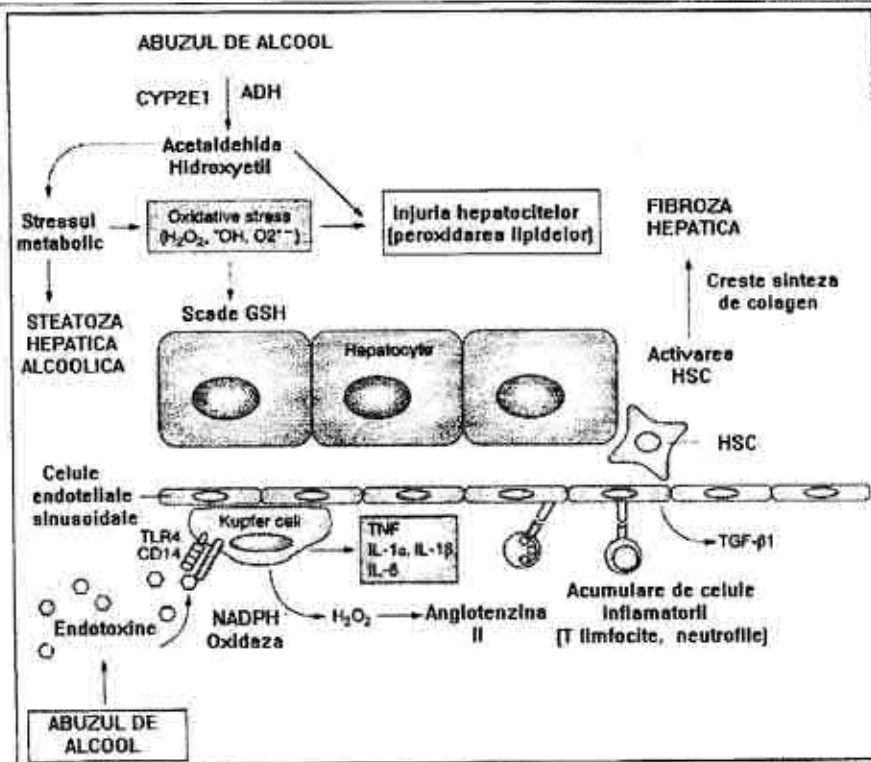


Figura 19

Rolul mecanismelor imune în patogeneza bolii alcoolice a ficatului (după Tilg H. 2007).

Notă: GSH – glutation; HSC – celule hepatice stelate; TGF- β 1 – factorul de creștere beta; TNF – tumor necrosis factoris; IL - interleukine

A acțiunea nocivă a acetaldehidei se explică și prin activarea factorului nuclear NF κ B și a activatorului proteic 1 (AP-1), prin intermediul cărora se reglează expresia citokinelor proinflamatorii [312,435]. La bolnavii cu boală hepatică alcoolică se apreciază un nivel crescut al citokinelor proinflamatorii: interleukina -1 (IL-1), IL-2, IL-6, IL-8, factorul de necroză tumorală (TNF), care participă la interacțiunea celulelor imunocompetente (fig. 19) [330,332,441]. Totodată, hiperproducerea de TNF și IL-8 (factorul de chemotaxie a neutrofilelor), stimulând producerea formelor active ale oxigenului și al oxidului de azot, induc lezarea celulelor-țintă, determinând tabloul insuficienței poliorganice în hepatita alcoolică acută (tab. 30) [405,423,463,482].

Activitățile biologice ale citokinelor

Funcții	IL - 1	TNF alfa	IL- 6
Activitate pirogenică	+	+	+
Inducția proteinelor de fază acută	+	+	++
Inhibiția sintezei de albumină	+	+	++
Activarea celulelor B	+	+	+
Activitate antivirală	-	-	+
Șoc	-	++	?
Inducția proliferării fibroblaștilor	+	+	?
Activarea neutrofilelor	+	+	?
Inhibiția lipoproteinlipazei	+	+	?
Acțiune celulară citotoxică/citostatică	+	++	?

În stadiul cirotic citokinele numite sunt stimulate și de endotoxina bacteriană, pătrunderea căreia în sistemul circulant este majorată, grație permeabilității mărite a peretelui intestinal. În tabelul 31 sunt prezentate simptomele din hepatopatia alcoolică ce pot fi atribuite citokinelor [440].

Tabelul 31

Efectul citokinelor

<ul style="list-style-type: none"> • <i>Febră</i> • <i>Anorexie</i> • <i>Atrofie musculară</i> • <i>Statut hipermetabolic</i> • <i>Neutrofilie</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Hipoalbuminemie</i> • <i>Hipertrigliceridemie</i> • <i>Scăderea debitului biliar</i> • <i>Depuneri de colagen</i>
---	---

INFLUENȚA ALCOOLUL ÎN METABOLISMUL MEDICAMENTELOR

După un consum de alcool, CYP2E1 este obiectul unei inducții crescute de 5-10 ori față de normal, care are ca rezultat nu numai metabolizarea etanolului, ci și generarea de metaboliți toxici, cu mărirea susceptibilității la xenobiotice, acetoaminofen, solvenți, precursori de vitamina A etc [306,389]. Acest sistem acționează prin intermediul generării de radicali liberi, peroxidarea membranelor și prin injurie celulară (tab. 32).

Efectele alcoolului asupra metabolismului medicamentelor sunt mediate de:

- alcooldehidrogenază
- aldehyd-dehidrogenază
- sistemul oxidant microzomal

Mecanismele de acțiune a alcoolului asupra xenobioticelor în intoxicația alcoolică cronică

- Inducția selectivă a formelor specifice de citocrom P_{450} și inhibarea concurentă a altor forme de citocrom P_{450} , participanți la metabolismul xenobioticelor
- Inducția selectivă a glucuroniltransferazelor și scăderea producerii de acid glucuronic
- Creșterea acetilării din contul sporirii concentrației acetyl-CoA în țesutul hepatic
- Diminuarea funcției de detoxicare a ficatului pentru toxinele endogene, din cauza afectării funcției MEOS
- Consumul și circulația de glutatión sporite, utilizat la dezintoxicarea acetaldehidei, condiționând dereglările în funcția de barieră a ficatului
- Consumul sporit de ademetionină sub acțiunea acetaldehidei, ca urmare a activării POL

Alcooldehidrogenaza poate metaboliza și alte substanțe, în afara alcoolului. Astfel, pot fi metabolizate metanolul și etilenglicolul, care sunt transformate în aldehide toxice. Alcoolul intră în competiție pentru utilizarea alcooldehidrogenazei cu aceste substanțe și astfel împiedică metabolizarea lor și producerea metabolizilor toxici, aspect ce este aplicat în tratamentul intoxicațiilor acute cu aceste substanțe toxice potențiale [432].

Aldehid-dehidrogenaza este inhibată de DISULFIRAM și astfel metabolizarea acetaldehidei la acetat este împiedicată [389]. Acumularea acetaldehidei determină apariția de tremurături, grețuri, vome, diaree, cefalee, eritem facial, tahicardie și modificări ale tensiunii arteriale. De aceea, **Disulfiramul** este utilizat pentru susținerea medicamentoasă a abstenenței. Administrarea lui se va face cu prudență, deoarece abuzul de alcool în condițiile administrării de Disulfiram poate determina apariția unor reacții severe. Acestea se pot însoți de colaps, aritmii, deprimarea centrilor respiratori, exitus.

Alte medicamente ce pot inhiba aldehid-dehidrogenaza sunt: metronidazolul, cefalosporinele și clorpropamida (antidiabetic oral). Dacă sunt administrate concomitent cu alcoolul, ele pot declanșa, de asemenea, reacții adverse, prin acumularea de acetaldehidă.

Sistemul oxidant microsomal stimulat de consumul excesiv de alcool determină apariția unui fenomen de creștere a toleranței față de alcool, precum și față de unele medicamente. Astfel, aceste medicamente trebuie să fie administrate în cantități mai mari decât normal, pentru a avea efectul

dorit (sedative, anestezice generale, meprobarat, benzodiazepine, propranolol, rifampicină, tolbutamid). Asupra metabolismului altor substanțe se produce un efect de creștere a toxicității, prin mărirea cantității de metaboliți intermediari cu potențial toxic (paracetamol, fenilbutazona, izoniazida) [85]. Hepatotoxicitatea sporită a izoniazidei la etilici corelează cu creșterea producerii de către microzomiile hepatocitari ai unui metabolit activ al medicamentului.

Hepatotoxicitatea acetaminofenului (paracetamol) are aceeași explicație și foarte frecvent se manifestă la alcoolici. Consumul cronic de alcool stimulează citocromul P-450, enzimă ce catalizează oxidarea hepatică a acetaminofenului în metaboliți toxici. În plus, acetaminofenul acționează concurențial cu alcoolul asupra depleției de glutatoin. Deci pot surveni leziuni hepatice severe chiar și la doze mici de acetaminofen. Intoxicația cu acetaminofen la etilici se manifestă prin activitate ridicată a ALT și AST [492]. Concentrația acetaminofenului, de obicei, nu este majorată. La etilicii cu intoxicație cu acetaminofen crește semnificativ morbiditatea și mortalitatea, în special, la cei la care este prezentă patologia hepatică alcoolică [191,212].

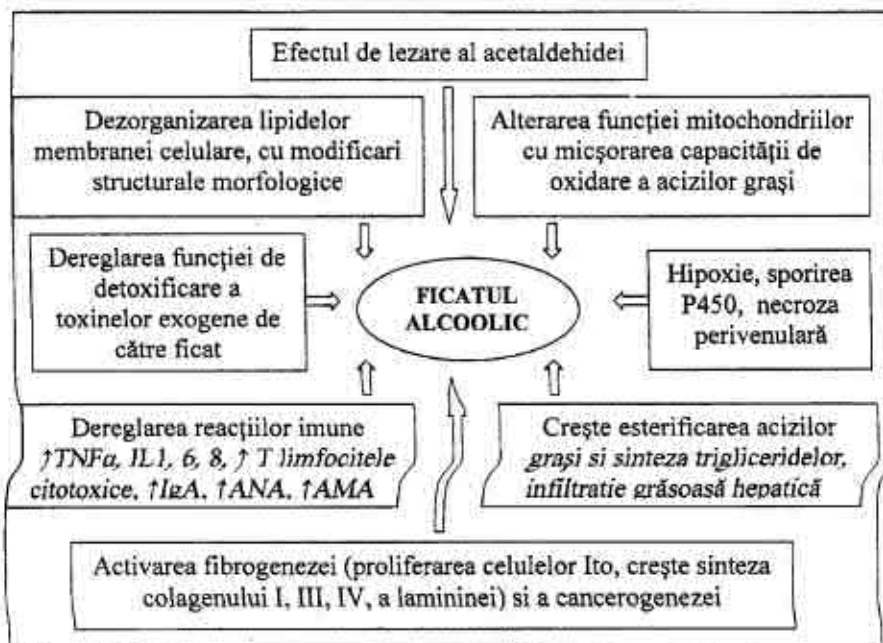


Figura 20
Patogeneza bolii alcoolice a ficatului

„Abuzul de alcool reprezintă cel mai mare experiment efectuat voluntar de umanitate”
Kuntz E.

MORFOPATOLOGIE

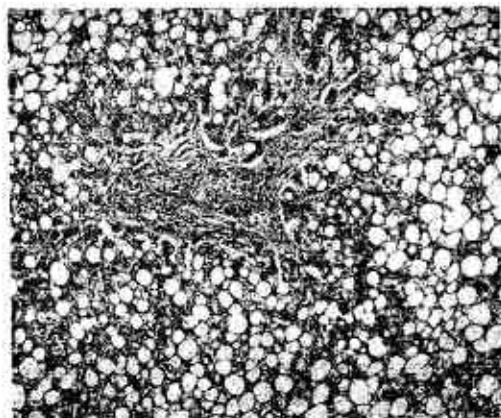
Leziunile hepatice fundamentale, produse de alcool sunt: steatoza, necroza și fibroza, din a căror concomitență sau succesiune rezultă diversitatea expresiei anatomoclinice a ficatului alcoolic. S-a precizat că un consum zilnic de alcool de cel puțin 40 g la bărbați și 20 g la femei determină o creștere statistic semnificativă a incidenței cirozei la o populație cu o stare nutrițională bună. Deci se demonstrează corelarea afectării hepatice alcoolice cu magnitudinea și durata consumului de etanol, doza cirogenă situându-se la 180 g etanol, consumat cu regularitate, pe o perioadă de aproximativ 25 de ani [436].

Alcoolul reprezintă cauza unui spectru de modificări morfopatologice: *steatoză, hepatită alcoolică și ciroză hepatică alcoolică*, entități care pot coexista [34,79,342].

STEATOZA HEPATICĂ

Steatoza hepatică reprezintă cea mai precoce, cea mai comună și benignă leziune, prezentă la consumatorii cronici de etanol. Ea a fost recunoscută pe plan morfologic încă din 1836, de către Addison. Trebuie subliniat faptul că steatoza este un proces reversibil [151].

Steatoza interesează predominant zona a treia a acinului hepatic și apare inițial în hepatocitele adiacente venulei hepatice terminale. Grăsimea dispare din hepatocite după 2-4 săptămâni de abțință, dar poate persista în macrofagele din tractusurile portale [250].



Încărcarea grasă hepatocitară se poate prezenta sub forma de picături mari, adică *aspect macrovezicular*, ce apare la a 3-a – 7-a zi de consum sistematic de alcool (fig. 21). În hepatocit se observă o singură picătură de grăsime care împinge nucleul la periferie [256].

Figura 21. Steatoză hepatică macroveziculară

Este posibilă și prezența tipului *microvezicular* de steatoză, ceea ce denotă lezarea gravă a mitocondriilor, asociată frecvent cu deleții ale ADN-

ului și cu lipoliză intensă în hepatocite. Acest tip este mai rar și se numește "degenerescență alcoolică spumoasă" [273,532].

În cazul unei încărcări grase severe, se realizează o formă particulară, *lipogranulomul*, format dintru-un agregat de limfocite, de macrofage, polimorfonucleare, euzinofile care se dispun în jurul unor vacuole lipidice extracelulare, realizată prin ruptura hepatocitelor și prin eliberarea grăsimii în spațiul extracelular [79,99].

Infiltrarea grăsoasă a ficatului poate fi apreciată cantitativ [550]:

- + < 25 % celule hepatice conțin grăsime;
- ++ 25 – 50 % celule hepatice conțin grăsime;
- +++ 50 – 75 % celule hepatice conțin grăsime;
- ++++ > 75 % celule hepatice conțin grăsime.

HEPATITA ALCOOLICĂ

În 1963 Edmonson și colaboratorii au descris leziunea morfologică elementară ce caracterizează hepatita alcoolică – *necroza hialină sclerozantă*.

Atunci când steatoza coexistă cu necroza se mai aplică termenul de *steatohepatită*, necroză inflamatorie alcoolică ce delimitează, de fapt, tot noțiunea de hepatită alcoolică.

Hepatita cronică alcoolică a fost exclusă din grupul hepatitelor cronice în noua Clasificare Internațională a Hepatitelor Cronice din Los Angeles, 1994. În comentariul, făcut pentru această clasificare, Desmet V. J. și coaut. (1994) motivează excluderea hepatitei cronice alcoolice din clasificarea hepatitelor cronice prin faptul că procesul cronic inflamator din ficat, indus de alcool, progresând "are caracteristică morfologică variată" [106]. Argumentarea este vagă și de aceea mai mult ca suspectă [536]. Referitor la acestea, trebuie de menționat că majoritatea clinicienilor și morfopatologilor aduc argumente convingătoare pentru distincția hepatitei cronice alcoolice ca entitate nozologică independentă [214,532,496]. Reputatul hepatolog C. M. Leevy (1994) menține *hepatita cronică alcoolică* în clasificare în lucrarea "Diseases of the Liver and Biliary Tract", editată sub redacția lui J. Ludwig, în anul creării noii clasificări a hepatitelor cronice [215].

Anterior spuneam că alcoolul este un produs hepatotoxic. El are acțiune atât directă asupra hepatocitului, în special asupra structurii membranei (la fel ca toți compușii lipofili), cât și indirectă în rezultatul tulburărilor metabolice [193].

Metabolismul alcoolului prin alcooldehidrogenază, care accelerează detașarea hidrogenului de la molecula de etanol, este principal: ADH descompune până la 80% alcool. Hidrogenul este transferat de pe etanol cofactorului NAD, care se reduce la NADH. Crește raportul NADH/NAD, ceea ce favorizează sinteza acizilor grași. Ulterior etanolul este oxidat la acetaldehidă ce are acțiune lezantă asupra hepatocitelor. Însă capacitățile

alcooldehidrogenazei sunt limitate de conținutul de NAD, care este un receptor al ionilor de hidrogen, detașați de către ADH. Atunci se implică a doua cale de metabolizare a alcoolului – sistemul oxidativ microzomal care conține enzima specifică hemosiderinică citocromul P-450. Această enzimă este de 10 ori mai activă decât ADH și este capabilă să oxideze nu numai etanolul, dar și metanolul [536]. Activitatea citocromului crește brusc în suprasolicitarea cu alcool și, în aceste condiții cea mai mare parte de alcool este oxidată anume prin intermediul sistemului oxidativ microzomal. Dacă survine epuizarea lui, atunci intervine a treia cale de metabolizare – catalaza, care finisează transformarea etanolului în acetaldehidă. Totodată, se produc tulburări metabolice grave: crește acidul uric, scade inactivarea hormonilor steroizi, a aminelor biogene, acetil-coenzima A intervine în reacțiile de formare a colesterolului și a acizilor grași, ceea ce contribuie la acumularea lipidelor neutre în hepatocite. Există și o altă cale de acumulare a lipidelor în ficat – alcoolul intensifică mobilizarea lipidelor din depouri, sporește esterificarea acizilor grași până la trigliceride, reduce sinteza lipoproteinelor și eliberarea lor, de asemenea se modifică permeabilitatea membranelor a hepatocitelor [200].

Prima manifestare morfologică produsă de alcool este distrofia grăsoasă a hepatocitelor. Modificările metabolice ce contribuie la acumularea acizilor grași în ficat au fost numite mai sus. Cea mai importantă este scăderea oxidării acizilor grași. În culturile de hepatocite, sub acțiunea etanolului, s-a constatat acumularea trigliceridelor, scăderea oxidării acizilor grași și scăderea secreției de lipoproteine [234]. Injuria hepatică, indusă de alcool, se caracterizează prin predominarea steatozei și a altor leziuni în zona perivenulară, numită și centrolobulară sau zona 3. Selectivitatea zonală a leziunilor hepatice alcoolice se atribuie hipoxiei. Scăderea consumului de oxigen mărește gradientul oxigenului și presiunea de-a lungul sinusoidelor, ceea ce produce lezarea hepatocitelor perivenulare. Experimental, atât la animale, cât și la oamenii ce consumă îndelungat alcool, s-a constatat scăderea nivelului de oxigen în venele hepatice. Hipoxia majorează nivelul NADH și inhibă activitatea NAD și xantin-oxidazei oxigenodependente. Este important de menționat că metabolismul purinic prin xantioxidază conduce la producerea de radicali liberi care mediază efectele toxice hepatocitare. Este clar că proliferarea celulelor sistemului reticuloendotelial, ca răspuns la lezarea hepatocitelor, este maximă în zona perivasculară. Dar reacția celulară nu se limitează numai la proliferarea reticuloendotelio-citelor stelate și la activarea endoteliului sinusoidelor. Necroza hepatocitară colicativă și hialinul alcoolic (corpusulii Mallory), posedând capacități antigenice și de leucotaxie, induc apariția în infiltrat a leucocitelor neutrofile, a limfocitelor, a macrofagilor [122]. Infiltratul inflamator din hepatita alcoolică cronică, de regulă, este însoțit de fibroză hepatică progresantă, condiționată de hipoxia hepatică și de capacitatea alcoolului de a stimula fibrogenza [313,376] (fig. 22).

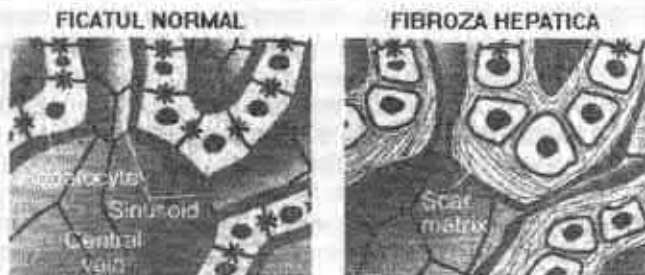


Figura 22. Fibroza hepatică alcoolică

Astfel, afectarea multifactorială a hepatocitelor de către alcool conduce la apariția infiltratului inflamator care concurează cu fibroza progresivă. Aceasta este suficient pentru diagnosticul morfologic de hepatită cronică.

Hepatita alcoolică apare la circa 40% dintre consumătorii de alcool și se caracterizează prin următoarele elemente: balonizare și necroza hepatocitară; prezența de corpi Mallory [79]; infiltrate inflamatorii cu predominarea polimorfonuclearelor neutrofile, dispuse în jurul zonelor de necroză hepatocitară [286]; prezența megamitocondriilor [80]; fibroză perisinusoidală sau necroză hialină sclerozantă [139], apărută prin depunerea colagenului tip I și III și a fibronectinei (fig. 23) [251]. Toate aceste aspecte se concentrează în zonele centrolobulare.

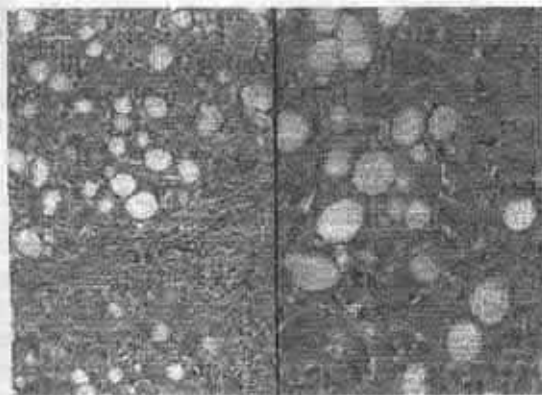


Figura 23. Hepatită alcoolică

După cum s-a expus anterior, etanolul produce modificări în compoziția lipidelor membranei. Astfel, cardiolipina, o fosfolipidă unică pentru mitocondrie, scade și este mai puțin saturată. Rezultă o alterare a proprietăților fizice ale membranei, manifestată prin schimbări în diferite faze de tranziție, leziuni în componentele lanțului de transport electronic, reducerea eficienței cuplărilor, modificări în enzimele fixate pe membrană. Toate aceste alterări structurale duc în cele din urmă la necroza hepatocitară alcoolică, al cărui marcher etiologic cvasispecific este reprezentat de **hialinul alcoolic**, respectiv de **corpil Mallory** [103,186]. A fost descris în 1911 de către Mallory ca un material amorf-eozinofil în

hepatocitele din hepatita alcoolică, cercetările din ultimii ani au adus unele precizări cu privire la structura sa. Corpii Mallory reprezintă incluziuni eozinofile perinucleare derivate din organite modificate, formate din agregate de citokeratine de natură polipeptidică de tipurile 7, 18, 19 (asociate cu proteinele de șoc termic) [186]. Corpusculele Mallory la colorarea cu hematoxină-eozină se prezintă ca incluziuni citoplasmice roșii-purpuri. Se consideră că sunt rezultatul aglomerării organelor, filamentelor intermediare ale citoscheletului hepatocitelor, fiind formați din proteinele citocheratinei "cusute" cu transglutaminază. Prezența corpusculilor Mallory este sugestivă pentru distrugerea hepatocitelor. Celulele, ce conțin hialin alcoolic, sunt, de obicei, înconjurate de polimorfonucleare (fig. 24), fapt care sugerează că acesta fie este o țintă în procesul de distrucție celulară, fie are proprietăți chemotaxice sau este implicat în secreția de citokine (TNF-alfa) [192]. Celulele inflamatorii înconjoară ca o rozetă hepatocitul, dând impresia de sateliți. Corpii acidofili sugerează apoptoza celulelor.

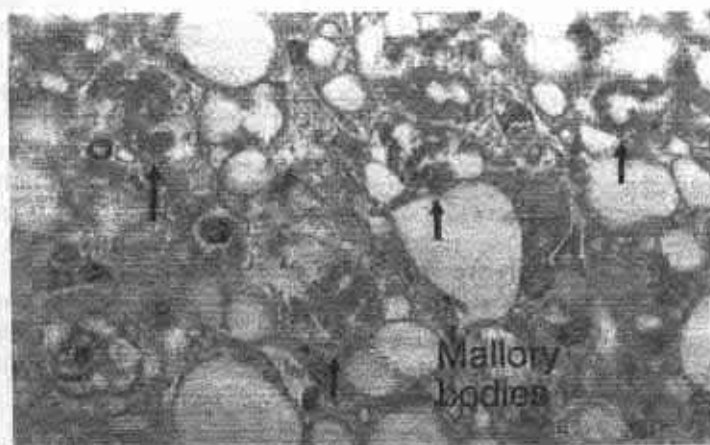


Figura 24. Corpi Mallory

Mitocondriile gigante (megamitocondriile) sunt un alt aspect evidențiat în hepatocitele balonizate din hepatita alcoolică. Histologic, megamitocondriile apar ca globule bine circumscrise, eozinofile citoplasmice, unice. La microscopia electronică, mitocondriilor gigante li se mai recunoaște dispariția cristelor și alterarea membranelor [80].

Pentru hepatita alcoolică este tipică **necroza hialină sclerozantă**, apărută prin depunerea collagenului tipurile I și III și a fibronectinei, dispuse perisinusoidal (spațiul Disse), unde înconjoară hepatocitele, izolându-le în grupuri mici și creând imaginea de plasă [140,192]. Acest tip de fibroză, deși nu este patognomonic pentru hepatita alcoolică, este considerat specific. Modificările expuse trenează schimbul de substanțe între plasma

sanguină și membrana hepatocitelor și contribuie la dezvoltarea hipertensiunii portale [436,550]. Afectarea venelor include flebita limfocitară a venulelor hepatice terminale, cicatrizarea perivenulară cu obliterarea parțială a lumenului venulelor terminale, ocluzia lor, iar, uneori, și a venelor portale. Localizarea necrozei în acinul hepatic este, în majoritatea cazurilor, perivenulară, fiind însoțită de depuneri de țesut fibros, cu tendințe extensive. Necroza mai severă, de tip *bridging*, între venulele terminale adiacente sau între venulele hepatice terminale și ale tracturilor portale duce la condensarea țesutului fibros pericelular și la formarea de septuri, toate acestea constituind matricea viitoare ciroze [139,401].

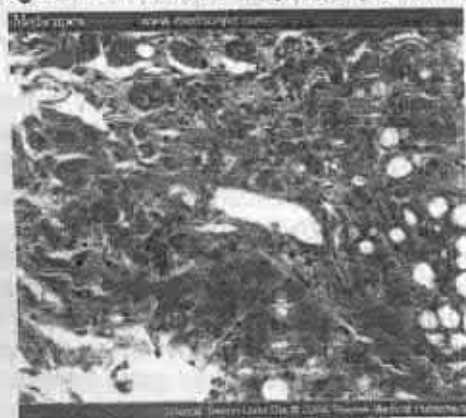
Modificările zonei portale sunt neînsemnate și numai în stadiile tardive se depistează infiltrat inflamator cronic cu neutrofile. Pentru toate formele bolii hepatice alcoolice este caracteristică colestaza canaliculară.

De menționat că schimbările morfologice în hepatita cronică alcoolică sunt foarte variate și corelația între semnele morfologice și manifestările clinice este incompletă.

Tabloul morfologic al hepatitei alcoolice cronice, la fel ca și prognosticul, depinde de comportamentul pacientului alcoolic – continuarea consumului de alcool și perioadele de abținere. Prezintă interes cercetările lui Мансуров X. X. și Мироджов Г.К. (1988) care au constatat că hepatita cronică persistentă peste 6-12 luni de abținere a suportat schimbări reversibile [521]. Dimpotrivă, la pacienții care au continuat consumul de alcool s-a dezvoltat hepatita cronică activă, s-a intensificat fibroza hepatică și procesul a continuat să progreseze în pofida stării ulterioare a consumului de alcool (biopsia hepatică peste 3-5 luni de abținere).

Deci există toate premisele pentru a desține, printre hepatitele cronice, hepatita cronică alcoolică ca formă nozologică independentă, cu etiologie cunoscută, patogeneză specifică, manifestări clinice particulare și tablou morfologic foarte caracteristic.

Figura 25. Fibroza hepatică pericelulară



FIBROZA HEPATICĂ ALCOOLICĂ

Dacă până nu de mult se considera că necroza hepatocitară, respectiv hepatita alcoolică, este un stadiu obligatoriu în realizarea cirozei, studiile ulterioare au demonstrat că aceasta se poate constitui și doar în prezența steatozei hepatice alcoolice. Cu alte cuvinte, fibroza perivenulară și cea pericelulară (fig. 25), elemente

evidențiate în mod obișnuit în hepatita alcoolică și considerate indicatori de prognostic defavorabil, pot surveni și în absența necrozei hepatocitare și a inflamației [140,223]. Aceasta are drept corespondent, pe plan clinic, evoluția latentă a bolii, cu "descoperirea" ei în stadiul de ciroză, adesea decompensată.

CIROZA ALCOOLICĂ

Delimitarea cirozei de fibroză nu este numai de ordin cantitativ. Dacă fibroza este concepută ca prezență în exces a țesutului conjunctiv din cauza neoformării, ciroza presupune o conversie a arhitecturii normale a ficatului, provocată de fibroză, într-o structură anormală, nodulară, cu alterarea relațiilor vasculare; se adaugă regenerarea anarhică. Fibroza poate exista deci și în afara cirozei, dar, în același timp, ea conduce la ciroză. Formarea nodurilor are loc relativ lent, din cauza efectului inhibitor al alcoolului asupra regenerării hepatice [215]. Se poate conchide că efectele citotoxice și fibrogenice ale alcoolului, cuplate cu reducerea reparării și replicării hepatocitelor lezate, sunt factorii responsabili de ciroză la alcoolici [34,159].

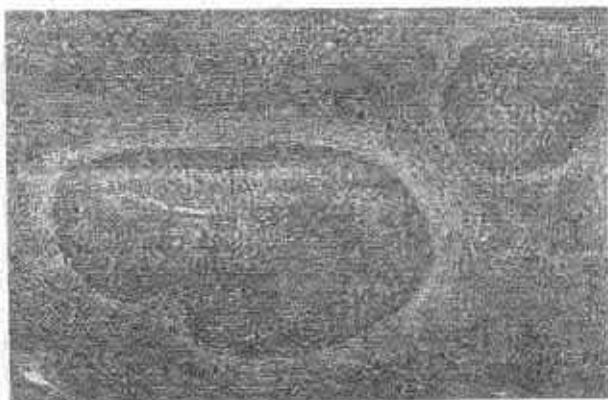


Figura 26. Ciroză hepatică micronodulară

Septe fibroase, corelate cu necroza celulară (*creeping collagenosis*), divide ficatul în mici noduli distribuiți uniform, regulat, producând ciroza *micronodulară* (noduli mai mici de 3 mm) (fig. 26) [550].

În ficat este imposibil de evidențiat zone cu arhitectonică normală, iar în zona a treia venulele se depistează foarte dificil. În ficat, în cazul cirozei, are loc stocarea lipidelor în cantități variate. Ciroza alcoolică se poate dezvolta pe fundalul fibrozei perivenulare și septale, fără semne certe de necroză celulară și inflamație. Prima manifestare în formarea cirozei alcoolice poate fi proliferarea miofibroblaștilor și depunerea de colagen în zona a treia. În stadiile finale expresivitatea steatozei se diminuează și

ficatul arată astfel încât etiologia cirozei nu mai poate fi recunoscută. Atunci când se realizează colapsul stromal și fibroza, ca urmare a necrozei produse de steatoza masivă, se ajunge la aspectul de ciroză macronodulară.

Administarea cronică de etanol produce modificări mai profunde asupra regenerării hepatocelulare, inhibând și întârziind prima fază a regenerării.

În cadrul cirozei alcoolice frecvent se constată și o creștere a conținutului de fier în hepatocite și în celulele Kupffer [445]. Hemosideroza hepatică rezultă din episoadele hemolitice, se explică printr-o absorbție crescută a fierului la nivel colonic, prin aport extern (conținut crescut de fier în băuturile alcoolice, în deosebi, în vinuri) și șunturile porto-cave [195].

Carcinomul hepatocelular complică 5-20% dintre cirozele hepatice alcoolice [445].

Tabelul 33

Prevalența leziunilor histologice în hepatopatia alcoolică (după Vetn Adm. Coop. Group 1993)

Lezare hepatică	Steatoză hepatică	Hepatit ă alcoolic ă	Fibroză	Ciroză hepatică
Degenerescență balonizantă	73%	97%	76%	91%
Corpusculi Mallory	-	76%	19%	95%
Steatoză macroveziculară	69%	82%	27%	43%
Necroză hialină	4%	68%	3%	44%
Necroză peace meal	-	22%	28%	70%
Inflamație	-	58%	-	64%
Fibroză	31%	54%	100%	100%
Colestază	19%	18%	15%	32%

Diversele efecte ale etanolului asupra morfologiei hepatice coroborează opinia conform căreia deficiențele nutriționale nu reprezintă cheia principală în geneza leziunilor hepatice la alcoolici. Această idee este susținută și de faptul că alcoolicii cronici, fără hepatopatie, prezintă adesea anomalii proteice, minerale, vitaminice și lipidice, identice cu cele atestate la alcoolicii cu steatoză.

Modificările structurale hepatice la alcoolici sunt corelate cu capacitatea de oxidare a alcoolului, sunt foarte variate și depind de stadiul morfopatologic al hepatopatiei alcoolice (tab. 33) [255]. Factorii care accelerează oxidarea alcoolului și a acetaldehidei pot contribui la hepatotoxicitatea etanolului.

„Beția ne întinde mereu mâna când suferim un eșec, suntem slabi și istoviți și ne oferă cea mai ușoară soluție din acest impas. Promisiunile ei sunt false, forța fizică făgăduită – o fantomă, liniștea sufletească – amăgitoare; sub influența băuturii pierdem ideea despre valoarea esențială a lucrurilor”

Jack London

FICATUL ALCOOLIC: TABLOUL CLINIC

Boala hepatică alcoolică cuprinde un spectru larg de modificări, de la cea mai benignă – hepatomegalia asimptomatică – până la cea mai gravă – insuficiența hepatică severă cu hipertensiune portală.

Spectrul ficatului alcoolic, conform Clasificării Internaționale a Bolilor revizia X, include:

- | | |
|--|--------|
| ➤ <i>Boala alcoolică a ficatului</i> | K 70 |
| ➤ <i>Distrofia alcoolică grăsoasă a ficatului</i> | K 70.0 |
| ➤ <i>Hepatita alcoolică (acută și cronică)</i> | K 70.1 |
| ➤ <i>Fibroza și scleroza alcoolică a ficatului</i> | K 70.2 |
| ➤ <i>Ciroza alcoolică a ficatului</i> | K 70.3 |

Ceea ce surprinde, pe plan clinic, în hepatopatia alcoolică, este diversitatea simptomatică, afectarea altor sisteme și organe (fig. 39), latența îndelungată a bolii, ca și tabloul discret al diverselor entități anatomoclinice. Este și motivul pentru care, adeseori, pacientul se adresează medicului odată cu apariția semnelor de hipertensiune portală.

Desigur, nu trebuie să ne situăm pe poziții defetiste, să așteptăm apariția acelor "semne majore" ale bolii hepatice alcoolice. De multe ori vagi simptome dispeptice, unele simptome generale (fatigabilitate, scădere ponderală), precum și unele manifestări hemoragice (epistaxis, gingivoragii), survenite la un consumator cronic de etanol, fără alte tare organice, sunt sugestive pentru afectarea hepatică alcoolică. Examenul fizic, care descoperă hepatomegalia, constituie elementul clinic decisiv al aprecierii hepatopatiei alcoolice. Datele clinice nu-și pierd valoarea, cu condiția ca ele să fie minuțios și corect recoltate.

După Ruyters L. (1980), etilicii examinați într-un serviciu de medicină internă se prezintă adesea în mod diferit. Se evidențiază simptome neuropsihice; hemoragie digestivă; decompensarea ictero-ascitică la un stadiu avansat (ciroză); stări patologice diverse, cele mai multe de natură infecțioasă [380].

Diferențierea clinică a stadiilor ficatului alcoolic nu este facilă, deoarece limita strictă dintre ele nu este tranșată, există largi suprapuneri și unele subentități pot coexista. Hepatita se instalează, de obicei, pe fundalul unei steatoze iar steatoza însoțește, de regulă, ciroza [295,301].

Pacienții cu boală hepatică alcoolică prezintă tablouri clinice diverse, pe măsura variabilității morfopatologiei acesteia, influențate de stadiul evolutiv al bolii, de prezența unui consum de alcool excesiv acut, de boli

extrahepatice induse de alcool, de gradul de dependență și de contextul socioprofesional [214,221].

Astfel, deși simptomatologia nu este strict delimitată sau complet diferită pentru fiecare dintre formele anatomopatologice ale ficatului alcoolic, pentru sistematizare și simplitate, tablourile clinice se vor prezenta separat.

STEATOZA HEPATICĂ ALCOOLICĂ

Steatoza hepatică alcoolică (ficatul gras alcoolic) este un stadiu precoce al hepatopatiei alcoolice ce apare la 70-95% dintre pacienții cu consum sistematic, excesiv de alcool [79,132,286]. Maladia mai frecvent se înregistrează la persoanele tinere sau de vârstă mijlocie.

Tabloul clinic este necaracteristic. Pacientul este, de regulă, asimptomatic sau manifestările revelatoare rezidă în tulburări dispeptice, alterarea stării generale și episoade febrile de cauză neinfecțioasă. Manifestările dispeptice sunt prezente într-o treime dintre cazuri, sunt moderate și constau în anorexie, grețuri, meteorism, flatulență, eructații, vărsături, diaree, intoleranță la anumite alimente sau băuturi.

Dintre semnele generale sunt de reținut cele vizând interesarea sistemului nervos central și țe celui periferic (astenție fizică marcată, scăderea performanțelor intelectuale și fizice, parestezii), cu/fără stigmat endocrine, precum și repercusiunile metabolice ale alcoolismului cronic, un loc important revenind carențelor nutriționale. Inițial starea de nutriție este bună, adesea subiecții fiind chiar obezi. Pe măsura evoluției afecțiunii, din cauza anorexiei, diareei, malabsorbției, a pierderilor energetice, bolnavii scad ponderal, se instalează starea de denutriție.

O parte de pacienți prezintă dureri surde în hipocondriul drept, datorate hepatomegaliei.

Figura 27 . Hepatomegalia la un pacient cu steatoză alcoolică



Examenul fizic ne oferă elementul major al recunoașterii încărcării grase hepatice alcoolice-prezența *hepatomegaliei*. Hepatomegalia este semnul cel mai important, cel mai constant și adesea singurul semn prezent în 60-80% dintre cazuri [176,445]. Ficatul este de mărime variabilă de la câțiva centimetri sub rebordul costal până la dimensiuni impresionante, care ajung creasta iliacă, are suprafața netedă, consistență fermă, cu marginea anterioară rotunjită, nedureros sau ușor sensibil la palpare (fig. 26). Icterul și splenomegalia sunt rare [341].

La examenul general atrag atenție unele modificări cutanate. În afara capilarozei, care realizează "faciesul etilic" și a palmelor roșii, prezente în 30% dintre cazurile stadiului II ale ficatului gras, adesea este prezentă porfria cutanată tardă. Pot fi prezente manifestările hipogonadismului: steluțe vasculare, teleangiectazii, atrofie testiculară; contractura Dupuytre, hipertrofia parotidiană [460,544].

Simptomatologia hepatopatiei hepatice este polimorfă, deoarece în cadrul alcoolismului sunt afectate aproape toate sistemele organismului (tab. 34).

Tabelul 34

Manifestările clinice în hepatopatia alcoolică

Manifestări clinice	Sistemul sau organul afectat
Icter, ascită, varice, foetor hepatic	Ficat
Anorexie, vomă, dureri abdominale	Tubul digestiv
Ginecomastie, steluțe vasculare, atrofie testiculară,	Sistemul endocrin
Azotemie, alcaloză-acidoză, hipoK, hipoNa	Aparatul excretor
Cianoză, circulație hiperchinetică	Aparatul circulator
Encefalopatie, comă, tulburări neuropsihice	Sistemul nervos
Slăbire, febră	Sistemic
Coagulopatie, anemie, leucocitoză, trombocitopenie	Sistemul hematologic

Explorările de laborator impresionează prin markerii de impregnare alcoolică – creșterea γ -GTP, a volumului mediu eritocitar și a transferinei carbohidrat deficiente [87,547]. Transaminazele sunt constant, dar moderat crescute și fără valoare predictivă pentru diagnostic. Raportul AST/ALT cu valoare mai mare decât 2 este mai frecvent observat în ficatul alcoolic [85,79]. În 50% din cazuri se înregistrează creșterea discretă a bilirubinemiei, predominând bilirubina directă; pot fi majorate valorile fosfatazei alcaline, a trigliceridelor și a colesterolului.

Hepatografia cu radionuclizi, la mulți pacienți, pune în evidență tabloul "ficatului iritat", pot fi și dereglări ale funcției secretor-excretorie a ficatului. Scintigrama obiectivează ficatul mare, cu captare mai redusă și mai neomogenă, fără captare extrahepatică [243,256].

Ecografic se constată hepatomegalie, hiperecogenitate uniformă a parenhimului, contur neclar, ecostructură hepatică omogenă (sindromul "crupelor de griș") [542]. Imaginea steatozei se caracterizează prin aspect strălucitor și prin atenuare posterioară. Se descriu două tablouri ecografice de steatoză hepatică neregulată:

- *steatoza hepatică focală*, care expune la confuzie cu metastazele și necesită biopsie dirijată;
- *steatoza hepatică în plajă*, mai extinsă, neregulată, cu contur geografic.

Tomografia computerizată (CT) cu dublă energie diferențiază mai bine steatoza hepatică focală de leziunile neoplazice sau de altă natură.

Modificările în atenuare cresc pe măsură ce se mărește conținutul lipidic. Pentru o încărcare grasă de 0,63%, modificările în atenuare scad cu 1 U Housefield. O diferență mai mare de 10 U Housefield se constată numai în steatoză [248].

Scintigrama cu Tc⁹⁹ diferențiază steatoza focală de procesele de volum, întrucât captarea Tc⁹⁹ este normală în steatoză, pentru că acumularea grăsimilor nu interferează cu alterări în poziția celulelor Kupffer.

Rolul esențial în evaluarea gradului și a tipului steatozei hepatice îl deține **punctia cu biopsie hepatică (PBH)**. Ludwig J. (2000) a stabilit o corelație între aspectul morfologic și evoluția bolii [242]. El evidențiază 3 forme de bază ale maladiei:

- Steatoza macroveziculară fără fibroză cu schimbări inflamatorii minimale. Se caracterizează prin evoluție progresivă.
- Steatoza macroveziculară cu infiltrat inflamator centrolobular în zona 3 de intensitate medie și fibroză moderată. Se caracterizează prin evoluție lent progresivă. În unele cazuri poate evolua în ciroză hepatică alcoolică.
- Steatoză hepatică însoțită de infiltrate inflamatorii submasive centrolobulare. Este o leziune relativ rară, care după câteva luni de evoluție se poate solda cu sfârșit letal.

După datele lui Ludwig J. ultima variantă, de cele mai dese ori, se produce după abuz continuu de alcool. Libațiunile masive prelungite, timp de câteva săptămâni pot constitui cauza decesului [242,542]. În ultimele decenii steatohepatita alcoolică, însoțită de hiperbilirubinemie indirectă, se atestă tot mai frecvent. La o parte de bolnavi, după 4-5 ani se dezvoltă ciroza hepatică cu hipertensiune portală.

SINDROMUL ZIEVE

Sindromul Zieve este o formă clinică particulară a steatozei hepatice alcoolice, descrisă de L. Zieve în 1958, plecând de la 20 de observații colectate în 8 ani la "Mineapolis Veterans Hospital". Este vorba despre un sindrom ce apare la un etilic cronic și se definește prin triada:

- **icter de tip colestatic**
- **hiperlipidemie**
- **anemie hemolitică**

Hemoliza în sindromul Zieve s-ar datora sensibilității exagerate a membranei eritrocitare către peroxidaze, ca urmare a deficienței vitaminei E în plasmă și în eritrocite [532].

Clinic se constată o fază prodromală de câteva săptămâni, manifestată prin alterarea stării generale, anorexie, astenie intensă, slăbire, greață, vărsături, diaree, dureri în hipocondrul drept, febră și icter. Hemoliza se instalează rapid, anemia fiind un eveniment relativ acut, asociat cu reticulocitoză.

Biochimic se determină: hiperbilirubinemie mixtă, predominând cea conjugată; creșterea fosfatazei alcaline. Hiperlipidemia afectează toate fracțiile, în special trigliceridele, hipercolesterolemia, hiperfosfolipidemia. Este prezentă anemia de tip hemolitic, cu reticulocitoză periferică și eritroblastoză medulară; rezistență globulară normală și testul Coombs negativ.

Explorarea morfologică hepatică relevă steatoză, este vorba de o steatoză acută etanolică, dar acest sindrom poate să afecteze pacienții cu orice formă de boală hepatică alcoolică, după un abuz important de etanol. Блюгер și Новицкий (1984) comunică despre o formă deosebită a steatozei alcoolice – steatoza masivă hepatică, caracterizată prin hepatomegalie pronunțată, insuficiență hepato-celulară, colestază care, deseori, poate constitui cauza decesului [494].

HEPATITA ALCOOLICĂ

Hepatita alcoolică este o leziune mai severă decât steatoza, reprezentând răspunsul inflamator al ficatului la intoxicarea cu alcool, apare la circa 40% dintre consumatorii de alcool [139]. Tabloul clinic, destul de polimorf și necaracteristic, diferă, fiind vorba de hepatita alcoolică acută, subacută și cronică. Hepatita alcoolică cronică este o entitate discutabilă, negată de unii autori. Kuntz E. (2002) descrie diferite forme ale hepatitei alcoolice: asimptomatică, cronică persistentă, cronică agresivă și fulminantă, menționând, totodată, că abuzul continuu de alcool duce la dezvoltarea hepatitelor cronice alcoolice în 60-70% dintre cazuri [214].

Simptomele clinice în hepatita alcoolică pot varia după intensitate, severitate și frecvență, fiind dependente de caracterul consumului de alcool. Pacienții cu **hepatită alcoolică cu activitate ușoară sau medie** prezintă un tablou clinic nespecific: anorexie, astenie, letargie, greață, dureri în epigastru și hipocondrul drept; uneori prezentarea este fără simptome, doar cu hepatomegalie și transaminaze crescute. În 10-15% dintre cazuri poate fi prezent icterul [251].

În **hepatitele alcoolice severe** tabloul clinic este în plină evoluție dominat de simptome dispeptice, scădere ponderală, pirexie, dureri în hipocondrul drept, uneori atât de intense, încât reclamă intervenție chirurgicală [256]. Pot fi prezente semne de insuficiență hepatică – icter, ascită, encefalopatie, hemoragie digestivă superioară prin efracție de varice esofagiene. Se pot identifica și manifestări ale encefalopatiei hepatice, în special la pacienții ce prezintă colonizarea mucoasei gastrice cu *Helicobacter pylori*, care scade activitatea ADH [164,445]. Diareea cu steatoree este uneori prezentă și este determinată de scăderea secreției sârilor biliare, de o insuficiență a pancreasului exocrin și de efectul direct al alcoolului asupra mucoasei intestinale.

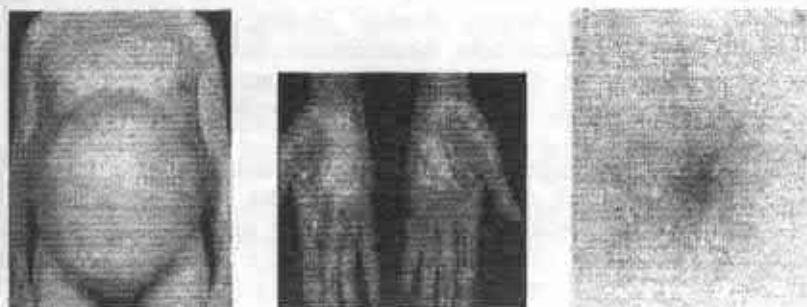


Figura 28.

Ascită. Eritem palmar. Steluțe vasculare

Examenul fizic pune în evidență hepatomegalie discretă sau moderată, sensibilă la palpare; icter (50%), splenomegalie (15%), prezența ascitei (30-60%), febră (50%), steluțe vasculare, echimoze, eritem palmar (fig. 28), edeme, hipotensiune arterială, encefalopatie hepatică [341]. Semnele malnutriției și carențele vitaminice, de tipul deficienței de vitamina B₁, de acid ascorbic, a niacinei sunt prezente la majoritatea pacienților.

Examenul de laborator evidențiază permanent creșterea AST, ALT, raportul AST/ALT fiind mai mare ca 2 [85]; valori ridicate ale γ -GTP, GDH, al transferinei carbohidrat deficiente [87,289], bilirubinei, fosfatazei alcaline, Ig A [210]. Hematologic se constată anemie cu macrociteză [498]; leucociteză (deseori considerabilă) cu neutrofilie, uneori cu reacții leucemoide [292]; trombocitopenie; prelungirea timpului de protrombină. Scade albumina serică, cu timpul se micșorează IgG, K⁺, Zn⁺⁺.

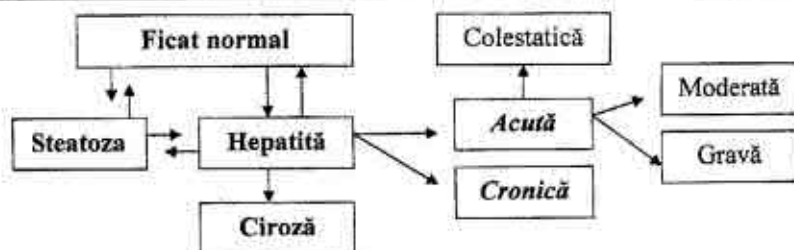
Este posibil dezvoltarea sindromului hepatorenal, se asociază infecții bacteriene.

Investigațiile imagistice (ecografia, tomografia computerizată) exclud alte afecțiuni hepatobiliare; uneori hiperplazia regenerativă focală poate da impresia de tumoră. **Laparoscopia** pune în evidență ficat mare, galben, cu sectoare de colestază, cu vene dilatate. **Puncția cu biopsie hepatică** tranșează diagnosticul.

HEPATITA ALCOOLICĂ ACUTĂ

Hepatita alcoolică acută și subacută definește episoade acute, caracterizate prin febră, anorexie, icter, hepatomegalie, hiperleucocitoză, care pot surveni în orice stadiu al ficatului alcoolic [215]. Hepatita alcoolică acută apare de cele mai dese ori la vârsta de 25-35 ani, în urma unei libațiuni masive și prelungite la un băutor cronic. Mai frecvent (90%) suferă bolnavii cu subnutriție. Debutul este acut, ceea ce pretează la confuzii cu hepatita virală acută sau cu hepatita medicamentoasă acută. Hepatita alcoolică acută prevalează la bărbați, care au un consum abuziv de alcool nu mai puțin de 5 ani, deseori pe fundalul patologiei hepatice cronice, inclusiv al cirozei hepatice. Tabloul clinic variază de la cel al unei afecțiuni medii, anicterice, asociate cu hepatomegalie, până la forma fulminantă, cu insuficiență hepatică și risc vital [214]. Hepatita alcoolică acută este reprezentată de leziuni hepatice degenerative și inflamatorii, condiționate de intoxicație etilică.

Hepatita alcoolică acută poate evolua în patru forme: formă latentă; icterică sau sindromul Zieve (anemie hemolitică, icter, hiperlipidemie); varianta colestatică și cea fulminantă [532].

**Varianta latentă**

Evoluează asimptomatic, dar la mulți pacienți se manifestă prin inapetență, dureri surde în hipocondriul drept, hepatomegalie, majorarea moderată a transaminazelor, anemie, leucocitoză. Pentru precizarea diagnosticului variantei latente a hepatitei alcoolice acute este necesară biopsia hepatică, cu examen histologic al biopatului.

Varianta icterică

Este cea mai frecventă variantă clinică a hepatitei alcoolice acute. Se caracterizează prin următoarea simptomatologică clinico-paraclinică:

- bolnavii se plâng de astenie generală marcată, anorexie, dureri abdominale, localizate în hipocondriul drept, destul de intense, permanente, grețuri, vome, pierdere ponderală;
- icter intens, neînsoțit de prurit;

- febră, care se menține nu mai puțin de 2 săptămâni;
- la unii pacienți se atestă splenomegalie, eritem palmar, ascita;
- în hepatita alcoolică cu evoluție gravă pot fi manifestări ale encefalopatiei hepatice;
- explorări paraclinice: leucocitoză cu neutrofiloză și uneori cu aspect de reacție leucemoidă, creșterea VSH, hiperbilirubinemie cu predominarea bilirubinei directe, transaminazele sunt mărite în mod constant, prevalând AST, majorarea fosfatazei alcaline și gama-glutamitranspeptidazei, scade nivelul albuminelor și cresc gama-globulinele.

Hepatita alcoolică acută, varianta icterică, trebuie diferențiată de hepatita virală acută.

Varianta colestatică

Se caracterizează prin predominarea semnelor de coleastăz intrahepatică:

- prurit cutanat intens; icter;
- urină hiperchromă; scaun acolic;
- nivel crescut al bilirubinei cu prevalarea fracției directe, a colesterolului, trigliceridelor, gama-glutamitranspeptidazei; fosfatazei alcaline, totodată activitatea transaminazelor este mai puțin mărită.

Varianta fulminantă

Această variantă a hepatitei alcoolice acute se caracterizează prin evoluție gravă, rapid progresivă. Se manifestă prin exacerbarea asteniei, febră, anorexie, dureri intense în hipocondriul drept și în epigastru, steluțe vasculare, icter, ascită, manifestări hemoragice, hipotonie, se dezvoltă encefalopatia hepatică și insuficiența renală. Se poate asocia embolia grăsoasă a arterei pulmonare, hemoragia digestivă. Semnele de laborator demonstrează sindrom hepatocitolitic pronunțat (majorarea activității transaminazelor, fructozo-1-fosfaldolazei, ornitilcarbomoltransferazel), sindromul insuficienței hepatocelulare (scade nivelul albuminei, indicele protrombinei), imunoinflamator (majorarea VSH, leucocitoză), scade K^+ , Zn^{++} , trombocitopenie, crește ureea și creatinina. Prognosticul este întodeauna sever, uneori letal după 2-3 săptămâni de la debut. Decesul survine în urma insuficienței hepatice și hepato-renale.

HEPATITA ALCOOLICĂ CRONICĂ

Conform opiniei lui Byesepov A. și coaut. (2001), diagnosticul de hepatită cronică alcoolică este inevitabil la bolnavii cu consum îndelungat de alcool, sindrom citolitic și imunoinflamator moderat și manifestări histologice de hepatită în lipsa semnelor de transformare cirotică [496]. Хазанов А. (2003) consideră drept o lacună importantă în clasificarea hepatitelor cronice din Los-Angeles, 1994, excluderea unor hepatite cronice, inclusiv a celei alcoolice, unele dintre ele constituind cauza cirozei hepatice la 30-50% pacienți [542]. Ulterior aceste maladii au fost numite *steatohepatite alcoolice și non-alcoolice* [116,543,548]. În studiul realizat de Bellentano S. și Tiribeli C. (2000) la 30% bolnavi cu obezitate s-a atestat steatohepatită non-alcoolică, la 40% băutori abuzivi și la 70% băutori și obezi s-a diagnosticat steatohepatită alcoolică.

Anterior am prezentat caracteristica morfologică a hepatitei alcoolice cronice. Подымова С. Д. (1993) distinge 2 forme histologice: persistentă și activă. Morfologic hepatita alcoolică cronică persistentă include semnele caracteristice hepatitei alcoolice cu fibroză moderată pericelulară și subsinusoidală în zona a treia acinară, dilatarea ducturilor portale, fibroză portală, infiltrat periportal neînsemnat. Hepatita cronică activă histologic se caracterizează prin fibroză activă și prin necroză hialină în lobulul hepatic, dacă activitatea procesului este foarte înaltă, atunci sunt posibile necroze în punte și multilobulare [327,429,532].

Simptomatologia clinică este dominată de dispepsia hepatobiliară, cu extindere duodenală și intestinală (veritabila dispepsie interdigestivă), cunoscut fiind tropismul toxietanolice asupra întregului tract digestiv, inclusiv asupra pancreasului. Se manifestă prin inapetență, grețuri, vome, diaree, dureri în hipocondriul drept, eructații, astenie generală.

Examenul clinic pune în evidență hepatomegalia, însoțită sau nu de splenomegalie. Subicterul este cvasiconstant.

Biologic se constată modificări, în grad variabil, a tuturor sindroamelor funcțional-biochimice hepatice; se remarcă testele de activitate mezenchimală (gammaglobuline, imunoglobuline), cele de citoliză și colestază; creșterea gama-glutamiltanspeptidazei, transferinei carbohidrat deficiente. Leucocitoza, febra și hipoalbuminemia, prezente în hepatita alcoolică, sunt cauzate de endotoxinemie [272,316].

Hepatita cronică alcoolică poate progresa spre ciroză chiar și după sistarea consumului de alcool din cauza includerii mecanismelor autoimune – sensibilizarea T-limfocitelor către hialinul alcoolic.

REZULTATE PROPRII

În studiul efectuat de noi (Berliba E., Dumbrava V. 2005) [51], care a avut ca obiectiv cercetarea funcției hepatice la persoanele cu intoxicație etilică și cu patologie hepatică, hepatita alcoolică cronică a fost depistată la 30,6% (34/111) pacienți cu abuz de alcool, înregistrându-se mai frecvent la bărbați – 58,8% (20) decât la femei 41,2% (14). Cercetarea minuțioasă a pacienților a relevat prezența maladiilor concomitente, dintre care au prevalat pancreatita cronică – 58,8% (20), gastroduodenita erozivă – 44,1% (15), polineuropatia – 52,9% (18), urmând hipertensiunea arterială și cardiomiopia dilatativă – câte 14,7 % (5) cazuri.

Diagnosticul de bază la 38,2% (13) pacienți s-a complicat cu encefalopatie; în 17,6% (6) cazuri s-a asociat cu delirium tremens și la 14,7% (5) bolnavi s-a complicat cu hemoragie digestivă superioară.

Analiza rezultatelor clinice a atestat prezența mai frecventă a următoarelor sindroame: hepatomegalie, depistată la 94,1% (32) pacienți, sindromul asteno-neurotic – 70,5% (24), dispeptic – 67,6% (21), sindromul dolo – 58,8% (20). Într-un număr mai redus de cazuri s-a înregistrat icter – 29,4% (10); splenomegalie – 14,7% (5); edeme – 29,4% (10); ascită – 11,7 (4) (fig. 29).

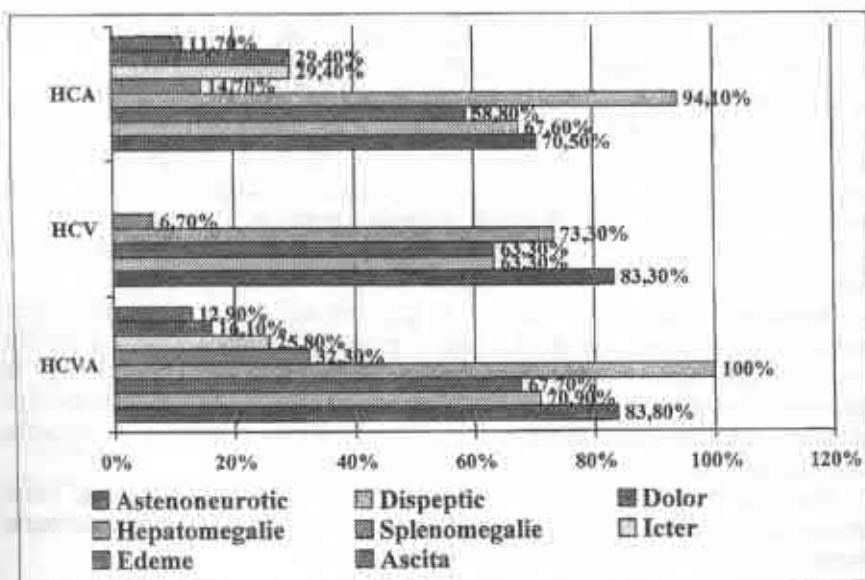


Figura 29.

Caracterizarea clinică a pacienților cu hepatită cronică alcoolică (HCA), hepatită cronică virală (HCV) și hepatită cronică mixtă – virală și alcoolică (HCVA)

O atenție deosebită s-a acordat semnelor obiective caracteristice intoxicației cronice cu alcool: teleangiectazii faciale – 91,2% (31), conjunctive hiperemiate – 55,8% (19), tremorul extremităților – 61,7% (21), polineurită periferică – 52,9% (18), atrofie musculară – 44,4% (15), retracție palmară Dupuytren – 32,3% (11), urme de traume – 17,6% (6). De notat că la acești pacienți au fost prezente semnele de hipogonadism: eritem palmar – 50% (17), stelute vasculare – 23,5% (8), ginecomastie – 38,2% (13) – manifestări care nu s-au depistat la pacienții cu hepatită cronică virală.

La pacienții cu HCA și HCVA în tabloul clinic predomină hepatomegalia spre deosebire de HCV în care mai frecvent s-a depistat sindromul asteno-neurotic. În HCA și HCVA sunt prezente semnele hipertensiunii portale și hipogonadismului, manifestări ce nu s-au determinat în HCV. Perturbările clinice sunt mai severe în HCVA comparativ cu HCA și HCV separat.

Merită atenție modificările indicilor biochimici depistați în hepatita alcoolică.

Tabelul 35

Sindromul citolitic la pacienții cu HCA, HCV și HCVA

Indicii	Lotul martor - I (n=20)	HCA – II (n=34)	HCV – III (n=30)	HCVA – IV (n=31)
ALT U/l	24,76±1,34	67±8,89***	111,7±13,6***	119±14,6***
AST U/l	19,42±1,26	61±10,4***	76,65±7,91***	79±10,18***
Raportul AST/ALT	0,79±0,03	0,94±0,07	0,71±0,05	0,76±0,05

Notă:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – diferența dintre loturile de bază și lotul martor

ALT U/l	$P_{II-III} < 0,01$ $P_{II-IV} < 0,001$	Raportul AST/ALT	$P_{II-III} < 0,01$
---------	--	------------------	---------------------

Sindromul citolitic (tab. 35).

Transaminazele la pacienții cu hepatită cronică alcoolică au fost moderat crescute față de lotul martor: activitatea ALT (67,7±8,8 U/l) s-a constatat veridic mărită față de indicele analogic al lotului martor (24,76±1,34; $p < 0,001$), depășind această valoare de 2,7 ori, iar activitatea AST (61,36±10,4 U/l) la persoanele lotului examinat a depășit de 3 ori pe cea a subiecților sănătoși (19,42±1,26; $p < 0,001$). În HCVA (n=31) s-au înregistrat cele mai înalte valori ale activității ALT (119,7±14,5 U/l) și ale AST (78,5±10,1 U/l) (tab. 35) care au depășit datele similare ale persoanelor lotului martor, respectiv de 4,8 ori ($p < 0,001$) și de 3,2 ori

($p < 0,001$). Activitatea ALT s-a determinat evident majorată și față de nivelul acestei enzime în lotul bolnavilor cu HCA ($p < 0,001$).

Evaluarea parametrilor ce semnifică prezența sindromului de coleastăză (tab. 36) la pacienții cu HCA denotă valori majorate ale bilirubinei totale ($27,19 \pm 2,9$ mcmol/l), precum și ale fracției conjugate ($7,36 \pm 1,29$ mcmol/l) față de valorile similare ale lotului martor $p < 0,001$ - corespunzător.

Tabelul 36

Sindromul de coleastăză la pacienții cu HCA, HCV și HCVA

Indici	Lot martor - I (n=20)	HCA - II (n=34)	HCV - III (n=30)	HCVA - IV (n=31)
Bilirubina totală (mcmol/l)	11,4±1,0	27,2±2,9***	20,4±2,5**	28,1±2,6***
Bilirubina conjugată (mcmol/l)	1,04±0,4	7,36±1,29***	5,7±1,17**	7,2±1,37***
Fosfataza alcalină (U/l)	172±7,68	263±18,7***	231±28,8	271±23***
HDL (mmol/l)	0,9±0,12	2,06±0,17***	0,93±0,13	1,94±0,2***
LDL (mmol/l)	2,4±0,13	2,52±0,11	2,37±0,18	2,51±0,17
β-LP (IU/l)	39,0±2,4	65,2±3,44***	43,22±3,0	60,4±4,2***
Trigliceride (mmol/l)	0,8±0,04	2,38±0,21***	1,2±0,07**	2,3±0,26***

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - diferența dintre loturile de bază și lotul martor

Bilirubina totală (mcmol/l)	$P_{III-IV} < 0,05$	Colesterol total (mmol/l)	$P_{II-III} < 0,01$ $P_{III-IV} < 0,02$
Fosfataza alcalină (U/l)	$P_{III-IV} < 0,05$	HDL colesterol (mmol/l)	$P_{II-III} < 0,001$ $P_{III-IV} < 0,001$
β-lipoproteinele (IU/l)	$P_{II-III} < 0,001$ $P_{III-IV} < 0,001$	Trigliceride (mmol/l)	$P_{II-III} < 0,001$ $P_{III-IV} < 0,001$

Analiza spectrului lipidic (tab.36) a relevat majorarea trigliceridelor ($2,38 \pm 0,21$ mmol/l) la pacienții cu HCA comparativ cu subiecții sănătoși ($0,83 \pm 0,04$; $p < 0,001$) și față de pacienții cu HCV ($1,20 \pm 0,07$; $p < 0,001$). Valorile β-lipoproteinelor ($65,2 \pm 3,44$ IU/l) ($p < 0,001$) și HDL ($2,06 \pm 0,17$ mmol/l) ($p < 0,001$) la pacienții cu HCA a depășit limitele normale, fiind semnificativ crescute față de valorile respective atestate în lotul

persoanelor sănătoase. De asemenea, s-au constatat deosebiri statistice veridice între valorile β -lipoproteinelor ($p < 0,001$) și HDL ($p < 0,001$) și datele similare ale pacienților cu HCV (respectiv $43,22 \pm 3,0$ mmol/l și $0,93 \pm 0,13$ mmol/l), la ultimii fiind evident mai scăzute.

Modificările sindromului de coleastăză s-au dovedit a fi mai exprimate în grupul pacienților cu intoxicație cronică alcoolică în asociere cu HCVA și HCA, comparativ cu HCV și s-au manifestat prin majorarea bilirubinei totale și a fracției conjugate, a fosfatazei alcaline, a trigliceridelor, a HDL-colesterolului și a β -lipoproteinelor.

Sindromul imuno-inflamator

Cei mai informativi, în sensul detectării *perturbărilor răspunsului imun*, la pacienții cu hepatită alcoolică s-au dovedit a fi IgA ($4,67 \pm 0,27$ g/l) ($p < 0,001$), IgM ($2,02 \pm 0,14$ g/l) ($p < 0,001$), IgG ($17,54 \pm 0,69$ g/l) ($p < 0,001$), valorile cărora s-au apreciat semnificativ ca sporite față de datele respective ale lotului martor (tab. 37). De notat că nivelul IgA a depășit de 1,9 ori cifra respectivă a indivizilor sănătoși, totodată fiind veridic majorat și față de acest indice la pacienții cu hepatită cronică virală fără consum de alcool ($p < 0,01$). La fel s-a estimat un nivel seric crescut al globulinelor ($33,35 \pm 1,17$ g/l) (tab. 37) la acești pacienți versus persoanele sănătoase ($p < 0,001$).

Tabelu 37

Indicii imunității umorale la pacienții cu HCA, HCV și HCVA

Indicii	Lot martor - I (n=20)	HCA - II (n=34)	HCV - III (n=30)	HCVA - IV (n=31)
Ig A (g/l)	$2,45 \pm 0,10$	$4,67 \pm 0,27^{***}$	$2,71 \pm 0,21$	$4,7 \pm 0,35^{***}$
Ig M (g/l)	$0,81 \pm 0,04$	$2,0 \pm 0,14^{***}$	$1,9 \pm 0,11^{***}$	$2,2 \pm 0,16^{***}$
Ig G (g/l)	$10,66 \pm 0,31$	$17,5 \pm 0,69^{***}$	$28,7 \pm 10^{***}$	$19,7 \pm 0,9^{***}$
Globuline (g/l)	$26,60 \pm 0,46$	$33,3 \pm 1,17^{***}$	$34 \pm 2,06^{***}$	$34,9 \pm 1,8^{***}$
CIC (UDO)	$94 \pm 8,36$	$90,5 \pm 21,11$	$69,9 \pm 10,7^*$	$139 \pm 29,12^*$

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – diferența dintre loturile de bază și lotul martor

Ig A (g/l)	$P_{II-III} < 0,001$ $P_{III-IV} < 0,001$	Ig G (g/l)	$P_{II-III} < 0,01$ $P_{III-IV} < 0,01$	CIC (UDO)	$P_{III-IV} < 0,05$
---------------	--	---------------	--	--------------	---------------------

În componența parametrilor funcționali ai imunității umorale a pacienților cu hepatită cronică virală, fără consum de alcool, au fost constatate modificări importante, manifestate prin conținut seric crescut al IgM ($1,92 \pm 0,11$ g/l) ($p < 0,001$) și IgG ($28,71 \pm 10,26$ g/l) ($p < 0,001$) (tab. 37) versus valorile respective ale lotului martor. De menționat că la pacienții acestui lot s-a constatat cel mai înalt nivel al IgG, comparativ cu HCA

($p < 0,01$) și HCVA ($p < 0,01$). O valoare deosebită are și faptul că IgA a fost veridic scăzută versus valoarea respectivă a pacienților cu HCA ($p < 0,001$) și HCVA ($p < 0,001$), la care nivelul IgA s-a determinat vizibil majorat.

Evaluarea parametrilor ce specifică activitatea *imunității celulare* (tab. 38) a demonstrat o diminuare a limfocitelor T-tot – $0,77 \pm 0,07 \times 10^9/l$ ($49,33 \pm 1,56\%$) ($p < 0,05$) și creșterea T-act – $0,63 \pm 0,06 \times 10^9/l$ ($42,67 \pm 2,6\%$) ($p < 0,01$), comparativ cu indicii similari ai subiecților lotului martor.

Tabelul 38

Indicii imunității celulare la pacienții cu HCA, HCV și HCVA

Indici	Lotul martor – I (n=20)	HCA – II (n=34)	HCV – III (n=30)	HCVA – IV (n=31)
T-totale ($\times 10^9/l$)	$1,05 \pm 0,07$	$0,77 \pm 0,07^*$	$0,92 \pm 0,07$	$0,78 \pm 0,1$
T-totale (%)	$55,98 \pm 2,31$	$49,33 \pm 1,5^*$	$51,57 \pm 2,62$	$50,6 \pm 3,9$
T-active ($\times 10^9/l$)	$0,52 \pm 0,02$	$0,6 \pm 0,06^{***}$	$0,72 \pm 0,07^{**}$	$0,5 \pm 0,08$
T-actve (%)	$28,26 \pm 1,02$	$42,6 \pm 2,6^{**}$	$41,3 \pm 3,04^{**}$	$32,5 \pm 4,8$
T-tfr ($\times 10^9/l$)	$0,71 \pm 0,02$	$0,59 \pm 0,06$	$0,76 \pm 0,06$	$0,66 \pm 0,1$
T-tfr (%)	$44,19 \pm 2,97$	$40,17 \pm 2,50$	$44,62 \pm 2,31$	$42,1 \pm 4,8$
T-tfs ($\times 10^9/l$)	$0,27 \pm 0,01$	$0,20 \pm 0,03$	$0,17 \pm 0,04^{**}$	$0,2 \pm 0,06$
T-tfs (%)	$16,64 \pm 1,39$	$13,50 \pm 2,03$	$9,14 \pm 1,79^{**}$	$12 \pm 3,97$
IR	$2,65 \pm 0,3$	$2,98 \pm 0,3$	$4,87 \pm 0,4^{**}$	$3,5 \pm 0,35$
B-limfocite ($\times 10^9/l$)	$0,40 \pm 0,03$	$0,46 \pm 0,04$	$0,43 \pm 0,05$	$0,5 \pm 0,05$
B-limfoc (%)	$23,01 \pm 1,7$	$28,3 \pm 2,43$	$26,3 \pm 3,36$	$30 \pm 2,53$

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – diferența dintre loturile de bază și lotul martor

Compararea markerilor sindromului imuno-inflamator a evidențiat că la pacienții cu HCA predomină nivelul crescut al IgA, pe când în HCV – al IgG. Modificările parametrilor imunității celulare se deosebesc prin reducerea limfocitelor T-totale ($p < 0,05$) și prin majorarea T-active la pacienții cu HCA ($p < 0,001$). În hepatita cronică virală T-tfs sunt semnificativ scăzute iar indicii imunoreglator ($p < 0,01$) veridic crescut, comparativ cu hepatita cronică alcoolică.

Markerii consumului cronic de alcool

Pentru aprecierea etiologiei alcoolice a patologiei hepatice au fost studiați markerii specifici consumului cronic de alcool: dozarea alcoolului în ser, gama-glutamiltanspeptidaza (γ -GT), glutamatdehidrogenaza (GDH), alcooldehidrogenaza (ADH) și un marker nou - transferina carbohidrat deficientă (CDT).

Astfel, studiul *markerilor ce indică impregnarea cronică cu alcool* (tab. 39) a relevat la pacienții cu HCA un nivel semnificativ sporit al activității γ -GT ($153,4 \pm 18,2$ U/l) comparativ cu indicele analogic al lotului martor ($29,16 \pm 2,45$ U/l; $p < 0,001$), depășind aceste valori de 4,8 ori, totodată acest parametru s-a dovedit a fi statistic veridic crescut comparativ cu valoarea respectivă a pacienților cu HCV ($68,9 \pm 6,44$ U/l; $p < 0,001$).

Tabelul 39

Markerii consumului cronic excesiv de alcool la pacienții cu HCA, HCV și HCVA

Indici	Lot martor I (n=20)	HCA – II (n=34)	HCV – III (n=30)	HCVA – IV (n=31)
γ -GT (U/l)	$29,16 \pm 2,45$	$153 \pm 18,1^{***}$	$68,9 \pm 6,4^{**}$	$177 \pm 25,4^{***}$
GDH (U/l)	$3,86 \pm 0,18$	$10,5 \pm 1,35^{***}$	$4,9 \pm 0,41$	$11,6 \pm 1,42^{***}$
ADH (IU/l)	$1,92 \pm 0,11$	$8,9 \pm 0,79^{***}$	$2,36 \pm 0,36$	$9,82 \pm 1,13^{***}$
CDT (%)	$4,7 \pm 0,41$	$11,1 \pm 0,42^{***}$	$5,17 \pm 0,20$	$10,8 \pm 0,49^{***}$
CDT/transf.	$1,56 \pm 0,20$	$5,31 \pm 0,35^{***}$	$1,8 \pm 0,10$	$4,78 \pm 0,39^{***}$
Alcoolemie (g/l)	$0,01 \pm 0,002$	$0,014 \pm 0,002$	$0,009 \pm 0,001$	$0,015 \pm 0,002$

Notă:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – diferența dintre loturile de bază și lotul martor

γ -GT (U/l)	$P_{II-III} < 0,001$	CDT (%)	$P_{II-III} < 0,001$
	$P_{III-IV} < 0,001$		$P_{III-IV} < 0,001$
GDH (U/l)	$P_{II-III} < 0,001$	CDT/ transferină	$P_{II-III} < 0,001$
	$P_{III-IV} < 0,001$		$P_{III-IV} < 0,001$
ADH (IU/l)	$P_{II-III} < 0,001$; $P_{III-IV} < 0,001$		

Activitatea GDH ($10,46 \pm 1,35$ U/l) devansează esențial valoarea similară a persoanelor sănătoase ($68,9 \pm 6,44$ U/l; $p < 0,001$), depășind-o de 2 ori, iar nivelul ADH ($8,95 \pm 0,79$ IU/l) a fost de 4,5 ori mai ridicat versus lotul martor ($1,92 \pm 0,11$ IU/l; $p < 0,001$). Concomitent s-au constatat diferențe statistice veridice ale acestor indici și valorile respective ale pacienților cu HCV ($p < 0,001$) (tab. 39).

Este relevant că la majoritatea pacienților cu HCA concentrația CDT s-a dovedit a fi crescută, valoarea medie ($11,07 \pm 0,42\%$) constatându-se semnificativ sporită comparativ cu subiecții sănătoși ($4,7 \pm 0,41\%$; $p < 0,001$) și cu pacienții cu HCV ($5,17 \pm 0,20\%$; $p < 0,001$), fără intoxicație alcoolică cronică. Concomitent și valorile raportului CDT/transferină ($5,31 \pm 0,35$) sunt superioare celor atestate în lotul subiecților sănătoși ($1,56 \pm 0,20$; $p < 0,001$) și pacienților cu HCV ($1,8 \pm 0,10$; $p < 0,001$).

Concentrația GDH ($4,98 \pm 0,41$ U/l) și activitatea ADH ($2,36 \pm 0,36$ IU/l) la pacienții cu hepatită cronică virală fără intoxicație alcoolică cronică practic nu s-au deosebit de valorile lotului martor, aceste teste apreciind valori incadrabile în limite normative. Totodată, au fost stabilite diferențe statistice între acești indici și datele respective ale pacienților cu intoxicație alcoolică cronică și cu HCA ($p < 0,001$) și HCVA ($p < 0,001$), la ultimii valorile GDH și ADH fiind evident mai crescute. Aceeași tendință am observat pentru valorile CDT ($5,17 \pm 0,20\%$) și pentru raportul CDT/transferină ($1,80 \pm 0,10$) care la pacienții cu hepatită cronică virală, de asemenea, nu s-au deosebit de rezultatele respective ale lotului martor. Însă valorile acestor parametri au fost concludent scăzute față de datele similare ale bolnavilor cu HCA ($p < 0,001$) și cu CVA ($p < 0,001$).

Concluzii:

- În tabloul clinic al pacienților cu intoxicație cronică alcoolică și cu hepatită cronică alcoolică predomină hepatomegalia, icterul și hipertensiunea portală versus pacienții cu hepatită cronică virală, la care prevalează manifestările sindromului asteno-neurotic. Perturbările clinice sunt mai severe în hepatita cronică mixtă (virală și alcoolică) versus hepatita alcoolică și virală separat.
- La pacienții cu intoxicație cronică cu alcool, în asocieră cu hepatita cronică alcoolică, s-a constatat mai pronunțat sindromul de coleastă și hepatodepresiv, comparativ cu hepatita cronică virală, în care s-a determinat mai evident sindromul de citoliză.
- Modificările imunologice esențiale se caracterizează prin creșterea IgA la bolnavii cu intoxicație etilică și cu hepatită cronică, și, prin majorarea IgG la pacienții cu hepatită cronică virală.
- În hepatita cronică de etiologie alcoolică/virală, în asocieră cu intoxicația alcoolică cronică, s-a determinat creșterea

semnificativă a γ -glutamyltranspeptidazei, transferinei carbohidrat deficiente, alcool-dehidrogenazei și a glutamatdehidrogenazei versus patologia hepatică de etiologie virală, fără intoxicație etilică.

Cele relatate confirmă atât valoarea semnelor clinice în recunoașterea lezării hepatice în contextul consumului abuziv de alcool, precum și aportul semnificativ al testelor biologice, cum sunt γ -GT, CDT, GDH și ADH în stabilirea naturii și stadiului hepatopatiei.

STEATOFIBROZA

Steatofibroza este o entitate latentă clinic, fiind vorba - în general - de un proces inactiv, urmare a unei hepatite alcoolice vindecate (cicatriceal), la un alcoolic care a încetat să mai bea. În 30-50% cazuri consumul continuu de alcool poate produce fibroză hepatică [59,434].

Infiltratele inflamatorii și necroza hialină dispar în 20-30 de zile. În locul necrozei hialine centrale, după 6 luni apar cicatricile stelate Sabourin, care determină un obstacol postsinusoidal în circulația portală [65]. La periferia lobulilor apar septuri conjunctive iar „bridging necrosis” se transformă în „bridging fibrosis”.

Manifestarea clinică se poate defini cu termenul de "dishepatism" sau așa-zisă "insuficiență hepatică medico-mondenă". Dintre simptome menționăm: dispepsia gazoasă, hepatalgia de efort și o stare de disconfort (astenie, somnolență postprandială). Bolnavul "simte" că are ficat, iar medicul constată hepatomegalia; este vorba despre un ficat de consistență fermă, cu marginea inferioară tranșantă și suprafața neregulată.

Uneori se constată semne (minore) de hipertensiune portală: meteorism, discretă circulație colaterală pe flancuri.

Explorarea biologică relevă, de regulă, teste funcționale hepatice normale; se poate constata, totuși, o discretă hiperbilirubinemie, testele de traversare (BSP) moderat pozitive.

CIROZA HEPATICĂ ALCOOLICĂ

Ciroza alcoolică reprezintă stadiul final, ireversibil al leziunilor hepatice de origine alcoolică. **Ciroza hepatică alcoolică** se dezvoltă în urma unui consum îndelungat de alcool (mai mult de 10 ani) în doze Pequignot I (80-160 gr) și Pequignot II (160 gr și mai mul) (tab. 40) [353,542].

Tabelul 40

Nivelul de alcool toxic pentru populația matură (Хазанов А. 2003).

Nivelul consumului de alcool	Doza zilnică, g		Frecvența la populația masculină, ‰
	Bărbați	Femei	
Riscant	30,5-60	20-40	11-13
Periculos	60-80	40-60	4-6
Cirogen:			
Pequignot I*	80-160	60-110	4-6
Pequignot II	> 160	>110	2-5

Notă:

*Pequignot I – în cazul unui consum prelungit de alcool, ciroza hepatică se dezvoltă la 7-10% bolnavi;

Pequignot II – la 10-18%.

Procentul cirozei, în cazul pacienților spitalizați cu hepatopatie alcoolică, rămâne încă destul de ridicat, 31,6% [31]. Dintre consumatorii cronici de alcool, circa 9-18% în seriile necroptice și 12-31% în studiile histologice sunt diagnosticați cu ciroză hepatică [215] și aproximativ 1/3 din hepatita alcoolică evoluează la ciroză [140].

În urma cercetărilor efectuate în una dintre cele mai mari clinici din Moscova s-a constatat că frecvența cirozei alcoolice constituie 35,5%, iar în ultimii 55 ani numărul bolnavilor spitalizați cu ciroză alcoolică a crescut de 7 ori, ceea ce coincide cu creșterea consumului de băuturi alcoolice în țară în această perioadă (tab. 41) [542].

Tabelul 41

Rolul alcoolului în dezvoltarea cirozei hepatice la bolnavii tratați în clinica Бурденко Н.Н., Moscova, în perioada 1946-2000 (Хазанов А. 2003)

Perioada de observație, anii	Numărul pacienților cu ciroză hepatică		Ciroza de etiologie alcoolică		Consumul de alcool pe cap de locuitor/an
	n	%	n	%	
1946-1958	183	100,0	37	20,2	3 l
1959-1970	334	100,0	116	34,7	-
1972-1984	584	100,0	208	35,6	-
1992-1995	284	100,0	110	38,7	-
1996-2000	335	100,0	139	41,5	15 l + 6 l "ilegale" total 21 l
Total	1720	100,0	610	35,5	-

Circa 75% dintre pacienții cu ciroză alcoolică decedează din cauza afecțiunii hepatice. În evoluție carcinomul hepatocelular complică 20% dintre cazurile de ciroză hepatică [172].

După Хазанов А. (2003), majorarea numărului pacienților cu ciroză hepatică alcoolică este cel mai alarmant indice ce caracterizează boala hepatică alcoolică (tab. 42) [542].

Tabelul 42

Factorii etiologici implicați în dezvoltarea cirozei hepatice la pacienții din clinica Бурденко Н.Н., Moscova, în perioada 1996-2000 (Хазанов А. 2003)

Factorul etiologic	Numărul pacienților	
	n	%
HCV	64	19,1
HCV + HBV	14	4,2
HCV + alcool	31	9,2
HBV	39	11,6
HBV + HDV	11	3,3
HBV + alcool	10	3,0
Alcool	119	35,5
Autoimun	10	3,0
Ciroză biliară primară	9	2,7
Ciroză biliară secundară	6	1,8
Boala Wilson-Konovalov	1	0,3
Sindrom Budd-Chiari	1	0,3
Fleboportal	1	0,3
Idiopatic	19	5,7
Total	335	100

La cele expuse se poate adăuga că în ultimul timp, pentru prima dată după mulți ani, se depistează ciroza hepatică alcoolică în stadiile terminale la tineri de 18-19 ani. Persoanele ce încep să bea la 11-12 ani ajung de la steatoză hepatică până la ciroză stadiul C după Child-Pugh de 3-5 ori mai rapid decât cei care au început consumul de băuturi alcoolice la 20-30 ani.

Din păcate, recunoașterea clinică a cirozei alcoolice este tardivă, expresia clinică a sindromului de hiper-

tenziune portală care o definește, indicând o fază avansată, ireversibilă, a bolii. Dezvoltarea sa insidioasă, latența clinică îndelungată, compatibilă cu o activitate normală, explică diagnosticul tardiv al bolii, uneori în faza decompensării vasculare [31]. Un procent important (30% după Conn) se recunoaște la necropsie sau cu ocazia unei laparotomii [399].

Desigur, interesul pentru un diagnostic în stadiile inițiale constituie un deziderat ce poate fi realizat numai printr-o supraveghere permanentă a marilor băutori, îndeosebi a celor cu hepatită alcoolică în antecedente. În cele mai multe cazuri simptomatologia se instalează insidios, după 10 sau mai mulți ani de consum excesiv de alcool, accentuându-se la un moment dat în câteva săptămâni sau luni.

În stadiul latent al cirozei se va recurge la o anamneză și la un examen atent. De multe ori, vagi simptome dispeptice (inapetență, grețuri, flatulență, balonări, uneori și vărsături), unele simptome generale (fatigabilitate, astenie fizică, hipotrofie musculară progresivă, scădere

ponderală), precum și unele manifestări hemoragice (epistaxis, gingivoragii), survenite la un consumator cronic de etanol, fără alte tare organice, sunt sugestive pentru suferința hepatică. Durerile vagi localizate în cadranul abdominal superior drept sunt produse, de obicei, din cauza coafectării căilor biliare, a pancreatitei cronice sau a leziunilor gastro-duodenale asociate. La o parte de pacienți în acest stadiu predomină hepatomegalia. Ficatul este de consistență dură, suprafața neregulată. Splenomegalia apare cu mult mai târziu decât în cazul cirozelor hepatice de etiologie virală.

Ciroza alcoolică devine clinic manifestă în jurul vârstei de 50 ani, vârsta medie fiind de 57 ± 17 ani. Predomină la sexul masculin (75% dintre cazuri), vârsta medie la bărbați fiind de $61,2 \pm 18,3$ ani față de femei ($47 \pm 14,4$ ani) [66].

Debutul bolii se face prin simptome nespecifice: scădere ponderală (53%), bolnavii au semne evidente de malnutriție cu dispariția țesutului adipos și reducerea musculaturii scheletice, în special la nivelul centurii scapulare; inapetență (35%); dureri abdominale (31%); astenie (21%) [66]. Semnele sugestive pentru hipertensiune portală (circulație colaterală superficială și profundă) sunt prezente în jumătate dintre cazuri, iar icterul, ascita, encefalopatia (flapping tremor) și edemele la mai mult de 30% [174] (fig. 30). Febra și subfebrilitatea este un semn remarcat la o treime dintre pacienți.

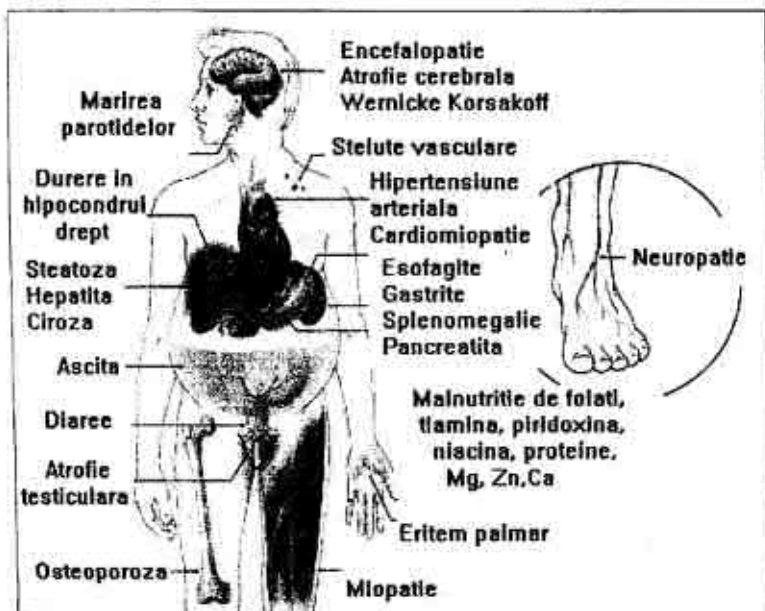


Figura 30. Manifestările clinice prezente în ciroza alcoolică

Nu rareori se depistează contracturi Dupuytren-like, mărirea glandelor parotide, miopatie, polineurită, căderea părului (fig. 30) [27, 142]. Sindromul cutaneo-muscular este constant (angioame stelare, eritroză palmară, etc.) alături de leziunile carentiale și de echimozele prin anomalii ale coagulării. Retractiva de tip Dupuytren rezultă din fibroza fasciei palmare cu contracția în flexie a degetelor patru și trei, fiind asociată cu alcoolismul fără a fi specifică cirozei. Uneori apare și hipocratismul digital. Bărbații pot prezenta căderea părului, ginecomastie și atrofie testiculară, acestea reflectând atât anomaliile hormonale, cât și efectul alcoolului. Între anomaliile hormonale, creșterea formării periferice de estrogeni este condiționată de diminuarea clearance-ului hepatic al precursorului androstendion. La femei pot apărea semne de virilizare sau tulburări menstruale.

Au importanță și manifestările neurologice și somatice ale alcoolismului. Combinarea acestor semne permit de a reconstrui aspectul caracteristic "facies etilicus". Fața este tumefiată, hiperemiată, sunt prezente teleangiectazii, nasul este cianotic – "nas de alcoolic", pielea transpirată, se atestă tremorul pleoapelor, buzelor, limbii, pleoapele sunt edemateate cu nuanță cianotică și îngroșarea marginilor, vasele sclerelor dilatate și cianotice. La examenul ochiului se determină vase dilatate, sinusate, cianotice, cercetând fundul ochiului se apreciază congestie venoasă a retinei în lipsa patologiei din partea artereiilor. La asemenea pacienți pot fi depistate urmele traumei habituale (arsuri, hematoame, fracturi). Prezența la acești pacienți a unei hepatomegalii ferme, neregulate și a steluțelor vasculare atestă natura cirogenă a simptomatologiei date.

Explorarea biologică oferă deja un grad de pozitivitate crescut al testelor funcționale hepatice, deși se cunoaște o "latență" biologică (în raport cu morfologia) de aproximativ 15%. Tabloul biologic al cirozei hepatice alcoolice este variabil, în funcție de stadiul evolutiv al bolii și de severitatea insuficienței hepatice. Citoliza hepatică poate fi prezentă, creșterea serică a aminotransferazelor și a celorlalte enzime indicatoare (LDH, GDH) fiind moderată [214]. Bilirubina serică este majorată în perioadele icterice, în formele cu sindrom colestatic, mărindu-se și fosfataza alcalină, leucinaminopeptidaza. Scăderea albuminelor, protrombinei, colinesterazei și a procentului de esterificare a colesterolului orientează destul de exact asupra gradului insuficienței hepatice.

Uneori apare o hipergamaglobulinemie moderată, rezultatul stimulării nespecifice a sistemului reticulo-endotelial. Se atestă creșterea predominantă a Ig A, revenirea la normal sub tratament, în special a Ig G sugerând o evoluție favorabilă. Nu apar anticorpi antitulari sau alte fenomene autoimune.

Dozarea gama-glutamiltansaminotransferazei este considerată o probă sugestivă pentru controlul consumului de alcool, creșterile corespunzând continuării aportului [32].

Hematologic, în cazurile cu hipersplenism hematologic apar citopenii sanguine, putându-se constata chiar semne de insuficiență medulară pe medulogramă. Anemia este prezentă, având de cele mai multe ori mecanisme complexe.

Creșterea nivelului amoniacului sanguin la pacienții cu encefalopatie hepatică reflectă atât diminuarea clearance-ului, cât și șuntarea sângelui venos portal prin anastomozele porto-cave spre circulația sistemică, mecanism ce poate fi influențat prin unele măsuri terapeutice.

La bolnavii cu ciroză etilică pot fi depistate variate tulburări metabolice. Intoleranța la glucoză este cauzată de rezistența la insulina endogenă, deoarece nivelul insulinei circulante este crescut atât în condiții bazale, cât și după administrarea de glucoză. Frecvența diabetului zaharat ajunge până la 30%, iar modificările curbei hiperglicemiei provocate apar în aproximativ 80% dintre cazuri. În producerea diabetului zaharat este implicată și pancreatita cronică, frecventă la acești bolnavi. Hipoglicemia apare rar după consumul cronic de alcool, fiind prezentă numai la bolnavii care și-au pierdut depozitele hepatice de glicogen și la care producerea hepatică de glucoză depinde de neoglucogeneză, mai frecvent survine în urma etilismului acut [464].

Hipopotasemia poate fi explicată prin aport insuficient, pierderi digestive (vărsături, diaree), hiperaldosteronism secundar și drept consecință a tratamentului cortizonic și diuretic [295]. Incapacitatea tubulară de a economisi acest electrolit exagerează defectul. Pierderile se exagerează pe măsură ce se dezvoltă alcaloza produsă de hiperventilația centrală, ce apare la unii bolnavi. Hiponatriemia este frecventă și se produce prin pierderi și hemodiluție, secreția în exces a hormonului antidiuretic, jucând, se pare, un rol esențial. Din cauza deficiențelor alimentare și a pierderilor urinare se poate adăuga și scăderea concentrației serice a magneziului și a fosfaților [169].

Dintre **testele cu sensibilitate crescută** menționăm: dozarea gama-GTP, CDT, a dehidrogenazei glutamice, IgA, clearance-ul la BSP sau Au¹⁹⁹, colinesteraza serică. Pentru detectarea endotoxinemiei se poate recurge la *limulus gelation test* (LGT) (principiu: o proteină a celulelor sanguine de *limulus polyphenus* coagulează, sub formă de gel, în prezența endotoxinelor bacteriilor gramnegative) [301].

Histologic se constată o acumulare masivă de microvezicule de grăsime, cu colestază centrozonală (fig. 31). Inflamația este minimă, iar hialinul este absent sau în cantități mici. La microscopia electronică se observă o dezorganizare extensivă a organitelor în celulele afectate. Acest aspect morfolopatologic este cunoscut și sub numele de "degenerare alcoolică spumoasă". Prognosticul este rezervat, cazurile având, de obicei, o evoluție severă. Colestaza mai poate fi produsă și de compresiunea porțiunii intrapancreatice a căii biliare principale.

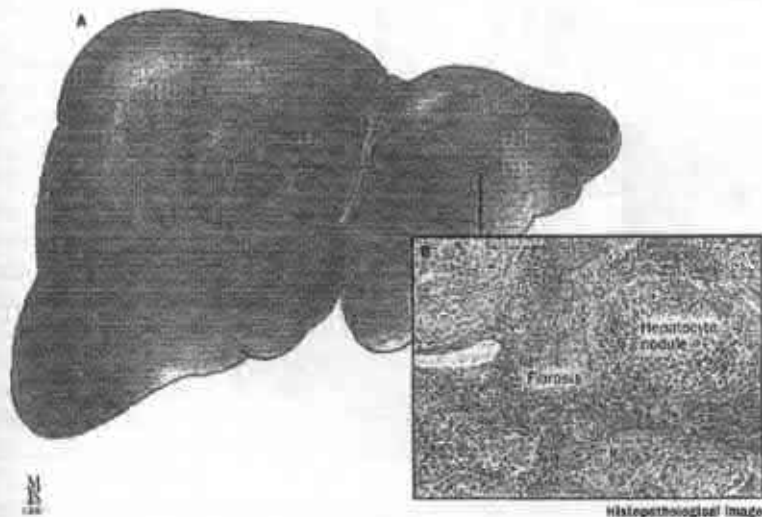


Figura 31

A – *Ciroza hepatică etilică; B -* *Imaginea histologică a cirozei etilice* (Authors: Esteban Mezey)

În ciroza constituită, puncția cu biopsie hepatică nu este necesară, implicând interpretări subiective, iar fragmentul obținut nu este reprezentativ, recoltându-se dificil, cu șanse mari de fragmentare. Tulburările severe de coagulare din ciroza hepatică contraindică adesea efectuarea PBH.

Scintigrama cu radioizotopi coloidali relevă hipocaptarea neomogenă hepatică și captarea splenică și medulară osoasă. Această captare extrahepatică sugerează existența șunturilor porto-sistemice, dar mai ales, hiperactivitatea sistemului reticulo-histiocitar din aceste zone.

Examenul radiologic baritat eso-gastric pune în evidență varicele caracteristice circulației derivate porto-cave, dezvoltată în această zonă. Efectuarea unei manevre Valsalva în timpul examenului crește fluxul și presiunea în circulația splanhică, favorizând destinderea și, deci, vizualizarea mai bună a lor [151].

Esofagoscopia este o metoda directă de vizualizare a varicelor esofagiene și gastrice (fig. 32), permițând o apreciere corectă a numărului, extinderii, volumului și a localizării lor.

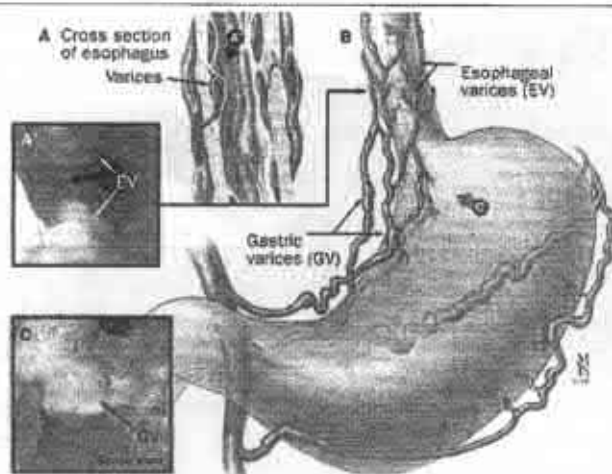


Figura 32. Varice esofagiene și gastrice cu imaginile endoscopice respective (Authors: Esteban Mezey)

Ecografia abdominală este un examen care aduce informații foarte utile pentru diagnostic, meteorismul abdominal putând împiedica efectuarea acestuia. Se apreciază dimensiunile ficatului, iregularitatea marginilor, creșterea neomogenă a ecogenității, dimensiunile splinei, ale venei porte, până la bifurcație, respectiv ale venei mezenterice superioare și splenice și chiar ale celor trei vene suprahepatice. Se poate aprecia cantitatea de grăsimi conținută în ficat, starea căilor biliare, a pancreasului și prezența ascitei. Doppler USG sistemului portal apreciază viteza și direcția curgerii sângelui, necesitând însă multă experiență. Se analizează venele hepatice și sistemului portal, artera hepatică și șunturile porto-sistemice.

Tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară nu sunt necesare decât pentru depistarea proceselor înlocuitoare de spațiu, deoarece restul informațiilor sunt superpozabile cu cele ecografice (fig. 33).



Figura 33. Cirroza hepatică, tomografia computerizată. (Source: A.D.A.M. Liver Cirrhosis, CT Scan. health.allrefer.com)

REZULTATE PROPRII

Studiul efectuat în cadrul Clinicii de Gastroenterologie și Hepatologie (Berliiba E., Dumbrava V. 2005) relevă prezența cirozei hepatice alcoolice la 41,4% (46/111) persoane cu intoxicație alcoolică cronică [51]. Mai frecvent această maladie s-a depistat la persoanele de gen feminin 56,5% (26/46). Majoritatea pacienților au fost după 40 de ani (84,8% /39), vârsta medie fiind de $48,2 \pm 1,08$ ani. Aprecierea stadiului evolutiv al cirozei, conform clasificării Child-Pugh, a relevat prevalarea clasei B – 54,3% (25), urmată de clasa C – 37,8% (16) cazuri, ceea ce vorbește despre depistarea tardivă a cirozei.

Date clinice similare celor expuse în literatură au fost atestate și în studiul nostru [51], astfel examinarea clinică a bolnavilor a relevat mai frecvent următoarele sindroame clinice (fig. 34): hepatomegalie prezentă la 89,1% (41) bolnavi, sindrom icteric – 80,43% (37), manifestări dispeptice – 78,2% (36), simptomatologie asteno-neurotică – 76,1% (35), ascită – 71,7% (33), edeme – 47,8% (22). Sindromul dolo abdominal s-a determinat la 58,7% (27) pacienți. Splenomegalia s-a înregistrat în 36,9% (17) cazuri. La 45,6% (21) bolnavi s-a atestat sindrom febril. Este constant și sindromul cutaneo-mucos, manifestat prin prezența angioamelor stelare – 56,5% (26), eritroza palmară – 91,3% (42), ginecomastie 50% (23), de asemenea echimoze – 17,4% (8) și epistaxis – 45,7% (21), apărute prin anomalii ale coagulării.

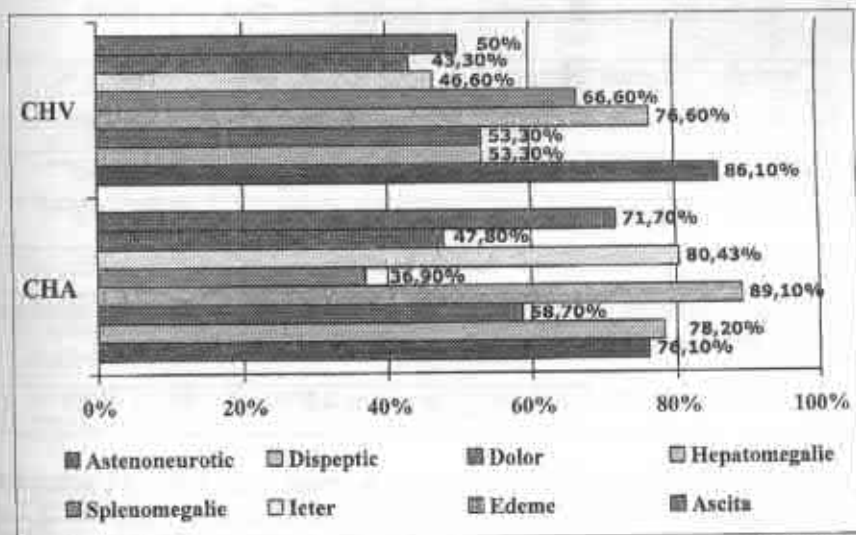


Figura 34
Caracteristica clinică a pacienților cu ciroză hepatică alcoolică (CHA) și cu ciroză hepatică virală (CHV)

Atrag atenție semnele obiective sugestive pentru etiologia alcoolică a patologiei hepatice: teleangiectazii faciale – 89,1% (41), hiperemie și tumefiere a feții – 78,3% (36), atrofii musculare – 71,7% (33), tremorul extremităților – 73,9% (34), polineuropatie periferică – 67,4% (31), deficit ponderal – 32,6% (15), urme de traume – 39,1% (18), retracție de tip Dupuytren – 34,8 (16), manifestări care nu sunt detectate la pacienții cu ciroză hepatică virală fără consum de alcool.

Studiind patologiele concomitente la pacienții cu ciroză hepatică etilică, am constatat prezența mai frecventă a următoarelor maladii: pancreatită cronică – 78,2% (36), gastroduodenită erozivă – 60,8% (28), polineuropatie – 67,48% (31), hipertensiune arterială – 26% (12), cardiomiopatie dilatativă – 19,5% (9). Au fost înregistrate și multiple complicații ale cirozei hepatice alcoolice: encefalopatie – 60,8% (28), hipersplenism – 34,8 (16), delirium alcoolic – 26,1% (12), hemoragie digestivă superioară – 23,9% (11).

Din experiența noastră, ciroza hepatică alcoolică evoluează cu modificări biochimice esențiale care denotă afectarea hepatică gravă [51].

Sindromul citolitic la pacienții cu ciroză hepatică alcoolică (CHA) se manifestă prin activitate crescută a ALT ($91,2 \pm 7,4$ U/l) care a depășit de 3,6 ori valoarea respectivă a indivizilor sănătoși ($24,76 \pm 1,34$ U/l; $p < 0,001$) (tab. 42).

Tabelul 42

Sindromul citolitic la pacienții cu CHA și cu CHV

Indicii	Lotul martor – I (n=20)	CHA – V (n=46)	CHV – VI (n=30)
ALT U/l	$24,76 \pm 1,34$	$91,22 \pm 7,42^{***}$	$83,18 \pm 9,15^{***}$
AST U/l	$19,42 \pm 1,26$	$64,65 \pm 6,12^{***}$	$46,19 \pm 6,78^{***}$
AST/ALT	$0,79 \pm 0,03$	$0,79 \pm 0,05$	$0,55 \pm 0,04$

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – diferența dintre loturile de bază și lotul martor

AST (U/l)	$P_{V-VI} < 0,05$	Raportul AST/ALT	$P_{V-VI} < 0,01$
-----------	-------------------	------------------	-------------------

Valorile AST ($64,65 \pm 6,1$ U/l) la persoanele cu CHA sunt superioare celor atestate în lotul martor ($19,42 \pm 1,26$ U/l), depășindu-le de 3,3 ori ($p < 0,001$), totodată, fiind statistic veridic majorate față de ciroza hepatică virală (CHV) unde AST a constituit $46,19 \pm 6,78$ U/l ($p < 0,05$). Coeficientul de Rittis a fost egal cu $0,79 \pm 0,08$, apreciindu-se veridic crescut comparativ cu CHV ($p < 0,01$).

În ceea ce privește parametrii **sindromului colestatic** (tab. 43) la pacienții cu ciroză hepatică etilică, am determinat valori semnificativ crescute ale bilirubinei totale ($139,78 \pm 19,9$ mcmmol/l) față de lotul martor ($11,48 \pm 1,04$ mcmmol/l; $p < 0,001$), depășind de 6,6 ori limitele normativelor stabilite. Testarea fracțiilor bilirubinei a evidențiat majorarea veridică a bilirubinei conjugate ($86,91 \pm 14,02$ mcmmol/l) comparativ cu valorile similare ale persoanelor din lotul martor ($1,04 \pm 0,40$ mcmmol/l; $p < 0,001$).

Nivelul fosfatazei alcaline ($455,7 \pm 31,4$ U/l) a depășit de 1,8 valoarea respectivă din lotul persoanelor sănătoase ($172,0 \pm 7,68$ U/l; $p < 0,001$), fiind mai ridicată și versus ciroza hepatică virală ($339,2 \pm 24$ U/l; $p < 0,01$).

Tabelul 43

Sindromul colestatic la pacienții cu CHA și CHV

Indici	Lot martor - I (n=20)	CHA - V (n=46)	CHV - VI (n=30)
Bilirubina totală (mcmol/l)	$11,48 \pm 1,04$	$139,8 \pm 19,9^{***}$	$84,8 \pm 6,5^{***}$
Bilirub. conj. (mcmol/l)	$1,04 \pm 0,40$	$86,9 \pm 14,0^{***}$	$23,5 \pm 4,05^{***}$
Fosfataza alcalină (U/l)	$172,0 \pm 7,68$	$455,8 \pm 31,4^{***}$	$339,2 \pm 24^{***}$
Colesterol total (mmol/l)	$4,63 \pm 0,29$	$5,27 \pm 0,23^{**}$	$4,07 \pm 0,32$
HDL (mmol/l)	$0,96 \pm 0,12$	$0,75 \pm 0,16$	$0,93 \pm 0,07$
LDL (mmol/l)	$2,43 \pm 0,13$	$3,1 \pm 0,21^*$	$2,93 \pm 0,19$
β -LP (IU/l)	$39,0 \pm 2,36$	$34,02 \pm 2,57$	$42,0 \pm 2,11$
Trigliceride (mmol/l)	$0,83 \pm 0,04$	$2,12 \pm 0,21^*$	$1,13 \pm 0,13$

Notă:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – diferența dintre loturile de bază și lotul martor

Bilirub. tot. (mcmol/l)	$P_{V-VI} < 0,01$	Bilirub. conj. (mmol/l)	$P_{V-VI} < 0,01$
Fosfataza alcalină (U/l)	$P_{V-VI} < 0,01$	Trigliceride (mmol/l)	$P_{V-VI} < 0,05$
Colesterol total (mmol/l)	$P_{V-VI} < 0,01$	B-lipoproteine (IU/l)	$P_{V-VI} < 0,05$

Analiza **spectrului lipidic** (tab. 43) a relevat majorarea trigliceridelor ($2,12 \pm 0,21$ mmol/l) comparativ cu subiecții sănătoși ($0,83 \pm 0,04$ mmol/l; $p < 0,05$) și față de valoarea respectivă a pacienților cu CHV ($1,13 \pm 0,13$ mmol/l; $p < 0,05$). Valorile β -lipoproteinelor ($34,02 \pm 2,57$ IU/l) și HDL ($0,75 \pm 0,16$ mmol/l) s-au încadrat în limitele normei și nu s-au determinat deosebiri statistic veridice versus datele similare ale persoanelor din lotul martor. S-a constatat creșterea colesterolului total ($5,27 \pm 0,23$ mmol/l,

$p < 0,01$) și LDL ($3,1 \pm 0,21$ mmol/l, $p < 0,05$) la pacienții cu ciroză etilică față de valorile respective ale persoanelor sănătoase. Nivelul colesterolului s-a determinat a fi crescut și versus valorile atestate în ciroza hepatică virală ($4,07 \pm 0,32$ mmol/l; $p < 0,01$).

Foarte sugestive sunt modificările marcherilor **sindromului hepatodepresiv** (tab. 44) la pacienții cu ciroză hepatică alcoolică, unde am constatat valori semnificativ diminuate ale proteinei totale ($68,87 \pm 0,96$ g/l, $p < 0,001$) și ale albuminelor ($33,38 \pm 0,89$ g/l, $p < 0,001$) față de parametrii respectivi ai persoanelor sănătoase (respectiv $75,2 \pm 0,40$ g/l și $50,9 \pm 1,58$ g/l). Același fenomen am atestat și pentru concentrația transferinei ($1,98 \pm 0,04$ g/l), care s-a determinat esențial scăzută în lotul pacienților cu ciroză hepatică alcoolică, comparativ cu lotul martor ($3,01 \pm 0,74$ g/l; $p < 0,001$). Indicele protrombinei ($65,22 \pm 1,87\%$) s-a apreciat a fi veridic micșorat atât versus lotul martor ($86,6 \pm 0,76\%$; $p < 0,001$), cât și CHV ($74,4 \pm 1,62\%$; $p < 0,001$).

Tabelul 44

Parametrii sindromului hepatodepresiv la pacienții cu ciroză hepatică alcoolică și cu ciroză hepatică virală

Indici	Lot martor - I (n=20)	CHA - V (n=46)	CHV - VI (n=30)
Indicele protrombinei (%)	$86,6 \pm 0,76$	$65,2 \pm 1,87^{***}$	$74,4 \pm 1,62^{***}$
Proteina totală (g/l)	$75,2 \pm 0,40$	$68,9 \pm 0,96^{***}$	$66,7 \pm 2,37^{***}$
Albumine serice (g/l)	$50,9 \pm 1,58$	$33,4 \pm 0,89^{***}$	$34,4 \pm 1,55^{***}$
Transferină (g/l)	$3,01 \pm 0,74$	$1,98 \pm 0,04^{***}$	$2,1 \pm 0,15^{***}$

Notă:

*** - $p < 0,001$ - diferența dintre loturile de bază și lotul martor

Indicele protrombinei (%) - $P_{V-VI} < 0,001$

Confruntarea indicilor ce reflectă sindromul hepatodepresiv la pacienții cu CHA și CHV a relevat reducerea semnificativă a tuturor parametrilor acestui sindrom. Cele mai scăzute valori ale indicelui protrombinei, albuminelor și transferinei s-au constatat în lotul pacienților cu ciroză hepatică etilică, ceea ce denotă alterarea mai gravă a funcției de sinteză hepatică la bolnavii cu ciroză hepatică și intoxicație cronică cu alcool.

La pacienții cu ciroză hepatică alcoolică au fost atestate modificări esențiale ale indicilor **sindromului imuno-inflamator**. Evaluarea analizei generale a sângelui a reflectat un nivel majorat al numărului de leucocite $8,15 \pm 0,16 \times 10^9/l$ ($p < 0,05$), neutrofile segmentate $62,76 \pm 1,47\%$ ($p < 0,01$) și nesegmentate $7,15 \pm 1,04\%$ ($p < 0,001$), creșterea VSH $29,86 \pm 2,31$ mm/h ($p < 0,001$) în ciroza alcoolică comparativ cu valorile similare ale lotului martor (tab. 45). Valorile leucocitelor ($p < 0,001$), nesegmentatelor ($p < 0,05$) și VSH ($p < 0,05$) s-au dovedit a fi veridic majorate și față de datele respective ale pacienților cu ciroză hepatică virală. La bolnavii acestui lot s-

a apreciat hiperglobulinemie veridică $36,05 \pm 0,73$ g/l compatrativ cu lotul martor ($p < 0,001$).

Tabelul 45

Indicii hemogramei ce caracterizează sindromul imuno-inflamator la pacienții cu CHA și CHV

Indici	Lot martor - I (n=20)	CHA - V (n=46)	CHV - VI (n=30)
Leucocite $\times 10^9/l$	$5,68 \pm 0,16$	$8,15 \pm 0,6^{***}$	$4,17 \pm 0,34^{***}$
Nesegmentate (%)	$2,24 \pm 0,41$	$7,15 \pm 1,04^{***}$	$4,72 \pm 0,34$
Limfocite (%)	$24,68 \pm 1,2$	$22 \pm 1,64$	$21,69 \pm 1,59$
VSH (mm/h)	$10,62 \pm 0,9$	$29,8 \pm 2,31^{***}$	$20,85 \pm 3,40^{**}$

Notă:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – diferența dintre loturile de bază și lotul martor

Leucocite $\times 10^9/l$	$P_{V-VI} < 0,001$	Nesegmentate (%)	$P_{V-VI} < 0,05$	VSH	$P_{V-VI} < 0,05$
---------------------------	--------------------	------------------	-------------------	-----	-------------------

Modificările imunității umorale la pacienții cu CHA s-au manifestat prin creșterea veridică a IgA ($4,25 \pm 0,45$ g/l) ($p < 0,01$), IgM ($3,07 \pm 0,27$ g/l) ($p < 0,01$) și IgG ($19,51 \pm 1,11$ g/l) ($p < 0,01$), comparativ cu valorile respective ale lotului martor (tab. 46). Comparând acești indici cu valorile similare ale pacienților cu CHV s-a constatat majorarea veridică a IgA ($p < 0,05$) și IgM ($p < 0,05$) în ciroza etilică.

Tabelul 46

Indicii imunității umorale la pacienții cu CHA și CHV

Indici	Lot martor - I (n=20)	CHA - V (n=46)	CHV - VI (n=30)
Ig A (g/l)	$2,45 \pm 0,10$	$4,25 \pm 0,45^{***\#}$	$3,78 \pm 0,27^{**}$
Ig M (g/l)	$0,81 \pm 0,04$	$3,07 \pm 0,27^{***\#}$	$2,30 \pm 0,24^{**}$
Ig G (g/l)	$10,66 \pm 0,31$	$19,51 \pm 1,11^{**}$	$18,79 \pm 1,14^{**}$
Globulinele (g/l)	$26,60 \pm 0,46$	$36,05 \pm 0,73^{***\#\#}$	$32,3 \pm 0,87^{***}$

Notă: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – diferența dintre loturile de bază și lotul martor

- $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$ – diferența între CHA și CHV

Compararea markerilor sindromului imuno-inflamator a evidențiat creșterea veridică a globulinelor ($p < 0,01$) în toate loturile, nivel concludent majorat al nesegmentatelor în CHA, comparativ cu CHV ($p < 0,05$). În CHA leucocitele s-au determinat crescute, iar în CHV – scăzute, ceea ce pledează în favoarea faptului că în ciroza hepatică alcoolică predomină sindromul imuno-inflamator, iar în ciroza virală – hipersplenismul.

Marcherii consumului de alcool. Analizând testele biochimice ce vizează consumul excesiv de alcool la pacienții cu ciroză alcoolică (tab. 47), am determinat cele mai înalte valori ale γ -GT ($269,38 \pm 35,7$ U/l), ceea ce depășește de 6 ori cifrele obținute în lotul subiecților sănătoși ($29,16 \pm 2,45$ U/l; $p < 0,001$). Nivelul γ -GTP s-a apreciat veridic crescut și comparativ cu indicele analogic al pacienților cu CHV ($72,6 \pm 9,5$ U/l; $p < 0,001$).

Concentrația GDH ($17,38 \pm 1,07$ U/l), care a fost de 4 ori mai mare decât datele similare ale lotului martor ($3,86 \pm 0,18$ U/l), s-a dovedit a fi veridic crescută, atât față de valorile respective ale persoanelor sănătoase ($p < 0,001$), cât și ale pacienților cu CHV ($p < 0,001$), HCV ($p < 0,001$) și HCA ($p < 0,001$).

Tabelul 47

Marcherii consumului cronic excesiv de alcool la pacienții cu CHA și CHV

Indici	Lot martor – I (n=20)	CHA – V (n=46)	CHV – VI (n=30)
γ -GT (U/l)	$29,16 \pm 2,45$	$269,4 \pm 35,7^{***###}$	$72,6 \pm 9,5^{***}$
GDH (U/l)	$3,86 \pm 0,18$	$17,4 \pm 1,07^{***###}$	$9,91 \pm 1,21^{***}$
ADH (IU/l)	$1,92 \pm 0,11$	$8,04 \pm 0,97^{***###}$	$2,56 \pm 0,41$
CDT (%)	$4,7 \pm 0,41$	$12,5 \pm 0,37^{***###}$	$5,35 \pm 0,68$
CDT/transferină	$1,56 \pm 0,20$	$6,6 \pm 0,35^{***###}$	$2,9 \pm 0,26$
Alcoolemia (g/l)	$0,01 \pm 0,002$	$0,23 \pm 0,001^{***###}$	$0,016 \pm 0,002$

Notă:

* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ – diferența dintre loturile de bază și lotul martor

- $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$ – diferența dintre CHA și CHV

Aceeași legitate am înregistrat și pentru activitatea ADH ($8,04 \pm 0,97$ IU/l) la pacienții cu CHA, care s-a determinat statistic veridic crescută comparativ cu valorile respective ale persoanelor din lotul martor ($p < 0,001$), precum și a pacienților cu CHV ($p < 0,001$) și HCV ($p < 0,001$). Însă conținutul seric al ADH nu a deviat esențial versus indicile analogic al pacienților cu HCA, în toate loturile de bolnavi cu intoxicație cronică alcoolică acest parametru fiind crescut.

Nivelul transferinei carbohidrat deficiente ($12,54 \pm 0,37$ %) și al raportului CDT/transferină ($6,6 \pm 0,35$) s-au dovedit a fi semnificativ crescuți versus indicilor respectivi ai lotului martor ($p < 0,001$) și ai pacienților cu CHV ($p < 0,001$).

Semnele generale, relevate în diferite forme ale ficatului alcoolic, sunt prezentate în anexa 1

Semne și simptome	Teste de laborator	Morfopatologic
Steatoză hepatică alcoolică		
De regulă asimptomatic, hepatomegalie Grefuri, vome, dureri în hipicondrul drept (în cazul unui consum recent de alcool)	Teste funcționale hepatice normale AST↑>ALT↑, γ-GTP↑, fosfataza alcalină ↑ (majorare nesemnificativă)	Steatoză hepatică macro- sau microveziculară
Hepatita alcoolică acută		
<i>Moderată:</i> astenie fizică, anorexie, hepatomegalie	AST↑>ALT↑, γ-GTP↑	Balonizare și necroză hepatocitară; corpi Mallory
<i>Severă:</i> astenie fizică pronunțată, anorexie, hepatomegalie, febră, ascită, encefalopatie, pierdere ponderală, polineuropatie periferică	AST↑>ALT↑, γ-GTP↑, hipalbuminemie, prelungirea timpului de protrombină, Kaliu ↓, creatinina ↑	Mitocondrii gigante, infiltrat inflamator polimorfo-nuclear, fibroză perisinusoidală, fibroză perivenulară și pericelulară
<i>Colestatică:</i> hepatomegalie, icter	Fosfatază alcalină ↑, bilirubină ↑, AST↑>ALT↑, γ-GTP↑, colesterol ↑	Degenerare vacuolizantă, (steatoză microveziculară, inflamație, dezorganizarea organelor)
Steatohepatită cronică		
Astenie, hepatomegalie, simptome ale hipertensiunii portale în 40-50%. Mai mult de jumătate din pacienți sunt asimptomatici	AST↑>ALT↑, γ-GTP↑,	Infiltrat inflamator în spațiul periportal, mai rar necroze „în punte”
Ciroză hepatică		
Astenie, anorexie, pierdere ponderală, icter, ficatul de dimensiuni mărite, normale sau micșorate; splenomegalie, hipertensiune portală. Complicații: encefalopatie, hemoragie din venele esofagiene, peritonită bacteriană spontană etc.	bilirubină ↑, AST↑>ALT↑, γ-GTP↑, fosfatază alcalină ↑, hipalbuminemie, prelungirea timpului de protrombină, trombocitopenie	Ciroză de tip micronodular (formarea nodurilor de regenerare este încetinită din cauza efectului alcoolului)

„Gândește-te câte nenorociri a prilejuit beția în masă” Seneca

COMPLICAȚIILE CIROZEI HEPATICE ALCOOLICE

HIPERTENSIUNEA PORTALĂ

Hipertensiunea portală (HTP) reprezintă sindromul clinic, cauzat de creșterea presiunii hidrostatice în sistemul venos portal (normal 5-10 mm Hg). Hipertensiunea portală apare, aproape în toate cazurile, ca rezultat al creșterii rezistenței vasculare (prin obstacol intra- sau extrahepatic) la fluxul sanguin din sistemul port spre cel cav, cu dezvoltarea ulterioară a colateralelor portosistemice.

Sindromul hipertensiunii portale este un semn important al cirozei și e o consecință a reducerii fluxului prin sinusoizi. Aceasta este condiționată de următorii factori [38]:

- compresiunea venelor hepatice mici de către nodulii de regenerare a hepatocitelor;
- reducerea ramurilor terminale și de calibru mai mare ale venei portă și ale arterei hepatice, ca urmare a procesului inflamator în ficat;
- îngustarea lumenului sinusoizilor de către celulele endoteliale proliferative și infiltratele inflamatoare.

În rezultatul reducerii fluxului începe să se mărească presiunea portală și se dezvoltă anastomoze între vena portă și venele cave (fig. 35).

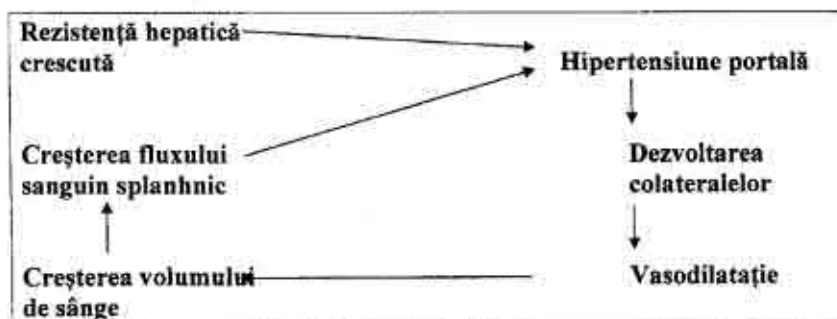


Figura 35
Patogeneza hipertensiunii portale

Tabloul clinic al hipertensiunii portale include simptomatologia comună (circulația colaterală parietală abdominală, varicele esofagiene și splenomegalia), precum și manifestări clinice diferențiate în care sunt cuprinse afectarea ficatului, ascita, icterul și encefalopatia.

- Circulația colaterală parietală abdominală. Un aspect caracteristic îl constituie "capul de meduză" în care venectaziile converg spre ombilic.
- Splenomegalia este un semn frecvent, dar nu întotdeauna prezent în cursul hipertensiunii portale.
- Ascita în cadrul cirozei este rareori doar consecința hipertensiunii portale, la apariția acesteia contribuie și insuficiența hepatocelulară.
- Icterul este destul de frecvent în caz de hipertensiune portală prin obstacol intrahepatic, este rar în formele cu obstacol posthepatic și absent în formele cu obstacol prehepatic.
- Ficatul în cirozele hepatice poate fi: un ficat mic atrofic sau mărit în dimensiuni (hepatomegalie).
- Encefalopatia hepatică este frecventă în hipertensiunea portală prin obstacol intrahepatic.
- Sindromul hepato-pulmonar se manifestă clinic prin dispnee, cianoză și degete hipocratice.

Examenul clinic obiectiv

- *Circulația venoasă colaterală abdominală* cu sediul mai frecvent supraombilical și la baza anterioară a toracelui și periombilical „în cap de meduză”.
- *Splenomegalia*
- *Ascita*

Examenul paraclinic

Fibroesofagogastroscoopia și examinarea radiologică baritată a esofagului și a stomacului permite depistarea dilatării varicoase a venelor esofagiene și gastrice (la 65% dintre bolnavi), fiind un semn veridic al hipertensiunii portale [143].

Ecografia abdominală. Semnele ecografice ale hipertensiunii portale:

- mărirea diametrului venei portă și a celei lienale; dilatarea insuficientă a venei portă în timpul inspirului (diametrul venei portă la expir în normă nu depășește 10 mm, la inspir- 12 mm);
- sporirea diametrului venei mezenteriale superioare (în normă diametrul ei la inspir- până la 10 mm, la expir- până la 2-6 mm);
- recanalizarea venei ombilicale;
- determinarea anastomozelor porto-cavale, gastro-renale.

Ecografia Doppler este metoda cea mai frecvent aplicată în ultimii 5-10 ani pentru măsurarea fluxului sanguin portal, datorită lipsei de invazivitate și simplității metodei.

Rectoromanoscopia pune în evidență dilatarea varicoasă a venelor apărute în urma colateralelor mezenterico-hemoroidale. Sub mucoasa rectului și a sigmei se determină vene dilatate până la 6 mm.

Splenomanometria. În normă presiunea nu depășește 120-150 mm col.apă. Presiunea 200-300 mm col.apă este caracteristică pentru

hipertensiunea moderată, 300-500 mm col.apă demonstrează o hipertensiune pronunțată.

Hepatomanometria: Presiunea intrahepatică în normă constituie 80-130 mm col. apă., în ciroza hepatică – crește de 3-4 ori.

Portomanometria – măsurarea nemijlocită a presiunii în sistemul port (vena portă) poate fi efectuată în timpul laparotomiei, de asemenea, în timpul efectuării portografiei transombilicale.

Criterii de laborator (datele de laborator nu sunt cele mai decisive în depistarea hipertensiunii portale):

- trombocitopenia ($<100.000/\text{mm}^3$) împreună cu splenomegalia poate suspecta prezența HTP;
- valorile hemoglobinei în descreștere pot sugera o eventuală hemoragie continuă;
- testul de depistare a sângelui ocult în masele fecale;
- nivelul crescut al amoniacului poate sugera existența șunturilor în circulație;
- colinesteraza furnizează informație despre funcția hepatică, prin urmare facilitează stabilirea prognosticului.

ASCITA



Ascita reprezintă o acumulare patologică de lichid în cavitatea peritoneală. Este consecința atât a decompensării vasculare (HTP), cât și a decompensării parenchimotoase.

Dezvoltarea ascitei e condiționată de următorii factori [22]:

- limfoproducere sporită în ficat, cauzată de blocarea refluxului venos din ficat;
- scăderea presiunii coloido-osmotice a plasmelor, condiționată de dereglarea sintezei proteinelor în ficat;
- creșterea activității sistemului renin-angiotensin-aldosteron;
- dereglarea funcției renale;
- sporirea concentrației estrogenilor în sânge, cauzată de diminuarea neutralizării lor în ficat; estrogenii au efect antidiuretic.

Patogenie. Mecanismele care duc la formarea ascitei sunt complexe. Retenția de sodiu și de apă se dezvoltă precoce în ciroză și devine mai evidentă pe parcursul progresiei proceselor patologice. Vasodilatarea sistemică și splanhnică apare în urma dezechilibrului substanțelor

vasoactive în favoarea vasodilatatoarelor. Acest fapt induce diminuarea volumului eficient de sânge circulant. Hipovolemia induce activarea diferitor sisteme vasoconstrictorii, incluzând sistemul nervos simpatic, sistemul renin-angiotenzin-aldosteron, care, la rândul lor, produc vasoconstricția renală, cu diminuarea ratei filtrației glomerulare, cu creșterea reabsorbției de sodiu și de apă [143].

Ascita, rezistentă la tratament, este un semn alarmant. În formele avansate apar edeme periferice de tip hipoproteic, produse prin scăderea producerii hepatice de albumină și malnutriție cronică. La momentul apariției retenției hidrice, hipoalbuminemia se accentuează prin diluție, edemele ajungând în faza de anasarcă, adăugându-se colecțiile lichidiene de tip transsudat în cavitățile seroase. Astfel, ascita este justificată, în primul rând, prin hipertensiunea portală, și în al doilea rând, prin hipoalbuminemie.

Ascita, în cazul cirozei alcoolice, apare cu mult mai rapid decât în ciroza hepatică de etiologie virală. Aproximativ la 77% bolnavi se atestă în stadiul de formare a cirozei. Nu rareori, ascita este cauza ce-l determină pe bolnav să se adreseze la medic. În aceste condiții oliguria este constantă, fiind însoțită de semne biologice certe de hiperaldosteronism secundar, tratamentul cu spironolactonă producând sau accentuând ginecomastia. Frecvent, la bolnavii cu ciroză hepatică, hipotensiune arterială și circulație hipercinetică se asociază cardiomiopatia dilatativă alcoolică.

Diagnosticul ascitei prevede [22,38]:

Examenul obiectiv, incluzând stabilirea matității pe flancuri în poziție orizontală și evidențierea matității deplasabile (în caz de existență a lichidului liber >1500 ml).

Ecografia abdominală poate fi folosită pentru detectarea ascitei la obezi, pentru depistarea locului paracentezei la pacienții cu multiple cicatrice postoperatorii și, în cazul prezenței α -fetoproteinei serice, pentru detectarea neoplasmului hepatic.

Paracenteza diagnostică (20 ml)

Indicații:

- ascită clinic detectabilă, primar depistată;
- suspjecție de ascită-peritonită (dureri abdominale, febră, leucocitoză etc.);
- apariția bruscă sau accentuarea encefalopatiei hepatice sau a insuficienței renale;
- suspjecție de malignizare. Contraindicații: fibrinoliză clinic evidențiată;
- sindrom de coagulare intravasculară desimnată.

Evaluarea lichidului ascitic

Teste de rutina:

- *microscopia cu diferențierea celulelor;*
- *concentrația proteinelor totale;*

- concentrația de albumină din lichidul ascitic.

Teste specifice

- *Examenul bacteriologic al lichidului ascitic* se efectuează în caz de prezența leucocitelor polimorfonucleare în număr > 250 de celule/mm³. Aproximativ 80% dintre acești pacienți prezintă creșterea bacteriilor la examenul bacteriologic.
- *Gradientul de albumină* din lichidul de ascită / serul sanguin = albumina serică – albumina lichidului de ascită:
 - gradientul $\geq 1,1$ g/dl indică prezența hipertensiunii portale (gradientul înalt este asociat cu afecțiunile difuze ale ficatului, boala venoocluzivă a venelor hepatice și portale);
 - gradientul $< 1,1$ g/dl indică absența hipertensiunii portale.
- *Evaluarea citologică și bacteriologică pentru micobacterii* se face în cazul suspjecției la tuberculoză.
- *Examenul citologic* se efectuează în cazul suspiciunii de carcinomatoză peritoneală.
- *Examenul biochimic al lichidului ascitic*. Lactatdehidrogenază >225 mU/L, glucoză < 50 mg/dL, proteină totală > 1 d/dL și multiple bacterii gram pozitive sunt sugestive pentru peritonită bacteriană secundară (ruptura organelor viscerale sau abcese intraperitoneale). Nivelul înalt de trigliceride din lichidul ascitic mai mare decât cel plasmatic (de obicei > 200 mg/dl) confirmă ascita chiloasă. Creșterea nivelului de amilază sugerează pancreatita sau ruptura de organe abdominale cavitare (nivelul amilazei în lichidul ascitic mai mare decât cel plasmatic (> 1000 μ n/h). Sporirea nivelului de bilirubină sugerează perforația arborelui biliar sau a intestinului.

ENCEFALOPATIA HEPATICĂ

Noțiunea de „*encefalopatie hepatică*” (EH) include spectrul de tulburări neuro-psihiice, potențial reversibile, care se dezvoltă în cadrul insuficienței hepatice și/sau a șuntului porto-sistemic; ce are ca substrat perturbarea difuză a metabolismului cerebral, ca urmare a metabolizării insuficiente (insuficiența hepatică) sau a ocolirii ficatului (șunturi porto-sistemice) de către produșii toxici azotați de origine intestinală, precum și sub acțiunea altor substanțe cu efect neurotoxic [38].

Factorul ce determină dezvoltarea encefalopatiei hepatice în caz de maladii hepatice acute este insuficiența hepatocelulară (*encefalopatie endogenă*), iar în caz de ciroză este determinant rolul șunturilor porto-sistemice (*encefalopatie porto-sistemică*). În cazurile când la dezvoltarea encefalopatiei au condus ambii factori, vorbim despre encefalopatie *mixtă* (*porto-sistemică și endogenă*).

Mecanismele patogenetice ale encefalopatiei hepatice nu sunt complet

elucidate. În prezent este răspândit modelul patogenetic, care unește 2 niveluri – ficatul și creierul, numit "ipoteza glieri" (fig. 36) [38].

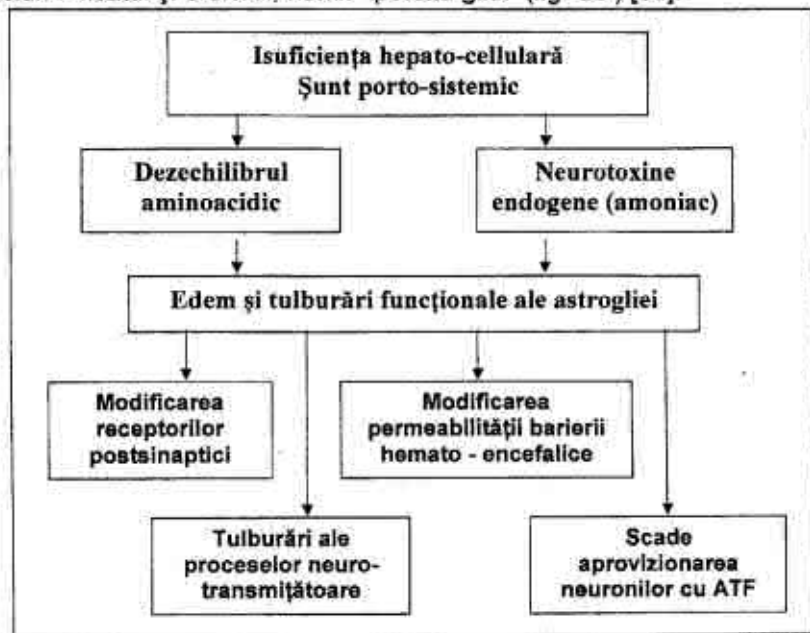


Figura 36
Patogeneza encefalopatiei hepatice

Amoniacul, alte neurotoxine endogene (mercaptanele, fenolii, acizii grași cu lanț scurt și mediu), precum și dezechilibrul aminoacizilor (sporește conținutul aminoacizilor aromatici și descrește nivelul aminoacizilor cu lanț ramificat), ca rezultat al insuficienței hepatocelulare duc la edemul astroglii cu tulburări funcționale la acest nivel, la creșterea permeabilității barierei hematoencefalice, se dereglează neurotransmiterea și furnizarea compușilor macroergici pentru neuroni.

Hiperamoniemia se dezvoltă ca urmare a deficitului de sinteză a ureei în ficat, dar și prin șuntare porto-sistemică. Factori importanți pentru creșterea permeabilității barierei hematoencefalice pentru toxine sunt acidoza metabolică și tulburările electrolitice reprezentate de hiperkaliemie.

Tulburările de neurotransmitere sunt condiționate de creșterea în creier a concentrației GABA, de activizarea receptorilor GABA-ergici și benzodiazepinici.

La alcoolicii cronici cu hepatopatie se realizează o asocieră a encefalopatiei hepatice cu cea alcoolică: encefalopatia hepato-alcoolică. În patogenia ei, pe lângă mecanismele semnalate, mai intervin:

- potențarea de către alcool a hipoglicemiei reactive;
- tulburările selective ale catecolaminelor și ale serotoninei, ce reduc

- răspunsul la tiamină;
- reducerea debitului sanguin cerebral.

Factori declanșatori ai encefalopatiei hepatice sunt: hemoragia gastrointestinală; administrarea de preparate sedative și de tranchilizante; tratamentul diuretic agresiv; consumul de alcool; infecțiile; operația de anastomoză porto-cavală; abuzul de proteine; intervențiile chirurgicale; paracenteza cu evacuarea lichidului ascitic în cantități mari.

Tabloul clinic este determinat de severitatea maladiei hepatice, de expresivitatea hipertensiunii portale, de funcția hepatică. Criteriul de bază pentru aprecierea stadiului EH este *starea cunoștinței*. Celelalte semne au valoare secundară (tab. 48) [119].

Tabelul 48

Criterii internaționale de evaluare a gradului de encefalopatie hepatică (Asociația Internațională în studierea maladiilor hepatice, 1992)

Stadiu	Statut psihic	Tulburări motorii
Subclinic	Lipsa modificărilor de personalitate sau de comportament la un examen de rutină	Se relevă la îndeplinirea testelor psihomotorii standardizate (testul liniilor și al numerelor)
I	Apatie ușoară, pare puțin distrat, excitabilitate, iritabilitate, anxietate, euforie, oboseală precoce, dereglări de somn	Tremor ușor, tulburări de coordonare, asterixis (flapping tremor)
II	Somnolență, dezorientare, comportament neadecvat	Asterixis, dizartrie, reflexe primitive (de sugere), paratonie atactică
III	Sopor, dezorientare, vorbire nearticulată	Hiperreflexie, reflexe patologice (Gordon, Jukovskii), mioclonie, hiperventilație
IV	Comă cu (IVA) sau fără (IVB) răspuns la stimuli dureroși	Rigiditate de decerebrare (membrele în extensie) Fenomene oculocefalice Dispariția răspunsului la excitanții dureroși

Encefalopatia se manifestă la debut prin tulburări de comportament, scăderea capacității de concentrație, scăderea memoriei, alternanța apatiei și a fazelor de agitație psihomotorie, iritabilitate, dezorientare, halucinații. Aceste stigmatte sunt caracteristice pentru bolnavii cu alcoolism cronic. Examenul fizic pune în evidență semnul cel mai specific - asterixisul

(flapping tremor): brațul întins înainte, mâna în extensie; după un timp de latență apar mișcări de flexie și de extensie a mâinii (din articulația radiocarpiană în metacarpo-falangiene). Alte anomalii neurologice: hipertonia difuză de tip extrapiramidal, hiperreflectivitatea osteotendinoasă și, uneori, un semn Babinski.

Tabloul clinic este dominat de *semnele insuficienței hepatice*, care sunt informative, dar nespecifice, deoarece absența lor nu exclude diagnosticul de EH. Acestea sunt: stigme hepatice (stelute vasculare, eritroză palmară, buze roșietice, unghii albe); foetor hepaticus; sindrom hemoragic (hemoragii nazale, gingivale, echimoze cutanate); icter; sindrom edematos-ascitic.

Examenul obiectiv poate decela prezența *semnelor de hipertensiune portală*: rețeaua venoasă a peretelui abdominal dilatată, ascită. Depistarea varicelor esofagiene este în favoarea HTP. Semnele obiective ale hiperamoniemiei sunt agravarea stării generale, tulburări de conștiință, apariția foetor-ului hepatic (rezultatul utilizării insuficiente a sulfurii de carbon - mercaptanilor). Palpator ficatul este micșorat în volum. Diagnosticul pune în evidență semnele biochimice de hiperazotemie: majorarea nivelului amoniacului seric și al aminiacizilor aromatici. Nu rareori are loc normalizarea transaminazelor, anterior majorate.

Diagnosticul encefalopatiei hepatice presupune determinarea stadiului EH conform gradului tulburărilor de cunoștință, motorii, intelectuale, de comportament.

Investigațiile paraclinice includ efectuarea *testelor biochimice* care vizează afectarea funcției hepatice: *alterarea funcției de sinteză*: (reducerea indicelui protrombinic, a fibrinogenului; disproteinemie; hipotalbuminemie, proba cu timol crescută; hipocolesterolemie); *reducerea funcției de dezintoxicare*: (hiperbilirubinemie, proba cu bromsulfaleină).

Scintigrafic imaginea ficatului este palidă – slab acumulează preparatul radiofarmaceutic, ceea ce produce o hipercaptare extrahepatică – în splină și în măduva osoasă a coloanei vertebrale (semnul "păsării zburătoare": pe linia medie a scintigramei se observă acumularea PRF în coloana vertebrală, iar din dreapta și stânga – imaginea ficatului și a splinei. Acest rezultat la pacienții în stare satisfăcătoare atestă apropierea sau chiar debutul hiperazotemiei. Dar examenul scintigrafic este contraindicat bolnavilor gravi.

Pentru depistarea stadiilor precoce ale encefalopatiei hepatice este utilă *testarea psihometrică*: testul de unire a cifrelor, testul de conturare a figurilor punctate. Aceste teste sunt destul de sensibile, dar puțin specifice.

Aprecierea amoniemiei în sângele venos poate fi utilă când nu a fost confirmată patologia hepatică și în lipsa altor cauze de dereglare a cunoștinței. Însă această analiză trebuie efectuată imediat după colectarea sângelui și necesită un laborator bine dotat.

Este discutabilă utilitatea efectuării EEG în diagnosticarea EH, deoarece modificările (încetinirea activității α și apariția activității γ , ω) nu sunt strict specifice pentru encefalopatia hepatică și se observă și în encefalopatiile de altă genă.

Recent au apărut multe studii vizând utilizarea spectroscopiei protonice prin rezonanță magnetică în diagnosticarea EH latente.

SINDROMUL HEMORAGIPAR

Sindromul hemoragipar este expresia tulburărilor profunde ale crazei sanguine prin deficit de sinteză hepatică a factorilor coagulării, dar și prin trombocitopenie, din cauza hipersplenismului. Se manifestă prin epistaxis, gingivoragii, hemoragie digestivă și cutanată.

SINDROMUL ICTERIC de obicei, este de natură hepatocelulară, dar și cu componentă colestatică.

SINDROMUL NEUROENDOCRIN constituie expresia tulburărilor profunde metabolice, cu răsunet asupra sistemului nervos central, dar și a encefalopatiei alcoolice, care determină atrofia cerebrală [149].

SINDROMUL HEPATO-RENAL este înregistrat frecvent în bolile hepatice alcoolice alături de expansiunea mezangială prin depozite de Ig A, glomerulonefrită și prin insuficiență renală. Complexele depuse pot fi formate din corpi Mallory, ca antigen și compliment. Deteriorarea acidifierii renale în ciroza alcoolică poate fi considerată un semn al insuficienței hepatice.

INSUFICIENȚA HEPATICĂ

Insuficiența hepatică (IH) reprezintă un sindrom care se dezvoltă în cadrul cirozei hepatice alcoolice sau al hepatitei alcoolice acute, mecanismul patogenetic principal al căruia constă în insuficiența hepatocelulară și/sau hipertensiunea portală.

Factorii declanșatori ai insuficienței hepatice: infecțiile, hemoragia, consumul de alcool, abuzul de proteine de origine animală, administrarea de preparate sedative, administrarea de preparate hepatotoxice, tratamentul diuretic masiv, paracenteza cu evacuarea lichidului ascitic în cantități mari, fără transfuzii compensatorii, intervenții chirurgicale, evoluția progresivă a maladiei hepatice (de exemplu, dezvoltarea hepatocarcinomului).

Tabloul clinic constă în asocierea semnelor insuficienței hepatocelulare și a hipertensiunii portale:

- Sindrom astenic avansat: astenie, oboseală nemotivată, dereglări de somn, labilitate emoțională etc.
- Sindrom dispeptic în progresie: inapetență, grețuri, meteorism etc.

- Encefalopatie hepatică (este expusă în capitolul corespunzător)
- Apariție sau progresare a sindromului icteric: icter tegumentar, scaun decolorat, urină hiperchromă
- Foetor hepaticus (miros hepatic)
- Sindrom hemoragic: hemoragii nazale și gingivale, hematoame subcutanate, erupții hemoragice, hemoragii digestive etc.
- Febră
- Manifestări endocrine: amenoree, hipogonadism, impotență, ginecomastie
- Manifestări cardio-vasculare: tahicardie, hipotonie arterială, creșterea debitului cardiac
- Hipertensiune portală (este expusă în capitolul corespunzător)

Examenul fizic pune în evidență hepatomegalia (dură, neregulată, nodulară, nedureroasă, cu margine inferioară ascuțită) sau, dimpotrivă, ficatul poate fi normal sau micșorat. Evoluția fiind spre atrofie hepatică însoțită de o splenomegalie variabilă. Hepatomegalia depinde de stadiul evolutiv al cirozei, de steatoza și de colestaza, eventual asociate. Splenomegalia se detectează clinic în 30-50% dintre cazuri, fiind însoțită sau nu de hipersplenism. La realizarea ei contribuie atât hipertensiunea portală, cât și hiperplazia reticulo-endotelială.

La mării băutori sau la cei cu hepatită alcoolică în antecedente, se vor urmări semnele clinice de insuficiență hepatică:

Semne vasculare:

- Eritem palmar: roșeață a eminențelor tenare și hipotenare
- Nervi stelari (angioame pulsatile arteriolare în teritoriul venei cave superioare), ce pot dispărea când starea bolnavului se ameliorează
- Pete albe (white spots): zone cutanate rotunde, mai albe decât restul pielii, corespunzătoare unei ischemii, din cauza scurtcircuitelor vasculare
- Cianoză importantă, consecință a unei microșuntări intrapulmonare, ce duce la diminuarea saturației arteriale în oxigen
- Degete hipocratice, cu unghii albe, datorate microșunturilor periferice și scăderii concentrației albuminei serice

Tulburări endocrine:

- Diminuarea libidoului și a potenței, amenoree la femei
- Absența pilozității și ginecomastie

Aceste tulburări sunt atribuite nu numai *clearance*-ului hepatic diminuat al estrogenilor, dar și conversiei periferice crescute a testosteronului în estradiol, paralel cu o producere diminuată de testosteron; sistemul de *feed-back* hipotalamo-hipofizar este, de

asemenea, perturbat.

- Crize hipoglicemice, consecința unui hiperinsulinism bazal, ca urmare a unei degradări hepatice scăzute a insulinei.

Diateză hemoragică: hematoame, purpură.

Progresarea insuficienței hepatocelulare se manifestă prin dezvoltarea comei hepatice.

Se insistă și asupra unor **simptome de alarmă:**

- **Febra**, expresie a unui puseu de hepatită alcoolică acută sau a unei endotoxinemii sistemice, prin alterarea funcției de *clearance* a ficatului față de endotoxinele intestinale. Frecvent se asociază peritonita bacteriană, pneumonii.
- **Durerea în hipocondrul drept, scăderea ponderală masivă**, asociate cu o hemoragie digestivă incontrolabilă evocă apariția unui hepatocarcinom.
- **Icterul**, ca prim simptom clinic al unei ciroze, expresie a unui hipersplenism sau revelator al decompensării cirozei.

Cele mai frecvente complicații ale cirozei alcoolice sunt [142]:

-
- coma hepatică - 67,2%
 - hemoragia din varicele esofagiene, mai rar gastrice, intestinale - 95%
 - tromboza în sistemul venei porte
 - sindromul hepato-renal
 - dezvoltarea cancerului hepatic - 29%
 - complicații infecțioase (septicemie, peritonită, pneumonii)
-

Complicațiile infecțioase, de cele mai multe ori, apar pe fundalul hipersplenismului cu granulocitopeniei.

Evoluția și rata mortalității în ciroza alcoolică sunt corelate cu stoparea sau continuarea consumului de etanol [92].

Hemosideroza alcoolică este adesea o ciroză etilică cu hepatosideroză. Se deosebește de hemocromatoza primitivă (idiopatică) prin aceea că încărcarea cu fier a hepatocitelor este moderată, iar la testul cu desferal eliminarea urinară a fierului este mică (sub 5 mg/24 ore) [195].

Prevalența alcoolismului la bolnavii cu hemocromatoză este de 25%; în ciroza alcoolică, pe de altă parte, se constată frecvent depozite de fier, mai ales în ciroza secundară consumului de vin [65].

PARTICULARITĂȚILE DISTINCTIVE ALE CIROZEI HEPATICE ALCOOLICE:

- În stadiile incipiente se manifestă ciroză micronodulară, histologic deseori se determină steatoză hepatică și semnele hepatitei alcoolice (necroză a hepatocitelor, hialinul alcoolic, infiltrat neurofiliic).
- În etapele terminale se dezvoltă varianta macronodulară sau mixtă a cirozei, scad manifestările steatozei.
- Clinic predomină semnele hipertensiunii portale comparativ cu simptomatologia insuficienței hepatocelulare.
- Exacerbarea cirozei este, de regulă, cauzată de episoadele de hepatită acută alcoolică survenite după un consum abuziv de alcool.
- Este distinctivă ameliorarea stării generale și remisiunea clinico-paraclinică după sistarea consumului de băuturi alcoolice, revenirea la alimentație adecvată și administrarea tratamentului.
- Semnele de insuficiență proteică și vitaminică survin mult mai rapid decât în ciroza de etiologie virală.
- Sunt prezente manifestările sistemice ale intoxicației cronice cu alcool (polineuropatie periferică, atrofie musculară, afectarea sistemului cardio-vascular cu sindrom hiperdinamic – tahicardie, dispnee; pancreatită cronică, hiperimie feții cu capilare dilatate, în special în regiunea nasului).

„Din observațiile noastre, ale tatălui și bunicului meu, care datează de mai mult de un secol, rezultă că nu există o cauză de suferință, de boală și de mizerie mai puternică decât alcoolismul”

Ch. Darwin

VIRUSURILE HEPATITELOR B ȘI C ÎN FICATUL ALCOOLIC

Numeroase investigații serologice au demonstrat prevalarea markerilor virusului hepatic B (VHB) și ai virusului hepatic C (VHC), inclusiv cantificarea ADN-VHB și ARN-VHC, ca și transformarea limfocitelor în prezența Ag HBs în ficatul alcoolic [43,73,280,284].

HEPATITA VIRALĂ B ȘI ALCOOLUL

Cauza prevalenței crescute a markerilor VHB la etilici este coincidentală (sexuală, transfuzii, etc.). La etilici, dintre markerii VHB predomină anticorpul anti-HBs și anti-HBcor [65]. Nu rareori la alcoolici HBsAg superficial poate lipsi în ser și atunci, pentru excluderea HBV, este necesară estimarea ADN-ului viral în ser [550]. Alcoolicii sunt expuși unui risc crescut de infecție cu VHB și incidența markerilor virali la acești subiecți este de 2-3 ori mai mare decât la populația normală (la pacienții cu alcoolism în jur de 10-56%) [65,382].

Nu există argumente pentru un rol al VHB la un subiect alcoolic de a dezvolta o ciroză hepatică, căci predominarea markerilor virusului B este asemănătoare la subiecții atinși sau indemni de leziuni hepatice severe. Din contra, afectarea hepatică la purtătorii cronici de VHB este intens agravată de etilism. Dacă VHB nu pare să dețină vreun rol în progresarea ficatului alcoolic, el este implicat în cancerogeneza hepatică, ADN-VHB fiind integrat în genomul celulelor de hepatom. Dar există și alte opinii, de exemplu Stajic și colab. constată o frecvență mai mare a markerilor VHB în ciroza alcoolică și, mai ales, în forma ei activă (90%), față de stadiile precirogene ale ficatului alcoolic [65]. Ei stabilesc o corelație între activitatea cirozei alcoolice și replicarea VHB. Riscul de infectare cu VHB la etilici este de 4-5 ori mai mare decât la populația generală. 10 % dintre etilici au o infecție activă cu VHB, care poate să rămână neobservată prin testare cu metode uzuale.

Hepatita acută cu VHB la etilici poate înregistra o evoluție severă. Dacă la cele expuse adăugăm și rolul carcinogenetic al VHB, atunci intervenția sa în procesele de lezare hepatică devine foarte semnificativă. Prevalența markerilor virusului B este cu 50-80% superioară la pacienții alcoolici cu hepatocarcinom, în comparație cu alcoolicii cu ciroză hepatică, dar fără hepatocarcinom (în jur de 25%) [113]. Aceste date confirmă faptul că vaccinarea etilicilor contra hepatitei virale B este imperios necesară.

ALCOOLUL ȘI VIRUSUL HEPATIC C

În ultimul timp a crescut interesul față de factorii etiologici suplimentari implicați în injuria hepatică (cofactori), care, la pacienții cu hepatită cronică virală B (HBV) și hepatită cronică virală C (HCV), contribuie la progresarea patologiei hepatice și la dezvoltarea mai rapidă a cirozei hepatice (tab. 49) [541].

Îndeosebi, destul de frecvent, se constată asocierea ficatului alcoolic și a infecției virale C. Multiple studii au relatat prevalența mai crescută a anticorpilor către virusul hepatic C (anti-HCV) la persoanele cu patologie hepatică și consum abuziv de alcool [337,347,382].

Tabelul 49

Factorii etiologici suplimentari implicați în producerea cirozei hepatice virale (Хазанов А. 2002)

Co-factorii etiologici	HCV (109/100%)	HBV (74/100%)
Alcool	31 (28,4%)	10 (13,5%)
Colestază subhepatică	14 (12,8%)	5 (6,8%)
Administrarea medicamentelor hepatotoxice	12 (11%)	5 (6,8%)
Insuficiența cardiovasculară st. II-III	11 (10,1%)	4 (5,4%)
Total	68 (62,4%)	24 (32,4%)

Utilizând metode sensibile de depistare, s-a constatat prezența anti-HCV la 8-45% pacienți cu boală hepatică alcoolică. La persoanele cu consum excesiv de alcool anti-HCV s-a detectat de 7 ori mai frecvent decât în populația generală (10% în comparație cu 1,4%) și acest nivel este mult mai ridicat la persoanele cu afecțiune hepatică – 30% [420,510]. La pacienții cu boală hepatică alcoolică, prevalența pozitivității VHC variază de la 14% în nordul Europei până la 37% în Italia [420]. La majoritatea etiliilor cu anti-HCV este prezent ARN VHC (65-94%) în ser, totodată, la o parte din ei în lipsa anticorpilor către virusul C [386]. Faptul depistării ARN VHC la bolnavii cu hepatopatie alcoolică seronegativi presupune că alcoolul ar putea schimba răspunsul imun, replicarea VHC și favorizează apariția mutațiilor virusului hepatic C. Prezența ARN VHC sau anti-HCV este însoțită de leziuni hepatice mai severe, infiltrat periportal și necroză „în trepte”, semne de ciroză la biopsie [280]. Pares A. și autorii (1990), examinând 144 bolnavi, consumatori de alcool, a relevat prezența anti-HCV la 20% dintre cei cu steatoză hepatică, la 21% pacienți cu hepatita alcoolică acută și la 43% bolnavi cu ciroză alcoolică versus 2,2% alcoolici fără semne de leziune hepatică [347]. Totodată, nu au stabilit o dependență între prezența sau absența anti-HCV și modificările morfologice din ficat. Autorii japonezi însă au determinat o activitate mai înaltă a ALT la pacienții cu ciroză alcoolică și ARN VHC pozitiv, ceea ce s-a asociat cu un index de activitate histologică mai înalt, necroze în punte și periportale difuze, necroză focală și inflamație în tracturile portale [337].

ARN HCV se depistează cu o frecvență semnificativ mai mare la pacienții cu consum excesiv de alcool și cu un tablou morfologic de hepatită cronică sau de carcinom hepatocelular: 84% și 100%, respectiv [384].

EPIDEMIOLOGIA HEPATITEI CRONICE C LA ALCOOLICI

Unul dintre factorii de risc ai infectării alcooliceilor cu HCV este administrarea de droguri intravenoase. Un studiu relatează că narcomania condiționează pozitivitatea anti-HCV la 89% bolnavi cu boală hepatică alcoolică [510]. În opinia altor autori, factorii de risc, deja cunoscuți pentru infectarea cu VHC, cum ar fi hemotransfuziile, donorii, intervențiile chirurgicale, administrarea de droguri, lipsesc la o parte de băutori [73,387]. Mandenhall și coaut. (1991), însă au detectat prezența anti-HCV la 23 din 288 (8%) pacienți cu boală hepatică alcoolică, în lipsa factorilor de risc în anamneză [280]. Coldwell și coaut. (1991) au stabilit pozitivitatea anti-HCV la bolnavii cu hepatopatie alcoolică cu o frecvență similară, atât în prezența, cât și în absența factorilor de risc ai infectării (26% și 33% corespondenți) [73]. Rosman și coaut. (1996) au demonstrat incidența înaltă a anti-HCV în boala hepatică alcoolică, în lipsa unor factori de risc cunoscuți, ceea ce demonstrează faptul că bolnavii cu hepatopatie alcoolică constituie o grupă de risc pentru infectarea cu VHC [510].

EFFECTUL ALCOOLULUI ÎN REPLICAREA VIRUSULUI HEPATIC C

Incidența crescută a cirozei hepatice la persoanele tinere, care au doi factori patogenetici implicați în dezvoltarea leziunilor hepatice – virusul hepatic C și alcoolul – sugerează ideea unui sinergism între cele două noxe, alcool și virusul. Asocierea infecției cu VHC și alcoolului poate produce trei variante de afectare hepatică: virală, alcoolică și mixtă. La mulți pacienți se depistează semne histologice caracteristice atât pentru leziunea alcool-indusă, cât și pentru infecția virală cronică: distrofie lipidică a hepatocitelor; fibroză pericelulară, iar în unele cazuri și perivenulară; hemosideroză hepatică; afectarea ducturilor biliari, ceea ce creează unele dificultăți în diferențierea afecțiunii hepatice virale și a celei alcoolice la persoanele cu consum cronic de alcool și infectate cu VHC. În injuria hepatică, varianta mixtă, scade intensitatea infiltrației limfocitare în tracturile portale, necroza în punte și frecvența formării foliculilor limfoizi este redusă în comparație cu hepatita cronică C, efecte condiționate de acțiunea imunosupresivă a alcoolului și de către insuficiența fagocitară a macrofagilor [510]. Stimularea continuă a fibrogenezei, în condițiile consumului de alcool, favorizează producerea fibrozei.

La majoritatea pacienților cu abuz de alcool și ARN VHC serologic pozitiv, în țesutul hepatic predomină manifestările leziunii virale – tabloul hepatitei cronice C [387].

Efectele alcoolului asupra replicării VHC în ser trebuie studiate la câteva niveluri, ARN VHC fiind determinat atât prin metode calitative, cât și

cantitative. Alcoolicii cu anticorpi anti-VHC pozitivi sunt mai probabil PCR negativi, dacă au avut un episod de hepatită acută. La pacienții care consumă alcool, stoparea consumului determină o scădere a ARN VHC în ser [420]. O evaluare precisă a abuzului de alcool pe durata săptămânilor precedente indică o relație certă între consumul de alcool repetat și nivelurile serice ale ARN VHC. Nivelele ARN VHC în ficat, în mod evident, nu sunt corelate cu nivelele serice, și nu s-au găsit a fi corelate cu consumul de alcool [420]. Mecanismele prin care consumul de alcool afectează VHC au fost recent studiate pe șoareci imunizați cu HCV core ARN - construit. La acești șoareci, consumul cronic de etanol s-a determinat că inhibă celulele TH și activitatea CTL, reduce expresia citokinelor. Aceste efecte imunosupresive au fost direct legate de etanol, pe când experimentele de încrucișare refac defectele imunității celulare.

Samada M. și coaut. (1993), studiind 11 pacienții cu abuz excesiv de alcool și cu infecție cronică cu VHC, au depistat 4 cazuri de leziune hepatică mixtă (hepatită cronică - 3, ciroză hepatică - 1) și 7 cazuri de afectare virală (la toți semne histologice de hepatită cronică activă) [385]. La 5 pacienți dintre cei 11 (toți acei cu variantă mixtă și unul cu afecțiune virală), după două săptămâni de abțință, ARN HCV nu se mai detecta în ser, titrul micșorându-se semnificativ de la 2×10^7 până la 2×10^2 , cu reducerea simultană a activității ALT și AST. Reluarea consumului de alcool la un pacient a fost însoțită de majorarea nivelului ARN VHC care corela cu creșterea aminotransferazelor. Abțința repetată a fost urmată de reducerea încărcăturii virale, dar nu și de dispariția ARN VHC în ser, deși activitatea transaminazelor era diminuată. La 6 pacienți cu tablou histologic de leziune virală abțința nu a influențat pozitiv indicii aminotransferazelor. Numai în urma tratamentului cu interferon-alfa s-au normalizat valorile ALT și AST, cu dispariția concomitentă ARN VHC în ser. Autorii au concluzionat că sporirea nivelului ARN VHC în perioada consumului de alcool a fost condiționată de intensificarea replicării virale, survenite din cauza efectului alcoolului. Sistarea abuzului reduce lezarea hepatocitelor și scade eliminarea VHC din hepatocitele lezate. În grupul pacienților cu varianta virală de afectare hepatică disfuncția hepatocitelor este atribuită infecției cu VHC, dar nu alcoolului, din aceste considerente abțința nu a influențat normalizarea indicilor biochimici și a celor virusologici [385]. Oshita și coaut (1994), cercetând 53 pacienți cu hepatită cronică C, 16 dintre care foloseau mai mult de 60 g etanol în zi, a constatat că nivelul replicării virale este mult mai crescut iar indicii imunității celulare semnificativ mai reduși în grupul pacienților alcoolici în comparație cu nebăutorii [345]. Tratamentul cu interferon a normalizat nivelul ALT și AST la 30% nebăutori și numai la 6% dintre cei cu consum de alcool. Autorii sugerează ideea că replicarea virală înaltă la etilici este parțial cauzată de dereglările imunității celulare și influențează semnificativ eficacitatea tratamentului cu interferon [345]. S-a constatat că activitatea hepatitelor

cronice virale și nivelul replicării virale crește chiar și la folosirea dozelor mici de alcool – 10 g/zi și mai mult.

Interacțiunea alcoolului cu VHC în hepatocitul infectat poate modifica răspunsul imun antiviral sau poate dereglă expresia proteinelor virale. La pacienții băutori cu infecție HCV concentrația fierului în țesutul hepatic este mai mare comparativ cu cei cu hepatită cronică C, fără consum de alcool. Suprasolicitaerea hepatică cu fier de asemenea contribuie la lezarea hepatocitelor și la replicarea virusului C.

EVOLUȚIA ȘI SEVERITATEA BOLII HEPATICE LA ALCOOLICII INFECTAȚI CU VHC

Mecanismele patogenetice implicate în inducerea leziunii hepatice pot fi influențate de asocierea efectelor celor două noxe, alcool și infecția cu VHC, dar ar putea fi determinate și de tulburările cauzate de acțiunea alcoolului asupra sistemului imun, a replicării virale și asupra răspunsului hepatocelular [420]. Rolul alcoolului asupra testelor hepatice și a histologiei a fost cert demonstrat. Creșterea efectelor deleterii ale etanolului la pacienții infectați cu VHC poate fi studiată atât la alcoolicii infectați cu VHC cât și la purtătorii de VHC care consumă alcool.

La alcoolicii infectați cu VHC, nivelele activității transaminazelor au fost găsite mai înalte decât la pacienții non-infectați. Leziunile histologice hepatice, în special agregatele limfoide, sugerează că VHC induce boală hepatică mai mult decât boală hepatică alcoolică. Activitatea histologică și indecele fibrozei a fost mai mare la alcoolicii cu infecție VHC [420].

Pe de altă parte, consumul de alcool la pacienții infectați cu VHC crește nivelurile activității transaminazelor și are un efect direct asupra scorurilor de activitate histologică, chiar și cu băuturi ușoare. Atât alcoolicii cu infecție cu VHC, cât și pacienții infectați cu VHC și cu un consum excesiv de alcool mai probabil vor dezvolta ciroză din cauza efectelor aditive ale alcoolului și VHC, deși consumul de alcool s-a dovedit a fi un factor de risc pentru ciroză în absența infecției cu VHC sau VHB. Câteva studii au demonstrat că consumul de alcool accelerează progresia histologică naturală a infecției cu VHC [346]. Progresia de la leziuni ușoare la boală activă este uzual observată la consumatorii de băuturi tari, anterior infectați cu VHB (anti HBV) și este acum evident că consumul de alcool împreună cu vârsta, accelerează progresia naturală a fibrozei și duce la dezvoltarea cirozei. Astfel dezvoltarea cirozei este mai comună și mai rapidă la pacienții cu VHC cu un consum îndelungat de etanol.

ASPECTE CLINICE ALE PATOLOGIEI HEPATICE DE ETIOLOGIE MIXTĂ - ALCOOLICĂ ȘI VIRALĂ

Танащук Е.Л. (1999) a efectuat un studiu pe 105 bolnavi cu patologie hepatică cronică de etiologie mixtă, dintre care la 48 (45,7%) subiecți s-a stabilit hepatita virală C și consum de alcool și la 11 (10,5%) bolnavi -

asocierea infecției cu VHB, VHC și a alcoolului [538]. Astfel, cercetătorul a constatat că dintre semnele caracteristice leziunii alcoolice (hepatomegalie semnificativă, lipsa splenomegaliei, AST predominant mai crescut ca ALT, indici majorați ai γ -GTP și a Ig A, evoluția pozitivă după abținere), la bolnavii cu VHC și abuz de alcool, cel mai frecvent s-au înregistrat hepatomegalia și manifestările extrahepatice ale etilismului: dereglarea metabolismului purinelor, pancreatită cronică, polineuropatie. În 44% cazuri s-a determinat AST mai mare ca ALT în varianta mixtă. De menționat unele particularități serologice ale marcherilor virali: detectarea ARN VHC și ADN VHB în lipsa altor marcheri ai acestor viruși; prezența fenomenului anti-HBcor izolat; frecvent asociat cu ARN VHC. Aceasta sugerează acțiunea biochimică a etanolului asupra hepatocitelor infectate, capacitatea lui mutagenă, precum și interferența intervirală în cazul infecției virale asociate la alcoolici, urmată de modificarea replicării VHC și a expresiei proteinelor virale [538].

Din experiența noastră [51] am constatat că perturbările clinice și paraclinice sunt mai severe la pacienții cu hepatită cronică virală și cu intoxicație alcoolică cronică comparativ cu hepatita cronică etilică și cu hepatita cronică virală separat.

Tabelul 50

Evaluarea semnelor obiective ale intoxicației etilice la pacienții cu HCA, HCV și HCVA

Semne obiective	HCA (n=34)		HCV (n=30)		HCVA (n=31)	
	N	%	N	%	N	%
Atrofie musculară	15	44,1			14	45,2
Conjunctive hiperemiate	19	55,8			18	58,1
Contr. Dupuytren	11	32,3			8	25,8
Deficit ponderal	12	35,3	3	10	11	35,5
Eritem palmar	17	50	4	13,3	16	51,6
Ginecomastie	13	38,2			10	32,3
Hipertensiune tranzitorie	20	58,8	2	6,66	17	54,8
Hepatomegalie	31	91,2	22	73,3	31	100
Hiperhidroză	19	55,8	6	20	26	83,8
Hiperemia fictei	22	64,7	1	3,3	18	58,06
Limbă saburală	29	85,3	10	33,3	26	83,87
Obezitate	3	8,82			4	12,9
Parotide mărite	7	20,5			7	22,58
Polineuropatie	18	52,9	1	3,3	18	58,1
Prezența tatuajului	4	11,8	1	3,3	6	19,35
Teleangiectazii	31	91,2	2	6,66	22	70,96
Tremor	21	61,7			19	61,3
Urme de traume	6	17,6			10	32,3
Scorul mediu		8,9		1,7		9,2

În tabloul clinic al pacienților cu hepatită cronică mixtă - virală și alcoolică (HCVA) - a predominat hepatomegalia, atestată la toți pacienții 100% (31). Frecvent s-au înregistrat și sindroamele: asteno-neurotic - 83,8% (26), dolor - 67,7% (21), dispeptic - 70,9% (22). Deasemenea, la un număr semnificativ de pacienți s-a depistat splenomegalia - 32,3% (10), icterul - 25,8% (8), edeme - 16,1% (5), ascita - 12,9% (4).

Printre semnele obiective ale consumului cronic de alcool menționăm cele mai specifice (tab. 50): teleangiectazii faciale - 70,9% (22), tremor al extremităților - 61% (19), polineurită periferică - 58,1% (18), conjunctive injectate - 55,8% (19), contracturi Dupuytren - 32,3% (10). De remarcat că la pacienții acestui grup, la fel ca în cazul HCA, s-au relevat semne de insuficiență gonadică: eritem palmar - 51% (16), stelute vasculare - 35,5% (11), ginecomastie - 32,3% (10).

Analiza comparativă a aminotransferazelor în toate loturile de pacienți cu hepatită cronică relevă cele mai înalte valori ale activității ALT ($119,7 \pm 14,5$ U/l) și a AST ($78,5 \pm 10,1$ U/l) în HCVA care au depășit datele similare ale persoanelor lotului martor respectiv de 4,8 ori ($24,76 \pm 1,34$ U/l; $p < 0,001$) și de 3,2 ori ($19,42 \pm 1,26$ U/l; $p < 0,001$). Activitatea ALT s-a determinat evident majorată și față de nivelul acestei enzime în lotul bolnavilor cu HCA ($p < 0,001$).

Nivelul proteinei totale ($72,59 \pm 0,97$ g/l; $p < 0,01$), al albuminelor ($37,64 \pm 1,25$ g/l; $p < 0,001$) și al transferinei ($2,37 \pm 0,9$ g/l; $p < 0,001$) la pacienții cu HCVA s-a dovedit a fi veridic scăzut comparativ cu HCV.

Modificările sindromului de colestază au fost mai exprimate în grupul pacienților cu intoxicație cronică alcoolică în asociere cu HCVA, comparativ cu HCV și s-au manifestat prin majorarea bilirubinei totale și a fracției conjugate, fosfatazei alcaline, trigliceridelor, HDL-colesterolului și a β -lipoproteinelor. Astfel, am constatat creșterea valorilor bilirubinei totale ($28,12 \pm 2,68$ mcmol/l) și a bilirubinei conjugate ($7,24 \pm 1,37$ mcmol/l), care au depășit valorile normale și s-au apreciat veridic a fi sporite față de datele similare ale persoanelor sănătoase, corespunzător - $p < 0,001$. Bilirubina totală s-a constatat a fi crescută și versus valoarea respectivă a pacienților cu HCV ($p < 0,05$). Nivelul fosfatazei alcaline ($271,09 \pm 23,74$ U/l) a depășit de 1,4 ori valoarea similară din lotul martor ($p < 0,001$), totodată, fiind crescut comparativ cu HCV ($p < 0,05$).

Valoarea trigliceridelor ($2,29 \pm 0,26$ mmol/l) a fost majorată versus persoanele lotului martor ($p < 0,001$) și al celor cu HCV ($p < 0,001$). Concomitent s-a observat elevarea concentrației de β -lipoproteine ($60,38 \pm 4,17$ IU/l) ($p < 0,001$) și HDL ($1,94 \pm 0,2$ mmol/l) ($p < 0,001$) în HCVA, față de valorile respective ale persoanelor sănătoase și ale pacienților cu HCV ($p < 0,001$).

Studiind *marcherii virali* la pacienții cu HCVA s-a constatat mai frecvent anti-HBcor, prezent la 64,5% (20) pacienți. În câte 16,1% (5) cazuri s-au detectat anti-HBcorIgM și HBsAg. Asocierea infecției cu virus Delta s-a determinat la 16,1% (4) pacienți, la 12,9% (2) dintre ei fiind

prezent anti-D IgM. Anti-HCV s-a depistat în 38,7% (12) cazuri, dintre care la 16,1% (5) pacienți s-a atestat anti-HCV IgM pozitiv. În 19,4% (6) cazuri s-a constatat infecția asociată cu virus hepatic B și C.

Având în vedere influența nefastă a alcoolului asupra ficatului, răspândirea largă a consumului sistematic de alcool în populație și morbiditatea înaltă a hepatitelor cronice și a cirozelor hepatice în Moldova, Lupașco Iu. și Dumbrava V. (2002) au cercetat funcția ficatului la pacienții cu hepatite cronice virale B, C, ciroze hepatice cu și fără consum cronic de alcool [249].

A fost efectuată interogarea pacienților după o schemă specială, care a inclus date anamnestice, date despre deprinderi vicioase, despre factorii nocivi profesionali și habituali, acuzele bolnavului, informații despre simptome și sindroame clinice etc.

Starea funcțională a ficatului a fost apreciată după sindroamele de laborator patofiziologice de bază:

Sindromul de citoliză – ALT, AST (la etapa I); F-1-FA, LDH și izofermenții ei;

Sindromul de coleastăză – bilirubina cu fracțiile ei, colesterol;

Sindromul hepatodepresiv – proteina generală, albumina, colinesteraza, protrombina,

Sindromul imuno-inflamator – IgA, IgM, IgG, IgE, CIC; fracțiile proteice, T- și B-limfocitele și subpopulațiile lor.

Invenția originală a colectivului nostru (Dumbrava V., Lupașco Iu.), este screening-testul peroral cu glucoză și cu eufilină, ce permite depistarea precoce a dereglărilor funcționale ale hepatocitelor (Brevetul Nr 933 de la 31.03.98). La baza testului stă activarea sistemului adenilat-ciclazic al hepatocitelor, datorită blocării cu teofilină a fermentului fosfodiesteraza. Cu acest scop s-a administrat per os simultan 50g glucoză și 0,5g eufilină în 200 ml apă caldă fiartă. Pentru determinarea etiologiei patologiilor cronice difuze ale ficatului, depistarea persistenței sau a replicăției virusului, au fost aplicate metode radioimune și imunofermente la determinarea markerilor virusurilor hepatitelor B, C și D: HbsAg HbeAg, anti-HBs, anti-HBc sumar și IgM, anti-Hbe, anti-HCV sumar și IgM, anti-HDV sumar și IgM.

Studierea formei, dimensiunilor, topografiei ficatului, diagnosticul formațiunilor de volum intrahepatice s-a efectuat prin metodele: *scintigrafia ficatului* cu Te-99m; *ultrasonografia* organelor abdominale; *laparoscopia* după indicații.

O mare importanță în depistarea și în prelucrarea caracterului și gradului de activitate al procesului patologic în ficat are *puncția-biopsia* ficatului cu *analiza morfohistologică* ulterioară a biopstatului.

Materialul a fost prelucrat statistic conform unui program special la computer, cu aprecierea erorii veridice în loturile de persoane cercetate în cadrul studiului. Cercetările statistice au fost efectuate după criteriul

Student. Unele date obținute, în funcție de obiectivele studiului, au fost supuse analizei de corelație cu aprecierea coeficientului de corelație „r”.

Prin metodele sus numite au fost studiați 225 bolnavii cu hepatite cronice, inclusiv cu HCB (186), HCC (39), dintre care 67 au folosit alcool permanent.

La bolnavii cu hepatită cronică cu sau fără consum de alcool au fost constatate valori crescute ale ALT (a jeun și la 120' TGE, $p < 0,01$, $p < 0,01$ respectiv), AST (în toate intervalele TGE - $p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$), F-1-FA (la 60' și 120' TGE - $p < 0,01$, $p < 0,01$), comparativ cu persoanele sănătoase.

Compararea enzimogramelor ALT și AST la persoanele cu/fără coonsum de alcool au fost puse în evidență valori veridic mai scăzute ale ALT (a jeun $p < 0,01$) și 120' TGE ($p < 0,01$) și AST (pe tot parcursul TGE ($p < 0,01$, $p < 0,01$, $p < 0,01$) la pacienții cu consum de alcool. Activitatea F-1-FA la ambele loturi de pacienți a fost similară, ceea ce relatează despre același grad de expresivitate a sindromului de citoliză la acești bolnavi.

O tendință similară a fost marcată la pacienții cu ciroze hepatice care consumă alcool, la care am constatat o creștere veridică a activității F-1-FA în toate intervalele TGE, preponderent la vârful testului ($2,85 \pm 0,31$, $p < 0,05$).

La bolnavii cu HC și CH, cu/fără consum de alcool au fost testați markerii de rutină a sindromelor de colestază. La bolnavii cu HC și CH, indiferent de anamneza alcoolică, nivelul bilirubinei și fosfatazei alcaline nu sau deosebit de cel al persoanelor sănătoase și al pacienților loturilor expuse mai sus. Pe când nivelul colesterolului ($5,03 \pm 0,33$), trigliceridelor ($1,11 \pm 0,06$, $p < 0,01$) la pacienții cu HC și consum de alcool au avut valori cu tendință spre creșterea lor față de ale persoanelor sănătoase. Analiza comparativă a acestor indici ai pacienților cu HC, în funcție de anamneza alcoolică, a evidențiat creșterea veridică a nivelului colesterolului ($p < 0,05$) și al B-lipoproteidelor ($p < 0,05$) la pacienții cu consum de băuturi spirtoase. O tendință similară a fost constatată și la pacienții cu CH și consum de alcool, comparativ cu persoanele ce nu folosesc alcool.

La pacienții cu HC și CH și abuz de alcool de diferit grad au fost cercetați următorii markeri ai sindromului hepatopriv: indicele de protrombină, ureea, proteinele serice. La bolnavii cu HC și consum de alcool au fost evaluate: nivelul scăzut al albuminelor serice ($47,0 \pm 1,08$, $p < 0,05$) nivelul veridic crescut al proteinelor totale ($p < 0,01$), globulinele α_1 și α_2 ($p < 0,01$, $p < 0,01$) comparativ cu persoanele sănătoase. Schimbări similare au fost constatate și la pacienții cu ciroză hepatică cu/fără consum de alcool. Indicii sindromului hepatopriv la pacienții cu CH, în funcție de consumul de alcool, au fost practic identici.

Un interes deosebit l-a prezentat studierea indicilor imunității umorale (IgA, IgM, IgG, IgE, CIC) și ai celei celulare (T totale, T actactive, T teofilinrezistente, T teofilinsensibile, limfocitelor B) la pacienții cu HC și CH, în funcție de consumul de alcool. La bolnavii cu HC cu/fără consum de

alcool au fost stabilite valori crescute ale IgA ($p < 0,01$), IgM ($p < 0,01$), IgG ($p < 0,01$), IgE ($p < 0,01$), CIC ($p < 0,01$), pe când la pacienții cu HC și abuz de alcool a fost constatată o tendință în scăderea concentrației IgM, IgG ($p < 0,05$), CIC și creșterea IgE. La acești pacienți cu HC, pe lângă tensionarea imunității tumorale a fost constatată o imunodeficiență T-celulară. În pofida anamnezei alcoolice, la bolnavii cu HC a fost stabilit nivel scăzut al limfocitelor T totale (valori absolute și % $p < 0,01$, $p < 0,01$), T-active (valori absolute $p < 0,05$, $p < 0,01$), T-teofilinsensibile (valori absolute și % - $p < 0,01$, $p < 0,01$) comparativ cu valorile atestate la persoanele sănătoase.

Merită atenție și faptul că la pacienții cu HC și consum de alcool, valorile limfocitelor T teofilinsensibile și ale limfocitelor B ($p < 0,01$) sunt veridic mai scăzute, iar ale limfocitelor T teofilinrezistente - mai crescute față de valorile pacienților fără anamneză alcoolică. Altfel spus, alcoolul agravează imunodeficiența T-celulară existentă și valorile sporite ale limfocitelor T teofilinrezistente poate avea importanță în dezvoltarea dereglărilor autoimune și în autoprogresarea bolii.

Valorile mici ale AST și ALT pe parcursul TGE la pacienții cu consum de alcool sunt condiționate, probabil, de hiperfuncția mitocondriilor (megamitocondrii), instalată în urma consumului zilnic de alcool și, după cum se știe AST, în primul rând, este ferment preponderent mitocondrial. Epuzarea rezervelor funcționale ale mitocondriilor în hepatocitele lezate la bolnavii cu HC are loc mai repede sub acțiunea alcoolului, ceea ce se și manifestă prin scăderea activității AST și în măsură mai mică, a ALT. Anume prin aceasta, probabil și poate fi lamurită hiperfermentemia F-1-FA (ferment cu predilecție citolitic) și scăderea activității AST.

Datele obținute, consacrate statutului imunologic umoral și al celui celular la pacienții cu HC și CH cu consum sistematic de alcool, confirmă modificările evidente, fapt reflectat și în literatura de ultima oră.

În rezultatul studiului efectuat de autorii lu. Lupașco și V. Dumbrava au fost stabilite următoarele concluzii:

- La bolnavii cu ciroză hepatică și consum de alcool a fost constatată o creștere veridică a F-1-FA (la 60' TGE, $p < 0,05$).
- La pacienții cu HC și consum de alcool au fost înregistrate valori veridic crescute ale colesterolului ($p < 0,05$), B-lipoproteidelor ($p < 0,05$), comparativ cu pacienții cu HC și fără consum de alcool.
- La subiecții lotului cu HC și anamneză alcoolică agravată a fost determinat un nivel scăzut al albuminelor ($p < 0,05$) serice și u nivel crescut al proteinelor ($p < 0,01$), globulinelor α_1 și α_2 ($p < 0,01$, $p < 0,01$) comparativ cu persoanele sănătoase.
- La pacienții cu HC, indiferent de anamneza alcoolică a fost constatată o tensionare a imunității umorale (nivel crescut al IgA, IgM, IgG, IgE și CIC), pe când la bolnavii cu HC și consum de alcool a fost marcată o tendință în scăderea nivelului IgM, IgG ($p < 0,05$), și creșterea IgE.

- La bolnavii cu HC cu/fără consum de alcool au fost determinate valori scăzute ale limfocitelor T totale, T active, T teofilinsensibile față de cele ale persoanelor sănătoase.
- La pacienții cu HC și anamneză alcoolică nivelul limfocitelor T teofilinsensibile, al limfocitelor β a fost veridic mai scăzut, iar al limfocitelor T teofilinrezistente - mai mare față de cel al pacienților fără anamneză alcoolică.

ALCOOLUL ȘI EVOLUȚIA INFECȚIEI CU VHC

Evoluția hepatitei cronice C în ciroză se determină la aproximativ 20% bolnavi [510]. Multe probleme, vizând evoluția naturală a infecției cronice cu VHC sunt incomplet elucidate. Unul dintre factorii ce contribuie la progresarea hepatitei cronice C ar fi consumul excesiv de alcool. Ostapowicz G. și coaut. (1998), studiind anamneza alcoolică la 234 pacienți cu VHC, și, utilizând analiza multifactorială, au demonstrat că volumul de alcool întrebuințat și vârsta pacienților sunt factori independenți ce se asociază cu prezența cirozei hepatice [346].

Date analogice despre influența alcoolului în progresarea manifestărilor clinice și a celor morfologice ale infecției cu VHC au relatat G. Corrao și coaut. (1998), constatând că consumul de alcool în doze mari și infecția cronică cu VHC constituie factori de risc independenți în dezvoltarea cirozei hepatice [90]. Consumul cronic de alcool favorizează dezvoltarea mai rapidă a carcinomului hepatocelular (CHC). Pacienții cu hepatită cronică C și consum de alcool în doze ce depășesc 46 g/zi au dezvoltat hepatocarcinom timp de 26 ± 6 ani comparativ cu 31 ± 9 ani pentru pacienții cu hepatită virală C nebăutori [280]. Frecvența depistării anti-HCV printre alcoolicii cu carcinom hepatocelular constituie 50-70%, riscul de apariție fiind de 8,3 ori mai mare la pacienții cu anti-HCV pozitiv [510]. Supraviețuirea bolnavilor cu CHC la pacienții cu 2 factori de risc (consum de alcool în doze de 80 g/zi și infecția HCV) constituie 12,6 luni versus 25,4 luni la pacienții cu consum nesemnificativ de alcool. Astfel, alcoolul poate potența replicarea și cancerogeneza virusului hepatic C [517].

În Italia Bellenrari S. și coaut. (1999) au efectuat un studiu populațional pe un lot de 6917 persoane, care a avut ca obiectiv analiza patologiilor hepatice în populație [46,48]. Prezența ARN VHC s-a detectat la 2,3% subiecți, 62% consumau alcool, dintre care 21% foloseau mai mult de 30 g/zi. În grupul persoanelor VHC pozitive ciroza hepatică s-a stabilit la 32% persoane ce consumau alcool mai mult de 30 g/zi și numai la 10%, la care doza zilnică de alcool a fost mai mică de 30 g. Atât la persoanele cu VHC pozitive, cât și la cele VHC negative, riscul dezvoltării cirozei hepatice a fost de 3 ori mai superior la cei cu consum de alcool în doze mai mari de 30 g/zi, timp de 10 ani și mai mult, ceea ce confirmă o dată în plus efectul lezant independent al alcoolului asupra ficatului.

„Beția este sinucidere temporară; fericirea pe care o aduce este doar negativă, o încetare momentană a nefericirii” *Bertrand Russell*

CARCINOMUL HEPATOCELULAR

Carcinomul hepatocelular se formează la 5-20% dintre pacienții cu ciroză hepatică alcoolică, mai frecvent macronodulară. Rolul alcoolului în cancerogenează nu este complet definit, însă au fost elucidate principalele mecanisme care ar putea induce fibroza hepatică alcoolică și carcinomul hepatocelular (tab. 51). Singură ciroza poate fi o condiție precanceroasă, și, hepatocarcinomul indus de alcool fără ciroza pre-existentă se întâlnește foarte rar [142]. Totodată, există argumente care ar indica rolul cocarcinogen al alcoolului [511]:

- abuzul excesiv de alcool se asociază mai frecvent cu cancer extrahepatic, de orice altă localizare;
- incidența carcinomului hepatocelular este mult mai înaltă în ciroza etilică, în comparație cu cea de altă etiologie (virală, autoimună);
- au fost relevate mecanisme plauzibile prin care alcoolul ar promova carcinogeneza.

Tabelul 51

Mecanisme primare implicate în fibrozeza și în cancerogeneza hepatică la alcoolici

Fibroza hepatică alcoolică	Carcinomul hepatic
<ul style="list-style-type: none"> • Citokinele profibrotice produse de către celulele Kupffer • Speciile reactive de oxigen produse de către celulele Kupffer și de hepatocite • Acetaldehida; • Factorul de creștere-β (transforming growth factor-β) produs de către celulele Kupffer și de celulele hepatice stelate 	<ul style="list-style-type: none"> • Peroxidarea lipidică și mutogeneza ADN • Activarea xenobioticelor carcinogenice • Efectul antiapoptozic al TNF-alfa • Hipometilarea ADN • Imunosupresia

S-a constatat incidența înaltă a cancerului cavității bucale (excepție a buzelor), faringelui, laringelui și a esofagului la persoanele cu alcoolism cronic. Mortalitatea generală prin cancer, de orice localizare, la etilici depășește cu 25% media față de populația generală [527]. Experimental s-a stabilit, că metabolitul principal al etanolului – acetaldehida, provoacă afectarea cromozomilor în culturi de celule umane. De asemenea, în unele băuturi alcoolice sunt prezente substanțe cancerogene. Astfel, în băuturile

alcoolice s-a depistat urme de nitrozamine, propanol, metilbutanol, hidrocarburi policiclice. Etanolul este un bun dizolvant și contribuie la penetrarea cancerogenilor în țesuturi. În afară de acestea, alcoolul activează enzimele microzomale și influențează biotransformarea procancerogenilor în cancerogeni obligatorii, în mutageni, în teratogeni.

Deoarece riscul pentru cancer hepatocelular la etilici este foarte înalt iar stabilirea unui diagnostic precoce este dificilă, vom expune principalele manifestări clinice, de laborator și imagistice ale cancerului hepatic.

Tabloul clinic este foarte polimorf și se caracterizează prin următoarele simptome:

- astenie progresivă, cașexie, senzație de greutate în regiunea ficatului, dureri permanente moderate (inițial) sau intense (în stadiile finale) în hipocondrul drept și în epigastru, anorexie, pierdere ponderală;
- hepatomegalie evidentă, rapid progresivă, de consistență dură - "ficat de lemn";
- pe suprafața ficatului se poate palpa o tumoare dură, formațiunea palpabilă nu totdeauna fiind inoperabilă;
- icter, ascită, dilatare a venelor superficiale abdominale, hemoragie prin varice esofagiene - semne tardive ale hepatocarcinomului primar;
- febră de lungă durată, cu ascensiuni înalte care nu răspunde la administrarea antibioticelor (formă febrilă a hepatocarcinomului).

Manifestările paraneoplazice sunt înregistrate la 10-15% bolnavi [172]:

- *eritrocitoză*, drept consecință a prezenței de eritropoietină în tumoare;
- episoade de *hipoglicemie* (este posibilă chiar coma hipoglicemică), ca rezultat al producției de către tumoare a unui factor similar insulinei; precum și din cauza reducerii cantității de glicogen în ficat și, respectiv a producerii de glucoză;
- *hipercalcemie* - tumoarea poate secreta o substanță asemănătoare parathormonului;
- *tromboflebite* recidivante ale membrilor superioare și inferioare;

Modificările indicilor de laborator:

- hemograma prezintă anemie, leucocitoză, creșterea VSH;
- examenul biochimic - crește progresiv activitatea γ -glutamyltranspeptidazei, LDH, fracțiilor II-III ale fosfatazei alcaline;
- *alfa-fetoproteina* în concentrații ce depășesc 1000 ng/ml. Alfa-fetoproteina este o glicoproteină, produsă de către embrion, care se depistează în cantități mici la făt, la sfârșitul primului trimestru de sarcină. După naștere nivelul ei în ser scade. De menționat, cantități mici de α -fetoproteină pot secreta și alte tumori - cancerul gastric, al intestinului, cancerul ovarian;

Explorări imagistice:

- scintigrafia hepatică cu radioizotopi T^{99m} sau Au^{99} permite evidențierea defectelor de captare de diferite dimensiuni, corespunzător formațiunii tumorale (nodulii mai mici de 2 cm nu se determină);
- ecografia abdominală permite vizualizarea tumorii în 80 -90% cazuri [527];
- laparoscopia depistează carcinomul hepatic cu suprafața neregulată, consistență dură, de culoare alb-gri sau galben-marou; în carcinomul hepatic, în varianta polinodulară se pot vizualiza noduli de diferite dimensiuni și consistență; laparoscopic se efectuează și biopsia hepatică;
- tomografia computerizată hepatică are performanțe superioare ecografiei în diagnosticarea carcinomului hepatocelular primar;
- celiacografia selectivă furnizează informații relevante diagnosticului în cazurile când investigațiile anterioare sunt neeficiente; celiacografia vizualizează desenul vascular modificat în proiecția formațiunii tumorale.

„Sănătatea este lucrul pentru care închină prietenii mei înainte de a cădea lași”
Phyllis Diller

DIAGNOSTIC POZITIV

PRINCIPII GENERALE DE ARGUMENTARE A ETIOLOGIEI ALCOOLICE A LEZIUNILOR HEPATICE

Pacienții cu boală hepatică indusă de alcool prezintă tablouri clinice diverse, pe măsura variabilității morfopatologiei acesteia, influențate de stadiul evolutiv al bolii, de prezența unui consum de alcool excesiv acut, de boli extrahepatice induse de alcool [214,445]. Elementul comun pentru toate varietățile de boală hepatică alcoolică îl prezintă consumul de etanol. Acesta este recunoscut în mai puțin de 50% dintre cazuri, dacă nu este suspectat și apoi investigat în mod sistematic [445].

ANAMNEZA

Anamneza este cel mai important criteriu care ne permite depistarea consumului de alcool, aprecierea cantității zilnice folosite și a duratei de consum a acestuia. Adeseori anamneza este dificilă, bolnavii nu colaborează satisfăcător sau ascund consumul de alcool, de aceea este necesar ca informațiile să fie culese de la membrii familiei, prietenii sau trebuie studiate rezultatele examinărilor medicale anterioare.

În practică se aplică modele variate de chestionare pentru screening-ul consumului abuziv de alcool (fig. 37). O aprecierea a riscurilor potențiale, legate de consumul de alcool se poate face prin utilizarea chestionarului **CAGE**, care conține patru întrebări legate de obiceiurile individului respectiv: **Cut down** (ați simțit nevoia de a întrerupe consumul de alcool); **Annoyed** (sunteți supărat, deranjat de observațiile privind consumul de alcool); **Guilt** (vă simțiți vinovat din cauza excesului de alcool); **Eye-opener drink** (simțiți nevoia imperioasă de a bea ceva dimineața pentru a putea să vă treziți).

Scorul CAGE se realizează prin marcarea a câte un punct pentru fiecare răspuns afirmativ; prezența a două și mai multe răspunsuri afirmative sugerează prezența problemelor legate de alcool la pacient [67].

De către specialiștii Organizației Mondiale a Sănătății a fost elaborat chestionarul **AUDIT** (*Alcohol Use Disorders Identification Test*), care identifică dezordinile cauzate de abuzul de alcool și constă din 10 întrebări: trei întrebări vizând obiceiurile actuale și șapte întrebări privind obiceiurile anterioare referitoare la consumul de alcool (tab. 10). Fiecare întrebare are răspunsuri punctate de la 0 la 4; dacă scorul final este mai mare de 8, este înalt sugestiv pentru intoxicația alcoolică cronică [445,506].

Trebuie menționat că nu în toate cazurile când apare o boală cronică de ficat la un consumator de alcool, acesta trebuie considerat implicit ca

unic agent etiologic. Chiar dacă persoana respectivă este un consumator de alcool, întotdeauna se vor lua în discuție celelalte etiologii posibile ale bolii cronice hepatice. Cea mai bună dovadă a etiologiei alcoolice a unei boli cronice de ficat o reprezintă modificarea favorabilă a cursului bolii după instituirea abstenenței.

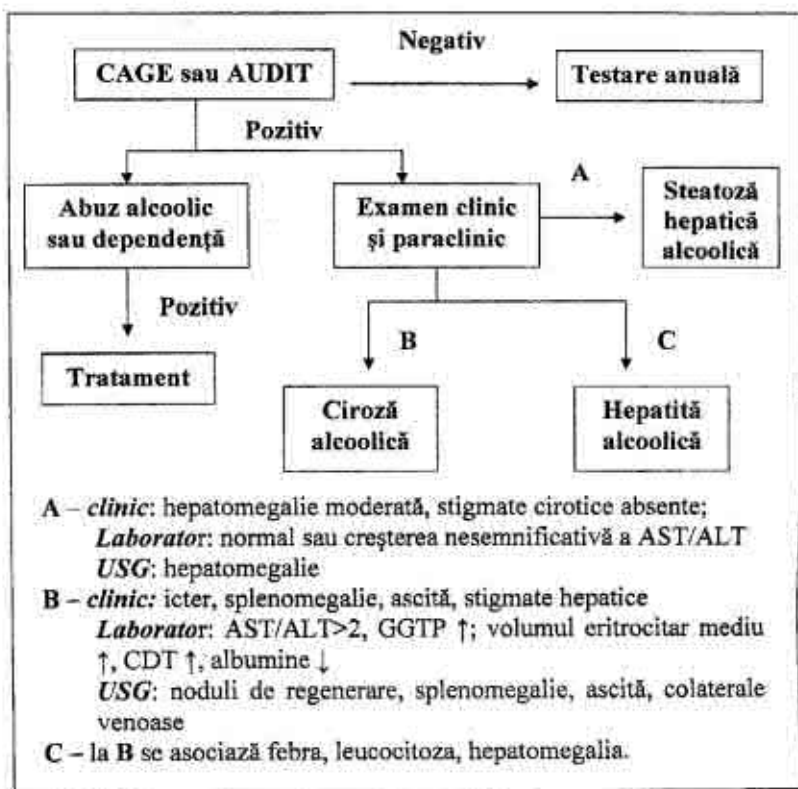


Figura 37. Screening-ul și algoritmul de diagnostic al bolii hepatice alcoolice (Semin liver dis 2004)

EVALUAREA STIGMATELELOR CONSUMULUI SISTEMATIC DE ALCOOL:

- Exteriorul caracteristic - "facies etilic" realizat prin fața tumefiată, cianotică, capilaroză, teleangiectazii, conjunctive hiperemiate, edemate; transpirații, urme de combustii, fracturi osoase, degerături;
- Tremorul degetelor, al pleoapelor, limbii
- Deficit ponderal, rareori obezitate
- Contractura de tip Dupuytren, prevalența retracției palmare Dupuytren fiind asemănătoare la etilicii cu sau fără afectare hepatică (22-32,5%) [27]. Factorii de risc pentru dezvoltarea retracției palmare

se corelează cu vârsta mai avansată a etilicului, cu traumatismele manuale, cu diabetul zaharat, cu consumul mai mare și mai prelungit de alcool și cu tabagismul

- Hipertrofia glandelor parotide
- Atrofie musculară, în special la nivelul centurii scapulare
- Semne de hipogonadism – ginecomastie, atrofie testiculară, impotență sexuală, modificarea distribuției pilozității corporale, semne de feminizare la bărbați, eritem palmar și stelute vasculare. Modificările clinice ale hipogonadismului se datorează nu numai afectării hepatice, ci și efectului toxic direct al alcoolului, care se realizează prin: acțiunea etanolului sau aldehidei acetice asupra celulelor Leydig din testicul; interferenței cu funcția hipotalamo-pituitară; inducerii de către alcool a enzimei aromatază; prezenței fitoestrogenilor în plantele din care se prepară băuturile alcoolice [341]. Primele trei procese reduc producerea de androgene testiculare și măresc conversiunea acestora în estronă și estradiol. Din aceste motive, la etilici hipogonadismul nu este numai un semn al cirozei hepatice, ci poate fi prezent și în steatoza sau în hepatita alcoolică.
- Modificări de comportament și a statutului emoțional – euforie, familiaritate, instabilitate emoțională, dereglări de memorie, insomnie, deseori depresie;

EFECTELE EXTRAHEPATICE ALE ALCOOLULUI

Prezența efectelor extrahepatice ale alcoolului – cardiomiopatie dilatativă, pancreatită cronică, polineuropatie periferică, malnutriție, encefalopatie, gastrită cronică erozivă sau atrofică, ulcere peptice (fig. 38);

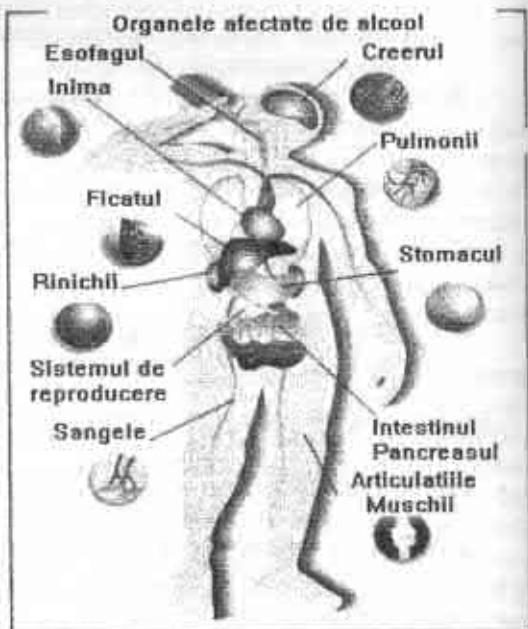


Figura 38 . Organele afectate de alcool

EXPLORĂRI DIAGNOSTICE

Investigațiile de laborator indicate în boala hepatică alcoolică sunt utile pentru atestarea consumului de etanol, în special, atunci când pacientul neagă abuzul și pentru demonstrarea afectării hepatice. Deși nu dispunem de un marker biologic ideal pentru detectarea și monitorizarea consumului de alcool, cercetările din ultimii ani au adus o contribuție importantă în studierea testelor biochimice, hematologice și imunologice cu valoare în depistarea și în confirmarea hepatopatiei alcoolice.

ANOMALII BIOCHIMICE

Dozarea etanolului în sânge sau în urină este un test sigur pentru identificarea abuzului de alcool, mai ales în cazurile când acesta este negat. O alcoolemie de peste 3 g/l în orice moment are valoare diagnostică pentru consumul de alcool [334,425]. Alcoolemia însă poate fi utilă numai pentru identificarea intoxicației alcoolice acute, deoarece alcoolul se păstrează în sânge și în urină timp de câteva ore, astfel sensibilitatea acestui test fiind sub 13% [445,498].

Raportul concentrației urinare a doi metaboliți ai serotoninei 5-hidroxitriptofol/5-hidroxiindol-3 acid acetic (5-HTOL/5HILA) este crescut și rămâne astfel timp de 5-15 ore după normalizarea alcoolemiei, fiind cel mai sensibil marker al consumului recent de băuturi alcoolice [425].

Gama-glutamyltranspeptidaza (γ -GTP) poate fi considerată un veritabil test screening pentru depistarea abuzului de alcool și a bolii hepatice alcoolice [32,49,87]. Gama-glutamyltranspeptidaza este o enzimă capabilă să catalizeze scindarea moleculelor care conțin grupări gama-glutamil, ca glutatiunea și conjugatii săi. Creșterea ei este indusă de către consumul de alcool, dar și de unele medicamente de tipul fenobarbitalului și fenitoinii [243]. Majorarea γ -GTP se atribuie inducției enzimatică microzomale, dar poate fi influențată și de leziunile hepatocelulare și de colestază [248]. Aceasta ar explica creșterea γ -GTP la alcoolicii fără afectare hepatică și discordanța dintre nivelul semnificativ crescut al γ -GTP și valoarea moderat ridicată a fosfatazei alcaline, dacă hepatopia nu este însoțită de colestază severă.

Este important a remarca că pot apărea creșteri ale γ -GTP și la alcoolicii care nu au încă o afectare hepatică [243,341]. Nivelul activității γ -GTP serice corelează cu durata consumului de alcool, dar nu și cu gravitatea leziunii hepatice [31], deși Trifan A. (2004) menționează existența unei corelații cu fibroza și gradul necrozei hepatocelulare [445]. Banciu T. (1991) remarcă faptul că în cirozele nevirale (postvirale), în lipsa colestazei, valorile γ -GTP sunt doar modest crescute, ceea ce permite diferențierea față de ciroza etanolică [31]. Valorile foarte mari ale γ -GTP

pledează pentru hepatita alcoolică acută și servesc ca test diferențial față de hepatita virală [32]. De asemenea are importanță diagnostică scăderea bruscă a γ -GTP pe fundal de abținere [214,414].

Valorile γ -GT crescute de 2-3 sau chiar de 5 ori față de valoarea normală reprezintă cea mai frecventă anomalie biochimică atestată la alcoolici [498]. Hazanov A. (2003) a observat în studiile sale majorarea γ -GT la 70 – 80% persoane ce consumă mai mult de 50 g etanol în zi [542].

Din experiența noastră [51] am observat valori evident crescute ale γ -GTP la pacienții cu hepatită alcoolică față de cei cu hepatită virală fără intoxicație etilică ($p < 0,001$), totodată, în ciroza hepatică alcoolică nivelul γ -GTP s-a dovedit a fi mărit aproximativ la toți pacienții, iar valoarea medie a depășit de 5 ori limita stabilită conform normativelor standard. Acest indice a fost statistic veridic mai redus în lotul bolnavilor cu ciroză hepatică virală fără intoxicație etilică ($p < 0,001$).

Se estimează că la 15-20% dintre indivizi γ -GTP nu este stimulată de alcool, fără a avea o explicație satisfăcătoare [31]. S-a încercat să se explice aceasta prin faptul că atunci când primează calea de degradare prin alcooldehidrogenază nu s-ar produce stimularea și creșterea valorilor serice ale enzimei [427]. Se mai discută și asupra intervenției unor factori dietetici sau genetici, precum și despre o scădere a rezervelor hepatice [427]. Trifan A. și Stanciu C. (2004) specifică faptul că valori normale ale γ -GT se pot întâlni chiar la marii potatori, la cei cu ciroză hepatică decompensată și la cei care consumă alcool în exces de mai mult de 20 ani (chiar dacă inițial valorile erau crescute) [445].

Glutamat dehidrogenaza (GDH) s-a dovedit a fi extrem de sensibilă pentru detectarea leziunii hepatice (necroză) etanolică [31,289]. Ei i se atribuie o capacitate discriminativă a diverselor stadii de necroză, superioară celorlalte enzime. Dozarea GDH poate descoperi cazurile de hepatită alcoolică latentă clinic [427]. Localizarea predominantă centrolobulară, precum și faptul că este o enzimă exclusiv mitocondrială, explică sensibilitatea ei în hepatopatia alcoolică, or se cunoaște lezarea precoce de către etanol a acestor organite [498].

Rezultatele obținute de noi [51], vizând cercetarea acestei enzime, au înregistrat valori semnificativ crescute ale GDH la pacienții cu hepatită cronică alcoolică ($p < 0,001$) comparativ cu hepatita cronică virală, la care acest indice practic nu s-a deosebit de valoarea similară a subiecților sănătoși. Evaluarea GDH la pacienții cu ciroze hepatice a relevat creșteri esențiale ale enzimei în ciroza etilică ($p < 0,001$), ceea ce a depășit considerabil valoarea respectivă în CHV, cu toate că, și la pacienții cu CHV fără intoxicație etilică, activitatea GDH s-a determinat crescută comparativ cu lotul martor ($p < 0,001$).

Sursele existente subliniază creșterea GDH în intoxicația alcoolică, iar gradul de activitate reflectă profunzimea citolizei hepatocitare în patologia hepatică [100]. Spre deosebire de γ -GTP și CDT care pot să reflecte numai

prezența consumului de alcool, după activitatea GDH poate fi apreciată gravitatea procesului patologic hepatic [289]. Însă GDH poate fi majorată și la pacienții cu ciroză activă de altă etiologie, inclusiv virală, fiind un semn de prognostic nefavorabil [542]. De aceea pentru diagnosticul hepatopatiei alcoolice s-ar recomanda aprecierea GDH în asociere cu alți markeri.

Transaminazele sunt constant, dar moderat crescute, rareori depășind 300 U/l [214]. În boala hepatică alcoolică aspartataminotransferaza (AST), care derivă din lezarea mitocondrială, crește la 45-65% dintre consumatorii cronici de alcool [14,226]. Mulți autori evidențiază majorarea mai semnificativă a AST, astfel raportul AST/ALT fiind mai mare de 2 în 80% [85]. Acest raport AST/ALT majorat poate fi explicat prin lezarea mitocondriilor, deficitul de piridoxină, necesară pentru activitatea enzimatică a ALT, eliberarea de AST din alte țesuturi extrahepatice și din pool-urile intracelulare hepatocitare [215]. Se menționează creșterea specifică a izoenzimei mitocondriale a AST – mAST, martor al necrozei hepatocitare și al alcoolismului [214,498].

Dintre enzimele implicate în metabolismul alcoolului, valoare diagnostică se atribuie **alcoaldehidrogenazei (ADH)** serice. Se remarcă valori crescute ale activității ei în hepatita alcoolică acută și în ciroza hepatică și, mai puțin, în hepatita cronică alcoolică cu activitate minimală [456]. Se citează scăderea evidentă a activității ADH în ciroza etilică decompensată. Determinarea ADH nu este introdusă în practică, dar, având în vedere răspândirea largă a intoxicației alcoolice cronice, ar fi oportună aprecierea acestei enzime.

În cazul **fosfatazei alcaline**, deși are o valoare diagnostică mai limitată în hepatopatia alcoolică, se menționează creșteri moderate, reflectând, atât majorarea turnover-ului proteic în hepatocitele lezate și în regenerarea activă, cât și prezența colestazei în ficatul alcoolic [459].

Hiperbilirubinemia, în deosebi majorarea fracției conjugate, la valori moderate este prezentă în toate formele hepatopatiei alcoolice, valorile foarte crescute fiind apanajul hepatitei acute [399].

Lipidele plasmatice sunt influențate de consumul de alcool, în special, trigliceridele și lipoproteinele [471]. *Lipoproteinele cu densitate înaltă (HDL)* cresc la majoritatea consumatorilor activi, mecanismul fiind incert și scad la valori normale după o săptămână de abținere, acest indice considerându-se un criteriu suplimentar în diagnosticul leziunilor hepatice induse de alcool [190]. Consumul de alcool mărește sinteza hepatică a lipoproteinelor și stimulează activitatea L-alfa-glicerolfosfat-aciltransferazei. Catabolizarea lipoproteinelor cu conținut bogat în trigliceride este anormală, din cauza defectului în triglicerid-lipază [233].

Sinteza crescută a lipoproteinelor ar putea fi explicată și prin creșterea disponibilității de acizi grași, ca urmare a reducerii oxidării sau a exacerbării sintezei lor [200]. Unii autori consemnează și creșterea producerii de glicerolipide, a activității glicosiltransferazei din aparatul Golgi și a sintezei componente proteice a lipoproteinelor [392,399]. Nivelul plasmatic al *trigliceridelor* este modulată de tipul afecțiunii hepatice: cei cu steatoză au valorile cele mai mari, iar cei cu ciroză hepatică au trigliceride normale sau chiar scăzute [256]. Trigliceridele sunt crescute la majoritatea pacienților consumatori de alcool, fiind mai mari la cei cu dislipidemie preexistentă [445].

Surse bibliografice atestă creșterea *colesterolului* – sinteza colesterolului având sediul în reticulul endoplasmatic neted, care sub acțiunea stimuloare a alcoolului, se prezintă crescută; scăderea catabolismului, manifestată prin reducerea producerii de acizi biliari, de asemenea, favorizează acumularea colesterolului în hepatocit [392].

În studiul nostru s-a estimat creșterea HDL ($p < 0,001$), a trigliceridelor ($p < 0,001$) și a β -lipoproteinelor ($p < 0,001$) la pacienții cu hepatita cronică alcoolică comparativ cu valorile respective ale pacienților cu HCV. Nu s-au determinat diferențe semnificative ale HDL și a β -lipoproteinelor la pacienții cu ciroză etilică și ciroză hepatică virală, în ambele grupuri stabilindu-se valori normale, probabil din cauza deficitelor de sinteză.

Banciu T. (91) menționează faptul că atunci când survine lezarea hepatică se constată o scădere a HDL în opoziție cu prezența unei hipertrigliceridemii [31]. Diminuarea HDL devine semnificativă și pare definitivă în cazul cirozei, ca urmare a unui deficit de sinteză și a creșterii catabolismului. De notat și faptul că în timp ce administrarea unor doze medii de alcool se însoțește de hiperlipemie, dozele foarte mari, în mod paradoxal, determină scăderea trigliceridelor, a lipoproteinelor, a HDL ca și a încorporării glucozaminei în fracțiunea glucidică a lipoproteinelor [294,433]. Efectul depresor al concentrațiilor mari de alcool este atribuit acțiunii hepatotoxice directe a acestuia [65].

Proteinele plasmatic suportă, la consumatorii de alcool, alterări multiple, dar nespecifice și se manifestă prin reducerea nivelului plasmatic al albuminei, protrombinei, transferinei și prin creșterea globulinelor, ceruloplasminei și a imunoglobulinelor A, G și M [100]. Alcoolul prin alterarea sistemului redox, inhibă dezaminarea oxidativă și sinteza hepatică a albuminei; aceasta ca urmare a dezorganizării ribozomilor în ergastoplasmă [65].

Experiențele efectuate pe animale de către Lieber Ch. (1997) au confirmat că alcoolul afectează mai ales secreția proteinelor hepatice, decât sinteza lor, probabil ca rezultat al acțiunii de inhibare a acetaldehidei acetice asupra secreției proteinelor mediate de microtubuli [221]. În ingerarea cronică de alcool scade concentrația tubulinei și are loc reducerea polimerizării tubulinei în microtubuli. Grupările sulfhidril ale

reziduurilor de cisteină din tubulină sunt implicate în polimerizare, iar acetaldehida are o mare afinitate pentru aceste grupări și fixarea acetaldehidei pe ele, ca și pe lizină, alterează polimerizarea tubulinei. Una dintre funcțiile esențiale ale microtubulilor este să promoveze transportul intracelular al proteinelor. Impregnarea prelungită cu alcool întârzie secreția proteinelor în plasmă, acestea fiind reținute în hepatocit [65]. Transferina, una dintre proteinele de export deținute în hepatocit, este regăsită în hepatocitele balonizate din ficatul alcoolic. Proteinele de export de tipul albuminei și al transferinei alcătuiesc numai o mică parte din totalul proteinelor reținute în citoplasma hepatocitului. Din contră, proteinele fixatoare de acizi grași reprezintă 1/6-1/3 din totalul proteinelor hepatocitare [174]. Cele expuse explică atât producerea hepatomegaliei, cât și nivelul seric scăzut al albuminelor și al transferinei [176].

Acidul D-glucaric este un metabolit excretat prin urină al acidului gliuronic, al cărui metabolism este crescut, ca urmare a efectului inductor al alcoolului asupra sistemului microzomal. Valori sporite ale acidului D-glicuronic sau ale altor inducitori enzimatici se identifică în urina consumatorilor cronici de alcool și scad după câteva zile de abținere [416].

Acidul uric creșterea la 50% dintre etilici, fie din cauza amplificării sintezei, fie prin scăderea excreției urinare [445].

Nivelul seric scăzut al **triiodtironinei** reflectă micșorarea conversiei hepatice a T_3 în T_4 , corelându-se invers cu severitatea bolii alcoolice [177].

Alte modificări nespecifice, citate în consumul cronic de alcool sunt **hipoglicemia, hipomagnezemia, hipofosfatemia** [100].

Imunoglobulina A este moderat majorată la circa 30% dintre cei cu afectare hepatică medie și are valori mai mari de peste 3 ori decât normalul la circa 60% dintre cei cu hepatită alcoolică severă; IgA rămâne mărită câteva luni după stoparea consumului de alcool [414,466,496]. Referitor la mecanismul acestei creșteri, se emite ipoteza originii lor intestinale: tulburare în bariera intestinală cu producerea și secreție crescută de IgA [210]. Se înregistrează o sporire policlonală a imunoglobulinelor. IgA, separat și purificat, se fixează pe hialinul alcoolic, demonstrând că IgA conține autoanticorpi contra antigenului hialin [65]. Aceștia sunt probabil elaborați de imunocitele din infiltratele hepatice și contribuie la lezarea ficatului. Хазанов А. (2003) remarcă creșterea conținutului de Ig A în ser la 60-70% persoane cu impregnare alcoolică prelungită în doze toxice [542].

Transferina carbohidrat deficientă (CDT) reprezintă un nou marker care ar argumenta etiologia alcoolică a patologiei hepatice [8,24]. Transferina este o glicoproteină prezentă în ser, precum și în alte lichide

biologice. Este o polipeptidă ce constă din 679 aminoacizi, care poartă 2 poziții de legătură pentru fier și două lanțuri glucidice ce participă la stabilitatea moleculei și determină afinitatea ei către diverși receptori. Lanțurile glucidice sunt compuse din 4 molecule: N-acetilglucosamină, manoză, galactoză și acidul sialic. Numărul de radicali ai acidului sialic, încărcat negativ, determină punctul isoelectric al transferinei; isoforma principală conținând 4 radicali de acid sialic și punctul isoelectric (pH) - 5,4 [44,160].

Stibler H. și coaut. (1991) a depistat în serul pacienților etilici forme ale transferinei cu pH crescut (5,7 și 5,9), care s-a constatat că are o cantitate redusă de acid sialic, numind-o „transferina desializată” [418]. Cercetările ulterioare au demonstrat la consumatorii abuzivi de alcool prezența transferinei carentiale, atât în acid sialic, cât și în N-acetilglucosamină sau în galactoză, astfel, autorii anglo-saxoni au numit-o „carbohydrate deficient transferrin” sau CDT [291,354].

Cauzele deficitului transferinei în carbohidrați la momentul actual sunt incomplet elucidate. Se emite ipoteza interferării alcoolului sau a metabolitului său principal, acetaldehida, în procesul de producere, secreție și de eliminare a glicoproteinelor în ficat, datorate consecințelor lor la nivelul hepatocitelor: disfuncția lizosomală, modificarea aparatului Golgi, inhibiția polimerizării tubulinei, precum și diminuarea activității enzimatice a glicosiltransferazelor. Majoritatea cercetătorilor atribuie sporirea CDT în ser inhibării proceselor de glicosilare a proteinelor în aparatul Golgi, cauzate de efectele acetaldehidei, fapt ce dereglează cuplarea transferinei cu hidrații de carbon [8,24,126].

Transferina carbohidrat deficientă este un compus al transferinei cu acetaldehida, care are nu numai valoare diagnostică, dar și condiționează acumularea fierului în ficat la pacienții cu intoxicație alcoolică cronică [542]. Conform unor opinii, transferina deglicosilată detașează mai facil decât transferina normală fierul transportat la nivel hepatic, astfel fiind la originea unei supraîncărcări hepatice cu fier [101].

Cercetările efectuate în acest domeniu relevă că la persoanele ce consumă alcool 60 g și mai mult în zi, timp de o săptămână, se depistează un nivel crescut al CDT în 70-90% cazuri [126,542]. Sensibilitatea CDT variază între 69% și 91% iar specificitatea ajunge la 100% [498].

Kuntz E. (2002) evidențiază și valoarea diagnostică a raportului transferină totală/CDT, care crește mai mult de 1,3 în impregnarea prelungită cu alcool (sensibilitate 81% și specificitate 97%) [214].

Studiul nostru a estimat importanța determinării CDT la pacienții cu ficat alcoolic [51]. În grupurile cu patologie hepatică etilică nivelul CDT a fost veridic crescut comparativ cu valorile respective ale pacienților cu patologie virală, fără consum de alcool. Valoarea CDT la pacienții cu hepatită cronică alcoolică a constituit $11,07 \pm 0,42\%$ ($p < 0,001$), determinându-se a fi semnificativ majorată comparativ cu cea la pacienții cu hepatită virală ($5,17 \pm 0,2\%$), unde acest indice nu a depășit normativele

stabilite. Comparând acest test la bolnavii cu ciroze hepatice, am constatat cel mai înalt nivel al CDT ($12,5 \pm 0,37\%$) la pacienții cu ciroză alcoolică, fiind, la fel, veridic crescut față de cei cu ciroză virală ($5,35 \pm 0,68\%$). Spre deosebire de valoarea γ -GT, care s-a apreciat nesemnificativ crescută și la pacienții cu patologie hepatică virală, valoarea transferinei carbohidrat deficiente atât la pacienții cu HCV, cât și la cei cu CHV s-a încadrat în limitele normativelor stabilite pentru acest test, nedeviind esențial de la valoarea similară a lotului martor.

Din analiza informațiilor ce se conțin în publicațiile de specialitate referitor la semnificația CDT în diagnosticul bolii alcoolice a ficatului, se disting opinii neunivoce. Astfel, surse recente (Kuntz E. 2002; Allen J și coaut. 2003; Alte D. și coaut. 2003;) consideră CDT unul dintre cei mai specifici markeri ai consumului de alcool [14,15,16,214].

Javors M. și Johnson B. (2003) au efectuat cercetări privind eficacitatea markerilor biochimici ai consumului de alcool, care au inclus determinarea CDT, acidului sialic total, indicelui apolipoproteinei-J și a hexozaminei [184]. Autorii au constatat că dintre acești indici, transferina carbohidrat deficientă poate fi considerată cel mai cert test pentru identificarea abuzului de alcool. Conform altor surse (Chen J. și coaut. 2003; Trifan A. și coaut. 2004), sensibilitatea acestui test este mai puțin elocventă la femei [81,445].

Dehidraza acidului delta-aminolevulinic este o enzimă implicată în sinteza porfobilinogenului, nivelul căreia este scăzut în cazul consumului de alcool; evaluarea acesteia este utilizată doar în cercetare.

Alte enzime, modificate de către consumul de alcool, dar deocamdată fără utilitate practică, sunt **beta-hexozamina**, concentrația căreia depinde de leziunile atât hepatice, cât și extrahepatice și **Cu-Zn-dismutaza** [184,185].

ANOMALII HEMATOLOGICE

Volumul globular mediu eritrocitar crescut, ca marker al abuzului de alcool, chiar și în absența oricăror leziuni hepatice, este descris în multiple publicații de specialitate ca unul dintre criteriile patologiei hepatice alcool-induse [399,550]. Macrocitoza este cauzată de toxicitatea directă a etanolului asupra măduvei hematogene și de interferarea procesului de maturare a eritrocitelor [396], precum și de deficitul de foliați și de vitamina B₁₂ [445].

Anemia, mai mult sau mai puțin severă, este un element constant al ficatului alcoolic și are mecanisme multiple: efectul alcoolului asupra măduvei, hemoragiile digestive repetate, carențe nutriționale multiple, inclusiv de acid folic și de vitamina B₁₂.

Leucocitoza, uneori cu reacție leucemoidă, survine mai ales în hepatitele alcoolice, se întâlnește frecvent, în absența unei infecții concomitente, expresie a titrului crescut de citokine [292,330]. Cu toate acestea, în 3-14% dintre cazuri de hepatită dezvoltă leucopenie severă.

ANOMALII SEROLOGICE

Markerii serologici pentru evaluarea gradului și a stadiului afectării hepatice sunt imperfecti cu utilitate încă discutabilă. Ultimele explorări în acest domeniu relevă creșterea în serul pacienților cu ficat alcoolic al markerilor fibrogenzei hepatice – *peptidul N-terminal al procolagenului III (PIII)*, *lamina serică*, *apolipoproteina A1*, *colagenul tip I* [301,334].

Peptidul N-terminal al procolagenului III (PIII) este unul dintre cele mai bine studiate peptide procolagenice. Valori mari ale acestuia au fost identificate în ficatul alcoolic; există studii care indică o relație proporțională între PIII și gradul hepatitei alcoolice, dar, mai puțin, cu fibroza [445].

Laminina serică și colagenul tip IV sunt considerați markeri serici ai modificărilor membranei bazale și ai capilarizării sinusoidelor, fiind crescute la pacienții cu ciroză și hepatită acută alcoolică. Colagenul tip I ar putea reflecta gradul fibrozei hepatice, deoarece valorile lui nu sunt influențate de prezența hepatitei și nu se modifică după sistarea consumului de alcool [203]. Laminina corelează pozitiv cu presiunea portală și gradul varicelor esofagiene.

Colagenul tip I ar putea reflecta gradul fibrozei hepatice, deoarece valorile lui nu sunt influențate de prezența hepatitei și nu se modifică după suspendarea consumului de alcool [40].

Inhibitorul tisular al metaloproteinazelor (TIMP) este o enzimă care inhibă colagenazele. Activitatea crescută se corelează cu o fibrogenză mai activă. Unii autori consideră că se corelează cu gradul fibrozei la alcoolici [445].

Citokinele serice – factorul de necroză tumorală (TNF α), unele interleukine (IL-1, IL-6, IL-8) sunt crescute în serul pacienților cu boală hepatică alcoolică [330,440]. Hepatita alcoolică a fost prima boală în care s-au demonstrat niveluri plasmatice ridicate ale TNF-alfa, precum și ale citokinelor inductibile de către aceasta (IL-1, IL-8). Nivelurile ridicate ale acestor citokine sunt proporționale cu cele ale endotoxinelor și cu gravitatea bolii, fiind factor de prognostic nefavorabil [301,332]. TNF este un peptid secretat de monocite, macrofage și de limfocite, cu rol important în modularea răspunsului imun. Nu s-au identificat diferențe de valori ale TNF care să delimiteze diferitele tipuri de boală hepatică alcoolică [445].

Proteina F serică este o proteină hepatică prezentă în cantități mici în serul persoanelor sănătoase. La pacienții cu leziuni hepatocelulare, concentrația ei crește. Sensibilitatea și specificitatea acestor proteine pentru leziunile histologice sunt mai mari decât cele ale tehnicilor uzuale și reprezintă o perspectivă promițătoare [445].

Molecula I de adeziune intercelulară este o proteină implicată în migrarea limfocitelor spre inflamație și reprezintă un alt parametru propus, dar deocamdată nu este pe larg utilizat pentru evaluarea leziunilor hepatice.

Deși oferta analizelor posibile pentru evaluarea consumului de alcool și a efectelor sale asupra ficatului este mare, nici unul dintre aceste teste nu are o specificitate și o sensibilitate destul de suficientă pentru a-i conferi valoare diagnostică. În practică se aplică o **combinație de teste** care ar crește siguranța diagnosticului corect.

Uzual se folosește una dintre combinațiile următoare:

- **γ -GTP și volumul eritrocitar mediu;**
- **γ -GTP, AST și volumul eritrocitar mediu;**
- **raportul AST/ALT și nivelul seric al IgA combinat cu CDT** [14,15].

Chen J. și coaut. (2003) au demonstrat că pentru bărbați asocierea CDT și γ -GTP asigură cel mai înalt grad de certitudine în detectarea consumului zilnic de 60 g etanol și mai mult, iar pentru femei determinarea solitară a γ -GTP se poate solda cu același rezultat [81]. De către Alte D. și coaut. (2003) a fost întreprins un studiu clinic ce a avut ca scop cercetarea distribuției și gradului de răspuns a indicilor de laborator la consumul de alcool în populația generală. Evaluând rezultatele obținute, autorii au observat cel mai înalt grad de corelație între consumul de alcool și valorile γ -GTP, urmată de CDT și volumul globular mediu eritrocitar [16]. Transferina deficientă în carbohidrați nu a demonstrat avantaje semnificative față de γ -GTP, exactitate mai mare fiind obținută la asocierea acestor doi marcheri.

Principalele teste care indică consumul cronic excesiv de alcool sunt:

- **γ -GTP ↑↑↑ (reducere semnificativă pe fundal de abțință)**
- **GDH ↑**
- **AST > ALT ↑**
- **CDT ↑**
- **IgA ↑**
- **Macrocitoza eritrocitelor**
- **HDL colesterol ↑**

EXPLORĂRI IMAGISTICE

Explorarea radioizotopică este utilă în formele avansate ale hepatopatiei alcoolice, când poate evidenția un ficat mărit, cu fixare inomogenă sau, din contră un ficat mic cu fixare redusă (ficatul fantomă). În ciroză se inversează raportul dintre lobul drept și cel stâng, care devine hiperfixant. Splenomegalia este, de regulă, prezentă cu fixare crescută.

Hepatografia cu radionuclizi. La 65-75% pacienți cu steatoză hepatică și steatohepatită se apreciază scutirea perioadei de semiepurare la examenul cu radionuclizi. Prin astfel de stare hiperfuncțională se manifestă sindromul ficatului iritat. O parte din pacienții acestui grup prezintă o activitate sporită a colinesterazei. Dar astfel de rezultate pot fi înregistrate și în steatohepatitele non-alcoolice. La pacienții cu hepatită alcoolică acută și ciroză hepatică perioada de semiepurare, de regulă, este prelungită.

Ecografia standart poate depista steatoza și modificările secundare cirozei: structură inomogenă, contur neregulat.

Ecografia Doppler relevă prezența circulației colaterale în alte teritorii (ligament rotund recanalizat, circulație perigastrică etc.). Prin evaluarea unor parametri hemodinamici ai venei porte (viteză medie, maximă, indice de congestie) se pot selecta pacienții cu ciroză latentă.

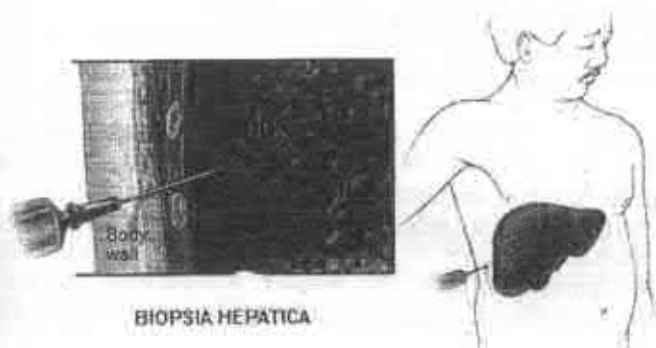
Computertomografia este utilă în evidențierea steatozei și a cirozei, deoarece aceste leziuni modifică densitatea țesutului hepatic.

BIOPSIA HEPATICĂ

Biopsia hepatică este necesară pentru stabilirea diagnosticului și pentru prognostic. Puncția biopsie hepatică și evaluarea histologică pot evidenția și pot caracteriza leziunea hepatică (stabilirea stadiului și a gradului hepatopatiei) și elementele care fac probabilă etiologia alcoolică, excluzând alte afecțiuni hepatice (hepatită virală, hemocromatoză). Se poate efectua "orb", prin abordarea intercostală, sau laparoscopic, cu avantajul examinării macroscopice și al recoltării ghidate a țesutului (fig. 39).

Semne histologice caracteristice pentru boala hepatică alcoolică [34,99,103]:

- Localizare a leziunilor predominant în zonele centrolobulare;
- prezență în hepatocite a hilalinului alcoolic – corpusculi Mallory;
- distrofie grăsoasă (balonizare și necroză hepatocitară);
- infiltrat inflamator constituit majoritar, dar nu exclusiv, din polimorfonucleare;
- fibroză perisinusoidală cu aspect de rețea.



BIOPSIA HEPATICA

Figura 39 . Tehnica biopsiei hepatice

MANIFESTĂRILE EXTRAHEPATICE PRODUSE DE ALCOOL

Leziunile hepatice alcoolice deseori evoluează fără simptomatică clinică manifestă, iar pacienții nu rareori ascund abuzul patologic de alcool. Un număr insignifiant de pacienți cu boala hepatică alcoolică (11%) prezintă manifestări hepatice evidente, pe când 1/3 bolnavi prezintă plângeri cauzate de afectarea tractului gastro-intestinal. Astfel, pentru medicul-clinician are o deosebită importanță cunoașterea manifestărilor clinice generale cauzate de acțiunea cronică a alcoolului și de afectarea toxică a altor organe:

Sistemul cardio – vascular

- *Cardiomiopatia alcoolică* se instalează la marii băutori după 10 ani de consum alcoolic și se manifestă prin dilatarea tuturor cavităților cordului; fibroză miocardică și aritmii, însoțite de scăderea debitului cardiac. Este reversibilă după abținerea în aproximativ 30% dintre cazuri. În cardiomiopatia alcoolică avansată supraviețuirea la 3 ani este de 25%.
- *Aritmiile* (holiday heart) se produc după ingestii mari de alcool, la o persoană fără istoric de boală cardiacă. Deși sunt reversibile după stoparea ingestiei de alcool, uneori pot fi fatale.
- *Hipertensiunea arterială* se dezvoltă ca urmare a efectului vasopresor al alcoolului și este consecința unui consum de peste 4 măsuri/zi. După mai multe săptămâni de abținere, se poate normaliza.
- *Creșterea nivelului homocisteinei* este un factor de risc pentru apariția precoce a aterosclerozei.
- *Posibilele efecte protectoare* ale alcoolului se produc la doze de 1-2 măsuri/zi și se admite că sunt consecință de:

- creștere a lipoproteinelor de densitate înaltă care se consideră o lipoproteină antiaterogenă;
- mărire a fibrinolizei;
- scădere a agregării plachetare;

Sistemul digestiv

- *esofagită, gastrită (atrofică, erozivă)*
- *risc înalt de malignizare* – acesta este de 10 ori mai mare la alcoolici (esofag, stomac, ficat)
- *diarree* ca urmare a malabsorbției
- *pancreatită cronică* (calcinantă, pseudotumorală)

Sistemul hematopoetic

- *pancitopenie* prin supresia măduvei hematopoetice, deficit de foliați, de vitamina B₁₂, de fier, sângerări cronice, hipersplenism
- *anemie hipocromă, megaloblastică, hemolitică*
- *deficit imun*

Sistemul nervos

- *intoxicație acută*
- *tremur delirant; sindrom de abinență*
- *encefalopatie Wernicke* (ataxie, oftalmoplegie, confuzie) prin deficit B₁
- *sindrom Korsakoff* (amnezie antero și retrogradă) prin deficit de B₁
- *polineuropatia periferică* (apare la 15% din marii băutori prin efect direct al alcoolului și prin deficit de vitamina B₁)
- *degenerare cerebelară*

Sistemul muscular

- *tumefacții musculare*, mialgii, creșteri ale CPK, iar ulterior topiri ale maselor musculare; fenomenele apar prin efect toxic direct al alcoolului.
- *atrofia musculaturii striate*
- *miopatie cronică proximală*

Sarcina – consumul de alcool în timpul sarcinii determină apariția de anomalii anatomice și de retard mintal (dismorfism)

Glandele sexuale

- La bărbați, ingestia acută de alcool, crește libidoul, dar scade funcția erectilă; consumul cronic produce atrofie testiculară și sterilitate.
- La femei survine amenoreea, sterilitatea, avortul spontan.

„Beția este eșecul omului în a-și controla gândurile” David Grayson

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL BOLII HEPATICE ALCOOLICE

Diagnosticul diferențial trebuie să includă toate afecțiunile cronice hepatice de altă etiologie cu care ficatul alcoolic împarte tabloul clinic și, mai ales, pe cel histologic. Cea mai dificilă sarcină este diferențierea de ficatul gras nonalcolic și de steatohepatita nonalcolică din diabet, obezitate, nutriția parenterală prelungită, boala Wilson, infecția cu virus C, by-pass jejunoleal, hepatopatia indusă de unele medicamente (amiodaronă, metotrexat, salicilați, tetraciclină) (tab. 52) [116,396].

Tabelul 52

Diagnosticul diferențial al steatozei hepatice

	Afecțiuni nutriționale	Droguri	Boli ereditare	Infecții
Steatoză macroveziculară	Abuz alcoolic Post prelungit Malnutriție proteino-calorică (se include SIDA și sindroamele de malabsorbție) Obezitate By-pass jejunoleal Deficit de carnitină Diabet zaharat Nutriție parenterală totală	Metotrexat Corticosteroizi Hidrocarburi halogene	Fibroză chistică Galactozemie Tirozinemie Glicogenoze Abetalipoproteinemie Boala Wilson Lipodistrofie Porfirie cutanată tardă	Malaria Febră Q
Steatoză microveziculară	Abuz alcoolic Steatoză acută hepatică de sarcină	Supradoză; salicilat Tetraciclină i.v. Acid valproic	Deficit de lipază acidă Boala Tangier Deficiențe în ciclul ureei	Sindrom Reye Șoc toxic Febră galbenă

Pot crea confuzii diagnostice unele boli pe care ficatul alcoolic le poate simula: obstrucția biliară cu colangită secundară; pancreatita cronică alcoolică cu stenoza canalului biliar, abcesul hepatic, hemocromatoza idiopatică, carcinomul hepatocelular.

Hepatita alcoolică trebuie distinsă de o hepatită acută virală. Consumul recent și excesiv de alcool, ca și faptul că boala survine la un bolnav cu steatoză sau cu ciroză, facilitează diagnosticul.

Boala hepatică alcool-indusă poate fi eronat diagnosticată ca altă patologie hepatobiliară. Totodată, nu în toate cazurile când apare o boală

cronică de ficat la un consumator de alcool, acesta trebuie considerat implicit ca unic agent etiologic. Un alcoolic poate suferi de orice altă boală hepatică cronică, de aceea, întotdeauna se vor lua în discuție celelalte etiologii posibile ale bolii hepatice. Deosebit de dificil este diagnosticul diferențial al ficatului alcoolic cu obstrucția căilor biliare, hemocromatoza idiopatică și steatozele non-alcoolice.

BOLILE CĂILOR BILIARE

Durerea în hipocondrul drept, icterul, febra, creșterea fosfatazei alcaline și leucocitoza sunt semne caracteristice pentru obstrucția litiatică a ductului biliar. Însă aceste simptome ar putea fi prezente și în hepatita și în ciroza alcoolică. Examenul ecografic al ficatului și la căilor biliare este foarte informativ pentru diagnosticul icterului mecanic, în deosebi dacă bilirubina depășește 10 mg/dl și pune în evidență dilatarea ducturilor biliare. Însă, dacă nivelul bilirubinei este mai mic de 10 mg/dl, ducturile biliare nedilate nu exclud obstrucția mecanică a căilor biliare. Uneori, chiar și după ecografie, este dificil de diferențiat boala hepatică alcoolică, obstrucția de căi biliare sau colangita ascendentă. Aceasta este foarte important, deoarece mortalitatea după intervenție chirurgicală la pacienții cu hepatită alcoolică severă sau ciroză etilică ajunge la 50% [532]. Intervențiile chirurgicale ar trebui evitate la un pacient cu consum abuziv de alcool și cu hepatomegalie, teleangiectazii, splenomegalie, ascită și edeme prezente la examenul obiectiv. Intervenția endoscopică este mai puțin riscantă pentru acești pacienți.

Etilicii cu pancreatită cronică, la care s-a dezvoltat obstrucția căilor biliare în rezultatul stenozei coledocului, pot manifesta icter intermitent, dureri abdominale, febră și ascită și această stare este eronat apreciată ca „boală hepatică alcoolică”. Nivelul fosfatazei alcaline este majorat, iar colangiopancreatografia retrogradă endoscopică vizualizează stenoza ductului biliar comun și dilatarea ducturilor pancreatice, ceea ce este caracteristic pentru pancreatita cronică.

HEMOCROMATOZA IDIOPATICĂ

Boala hepatică alcoolică poate fi însoțită de acumularea patologică a fierului în hepatocite, cu majorarea sideremiei, a feritinemiei și a saturării transferinei. Nivelul transferinei serice este micșorat. Astfel, uneori este dificil a diferenția boala hepatică alcoolică de hemocromatoza idiopatică, care este o tulburare metabolică ereditară cu implicația ficatului (tab. 53).

Hepatomegalia, scăderea toleranței la glucoză, atrofia testiculară și cardiomiopatia sunt manifestări comune ale ambelor maladii. La bărbații cu hemocromatoză atrofia testiculară este cauzată de acumularea excesivă a fierului în lobul anterior al hipofizei urmată de insuficiența gonadică secundară. De reținut că abuzul de alcool poate produce hipogonadism primar, ca rezultat al efectului toxic direct al alcoolului. Diabetul zaharat

este un semn clasic al hemocromatozei, dar hiperglicemia, condiționată de scăderea sensibilității periferice la insulină, poate surveni și la pacienții cu hepatopatie alcoolică.

Cea mai eficientă metodă pentru a stabili un diagnostic cert este demonstrarea excesului de fier hepatic pe fragmentul de biopsie hepatică.

Tabelul 53. Diferențe diagnostice între hemocromatoză și boala hepatică alcoolică

Parametru	Boala hepatică alcoolică	Hemocromatoză
Nivelul fierului seric	Ridicat	Ridicat
Feritină	Majorată	Majorată
Hepatomegalie	+	+
Scăderea toleranței la glucoză	+	+
Hipogonadism	+	+
Nivelul Fe hepatic g/100 ml țesut uscat	< 500	>1000
Indeele fierului hepatic	< 1,5	> 1,5

În hemocromatoză nivelul fierului hepatic, de obicei, depășește 1000 g/100 ml țesut uscat; la pacienții cu boală hepatică alcoolică indusă nivelul fierului rareori depășește 500 g/100 ml [341]. Indeele fierului rezultă din raportul concentrației fierului hepatic la vârsta pacientului și reprezintă un indicator mai superior ce permite delimitarea

hemosiderozei la etilici de hemocromatoza idiopatică. Descoperirile recente ale markerilor genetici ar facilita diagnosticul diferențial. La pacienții cu hemocromatoză și consum excesiv de alcool este mărit riscul de dezvoltare a cirozei hepatice și de moarte prematură.

STEATOZA HEPATICĂ NON-ALCOOLICĂ

Cea mai dificilă sarcină este diferențierea de ficatul gras nonalcoolic sau de steatohepatita nonalcoolică (SHNA) care au, prin definiție, același tip de leziuni histologice cu varianta alcoolică [116]. Steatoza hepatică este o manifestare frecventă la pacienții cu obezitate și cu diabet zaharat. O serie de medicamente, cum ar fi glucocorticoizii, metotrexatul, estrogenii în doze mari, amiodarona, de asemenea, pot induce steatoza hepatică. Pacientul cu SHNA este, de regulă, o femeie de vârstă medie, obeză sau diabetică, care nu are marcheri clinici și paraclinici ai consumului de alcool și căreia i s-a efectuat biopsia hepatică din cauza unei hepatomegalii incerte sau a perturbărilor moderate în probele hepatice funcționale. Manifestările clinice sunt mai puțin manifeste decât în cazul hepatopatiei alcoolice. Diagnosticul diferențial este foarte dificil. Dozarea γ -GTP și a volumului eritocitar mediu sunt neinformativ, deși un raport mai mare ca trei este sugestiv pentru boala hepatică alcoolică [242].

În stadiul inițial ciroza hepatică trebuie diferențiată de hepatita cronică alcoolică și de fibroza hepatică. Deoarece ciroza se dezvoltă lent, uneori este imposibilă o delimitare certă de hepatita cronică activă. Despre

evoluția în ciroză a leziunilor hepatice mărturisesc semnele de hipertensiune portală.

FIBROZA HEPATICĂ se caracterizează printr-o producere excesivă de țesut conjunctiv. De regulă nu este însoțită de simptomatologie clinică și de modificări funcționale, dar în unele cazuri de fibroză hepatică congenitală, de fibroză alcoolică sau din cadrul sarcoidozei se dezvoltă hipertensiunea portală, ceea ce face diagnosticul diferențial dificil. Criteriul cert de diagnostic al fibrozei este examenul histologic care permite diferențierea de ciroză prin absența nodulilor de regenerare și prin menținerea arhitectonicii lobulare [532].

CARCINOMUL HEPATIC

În stadiile finale ciroza alcoolică se diferențiază de **neoplasmul hepatic**. În carcinomul hepatocelular debutul bolii este mai brutal, evoluează rapid, progresiv, cu febră, anorexie, sindrom algic pronunțat, cașexie, suflu prehepatic, icter, leucocitoză, anemie, VSH crescută. Semnele sugestive pentru hepatocarcinomul primar sunt reprezentate de detectarea globulinelor serice embrionale sau alfa-fetoproteinei, prin reacția de precipitare în agar. Puncția-biopsie hepatică dirijată cu examen histologic, angiografia în regim colangiografic, RMN sau tomografia computerizată tranșează diagnosticul.

Ciroza hepatică alcoolică va trebui diferențiată de echinococoza hepatică alveolară, de pericardita constrictivă, de amiloidoza hepatică, metaplazia mieloidă și boala Valdenstrem [532].

Diagnosticul de **echinococoză alveolară hepatică** se bazează pe reacția de latex-aglutinare, determinându-se anticorpii specifici, uneori se efectuează laparoscopia diagnostică sau tomografia computerizată.

PERICARDITA CONSTRICTIVĂ (cu localizare predominant în regiunea ventriculului drept) este o formă a pericarditelor adezive, care survine în rezultatul instalării lente a fibrozei în pericardul visceral și parietal, ceea ce limitează umplerea diastolică a cordului și scade debitul cardiac. Tuberculoza pericardului, traumele sau leziunile în regiunea cordului, pericardita purulentă pot constitui cauza pericarditei constrictive. Primele semne de compresie cardiacă se manifestă prin senzație de greutate în hipocondrul drept, hepatomegalie dură, mai mult din contul lobului stâng, deseori dureroasă la palpare, dispnee la efort, puls paradoxal, de umplere joasă. Este caracteristică creșterea presiunii venoase, fără mărirea în dimensiuni a cordului [532]. Diagnosticul pozitiv este realizat de datele anamnestice (având în vedere faptul că staza hepatică precede decompensarea cardiovasculară) de rezultatele radiochimografiei și ecocardiografiei.

Ciroza cardiacă din cadrul pericarditei constrictive evoluează cu ascită persistentă, hepato-splenomegalie, însă, spre deosebire de ciroza de altă etiologie, este însoțită de presiune venoasă crescută, dispnee evidentă, jugulare turgescențe, cianoză. Asocierea hipertensiunii în sistemul venei cave superioare cu stază hepatică și în vena portă, cu dezvoltarea precoce a ascitei presupune pericardita constrictivă, iar radiochimografia și ecocardiografia precizează diagnosticul.

MIELOZA SUBLEUCEMICĂ evoluează cu disociere între splenomegalia evidentă și tabloul sanguin puțin schimbat (leucocitoză neutrofilică moderată cu predominarea formelor mature). Dezvoltarea fibrozei hepatice poate produce hipertensiune portală, care este apreciată ca semn "inevitabil" al cirozei hepatice. Diagnosticul cert se stabilește pe baza trepanobiopsiei – hiperplazie celulară pronunțată, megacariocite în exces, prezența țesutului conjunctiv [532].

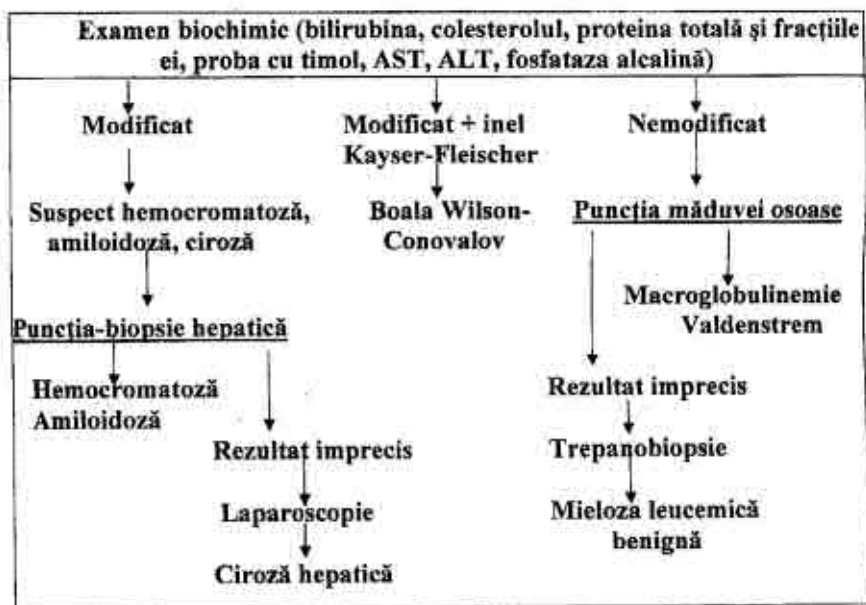


Figura 40. Algoritmul diferențial-diagnostic al maladiilor ce se manifestă prin sindrom hepato-lienal.

MACROGLOBULINEMIA VALDENSTEM

Macroglobulinemia Valdenstem – hemoblastoză paraproteinică, este una dintre formele de tumoare a sistemului limfatic, elementul diferențial al căreia este reprezentat de limfocitul M-immunoglobulinsintetizant. Prezența hepatomegaliei, splenomegaliei și a

limfadenopatiei sugerează diagnosticul, în deosebi, în stadiile inițiale. Argumentarea procesului limfoproliferativ prin punctat sternal, puncția splinei, a ficatului sau a ganglionilor limfatici și depistarea hipermacroglobulinemiei monoclonale de tip Ig M constituie elementele de certitudine în tranșarea diagnosticului

AMILOIDOZA HEPATICĂ este o manifestare a unei maladii sistemice, în patogeneza căreia un rol deosebit îl au dereglările imune în metabolismul proteic. Deși există deviații proteice, hipergamaglobulinemie și modificări ale indicilor imunității celulare, diagnosticul final se stabilește după puncția cu biopsie hepatică.

BOALA WILSON (degenerescență hepatolenticulară) este o enzimopatie ereditară, manifestată prin tulburarea biosintezei ceruloplasminei, responsabilă de transportul cuprului în organism. În forma abdominală a bolii sindromul hepatolienal cu afectare hepatică rapid progresivă este elementul principal. Diagnosticul se bazează pe prezența inelelor Kayser-Fleischer și pe un nivel scăzut al ceruloplasminei serice [532] (fig. 40).

HEPATITA TOXICĂ CAUZATĂ DE INTOXICAȚIA CU SUROGAȚI

În ultimii ani a sporit numărul intoxicațiilor cu surogați ai alcoolului, precum și frecvența hepatitei toxice provocate de acești agenți. Studii recente relevă că simptomele generale de afectare hepatică și particularitățile evoluției naturale a hepatitei toxice provocate de surogații alcoolului diferă de hepatita etilică [505]. La agenții etiologici ai hepatitei toxice, cauzate de surogații alcoolului, se referă polihexametilenguanidin hidrocloridul, dietilftalatul, acetaldehida, alcoolul isopropilic. Analizând complex manifestările clinico-biologice ale hepatitei toxice induse de surogații alcoolului, este necesar de evidențiat în calitate de mecanism patogenetic dominant sindromul de colestază intrahepatică [505]. A fost sugerată ideea că substanțele toxice absorbite în intestin pătrund prin vena portă în ficat unde, în primul rând, se manifestă acțiunea lor lezantă.

Pentru a elucidă cauzele și mecanismele colestazei intrahepatice este necesar a ști că în procesul de formare a bilei există trei etape:

- captarea din sânge a componentilor bilei (acizi biliari, bilirubină, colesterol, etc) la nivelul membranei bazolaterale a hepatocitului;
- metabolismul, sinteza și transportul componentilor bilei în citoplasma hepatocitului;
- excreția prin membrana biliară în canaliculele biliare.

Colestaza intrahepatică diferă în funcție de etapa de formare a bilei și se poate dezvolta la nivelul hepatocitelor sau ducturilor biliare intrahepatice.

Histologic distingem:

- **colestaza intralobulară** – condiționată de dereglarea transportului componentilor bilei în hepatocit (colestaza hepatocelulară) și canaliculele biliare (canaliculară);
- **colestaza extralobulară sau ductală** – cauzată de afectarea ducturilor biliare interlobulare.

În cazul intoxicației cu surogați ai alcoolului sunt prezente semne, atât de colestază hepatocelulară, cât și canaliculară intralobulară [505].

Particularitățile clinico-biochimice ale hepatitei toxice

Tabloul clinic este dominat de icter, care apare peste câteva zile după consumul de alcool. Cantitatea băuturii alcoolice poate varia de la 50-100 ml până la un litru. Icterul este însoțit de modificarea culorii urinei (hipercromă), scaun acolic, grețuri, inapetență, la care frecvent se asociază pruritul cutanat. Mai rar este prezentă febra, durerea surdă în hipocondrul drept.

Examenul obiectiv relevă hepatomegalie, uneori bradicardie și hipotensiune. Ceea ce surprinde este că starea subiectivă a pacienților rămâne relativ satisfăcătoare și nu corespunde gravității modificărilor obiective.

Hematologic se constată anemie normo- sau macrocitară, leucocitoză moderată, mai rar leucopenie, VSH crescută până la 40-60 mm/oră. În urină pot fi modificări caracteristice nefritei interstițiale: proteinurie neînsemnată, leucociturie, eritrociturie, cilindurie.

Biologic se determină teste funcționale hepatice alterate cu colestază pronunțată: activitatea fosfatazei alcaline majorată de 3-20 ori, γ -GTP crescută esențial, hiperbilirubinemie ce depășește de 20-50 ori norma, cu predominarea bilirubinei directe. Citoliza este mai puțin importantă și spre deosebire de hepatita alcoolică, nu este o prevalență a AST, activitatea ambelor enzime fiind moderat crescută.

Funcția de sinteză a ficatului este rareori alterată. Insuficiența hepatică progresivă se semnalează numai la pacienții cu ciroză hepatică alcoolică anterioară.

Metodele imagistice (USG, CT, FGDS) sunt utilizate pentru diferențierea hepatitei toxice de afecțiunile însoțite de icter mecanic, precum și pentru evaluarea semnelor și a complicațiilor cirozei.

La **examenul histologic** hepatita toxică se prezintă prin semne de colestază intrahepatică severă, asociată cu o încărcare lipidică sau balonizare hepatocitară neînsemnată, infiltrat celular mixt portal și centrolobular cu necroză focală a hepatocitelor []. Tabloul histologic al hepatitei toxice se deosebește de cel al hepatitei alcoolice care este dominat de steatoza difuză, *bridging necrosis*, corpi Mallory și fibroză perivenulară.

Evoluție, diagnostic și diagnostic diferențial

Este necesar a sublinia faptul că nu toți pacienții cu hepatită toxică sunt consumatori abuzivi sau dependenți de alcool. Deseori acestea sunt persoane care din anumite motive, de cele mai frecvente ori economice, sunt nevoite să procure alcool ieftin, de calitate proastă. Se stabilește relația între debutul bolii și consumul de băuturi alcoolice procurat în rețeaua de comerț autorizată și nu surogați ce conțin alcool (antiseptici, dizolvantși).

Un studiu efectuat de Ивашкин В. și colab. (2007), pe un lot de pacienți cu hepatită toxică cauzată de surogații alcoolului, demonstrează că starea generală a bolnavilor este satisfăcătoare [505]. Evoluție progresiv nefavorabilă, cu final letal s-a înregistrat în 5-7% cazuri, aceștia fiind pacienții cu antecedente de ciroză hepatică alcoolică. Cea mai frecventă cauză a mortalității o prezintă complicațiile infecțioase. Rata mortalității în hepatita toxică este cu mult mai joasă decât în hepatita alcoolică acută. Particularitatea distinctivă a hepatitei toxice este colestatiza rezistentă la diferite metode de tratament, inclusiv detoxicarea extracorporală.

Diagnosticul se formulează ca "Hepatită toxică colestatică", cu aprecierea gradului de gravitate. În cazul când se cunoaște factorul etiologic acesta se indică în diagnostic și nozologia se referă la rubrica T 65.8, conform CIB-10, dacă factorul etiologic nu este cunoscut – la rubrica T 65.9.

Diagnosticul diferențial se efectuează cu hepatita alcoolică și include semnele clinice, anamnestical și indicii paraclinici (tab. 54).

Tratament

Tratamentul hepatitei toxice, cauzate de intoxicația cu surogați ai alcoolului, reiese din patogeneza și tabloul clinico-biochimic, de aceea este optimală medicația indicată în hepatita alcoolică acută, variantă colestatică. În plus, la mulți pacienți se asociază hepatita toxică și leziunile etilice ale ficatului.

Tratamentul include:

- Glucocorticoizi: prednisolon 30-40 mg (metilprednisolon 24-32 mg) în zi *per os*, timp de 4-6 săptămâni, în funcție de evoluția colestatizei;
- Ademetionină 800 mg *i/v* 10-14 zile apoi 1600 mg *per os* 4-8 săptămâni sau;
- Acid ursodeoxicolic 15 mg/kg în zi sau;
- Fosfolipide esențiale 1,8 g/zi *per os*;
- Ornitin-aspartat 20g cu 500 ml ser fiziologic, perfuzie *i/v*;
- Lactuloză (Dufalac) 30-120 ml/zi.

Diferențe diagnostice în hepatita alcoolică și în hepatita toxică cauzată de surogații alcoolului

Parametri cercetați	Hepatită alcoolică	Hepatită toxică
Anamneză	Abuz cronic de alcool, frecvent după libațiuni masive și prelungite	Consum episodic de băuturi alcoolice ieftene
Examen fizic	Icter, uneori însoțit de prurit cutanat, teleangiectazii, hepatomegalie, afectarea altor organe-țintă (cord, pancreas, sistemul nervos central și periferic)	Icter, prurit, hepatomegalie
Hematologic	Macrocitoză (uneori amemie macrocitară), leucocitoză, VSH crescută	Anemie moderată normo- sau macrocitară, VSH crescută
Indici biochimici	ALT N/↑, AST ↑↑, γ-GTP ↑↑↑↑, fosfatază alcalină N/↑↑, bilirubină ↑↑↑, albumină ↓/↓↓, indice protrombinic ↓/↓↓	ALT ↑/↑↑, AST ↑/↑↑, γ-GTP ↑↑/↑↑↑, fosfatază alcalină ↑/↑↑, bilirubină ↑↑↑, albumină N/↓, indice protrombinic N/↓
Examen imunologic	Imunoglobulina A ↑/↑↑	Imunoglobulina A N/↑
Rezultate ecografice	Hepatomegalie, deseori splenomegalie, dilatare a vaselor sistemului portal	Hepatomegalie
Tablou histologic	Steatoză +++, infiltrat polimorfonuclear +++, necroză +/-, colestază +/-, corpi Mallory, fibroză +/- (predominant perivenulară)	Steatoză +/-, infiltrat polimorfonuclear +, necroză +/-, colestază +++, fibroză +/-
Evoluție după tratament	Absența evoluției pozitive a bilirubinei după 7 zile de terapie cu glucocorticoizi este un semn de prognostic nefavorabil	Colestază severă rezistentă la tratament
Letalitate	20-50%	5-7%

**PROGRAMUL DE INVESTIGAȚII A PACIENTULUI CU BOALĂ
HEPATICĂ ALCOOLICĂ**

- Anamneză riguroasă pentru identificarea consumului de alcool, utilizarea chestionarului CAGE
- Aprecierea stigmatelor consumului cronic de alcool la examenul obiectiv – testul modificat "Le Go" și ancheta "sindromul de postintoxicare alcoolică"
- Analiza generală a sângelui
- Teste funcționale hepatice: bilirubina totală și fracțiile ei, colesterolul, trigliceridele, lipoproteinele, aminotransferazele, AST mitocondrial, glutamatdehidrogenaza, γ -GTP, transferina carbohidrat deficientă, volumul mediu eritrocitar, fosfataza alcalină, acid uric, ureea, creatinina, glucoza, proteina totală și fracțiile ei, protrombina, colinesteraza, K, Mg, laminina serică, procologenul tip III, apolipoproteine A1, prolin-hidroxilaza
- Examen imunologic – T și B limfocitele, imunoglobulinele IgA, IgM, IgG; TNF, IL-6, IL-8
- Marcherii hepatitei virale B - HBsAg, HBeAg, anti HBe, anti HBcor sum; C – anti HCV Ig G și Ig M; D – anti HDV
- Examen ecografic al organelor abdominale
- Ecocardiografie
- ECG
- FEGDS
- Hepatografie cu radioizotopi
- Puncția ficatului cu biopsie hepatică și analiza histologică a biopstatului
- Consultația neurologului, a psihiatrului, a narcologului.

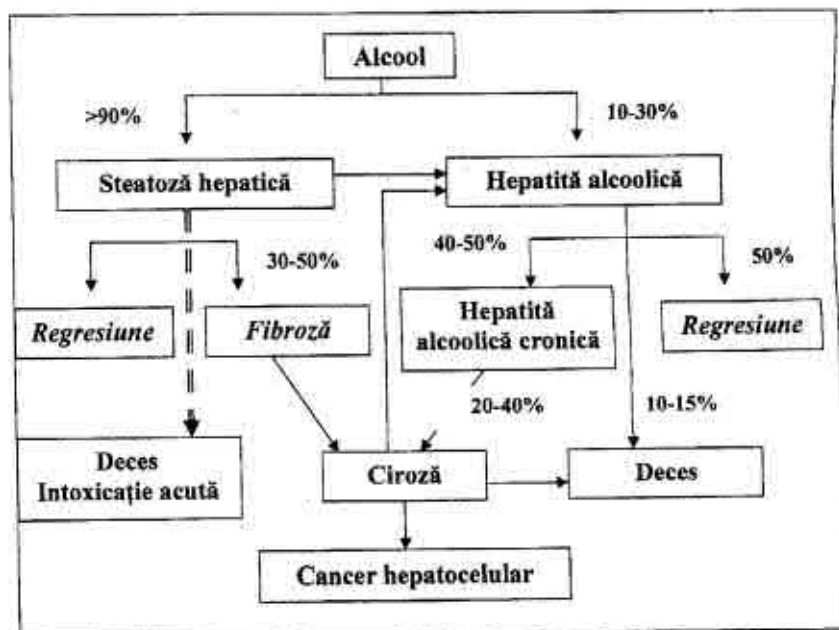
„În vin nostalgia caută ușurare, lașitatea – cura], șovăința – încredere, tristețea – bucurie, dar găsesc doar moartea” Benjamin Johnson

EVOLUȚIE. COMPLICAȚII. PROGNOSTIC

EVOLUȚIA BOLII HEPATICE ALCOOLICE

Evoluția naturală a afecțiunii hepatice alcoolice este variabilă și este influențată de factori puțin cunoscuți [445]. Totuși, singurul factor cunoscut și influențabil, care este implicat în evoluția bolii, rămâne alcoolul, astfel încât cea mai eficientă metodă pentru a încetini progresul bolii este sistarea abuzului de etanol [77,79,227].

Este cert faptul că majoritatea subiecților care consumă alcool în cantități periculoase pentru ficat, după o fază de hepatomegalie, dezvoltă steatoza hepatică (fig. 41) [214]. Leziunea, deși implică modificări metabolice multiple, nu este totdeauna evolutivă. După o abținere de 3-4 săptămâni, încărcarea grasă a hepatocitelor este complet reversibilă, continuarea abuzului crescând riscul de progresare; cu toate acestea, o minoritate prezintă reversibilitatea steatozei, în ciuda consumului susținut de alcool [227].



Notă: = = = - evoluție fulminantă

Figura 41. Spectrul și evoluția bolii hepatice alcoolice (Kuntz E. 2002)

Consumul continuu de alcool poate produce hepatită cronică alcoolică în 60-70% cazuri, care, ulterior poate trece în ciroză hepatică [214]. Pe de altă parte, hepatita alcoolică nu este obligatoriu evolutivă – 10% prezintă remisiunea leziunilor histologice, 50% rămân în acest stadiu, restul evoluând spre ciroză [215]. Remisiunea leziunii histologice a fost observată doar la abștinenți, dar lipsa progresiei a fost relevată și la cei care continuă abuzul [248]. Pacienții cu hepatită alcoolică au adesea o evoluție severă, cu o mortalitate precoce ce variază între 20 și 50% [286]. În hepatita acută alcoolică rata mortalității este aproximativ de 10%, iar formele fulminante ce survin după un exces acut de alcool se termină cu deces în 90-100% cazuri [34,57,111,253]. Mortalitatea este mai ridicată în cazul apariției hepatitei pe fundalul unei ciroze deja constituite, la ea contribuind și complicațiile cirozei. În condițiile unei hepatite alcoolice care a survenit pe fundalul unei steatoze evoluția este, de regulă, favorabilă. După un episod de hepatită acută alcoolică, progresia spre ciroză se întâlnește la aproximativ 50% dintre pacienți, realizându-se în 10-13 ani [138,142,397]. Factorii care se asociază cu un risc crescut sunt severitatea leziunilor inițiale, continuarea consumului și sexul feminin [393].

Ciroza hepatică poate evolua mult timp latent, fiind descoperită în timpul unui examen medical pentru alte suferințe cauzate de alcool. Dacă se sistează consumul de alcool, ea poate rămâne în această fază mulți ani. În condițiile continuării abuzului de alcool, evoluția este progresivă și se asociază cu o rată a decompensărilor, în special de tip vascular, de 10% pe an [295]. Decesul survine prin complicațiile cunoscute ale cirozei.

Unii pacienți pot dezvolta trăsături ale hemocromatozei. Depozitele de fier din ficat sunt crescute la 40-45% dintre alcoolici. Factorii responsabili ar putea fi: aportul și absorbția crescută a fierului, utilizarea redusă, pusee repetate de hemoliză [65]. Pacienții care dezvoltă sindromul complet al hemocromatozei, posibil, ar avea prezent defectul genetic caracteristic pentru hemocromatoză [195].

În evoluție, carcinomului hepatocelular complică 20% dintre cazurile de ciroză alcoolică [445]. Alcoolul intervine în patogeneza carcinomului hepatocelular prin faptul că promovează dezvoltarea cirozei iar ciroza macronodulară, care survine la alcoolici după o perioadă de abștinență, se asociază cu un risc sporit pentru carcinomul hepatic [172]. Asocierea infecției cu virus hepatic B sau C crește riscul de dezvoltare al cancerului hepatic primitiv la etilici [113].

COMPLICAȚII

Steatoza hepatică este o formă clinică benignă a hepatopatiei alcoolice. Foarte rar se poate complica cu embolii grăsoase, hipertensiune portală, cetoacidoza alcoolică.

Cetoacidoza alcoolică este o tulburare metabolică care trebuie diferențiată de cea diabetică, în a cărei patogeneză sunt implicați:

consumul de alcool, malnutriția, acidoza metabolică, hipoinsulinemia, lipoliza, creșterea nivelului acizilor grași și al corpiilor cetonici. Clinic, apar: greață, vome, deshidratare, hiperventilație, halenă de „mere verzi”, acetonurie, acetonemie, hiperglicemie modestă. Se consideră că această complicație survine mult mai des, dar nu este recunoscută.

Embolia grăsoasă este o complicație severă, dar rară a ficatului gras alcoolic, în care apar manifestări embolice pulmonare, cerebrale sau renale; explicația disponibilă este imperfectă și constă în mobilizarea grăsimii hepatice sau chiar a grăsimilor plasmatice, de către un traumatism [445].

Hipertensiunea portală poate apărea înainte de dezvoltarea cirozei, în cazul steatozei severe, și se datorează compresiunii de către depozitele grăsoase ale sinusoidelor și ale venelor hepatice [256].

Complicațiile cele mai obișnuite ale hepatitei alcoolice sunt: encefalopatia hepatică (care survine ca rezultat al insuficienței hepatocitare, al șunturilor porto-cave sau prin mecanism dublu), hemoragia digestivă superioară (poate precipita insuficiența hepatică), sindromul hepatorenal (de regulă în faza terminală), sindromul Zieve (hemoliză acută cu anemie și hipercolesterolemie).

Complicațiile cirozei includ: ascita masivă, adesea refractară la tratament; peritonita bacteriană spontană care frecvent este o cauză de deces, hemoragiile digestive superioare, encefalopatia hepatoportală.

PROGNOSTIC

Prognosticul în hepatopatia alcoolică este mai favorabil decât în alte boli hepatice cronice, deoarece depinde în mare măsură de abținerea. Continuarea consumului de alcool se asociază cu o scădere a duratei de supraviețuire. Prognosticul depinde de forma clinică. Steatoza este considerată o leziune benignă, pe când hepatita alcoolică se asociază cu o mortalitate sporită. Necesitatea aprecierii eficienței terapeutice a condus la selectarea unor variabile clinice, de laborator și histologice cu valoare prognostică.

Valoarea prognostică a leziunilor histologice. Cirroza este faza ireversibilă a hepatopatiei alcoolice. Cirroza necomplicată are o rată a mortalității anuale de 7%, mortalitate care nu este mai ridicată decât la pacienții cu steatoză. La pacienții cu ciroză la care se asociază hepatita alcoolică, mortalitatea anuală ajunge la 27%. Fibroza perivenulară este un factor prognostic defavorabil, deoarece se asociază cu progresia spre ciroză.

Valoarea prognostică a variabilelor funcționale clinice și de laborator. S-au identificat a avea valoare prognostică următoarele modificări izolate sau asociate: encefalopatia, hipertensiunea portală, ascita, erupția de stelute vasculare, hipoalbuminemia, hiperbilirubinemia etc, cea mai utilizată apreciere globală, bazată pe experiența clinică, este

indicele Child-Turcotte-Pugh, care corelează bine cu severitatea bolii și cu supraviețuirea [79]. Un alt scor prognostic (CCLI: *combined clinical and laboratory index*) utilizează 9 variabile, dar nu oferă informații prognostice în plus.

În condițiile hepatitei alcoolice, prognosticul este influențat preponderent de mortalitatea precoce (5 săptămâni). Au fost selectați ca markeri prognostici: bilirubina și timpul de protrombină. Indicele cunoscut sub ecuația Maddrey se calculează după formula: **[4,6 x timpul de protrombină (sec)] + bilirubina (mg%)** [253]. O valoare de peste 32 se asociază cu un prognostic sever. Deoarece utilizează doar doi parametri, este susceptibil de a fi influențat în mod nespecific de tratament.

Prognosticul se poate aprecia și în funcție de nivelul crescut al citokinelor (IL-6, IL-8), contribuie de asemenea și scorul PGA (*timp de protrombină, titrul gama-glutamyltranspeptidazei și al apolipoproteinei A1*) [342].

Prognosticul diferă în funcție de forma clinică. Steatoza are un prognostic favorabil, fiind influențat de severitatea celorlalte leziuni determinate de alcool (pancreatită, gastrită, delirium tremens, infecții). Uneori pot apărea embolii grăsoase mortale.

Hepatita alcoolică are un prognostic mai rezervat, 20-50% decedând în primele săptămâni. Factorii ce se asociază cu un prognostic rezervat sunt: alterarea coagulabilității, nivelul bilirubinei peste 15 mg%, prezența encefalopatiei, hiperamoniemia. Decesul se produce prin comă hepatică, sindrom hepatorenal, hemoragii digestive.

Prognosticul cirozei alcoolice este mai bun decât al celorlalte forme etiologice, cu condiția întreruperii totale a consumului și a diagnosticării într-o fază mai precoce, când există încă rezerve funcționale hepatice (tab. 55).

Tabelul 55

Letalitatea bolnavilor cu ciroză hepatică de diversă etiologie, supravegheați pe o perioadă de 3,5 ani (clinica Бурденко Н.Н., Moscova)

Factor etiologic	Număr total de pacienți	Numărul decedaților	
		n	%
HBV + alcool	5	5	100
HBV + HDV	7	6	85,6
HCV + alcool	13	10	77,0
HCV + HBV	13	7	53,7
HBV	40	17	42,5
Alcool	77	30	38,9
HCV	22	6	27,1
Ciroză biliară primară	15	2	13,2
Total	192	83	43,1

Recuperarea acestor bolnavi depinde în foarte mare măsură de suportul familial, resursele financiare și starea socioeconomică. Continuarea consumului de alcool scade semnificativ speranța de supraviețuire, mai ales la femei.

Fibroza în zona a III-a și scleroza perivenulară constituie leziunile care conferă un prognostic rezervat bolii cronice hepatice alcoolice, ca și formele colestatice.

Se estimează că 50% dintre pacienții cu hepatită alcoolică ajung la ciroză în 10-13 ani, dacă continuă consumul, existând studii care arată că perioada ar fi mai mică, aproximativ 8,1 ani [215,342]. Pacienții cu fibroză și cu noduli regenerativi au același prognostic cu cei care au doar ficat gras, dacă nu intervine continuarea consumului de alcool.

Semnele care anunță un prognostic nefavorabil sunt: encefalopatia hepatică, sindromul hepato-renal, icterul persistent, hiperazotemia, anemia, scăderea marcată a albuminelor și a protrombinei. Icterul franc și ascita care persistă sub tratament mai mult de trei luni sunt semnele unui prognostic foarte grav, chiar dacă se sistează consumul de alcool. Hipertensiunea portală importantă, prin pericolul ruperii varicelor esofagiene, reprezintă un factor de mare gravitate, media supraviețuirii peste un an fiind foarte scăzută.

Hepatitele alcoolice la care, pe biopsiile hepatice apar megamitocondrii, au un prognostic pe termen lung foarte bun, nivelul crescut al bilirubinei și protrombina joasă corectându-se rapid sub tratament. În unele cazuri se constată o deteriorare clinico-biologică în primele săptămâni de spitalizare, cu scăderea protrombinei, care nu răspunde la administrarea de vitamina K și cu majorarea bilirubinei. La acești pacienți decesul survine în 1-6 luni, chiar dacă se întrerupe consumul de alcool, histologic ciroza asociindu-se cu hepatita alcoolică. În astfel de situații este oportună o verificare minuțioasă a unei posibile infecții virale B sau C.

Ciroza hepatică compensată are un prognostic bun dacă se întrerupe consumul de alcool. În cazul cirozei cu ascită, cu varice esofagiene mari, abținerea nu mai influențează prognosticul. Mortalitatea cea mai înaltă se înregistrează în primul an de la decompensare. Ea se produce cel mai frecvent prin sângerări din varicele esofagiene, comă hepatică, sindrom hepatorenal. În cazul ascitei, peritonita bacteriană spontană este adesea fatală. Carcinomul hepatic reprezintă complicația principală a hepatitei alcoolice, ceea ce constituie un factor prognostic defavorabil. Alte complicații grave care influențează negativ prognosticul sunt tuberculoza, SIDA și alte boli infecțioase.

“К вину приучаются как, к другому яду, понемного, и нравится вино только после того, как человек привыкает к тому опьянению которое оно производит”
Л. Н. Толстой

TRATAMENTUL BOLII HEPATICE ALCOOLICE

Tratamentul bolii hepatice alcoolice este complex, fiind modulată în funcție de stadiul și de forma de boală în care a fost inițiat. Strategia terapeutică este dificilă, deoarece este influențată, pe de o parte, de particularitățile individuale, care prezintă dificultăți în apreciere (datele existente la etapa actuală fiind incomplete) și, pe de altă parte, de dificultatea de determinare a severității etapei curente a maladiei.

Evitarea consumului de alcool constituie imperativul comun al tuturor strategiilor terapeutice, pentru orice formă a bolii hepatice alcoolice. Atât pacienții cu hepatită alcoolică, cât și cei cu ciroză hepatică, care renunță la consumul de alcool au prognostic mai favorabil, comparativ cu cei care continuă abuzul de alcool. Deci, cea mai importantă măsură terapeutică a bolii hepatice alcoolice constă în **întreruperea imediată, definitivă și totală a oricărui consum de alcool** [230,243,255]. Este necesar a menționa că pacienții cu patologii somatică gravă, în special bărbații, mai frecvent renunță la consumul de băuturi alcoolice spre deosebire de cei cu tulburări psihice. Totodată, este importantă asistența medicală permanentă și suportul psihologic al membrilor familiei și al prietenilor apropiați. Ameliorarea stării pacientului, ca urmare a abstenenței și a regimului de pat este atât de impunătoare, încât permite diagnosticarea intoxicației alcoolice cronice sau a alcoolismului. În special se recomandă sistarea consumului de băuturi alcoolice persoanelor la care s-a depistat histologic fibroza zonei a treia acinară.

TRATAMENTUL STEATOZEI ȘI STEATOHEPATITEI ALCOOLICE

RESPECTAREA REGIMULUI ALIMENTAR echilibrat, bogat în proteine, vitamine, cu aport caloric corespunzător stării de nutriție a bolnavului este oportună. Aportul nutritiv va fi de cel puțin 30 kcal/corp/zi. Pe lângă sevrăj, ca măsură generală, se impune menținerea unui regim dietetic cu conținut de proteine nu mai mic de 1 g/kg corp/zi (tab. 56) [145].

De obicei, acesta corespunde Dietei Nr. 5 după Pevzner, care are o valoare energetică deplină și un conținut optimal de proteine, lipide și de glucide [528]. De asemenea, sunt excluse produsele bogate în purine, substanțele azotate, colesterolul, acidul oxalic, uleiurile eterice, produsele oxidării grăsimilor (acroleine, aldehide,) ce se formează în rezultatul prăjirii alimentelor. În rația alimentară se majorează aportul produselor lipotrope (colină, metionină, lecitină) și al celor cu conținut sporit în fibre celulare și în lichid.

Valoarea energetică a regimului alimentară constituie 2500-2900 kcal.

Compoziția chimică a alimentelor: proteine – 90-100 g (60% de origine animalieră), grăsimi – 80-100 g (30% vegetale), glucide – 350-400 g (70-90 g zahăr), sare de bucătărie – 10 g, lichid liber – 1,8-2,5 l/zi.

Tabelul 56**Dieta minimală în bolile cronice hepatice alcoolice**

Compoziția chimică și valoare energetică	Cantitate	Surse
Proteine	1 g/Kg	Ou, carne macră, pui, brânză, cașcaval, pește degresat
Calorii	2000 kkal/zi	Dietă variată, grăsimi mixte, fructe, legume
Vitamine	1 pastilă polivitamine	A – un morcov B – pâine neagră C – o portocală D – unt + expunere la soare sau pește gras Folați, K – alimentație rațională

Pregătirea culinară. Se interzice prăjirea bucatelor. Nu este obligatorie mărunțirea alimentelor.

Regimul alimentației – de 5 ori în zi, alimentele în stare caldă.

Alimentele recomandabile și cele interzise

- **Pâinea și podusele făinoase.** *Se recomandă:* pâine de grâu sau de secară, de o zi sau uscată. *Se exclude:* pâinea proaspătă, produsele prăjite, din aluat de cozonac, torturi cu cremă.
- **Carne.** *Se recomandă:* sorturi de carne negră (vită, iepure, găină, curcan); fiartă, coaptă, bucăți sau pasată, șuncă negră, parizer dietetic. *Se exclude:* carnea grasă, de rață, gâscă, creier, ficat, rinichi, conserve de carne, produse afumate, prăjite.
- **Pește.** *Se recomandă:* pește slab, fiert, copt, umplut, cu sos din legume. *Se exclude:* sorturile grase, peștele afumat, sărat, conservat, icrele de nisetră, somon, păstrugă.
- **Ouă.** *Se recomandă:* omletă coaptă, nu mai mult de un gălbenuș în zi. *Se exclude:* ouă fierte, prăjite.
- **Produse lactate.** *Se recomandă:* lapte, chefir, iaurt, lapte acru, smântâna în calitate de condiment, brânză nu acră și bucate din ea (budincă, colțunași leneși), cașcaval nepicant. *Se exclude:* frișca, brânza acră.
- **Grăsimi.** *Se recomandă:* unt și ulei vegetal (de floarea-soarelui, măsline, porumb). *Se exclude:* unt topit, grăsimi prăjite, grăsimi de porc, de oaie, margarină.

- **Crupe, paste făinoase, boboase.** Se recomandă: tot asortimentul de crupe (în special hrișca și ovăzul) sub formă de terci; budincă cu brânză, morcov, fructe uscate; pilaf cu legume și fructe. Fidea și tăieței fierți. Se *exclud* păstăioasele.
- **Legume.** Se recomandă: legume crude, fierte, înăbușite, coapte, ceapă fiartă, varză murată, nu acră. Se *exclud*: ridichea de lună, ridichea de iarnă, măcrișul, spanacul, usturoiul, ciupercile, legumele marinate.
- **Supe.** Se recomandă: supe de lapte, cu legume și crupe, cu fidea, tăieței, de fructe; borș; ciorbă vegetariană. Se *exclud*: zeama (de carne, pește, de ciuperci), ciorba verde.
- **Fructe, pomușoare, dulciuri.** Se recomandă: fructe și pomușoare neacre, compot, chiseluri, jeleu, șerbet, „lapte de pasăre”, zahăr, miere, dulceață, marmeladă, bomboane fără ciocolată. Se *exclud*: fructele acre, ciocolata, înghețata, produsele cu cremă.
- **Sosuri și condimente.** Se recomandă: sos de lapte, smântână, legume, fructe. Făina pentru sos nu se prăjește. Pătrunjel, mărar, scorțișoară, vanilie. Se *exclud*: zeama (de carne, pește), picantă, piperul iute, muștarul, hreanul.
- **Băuturi.** Se recomandă: ceai cu lămâie, cafea cu lapte, suc de legume, fructe, pomușoare, decoct de măcieș. Se *exclud*: cafeaua, cacao, băuturile reci.

Se recomandă suplimente de potasiu, magneziu, vitamina B₁ (50-100 mg/nictemeral), vitamina C (1000 mg) per os sau parenteral.

Preparatele multivitaminice cu conținut de vitamina B₁₂ (200 mkg/zi), acid folic (0,0008g de 2-3 ori/zi), vitaminele E 100-300 mg/zi, A 10000 U/zi, C 1000 mg/zi, niacina peroral 25-50 mg/zi, biotina 0,003 mg/zi, B₁ 100 mg/zi, B₆ 250 mg/zi, Selen 0,025 mg/zi, timp de 1-3 luni, sunt utile alcoolicii cu denutriție.

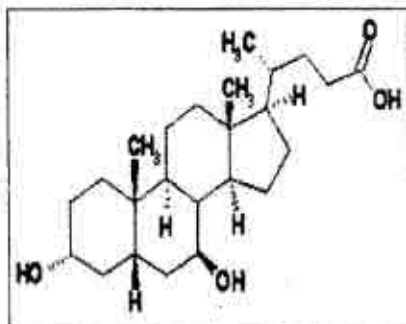
TERAPIA MEDICAMENTOASĂ

Acidul ursodeoxicolic (Ursofalk, Ursosan) are efect favorabil în tratamentul bolnavilor cu boală hepatică alcoolică [340]. Eficacitatea acidului ursodeoxicolic (UDCA) în terapia leziunilor hepatice alcoolice a fost demonstrată în ultimele decenii. În prima comunicare, făcută de Plevris J. și coaut. (1991), referitor la eficacitatea acidului ursodeoxicolic în tratamentul bolii alcoolice a ficatului, se menționează ameliorarea indicilor clinici și ai celor biochimici la pacienții cu ciroză hepatică alcoolică după tratamentul cu UDCA [357]. Doza nictemerală de UDCA a fost de 15 mg/kg masă corporală. Peste 2 săptămâni s-a constatat reducerea semnificativă a nivelului de bilirubină și de fosfatază alcalină la pacienții studiați.

Ulterior, în cercetările recente efectuate de Bettini R. și Gorini M. (2002) UDCA s-a administrat în doză de 450 mg/zi, timp de 6 luni, astfel

apreciindu-se optimizarea semnificativă a indicilor hepatici [52]. Autorii relevă cele mai bune rezultate în grupul pacienților care au administrat tratament combinat cu UDCA și silimarină [52]. Astfel, preparatul este frecvent aplicat în tratamentul ficatului alcoolic.

UDCA constituie partea principală a pool-ului acizilor biliari ai urșilor, de unde provine și denumirea preparatului. A fost descoperit în 1902, iar peste 50 ani a fost sintetizat artificial. La om numai o cantitate foarte mică de UDCA (mai puțin de 4%) se găsește în componența acizilor biliari. Utilizarea UDCA este inofensivă, deoarece acidul nu are efect hepatotoxic.



Este interesant faptul că structura chimică a acidului ursodeoxi-colic este identică cu cea a acidului hidrofob xenodeoxicolic ($C_{24}H_{44}O_4$) și diferă numai prin poziția grupei hidroxilice a atomului C_7 : β -poziția în primul și α -poziția în al doilea acid. Anume poziția- 7β a grupei OH determină hidrofilitatea și lipsa proprietăților toxice la UDCA (fig. 42) [499,518].

Figura 42. Acidul ursodeoxicolic

Efectele acidului ursodeoxicolic [499,545]:

- **Acțiune directă citoprotectorie.** UDCA se include în stratul fosfolipidic al membranei celulare, ceea ce contribuie la stabilizarea membranei și la majorarea rezistenței ei la factorii lezanți, inclusiv la alcool.
- **Efect antiapoptozic.** Micșorând concentrația de Ca ionizat intracelular, preîntâmpină ieșirea citocromului C din mitocondrii, astfel, inhibă apoptoza hepatocitelor și a colangiocitelor;
- **Efect imunomodulator.** Reduce expresia moleculelor clasa HLA1 pe hepatocite și HLA2 pe colangiocite, ceea ce diminuează autoimunitatea lor; scade producerea de citokine proinflamatorii (IL-1, IL-2, IL-6, TNF-alfa).
- **Efect antiolestatic.** Stimularea exocitozei prin activarea α -proteinkinazei Ca-dependente micșorează concentrația acizilor biliari hidrofobi [].
- **Efect hipocolesterinemie.** Scade absorbția intestinală a colesterolului, reduce sinteza colesterolului în ficat și excreția lui în bilă.
- **Efect litolitic.** Micșorează litogenitatea bilei ca urmare a formării cristalelor lichide cu moleculele de colesterol, preîntâmpină formarea și dizolvarea calculilor de colesterol.

Schema de tratament cu UDCA constituie 15 mg/kg masă corporală, în doză unică, seara, pe o durată nu mai mică de trei luni. Multitudinea de efecte biochimice și imunologice ale acidului ursodeoxicolic permite utilizarea lui în tratamentul oricărei forme clinice a ficatului alcoolic. Deoarece posedă efect citoprotector, acidul ursodeoxicolic este eficient chiar și în steatoza hepatică în lipsa inflamației. În special, la pacienții care continuă să consume alcool în doze obișnuit individuale [499].

Mecanismul acțiunii acidului ursodeoxicolic la pacienții cu afectare alcoolică a ficatului

- Diminuează nivelul bilirubinei
- Scade nivelul fosfatazei alcaline
- Micșorează nivelul γ -GTP
- Reduce nivelul lipoproteinelor de densitate joasă
- Diminuează nivelul acizilor cholic, chenodeoxicolic
- Majorează nivelul acidului ursodeoxicolic
- Scade nivelul Ig M
- Ameliorează calitatea vieții pacienților: reduce expresivitatea sindroamelor clinice asteno-vegetativ, dispeptic și colestatic
 - Îmbunătățește tabloul histologic al ficatului (scade colestaza intrahepatică, regresează semnele steatozei hepatice)

Multitudinea de efecte biochimice și imunologice ale acidului ursodeoxicolic justifică utilizarea lui în tratamentul ficatului alcoolic, ceea ce ne-a motivat să realizăm unele cercetări în acest domeniu. *În studiul efectuat am cercetat eficacitatea acidului ursodeoxicolic în tratamentul pacienților cu intoxicație cronică cu alcool și cu hepatită cronică alcoolică [51].*

Pacienții cu hepatită cronică alcoolică au fost repartizați în două grupuri, în funcție de tratamentul administrat.

Terapia cu acid ursodeoxicolic (Ursofalk, Ursosan) în doză zilnică de 15 mg/kg corp timp de o lună, a fost aplicată la 23 pacienți cu hepatită cronică etilică (lotul II). Vârsta medie a acestor bolnavi a constituit $47,9 \pm 1,9$ ani. Persoanele de sex masculin au alcătuit majoritatea 69,2% (18). Lotul de control (lotul I) a fost format din 20 pacienți cu hepatită cronică alcoolică, vârsta medie $48,8 \pm 1,5$ ani. Pacienții din acest grup au administrat tratament tradițional cu vitamine, riboxin, acid lipoic, fără preparatele acidului ursodeoxicolic (UDCA).

Terapia combinată cu acid ursodeoxicolic a influențat benefic, atât evoluția sindroamelor clinice, cât și a parametrilor biochimici la pacienții cu hepatită alcoolică. La bolnavii tratați cu UDCA s-a constatat o regresie mai semnificativă a sindroamelor clinice, comparativ cu pacienții din lotul I tratați tradițional (fig. 43).

Astfel, simptomatologia asteno-neurotică a dispărut la 47,8% (11)

pacienți din 69,5% (16), la 21,7% (5) dintre ei persistând și la finele tratamentului. Sindromul algic abdominal, constatat inițial la 73,9% (17) bolnavi, s-a redus sub acțiunea tratamentului până la 17,4% (4); adică a suportat o evoluție favorabilă în 56,5% (13) cazuri versus 40% (8) pacienți medicați numai în program uzual. S-a atestat involuția manifestărilor sindromului dispeptic la 52,2% (12) bolnavi tratați în program complex cu UDCA, versus 40% (8) pacienți tratați tradițional, fenomene reziduale menținându-se în 26,1% (6) cazuri.

Se estimează efectul favorabil al acidului ursodeoxicolic asupra sindromului icteric. În lotul bolnavilor tratați suplimentar cu UDCA inițial icterul a fost prezent în 26,1% (6) cazuri și a dispărut la toți pacienții după finalizarea terapiei. La pacienții tratați în program tradițional icterul a dispărut în 20% (4) cazuri, atestându-se la finele tratamentului la 10% dintre bolnavi. Dimensiunile ficatului au revenit la normal în 21,8% (5), la restul pacienților (78,2%) s-a constatat o tendință spre micșorare a dimensiunilor ficatului. Splenomegalia, atestată în 13,04% (3) situații inițial, nu s-a determinat după tratament cu UDCA.

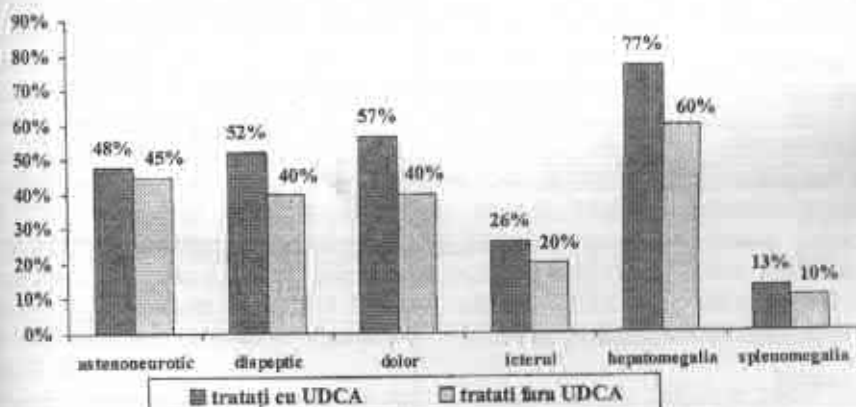


Figura 43. Evoluția sindroamelor clinice în hepatita cronică alcoolică sub acțiunea diferitor programe de tratament (de bază și cel suplimentat cu UDCA)

Evoluția indicilor biochimici ai sindroamelor hepatice esențiale și a markerilor intoxicației cronice cu alcool la pacienții tratați complex cu UDCA, precum și analiza comparativă a parametrilor respectivi ai bolnavilor asistați în program tradițional, este prezentată în tabelul 57.

Am constatat că administrarea UDCA pacienților cu hepatită cronică alcoolică a influențat semnificativ evoluția pozitivă a enzimelor ce reflectă sindromul citolic. Astfel, sub acțiunea tratamentului la acești pacienți am atestat scăderea aminotransferazelor aproximativ de 2 ori comparativ cu valorile inițiale. Activitatea ALT s-a redus de la cifrele de $69,9 \pm 9,6$ U/l

stabilite anticurativ până la $31,1 \pm 2,2$ U/l ($p < 0,001$) la finele terapiei.

Tabelul 57

Evoluția indicilor biochimici la pacienții cu hepatită cronică alcoolică după tratament

Indicii	Lotul de bază (tratament cu UDCA)		Lotul de control (tratament de bază)		Diferențe dintre lotul de bază și cel de control după tratament
	Inițial - I	După tratament - II	Inițial - III	După tratament - IV	
ALT (U/l)	69,9±9,6	31,1±2,15***	66±9,2	52,5±11,7	$P_{II-IV} < 0,01$
AST (U/l)	65,4±9,6	29,5±2,9**	61,8±7,9	46,6±4,4	$P_{II-IV} < 0,01$
γ-GT (U/l)	154,5±13	51,02±5,1***	148,6±18,6	69,6±5,8**	$P_{II-IV} < 0,05$
GDH (U/l)	14,03±1,1	4,27±0,22***	13,9±1,4	6,7±0,27**	$P_{II-IV} < 0,001$
ADH (IU/l)	10,5±0,7	3,67±0,38***	11,0±1,2	4,9±2,1**	$P_{II-IV} > 0,05$
CDT (%)	10,7±0,22	5,21±0,44***	11,9±0,46	5,7±0,48***	$P_{II-IV} > 0,05$
CDT/transferin	4,9±0,3	2,1±0,36***	5,41±0,38	2,59±0,3***	$P_{II-IV} > 0,05$
Bilirub. totală (mmol/l)	27,8±5,16	17,7±1,92*	27,2±3,64	24,1±2,2	$P_{II-IV} < 0,05$
Bilirub. directă	7,23±1,9	4,32±0,49	7,78±1,37	7,7±0,7	$P_{II-IV} < 0,01$
Bilirub. indir.	20,6±3,9	13,59±1,45*	19,27±2,42	16,4±1,8	$P_{II-IV} > 0,05$
Fosfataza alc. (U/l)	261,8±19	223,6±10,6**	258,2±16,9	243±14,6	$P_{II-IV} < 0,05$
Triglicer. (mmol/l)	2,17±0,16	1,26±0,11***	2,43±0,27	1,8±0,11*	$P_{II-IV} < 0,001$
Colesterol mmol/l	4,78±0,15	3,83±0,16	4,17±0,17	4,2±0,17	$P_{II-IV} > 0,05$
HDL (mmol/l)	2,07±0,14	1,09±0,14***	2,02±0,22	1,5±0,13*	$P_{II-IV} < 0,05$
LDL (mmol/l)	2,52±0,11	2,28±0,15	2,59±0,16	2,5±0,15	$P_{II-IV} > 0,05$
B-lipoprot. (IU/l)	65±2,88	36,7±2,06**	68,0±3,6	62,9±2,1	$P_{II-IV} < 0,001$
Proteina totală (g/l)	71,9±0,84	77,63±1,11	72,7±1,37	72,6±2,8	$P_{II-IV} > 0,05$
Albumine (g/l)	35,5±1,02	47,06±0,88	38,6±1,14	42,1±1,2	$P_{II-IV} > 0,05$
Transferina g/l	2,26±0,1	2,84±0,11	2,29±0,19	2,2±0,14	$P_{II-IV} > 0,05$

Notă: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$ - diferențe dintre valorile medii inițiale și cele de la finele tratamentului.

Aceleași regularități am stabilit și pentru activitatea AST care s-a micșorat de la $65,4 \pm 9,6$ U/l până la $29,5 \pm 2,9$ U/l ($p < 0,01$) după cura de terapie complexă cu UDCA. Spre deosebire de rezultatele finale obținute la pacienții tratați uzual, aceste valori după tratament au revenit la limitele normale stabilite pentru parametrii respectivi. Totodată, activitatea ALT ($p < 0,01$) și AST ($p < 0,01$) la sfârșitul tratamentului s-a determinat veridic statistic scăzută față de valorile similare ale pacienților care au primit numai tratament de bază (lotul I).

Evaluarea sindromului citolitic în grupul de control a relevat o ameliorare a activității transaminazelor sub acțiunea terapiei de bază, fiind stabilite variații ale ALT de la $66 \pm 9,2$ U/l inițial până la nivelul de $52,5 \pm 11,7$ U/l după cura de terapie ($p > 0,05$) și reducerea activității AST de la $61,8 \pm 7,9$ U/l inițial până la $46,6 \pm 4,4$ U/l pe parcursul tratamentului ($p > 0,05$). Concomitent, însă, acești indici nu s-au micșorat veridic comparativ cu datele inițiale și nu au revenit la valori normale, apreciindu-se ca majorate și după tratament.

Sunt impresionabile rezultatele favorabile pe care le-a produs tratamentul cu acid ursodeoxicolic asupra parametrilor sindromului de colestatic și ai lipidelor plasmatic. Investigarea indicilor ce specifică sindromul colestatic a relevat normalizarea bilirubinei și a fracțiilor ei, a fosfatazei alcaline, a trigliceridelor, β -lipoproteinelor și HDL colesterolului după finalizarea curei de terapie combinată cu UDCA. Concentrația bilirubinei totale a scăzut de la $27,8 \pm 5,16$ mcmmol/l la $17,7 \pm 1,9$ mcmmol/l ($p < 0,05$). Tendințe similare am constatat și pentru fracția conjugată de bilirubină care s-a redus de la valorile inițiale de $7,23 \pm 1,9$ mcmmol/l până la $4,32 \pm 0,49$ mcmmol/l ($p > 0,05$) postcurativ. Valorile finale ale bilirubinei totale ($p < 0,05$) și ale fracției conjugate ($p < 0,05$) s-au dovedit reduse și versus parametrilor respectivi ai pacienților tratați tradițional. Nivelul fosfatazei alcaline a diminuat de la $261,8 \pm 19$ U/l până la $223,6 \pm 10,6$ U/l ($p < 0,01$), la finele tratamentului, fiind mai jos și față de indicele analogic din lotul I ($p < 0,05$).

Este necesar a menționa faptul că tratamentul cu UDCA al pacienților cu hepatită cronică alcoolică a redus esențial nivelul plasmatic al lipidelor. Concentrația trigliceridelor a prezentat reducere de semnificație statistică, micșorându-se de la cifrele inițiale de $2,17 \pm 0,16$ mmol/l până la $1,26 \pm 0,11$ mmol/l ($p < 0,001$) după o lună de tratament. Am relevat aceeași legitate și pentru conținutul seric al β -lipoproteinelor, care s-au redus de la $65 \pm 2,88$ IU/l la $36,7 \pm 2,06$ IU/l ($p < 0,01$).

Monitorizarea nivelurilor de HDL-colesterol, sub acțiunea terapiei complexe cu acid ursodeoxicolic a atestat reducerea evidentă a acestui indice, valorile lui micșorându-se de la $2,07 \pm 0,16$ mmol/l la $1,09 \pm 0,14$ mmol/l ($p < 0,001$) postcurativ. Totodată, au fost stabilite diferențe valide statistic între valorile finale ale trigliceridelor ($p < 0,001$), β -lipoproteinelor ($p < 0,001$) și ale HDL-colesterolului ($p < 0,05$) la pacienții care au administrat tratament suplimentat cu UDCA comparativ cu marcherii respectivi ai pacienților,

monitorizați în program de terapie tradițională, la ultimii acești indici prezentând o involuție postcurativă mai puțin favorabilă.

Astfel, după cura de tratament complex cu acid ursodeoxicolic, am constatat optimizarea indicilor ce reflectă colestaza hepatică, ceea ce confirmă efectul antiolestatic al preparatului.

Ca și în cazul pacienților din lotul I, la bolnavii cărora li s-a administrat terapie suplimentată cu UDCA, funcția de sinteză a ficatului a fost mai puțin influențată de tratament. Concentrația proteinei totale a crescut pe fundalul terapiei de la $71,9 \pm 0,84$ g/l până la $77,6 \pm 1,1$ g/l, dar fără semnificație statistică ($p > 0,05$). După finalizarea curei de terapie complexă cu UDCA conținutul seric al albuminelor ($47,06 \pm 0,88$ g/l) și al transferinei totale ($2,84 \pm 0,11$ g/l) s-au constatat a fi în limitele normei, nedeviind statistic concludent de la cifrele inițiale și nici de la valorile respective ale pacienților din lotul I.

O importanță deosebită o prezintă influența pozitivă a tratamentului cu UDCA asupra evoluției marcherilor specifici consumului de alcool. Activitatea γ -GT (tab. 57) după terapia administrată s-a micșorat aproximativ de 3 ori ($51,02 \pm 5,1$ U/l; $p < 0,001$) în raport cu valorile prezentate anticurativ ($154,5 \pm 13$ U/l), nivelul final încadrându-se în limitele admise de normă. În acelaș timp, au fost stabilite diferențe valide statistic între valoarea postcurativă a acestui parametru la bolnavii tratați complex, comparativ cu lotul pacienților care au administrat numai tratament de bază, fără UDCA ($p < 0,05$), la ultimii activitatea γ -GT se menținea crescută și după tratament, ceea ce sugerează persistența colestazei.

S-a constatat evoluția pozitivă a activității GDH, care a scăzut de la cifrele inițiale de $14,03 \pm 1,1$ U/l până la $4,27 \pm 0,2$ U/l după tratament, determinându-se veridic redusă față de valoarea ei inițială ($p < 0,001$) și a pacienților lotului I ($p < 0,001$).

Tratamentul suplimentat cu UDCA a condiționat descreșterea fracției neconjugate a bilirubinei, care a diminuat de la $20,6 \pm 3,9$ mcmol/l până la $13,59 \pm 1,45$ mcmol/l ($p < 0,05$) la sfârșitul tratamentului.

Activitatea ADH, care până la inițierea tratamentului a constituit $10,55 \pm 0,7$ IU/l, s-a micșorat veridic până la $3,67 \pm 0,38$ IU/l ($p < 0,001$), dar persistă nesemnificativ crescută și după finalizarea tratamentului. Nu s-au atestat diferențe statistic concludente între valorile finale ale ADH la pacienții tratați cu UDCA și la cei asistați în program uzual.

Monitorizarea transferinei carbohidrat deficiente și a raportului CDT/transferină a relevat scăderea exponențială a acestor indici sub acțiunea tratamentului. Valoarea transferinei carbohidrat deficiente, care inițial s-a determinat evident crescută ($10,7 \pm 0,22$ %) a revenit după 1 lună de tratament la limite normale ($5,21 \pm 0,44$ %) ($p < 0,001$). Raportul CDT/transferină a suportat modificări pozitive esențiale, oscilând de la $4,9 \pm 0,3$ inițial până la $2,1 \pm 0,3$ ($p < 0,001$) la finele terapiei, dar acest indice s-a menținut puțin majorat și după tratament, posibil din cauza nivelului redus al transferinei totale.

În concluzie, putem susține că în grupul pacienților tratați suplimentar cu UDCA s-a estimat o evoluție pozitivă mai evidentă a sindromului citolitic, o reducere mai semnificativă a γ -GT, GDH, a bilirubinei totale și a fracției conjugate, a fosfatazei alcaline, trigliceridelor și a β -lipoproteinelor, comparativ cu pacienții care nu au administrat acest preparat, ceea ce demonstrează *efectul hepatoprotector și cel anticolostatic al acidului ursodeoxicolic*.

Comunicare de caz

Bolnava B., foale de observație 19901/1982, 50 ani, a fost internată în Secția de hepatologie a SCR cu acuze la slăbiciuni generale, cefalee, vertigii, senzație de greutate în ambele hipocondrii, meteorism abdominal, icter sclero-tegmentar, edeme gambiene, parestezii în membrele inferioare.

Boala a debutat cu 2 ani anterior, cu senzație de greutate și cu dureri surde în ambele hipocondrii, astenie fizică, periodic edeme pe gambe, parestezii în membrele superioare și cele inferioare. La medic nu s-a adresat. Consumă zilnic alcool, aproximativ 50 g alcool pur/zi. Înainte de internare, după un exces alcoolic, starea s-a agravat, intensificându-se durerile în hipocondriul drept, a apărut icterul sclero-tegmentar, frisoane, transpirații, a pierdut cunoștința pe termen scurt.

Bolnava a fost testată conform chestionarelor ICA, apreciindu-se pozitivitatea tuturor testelor: CAGE – 4 răspunsuri afirmative, SPA – 26 puncte, semnele obiective ale intoxicației etilice – 12, astfel s-a constatat starea de intoxicație cronică cu alcool.

Examenul obiectiv a relevat hiperemia feții, cu rețea capilară dilată, teleangiectazii la nivelul pomeților, conjunctive hiperemiate, eritem palmar. Sclerele și tegumentele sunt icterice. La examenul cordului am depistat suflu sistolic la apex. Tensiunea arterială – 160/100 mm/Hg. Limitele ficatului după Curlov: 15 cm, 12 cm, 9cm. Palpator ficatul se proeminează de sub rebordul costal drept cu 5-6 cm, având suprafața netedă, consistență fermă, marginea rotunjită. Splina nu se palpa.

Examenul biochimic a pus în evidență hipertransaminazemie, ALT constituind 126,1 U/l și AST – 144,0 U/l. La fel, s-au determinat crescuți și indicii sindromului colestatic: bilirubina totală a alcătuit 95,1 mcml/l (conjugată – 39,1 mcml/l, liberă – 56,0 mcml/l); fosfataza alcalină – 538 U/l; trigliceridele – 3,93 mmol/l; HDL – 2,73 mmol/l. Urea 2,5 mmol/l, transferina 1,49 g/l și albuminele 33,2 g/l au fost neînsemnat scăzute. S-a atestat majorarea markerilor specifici abuzului de alcool: γ -GT – 291,2 U/l; CDT – 15,34%, ADH – 13,82 IU/l, GDH – 24 U/l. Nivelul alcoolului în ser a constituit 0,01 g/l, fiind la limita superioară a normei. Au fost investigați markerii hepatitei virale B, D și C, care s-au apreciat a fi negativi.

Examenul ultrasonografic a relevat indurații difuze ale parenchimului ficatului și ale pancreasului. Dimensiunile ficatului au constituit pentru lobul drept – 14,5 cm, lobul stâng – 8 cm. Vena portă – 10 mm, vena splenică –

7 mm. Dimensiunile longitudinale ale splinei – 7,5 cm, cele transversale – 3,6 cm.

Scintigrafia hepatică a obiectivat mărirea evidentă a dimensiunilor ficatului cu contururi neregulate. Acumularea preparatului radiofarmaceutic în ficat – intensivă, cu distribuție difuz neomogenă. Splina nu s-a diferențiat.

La examenul FEGDS s-a stabilit reflux esofagian și gastro-duodenal. Gastro-duodenită erozivă.

În baza celor expuse s-a constatat diagnosticul: Intoxicație cronică cu alcool. Hepatită cronică alcoolică cu activitate moderată.

S-a indicat tratament de bază cu vitamine, riboxin, acid lipoic și Ursosan 500 mg/zi. Sub acțiunea tratamentului și ca rezultat al abținentei starea bolnavei s-a ameliorat considerabil: a involuat astenia fizică, cefaleea, balonările, a dispărut icterul, s-au redus dimensiunile ficatului. După o lună de tratament, s-a stabilit normalizarea indicilor biochimici: ALT – 22,45 U/l; AST – 21 U/l; bilirubina 16,6–4,2–11,4 mcmol/l; fosfataza alcalină – 191,6 U/l, HDL – 0,97 mmol/l. S-a determinat și evoluția pozitivă a markerilor consumului abuziv de alcool: γ -GT – 32,1 U/l; CDT – 6,13%, ADH – 4,16; GDH – 6,5 U/l.

Datele prezentate relevă influența benefică a UDCA în evoluția sindroamelor clinice, precum și a celor biochimice, fapt ce confirmă efectul lor hepatoprotector și anticolestatic, și, justifică oportunitatea administrării acidului ursodeoxicolic în tratamentul pacienților cu patologii hepatice alcoolice.

Fosfolipidele esențiale (substanța EPL) conțin molecule de polienilfosfatidilcolină, cu concentrație mare de acizi grași polinesaturați. Funcția lor de bază constă în formarea membranelor celulare.

În steatozele hepatice, hepatitele cronice și în cirozele hepatice cu activitate histologică minimală este indicat tratamentul cu fosfolipide esențiale, mai efectiv dintre care este preparatul **Essențiale N forte** (forma liposomală a EPL ce conține lipină și lioziv). Pentru obținerea a 1,8 g EPL, doza zilnică medie pentru un bolnav, este necesar a prelucra 7,5 kg soie [533]. Deci **Essențiale N**, de asemenea, este un fitohepatoprotector. Polienilfosfatidilcolina (lecitină polinesaturată) reduce veridic stresul oxidativ indus de etanol și posedă efect antifibrotic [534], scade activitatea citocromului P450 2E1 care cauzează formarea acetaldehidei și previne dezvoltarea stresului hepatotoxic [11].

Mecanismul restabilirii integrității membranei celulare de către **Essențiale N forte** constă în (fig. 44):

- sudarea locului lezat al membranei celulare (hepatocitelor);
- restabilirea activității membranare;
- activarea enzimelor fosfolipid-dependente.



Figura 44
Rolul fosfolipidelor esențiale în restabilirea membranei hepatocitului

Fosfolipidele esențiale au următoarele efecte [11,13,224]:

- protejează membrana celulară de leziuni;
- reabilitează structurile membranare lezate, introducând moleculele de EPL în membrană;
- ridică potențialul metabolic, de detoxicare și cel excretor al membranei;
- inhibă sinteza citokinelor proinflamatorii – producția stimulată de TNF-alfa scade cu 36% iar sinteza spontană de IL-1 β se reduce cu 23,4%;
- menține proprietățile antioxidante ale membranei;
- asigură funcționarea sistemelor de transport al celulei;
- asigură fluiditatea membranei;
- posedă acțiune imunomodulatorie (reglează producerea de anticorpi către hialinul alcoolic și alți neoantigeni);
- posedă efect hipolipemiant și hipoglicemic; protejează enzimele mitocondriale și microzomale de efectul lezant al alcoolului și al toxinelor;
- reduce sinteza de colagen și potențează activitatea colagenazei (inhibă fibrogeneza);
- influențează ciclul celular și diferențierea celulară;
- participă în sinteza prostaglandinelor;
- influențează agregarea eritrocitelor și a trombocitelor;
- EPL – menține bila în stare coloidală optimală și majorează toleranța la abuzurile alimentare.

La o persoană sănătoasă la 100 g ficat revine 12-14 g EPL, totodată, conținutul ei predomină în membrana mitocondrială (92%), nucleu, reticulum endoplasmatic (câte 85%), adică în organele energetice principale (condiționează diferențierea și regenerarea celulară) și structurile hepatocitare de transport. Astfel, conținutul sporit de EPL în ficat determină rezervele lui importante și capacitățile regeneratorii înalte.

Mecanismele sus-numite asigură eficacitatea înaltă a fosfolipidelor esențiale în leziunile hepatice alcoolice, toxice, medicamentoase. O semnificație deosebită au EPL în boala alcoolică a ficatului, deoarece afectarea mitocondriilor este definitorie și condiționează alterarea metabolismului lipidic cu dezvoltarea steatozei hepatice. În cazul abuzului continuu de etanol, hepatocitele supraîncărcate cu lipide se distrug, are loc citoliza. Tratamentul cu **Essențiale** este indicat atât în steatoza hepatică pentru prevenirea citolizei și micșorarea distrofiei grăsoase a hepatocitelor, cât și în hepatita alcoolică și în ciroza hepatică pentru stoparea fibrogenzei și progresării maladiei. Tratamentul, de obicei, începe cu **Essențiale per os** și injecții = 10-20 ml/zi (este necesar ca conținutul fiolei să se amestece cu sângele pacientului în proporție de 1:1). După ameliorarea stării pacientului tratamentul continuă numai *per os* cu **Essențiale N forte**, câte 2 capsule de 2-3 ori/zi timp de 3 luni.

Fosfatidilcolina este un derivat de acizi fosfatidici în care acidul fosforic este legat prin conexiune ester de o fracțiune de colină. Hidroliza completă dă câte un mol de glicerol, acid fosforic și colină și 2 moli de acizi grași. Fosfatidilcolina mărește viteza difuziei oxigenului din plămâni în sânge și din sânge în țesuturi, inhibă procesele de peroxidare și de formare a radicalilor liberi, stimulează imunitatea nespecifică, participă la restabilirea integrității membranelor celulare, în special ale hepatocitelor. În hepatita și ciroza alcoolică se administrează câte 1 g per os de 2 ori pe zi timp de 21 zile, în cazuri grave - i. v. câte 1 g de 2 ori pe zi, 10 zile.

Lipina, lecithina și liolivil sunt preparate ce conțin formula liposomală EPL, sunt transportate și pătrund ușor în hepatocite. Lipina este o fosfatidilcolină cu acțiune antihipoxică, antioxidantă, hepato- și cardioprotectoare, antiinflamatorie, detoxicantă. Lipolivil conține lipină și antral. Preparatul posedă acțiune hepatoprotectorie, antioxidantă, detoxică, antiinflamatorie, stimulează regenerarea hepatocitelor. Lipina și liolivil ridică potențialul de excreție a ficatului în hepatitele cronice de diversă etiologie, inclusiv etilică.

Hepalip Forte este un preparat combinat ce conține fosfolipide esențiale 300 mg și vitamine - nicotinamidum 30 mg, pyridoxin hydrochloridum, riboflavinum, thiamini nitras și tocopheroli acetat câte 6 mg [264]. Fosfolipidele esențiale contribuie la menținerea integrității și a structurii membranei celulare a hepatocitului, inhibă peroxidarea lipidelor, restabilesc sistemul enzimatic fosfolipid-dependent. Nicotinamida manifestă acțiune hipolipidemiantă, asigurată de inhibarea sintezei lipoproteinelor. Tiamina are un rol important în metabolismul glucidic. Riboflavina este cofactor al enzimelor participante la respirația tisulară. Tocoferolul are acțiune antioxidantă la nivelul membranelor celulare. Hepalip Forte este indicat în steatohepatita și ciroza alcoolică câte 2-3 capsule de 3 ori în zi pe un termen îndelungat.

Propiltiouracilul ameliorează statusul hipermetabolic indus de alcool, are efecte vasodilatatoare directe, antioxidante și scade hipoxia zonei III, micșorând leziunile [343,344]. Se recomandă în doza de 300 mg/zi, 1-2 luni, în special, pacienților cu nivel ridicat al T_3 și T_4 . Sub acțiunea propiltiouracilului se reduce indicele T_4 liber, se normalizează triiodotironina și TSH, dar acest preparat nu ameliorează formele cu nivelul normal al T_3 [177]. Normalizarea funcției glandei tiroide la alcoolici reduce starea hipermetabolică (diminuarea consumului de oxigen în mitocondrii), redresând funcțiile ficatului, dar ameliorarea histologică este ne semnificativă.

Nu este un tratament larg acceptat, fiind grevat de riscul hipotiroidiei, dar se recomandă celor cu hepatită severă, mai ales dacă ei continuă să bea. Unele studii indică creșterea supraviețuirii la 2 ani [366].

Hepatoprotectorii. Sunt cunoscute preparatele fitohepatoprotectoare, atât monocomponente (Silimarina, Legalon, Carsil, Silibor, Chofitol, Tăcveol etc.), cât și cele combinate (Hepatofalk-planta. Hepabene) și policomponente (Liv-52, Galstena).

Fitohepatoprotectorii au multiple priorități față de preparatele sintetice [504]:

- posedă simultan efecte farmacologice variate (hepatoprotector, antimicrobian, antiinflamator, spasmolitic, coleretic, antioxidant, imunomodulator), ele influențează în același timp mai multe direcții patogenetice ale patologiei hepatice, iar, în unele cazuri, și a afecțiunilor concomitente;
- sunt relativ inofensive, ceea ce permite administrarea lor în condiții de ambulator și persoanelor senile;
- au acțiune naturală, lejeră, astfel fiind bine tolerate;
- se deosebesc prin caracteristici avantajoase farmaco-economice.

Silimarina este unicul dintre preparatele hepatotrope cu efect favorabil asupra supraviețuirii pacienților. Silimarina posedă acțiune antioxidantă puternică, stimulează sinteza proteică și stabilizează membrana hepatocitelor. Pe lângă efectul protector de membrană, previne acumularea colagenului, posedă acțiune imunomodulatorie, ameliorează probele hepatice, tabloul histologic, inhibă proliferarea limfocitelor [127,171]. În diferite trialuri clinice în care a fost administrată în doză de 420 mg/zi rezultatele au fost promițătoare [127,236].

Silimarina, componentă a multor hepatofitoprotectoare (**Silimarina Plus, Carsil, Silibor, Silegon, Heparsil, Leprotec**, etc), reprezintă un amestec din trei flavonoizi, extrase din semințele de armurariu (*Silybium marianum*) (fig. 45). Cel mai activ izomer este silibinina ce posedă efect membranostabilizator, metabolic, antioxidant. Grație structurii fenolice, silibinina are capacitatea de a lega radicalii liberi, ceea ce produce

inhibarea proceselor de oxidare peroxidică a lipidelor. În consecință se stopează distrugerea ulterioară a structurilor celulare. Silibinina poate frâna atât formarea dialdehidei malonice, cât și asimilarea sporită de oxigen.



Figura 45. *Silybium marianum*

Silimarina intensifică regenerarea hepatocitelor, concomitent stimulând ARN-polimeraza, majorează biosinteza proteinelor și a fosfolipidelor structurale și a celor funcționale, normalizează presiunea oncotică în hepatocite; micșorează intensitatea distrofiei lipidice a hepatocitelor, astfel protejându-le de acțiunea diferitor agenți toxici. În ultimii ani interesul crescut față de silimarina este atribuit efectelor ei antifibrotice. Experimental s-a demonstrat că administrarea de silimarina încetinește transformarea fibrotică a

tesutului hepatic, grație atât majorării clearance-ului radicalilor liberi de către silimarina, cât și acțiunii directe de inhibiție a sintezei de colagen [236].

Silimarina face parte din grupul medicamentelor considerate ca având efecte benefice, lipsite de efecte nocive, astfel încât poate fi recomandat în hepatita și în ciroza alcoolică fără riscuri. Doza adecvată pentru tratament este de 420 mg/zi: **Silimarina** 140 mg de 3 ori în zi, **Silimarina Plus** 190 mg de 3 ori/zi. Cura este de 3-6 luni.

Proprietățile utile ale plantelor ce se conțin în preparatele combinate și în cele policomponente se completează avantajos și se potentează reciproc.

Hepabene este un preparat în care silimarina (22 mg silibinină la 50 mg silimarina) este completată de al doilea component activ – fumarina, ce se conține în planta *fumarița medicinală*. Fumarița posedă efect spasmolitic, coleretic, colechinetic. Mecanismul de acțiune a preparatului Hepabene asupra funcției colesecretorii a hepatocitului și efectul său coleretic se explică prin capacitatea unică a fumariței de a înlătura dischinezia hipomotorie datorită activității colesecretorii, iar dischinezia hipermotorie și spasmul sfincterului Oddi – grație acțiunii spasmolitice a extractului de fumariță [504]. Astfel, această combinație de plante medicinale permite indicarea preparatului Hepabene în hepatitele cronice neactive, cu activitate minimală, în cirozele hepatice asociate cu dischinezia și/sau procese inflamatorii ale căilor biliare. De asemenea, trebuie menționat faptul că Hepabene micșorează considerabil proprietățile

litogene ale bilei – scade nivelul colesterolului și majorează nivelul total al acizilor biliari.

Administrarea preparatului Hepabene contribuie la micșorarea perturbărilor biochimice din hepatita cronică de etiologie alcoolică, în hepatitele asociate cu steatoză hepatică, cu dischinezia veziculei biliare și cu colecistita cronică.

Hepabene majorează funcția de detoxifiere a hepatocitelor și potențialul antioxidant, totodată scade nivelul oxidării peroxidice a lipidelor, ceea ce în ansamblu contribuie la ridicarea rezistenței celulelor hepatice [504].

Preparatul Hepabene înlătură în mod eficient sindroamele asteno-vegetativ, dispeptic și algic, posedă acțiune ușor laxativă. Datorită structurii combinate și spectrului terapeutic larg, Hepabene este unul dintre preparatele de elecție în patologia asociată – hepatică și a căilor biliare.

Preparatul **Simepar** reprezintă o combinație reușită de silimarină și vitaminele grupei B. Vitaminele (B₁, B₂, B₆, B₁₂, nicotinamida, pantotenatul de calciu) potențează efectul metabolic al silimarinei, accelerează procesele de regenerare a parenchimului hepatic, intensifică efectele excretorii și de dezintoxicare ale ficatului, compensează hipovitaminoza, deseori prezentă la pacienții cu hepatită cronică și cu ciroză hepatică alcoolică. De asemenea, vitaminele asigură absorbția mai bună a silimarinei și reglează concentrația în ficat și în căile biliare necesară pentru realizarea efectului. Preparatul este indicat în steatoza hepatică, în afecțiunile cronice hepatice difuze cu activitate nesemnificativă, în deosebi în cele toxice, alcoolice și de iradiere. În leziunile hepatice alcoolice acțiunea hepatoprotectorie a silibininei se realizează prin stoparea formării de acetaldehidă și prin legarea radicalilor liberi de oxigen. Legând radicalii liberi, silibinina contribuie la menținerea incluziunilor de glutation, care au un rol important în detoxifierea substanțelor în hepatocit.

Hepatofalk planta, ca și silimarina extrasă din fructele de *Silybium marinarum*, conține și chelidonină din rădăcini și plante de rostopașcă (*Chelidonium majus*). Chelidonina posedă următoarele proprietăți:

- spasmolitică
- coleretică
- analgetică
- antiinflamatoare

Al treilea component al preparatului Hepatofalk este extractul de *Javanese curcuma*, constituit din substanțe active ca curcuma, uleiuri esențiale, pigmenti, și, care posedă efect:

- antimicrobian (activitate bactericidă și bacteriostatică pentru *Staphylococcus aureus*, *Salmonella* spp., *Mycobacterium tuberculosis*, etc);
- antiinflamator;
- coleretic;

- colechinetic;
- scade saturația bilei cu colesterol.

Spectrul larg al efectelor terapeutice permite recomandarea preparatului Hepatofalk planta în hepatitele cronice cu activitate joasă și în ciroza hepatică de etiologie toxică, alcoolică, medicamentoasă asociate cu patologiiile căilor biliare, cu dispepsii, dureri spastice în abdomen, sindrom postcolecistectomic, steatoză hepatică.

Hepatofalk planta este eficient în hepatitele cronice și în cirozele hepatice de diversă etiologie – alcoolică, toxică, medicamentoasă, de irradiație, reactive. Preparatul se distinge prin componența sa echilibrată, calitatea ingredientelor și tehnologia producerii.

Hepatobilul reprezintă o combinație de Chelidonii herba, Hyperici herba, Cynarae folium, Humuli lupuli strobuli și Valeriana radix [264]. Principiile active ale preparatului au acțiune sinergistică coleretică, colecistochinetică și spasmolitică. Odoleanul este cunoscut pentru proprietățile sale sedative și spasmolitice. Se administrează câte 1 comprimat de 3 ori pe zi cu 30 minute înaintea meselor, timp de 30 zile.

Choliverul conține Extractum Chole și Cynarae scolimus, Curcumae pulvis. Preparatul manifestă acțiune coleretică, colecistochinetică, hepatoprotectoare, antiseptică și antiinflamatoare. Astfel, Choliver se administrează pacienților cu boală hepatică alcoolică, asociată cu boli inflamatorii ale sistemului hepatobiliar, câte 2-4 comprimate, de 3 ori pe zi, timp de 20-30 zile.

Galstena este un fitohepatoprotector multicomponent ce face parte din grupul preparatelor homeopatice. Preparatul constă din mai mulți componenți: scaiete, rostopască, pădărie, sulfat de sodiu și fosfor, care se completează reciproc și își potentează acțiunea. Galstena posedă efect hepatoprotector, coleretic, spasmolitic, antiinflamator, acțiune adaptogenă, normalizează funcția motor-evacuatorie a căilor biliare; majorează excreția acizilor biliari și a lecitinei; contribuie la îmbunătățirea metabolismului lipidic (scade nivelul β -lipoproteinelor în sânge); ameliorează calitățile fizico-chimice ale bilei și ale sucului pancreatic, din care considerente este aplicată pentru profilaxia litiazei biliare și a pancreatitei biliare.

Un fitohepatoprotector cu perspectivă este preparatul **Chofitol** – extract uscat purificat din sucii frunzelor de artişoc, pulbere de curcuma și bilă. Pe lângă acțiunea hepatoprotectoare, Chofitolul posedă efect colagog, laxativ, diuretic, antioxidant, proprietăți de detoxifiere. Se indică câte 2 pastile, de 3 ori/zi, după masă.

S-a demonstrat și eficacitatea preparatului **Tăcveol**, care conține ulei din semințe de dovleac (posedă efect colagog, hepatoprotector, antioxidant, antihelmintic, laxativ) și propolis (acțiune hepatoprotectoare, coleretică, antioxidantă).

Hepaphilul este un preparat de proveniență vegetală, produs sub formă de capsule, compus din pulbere de *Phyllanthus amarus* și din extract de *Curcuma longa*. *Phyllanthus amarus* posedă acțiune de inactivare a virusului hepatic B, inhibând enzima virală ADN-polimeraza, astfel acționând direct asupra procesului de transcripție și de replicare virală și, de asemenea, manifestă efecte hepatoprotector și antiinflamator, de aceea, ar putea fi recomandat, în special, în tratamentul patologiei hepatice asociate, virală și etilică. *Curcuma longa*, posedând efect coleretic și antiinflamator, ameliorează funcția ficatului și a căilor biliare. Se indică câte 2 capsule, de 3 ori/zi, după masă timp de 1-3 luni.

Însă, administrând tratamentul cu fitohepatoprotectori, este necesar lua în considerație probabilitatea unei reacții alergice, îndeosebi la preparatele policomponente. În același timp, efectul colagog, inerent multor preparate fitohepatoprotectoare, este contraindicat unor pacienți (de ex. în caz de litiază biliară, hepatită cronică sau ciroză hepatică cu coleastăz intrahepatică). Stimularea unor procese metabolice poate conduce la activarea hepatitelor cronice sau a cirozelor hepatice, de aceea fitohepatoprotectoarele nu sunt binevenite în patologii cu activitate înaltă.

Octolivul este un hepatoprotector compus din *Arogyavardhini* rasa, *Phyllanthus niruri* și *Silybum marianum*. *Arogyavardhini* rasa este un preparat fitomineral utilizat încă din timpurile străvechi în medicina ayurvedică pentru tratamentul bolilor de ficat. Plantele care îl constituie au efect hepatoprotector, grație inducției enzimelor hepatice, stimulării metabolismului hepatocitelor, stabilizării membranelor. *Phyllanthus niruri* conține doi alcaloizi, *phyllanthina* și *hipophyllanthina*, cu acțiune hepatoprotectoare. *Silybum marianum* conține câteva flavolignane care se fixează pe membranele hepatocitelor și le fac impermeabile pentru toxine și neutralizează radicalii liberi. În steatohepatita și în ciroza alcoolică se administrează câte 1 comprimat de 3 ori pe zi timp de 6 luni [264].

Hepatonul reprezintă o asociere dintre pulberea de plantă *Carica papaya* (conține papaină, similară cu pepsina) și vitamina A din pulberea de carote, vitamine din complexul B, microelemente (Zn și Mg) și colină, care are acțiune complexă hepatoprotectoare, hepatotrofică și lipotropă. Pentru tratamentul hepatitei alcoolice **Hepatonul** se utilizează câte 1-3 comprimate pe zi în timpul meselor.

Hepatonul Forte în capsule manifestă acțiune hepatoprotectoare datorită combinației de fosfolipide esențiale și vitamine. Fosfolipidele esențiale contribuie la stabilizarea și la restabilirea membranelor hepatocitelor, la scăderea intensității formării radicalilor liberi. Vitaminele grupului B participă la sinteza glicerofosfatidelor, svingomielinei și a lipoproteinelor plasmatiche, la reacțiile de transaminare, transmetilare și de

oxido-reducere [264]. În steatoza hepatică și în hepatita alcoolică se administrează câte 1 capsulă, de 1-2 ori/zi, timp de o lună.

Magnerotul este un preparat cu conținut de acid orotic și magneziu, util în tratamentul steatozei hepatice alcoolice [254]. După potasiu, magneziul reprezintă cel de-al doilea cel mai important cation intracelular. Dacă avem în vedere numeroasele roluri cheie pe care substanțele minerale le îndeplinesc în metabolismul intermediar, trebuie să admitem că până în prezent s-a acordat relativ puțină atenție acestor substanțe. Magneziul este un "bioelement" indispensabil vieții, fiind absolut necesar desfășurării normale a proceselor fiziologice, creșterii și dezvoltării ființelor vii. Are un rol-cheie în numeroasele procese fiziologice și biochimice. El este cofactorul multor procese metabolice și reacții enzimatice.

Ca și componentul structural, magneziul intervine în fotosinteză, proces care reprezintă sursa energiei de origine biologică acumulată pe glob. Această energie este depozitată în structura ATP-ului, prin intermediul fosforilării oxidative; ATP-ul reprezintă sursa energetică de bază a proceselor fiziologice. Magneziul este indispensabil păstrării structurii și capacității de funcționare a mitocondriilor, desfășurării tuturor reacțiilor enzimatice catalizate de către ATP, precum și funcționării enzimelor, transferului de fosfat, sintezei proteinelor și a acizilor nucleici [254].

Mentținerea structurii, a stabilității ribozomilor – locul biosintezei proteinelor – necesită, de asemenea, magneziu. Magneziul coordonează numeroase procese intracelulare: este în strânsă legătură cu multe etape ale metabolismului glucidic, cu contractia musculară, cu transmiterea neuronală și neuromusculară ale impulsurilor nervoase. Fără magneziu s-ar suspenda procesele de reglare și de sinteză a celulelor. Devenind imposibilă termogeneza, condițiile activității ar dispărea. Conținutul în magneziu al organismului uman (70 kg) este de aproximativ 25 g. Mentținerea balanței magneziului este asigurată de două procese fundamentale: absorbție intestinală și excreție renală. Din magneziul prezent în alimente se absoarbe doar 30-40%, restul fiind eliminat prin materiile fecale. Organul principal al excreției magneziului este rinichiul; pe cale biliară și sudorală se elimină doar o mică cantitate. Gradul excreției renale atinge chiar 100% - în consecință crește necesitatea de magneziu a organismului.

Magneziul necesar proceselor metabolismului energetic este introdus odată cu alimentele. În stare de repaus organismul uman necesită zilnic 300 mg de magneziu. Stresul, efortul fizic sau graviditatea sporesc în mod semnificativ solicitarea lui. Necesarul de magneziu crește în paralel cu aportul de fosfor, potasiu, proteine și de glucide; absorbția intestinală a magneziului este diminuată de către grăsimi și de proteinele vegetale [254]. Dintre alimente, unele dintre cele mai bogate surse de magneziu sunt cartofii, mai ales cei cultivați în soluri bogate în magneziu. Un alt

aliment este grăuntele de grâu. Conținutul în magneziu al acestor alimente este influențat nefavorabil prin tratarea necorespunzătoare cu îngrășăminte a solului fertil. Se remarcă prin conținutul crescut de magneziu și nucile. Dieta prea bogată în grăsimi, carne, carbonați, făină albă conduce la un aport insuficient de magneziu.

Printre cauzele importante ale carenței de magneziu trebuie menționat și consumul de alcool. Alcoolul interferează absorbția magneziului, intensifică eliminarea, diminuând astfel nivelul sanguin al magneziului. Durlach și Kachin au remarcat la alcoolici, prin studii izotopice, un deficit caracteristic de magneziu, constatare confirmată și de proba de echilibru realizată prin substituție parenterală [254]. Deficitul de magneziu a fost o modificare caracteristică la 60-70% din cirozele hepatice studiate de către Fischer și colab. (1981) [129]. Întrucât ficatul este un depozit important de magneziu, se poate stabili o corelație strânsă între numărul hepatocitelor și cantitatea de magneziu al organismului.

Alte cauze ale carenței de magneziu din ciroza hepatică ar putea fi:

- proliferarea țesutului conjunctiv, sărac în magneziu, din contul parenchimului hepatic abundent în magneziu;
- diminuarea cantității albuminelor ce leagă magneziul;
- prezența hiperaldosteronismului secundar, ce induce accentuarea excreției de magneziu.

Deficitul de magneziu are un rol important și în patogeneza cardiomiopatiei alcoolice – din acest motiv în tratamentul etilicilor, din mai multe puncte de vedere, constituie un preparat important. O mare parte a fenomenelor ce însoțesc simptomele fizice ale consumului regulat de alcool (nevrozitate, depresie, diminuarea performanței, lipsă de inițiativă) apar cu mare probabilitate pe fondul deficitului de magneziu indus de alcool. Aschoff (1984) a confirmat faptul că simptomele apărute în legătură cu consumul de alcool pot fi semnificativ ameliorate prin administrarea magneziului [26].

În natură acidul orotic se găsește în lapte. Cantitatea cea mai mare este conținută în colostru (primul lapte după fătare) oilor și caprelor: în mod evident are un rol extrem de important în dezvoltarea celulelor. Mult timp acidul orotic s-a considerat a fi o substanță ce nu poate fi sintetizată în organism, din această cauză este denumit și vitamina B₁₃. Acidul orotic deține un rol-cheie în biosinteza pirimidinei. Acesta este motivul pentru care literatura internațională îl investește cu numeroase indicații terapeutice. Componenta de acid orotic a magneziu-rotatului (oros-lapte, ser) intervine în transversarea membranei celulare de către magneziu. Magneziu-rotatul influențează modificările arteriosclerotice ale inimii și vaselor: normalizează conținutul lipidic al sângelui, reduce colesterolemia, ameliorează raportul colesterol-fibrinogen, micșorează hipercalcemia ce conduce la depunerile de calciu [254]. Kelley și colaboratorii (1970), studiind efectele acidului orotic asupra metabolismului lipidic, au observat, în caz de utilizare îndelungată, o reducere statistic semnificativă a

nivelurilor serice ale colesterolului, trigliceridelor, beta- și prebeta-lipoproteinelor [254].

Dozare și mod de administrare. Tableta de Magnerot conține 500 mg magneziu-orotat (2,7 mEq, adică 32,8 mg magneziu). Sunt indicate 2 tablete, de 3 ori zilnic, timp de o săptămână, urmând administrarea zilnică a 2-3 tablete, cu o cantitate mică de lichid. Durata unei cure este, în general, de 6 săptămâni. Magnerotul poate fi însă administrat fără efecte adverse și perioade mai îndelungate.

Medicația lipotropă (colină, metionină, betaină, inozitol) este astăzi contestată [528,198]. Cu toate acestea, un supliment de 40 mg colină la 100 calorii alimentare previne încărcarea lipidică, favorizată de carența de colină și este indicat pacienților etilici.

Acidul tioctic (α -lipoic). Deoarece în steatoza hepatică alcoolică este deteriorat schimbul energetic în hepatocit în tratamentul acestei patologii este argumentată administrarea acidului α -lipoic. Acidul *alfa-lipoic* are un rol central în metabolismul energetic (fig. 46). Acesta funcționează ca coenzimă în complexele multienzimatice mitocondriale:

- În piruvatdehidrogenază, enzima care catalizează transformarea piruvatului în acetil-coenzima A – rezultă NADH și prin lanțul respirator ATP;
- În α -cetoglutaratdehidrogenază, enzima ciclului citrat, care catalizează transformarea α -cetoglutaratului în succinil-coenzima A – rezultă NADH și prin lanțul respirator ATP;
- În dehidrogenaza aminoacizilor cu lanț ramificat.

În toate cele 3 cazuri, acidul α -lipoic este legat de componenta centrală a aciltransferazei prin grupul ϵ -amino al restului de lizină [438].

Timpul de înjumătățire în ser este de 10 până la 20 de minute. Concentrația serică medie este de 15,8 ng/ml. Cercetările efectuate pe organe izolate au ilustrat ca preluarea acidului α -lipoic în condiții fiziologice se face prin intermediul unor purtători specifici. Doar la concentrații foarte ridicate intervine mecanismul de difuzie pasivă. După administrarea parenterală și respectiv orală a acidului tioctic, în primele 2 ore se vor elimina 97% respectiv 93% din acesta prin urină.

După terapia combinată orală și parenterală cu acid tioctic se observă o ameliorare semnificativă a valorilor patologice ale funcției hepatice. După o terapie de 4 săptămâni s-a putut observa o scădere, respectiv o normalizare evidentă a transaminazelor serice (AST, ALT), ca și a bilirubinei și a gama-glutamyl-transferazei. Efectele pozitive s-au înregistrat la pacienții cu steatoză alcoolică ca și la cei cu ciroză hepatică. Alături de succesele funcționale s-au înregistrat și rezultate histopatologice - asigurate prin biopsii-pozitive [438].

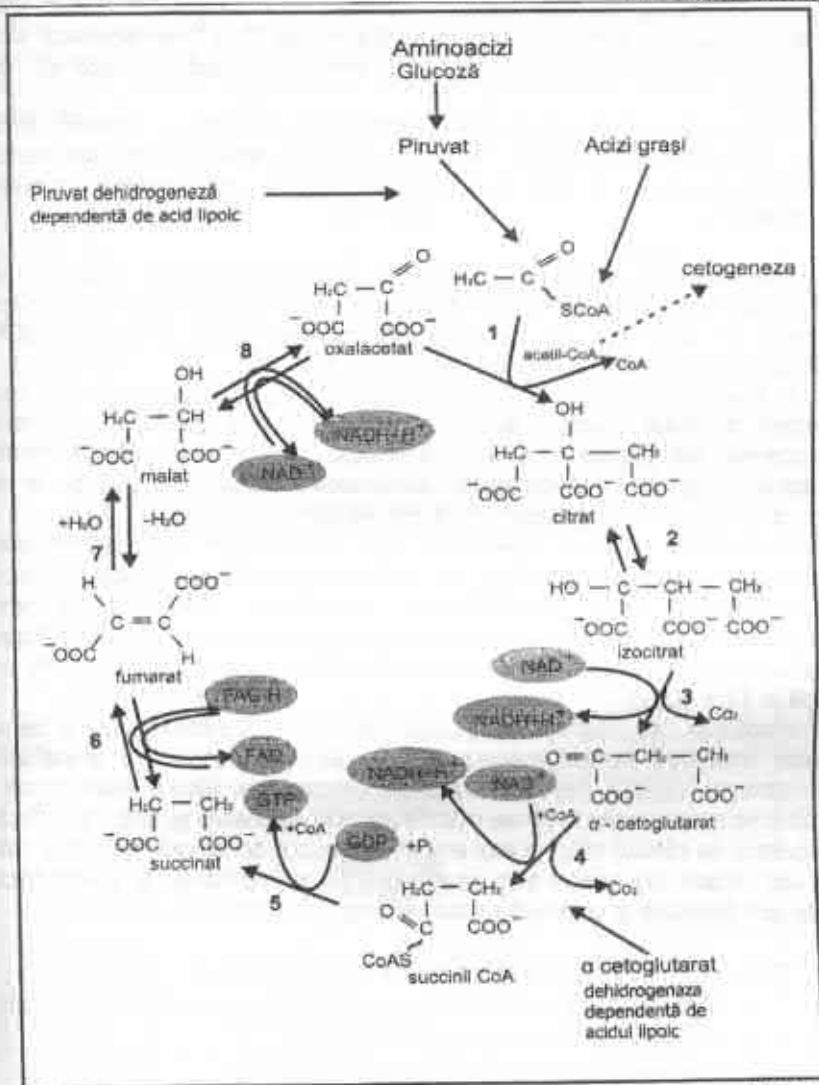


Figura 46
Rolul acidului α-lipoic în metabolismul energetic

Cercetări realizate pe hepatocite de șobolani au demonstrat efectiv acțiunea antitoxică profilactică și terapeutică a acidului α-lipoic. În cursul metabolismului intermediar rezultă permanent radicali liberi nocivi celulelor și care sunt înlăturați prin intermediul diverselor sisteme protectoare antioxidante. Radicalii liberi care nu au putut fi înlăturați, determină distrugerea celulelor și se pare că au un rol determinat în procesul

îmbătrânirii celulare și în diverse boli. Mai multe studii menționează acidul α -lipoic printre substanțele cu efecte protective față de radicalii liberi [438,445].

Dozare și mod de administrare: Thiogama 600 oral – 1 tabletă filmată pe zi; Thiogama 600 injecții – este cel mai bine administrată prin perfuzie de scurtă durată cu 50-250 ml soluție NaCl 0,9%, câte 1 fiolă/zi, timp de 2-4 săptămâni.

S-adenozin-L-metionina (Heptral) este o substanță naturală, care intră în componența diferitor țesuturi și are un rol important în metabolismul hepatic. În organism se formează din metionină cu utilizarea ATP și participarea enzimei S-adenozinmetioninsintetazei.

S-adenozin-L-metionina ameliorează funcția hepatocitelor din contul creșterii fluidității membranei. Ameliorează leziunile mitocondriale, reface depozitele de glutatión, crește producția de antioxidanți (cisteină și glutatión) (fig. 47), favorizează eliminarea radicalilor liberi și a altor metaboliți toxici din hepatocite [128,368,493].

Cercetările clinice efectuate au demonstrat că administrarea Heptralului în tratamentul BHA ridică nivelul glutatiónului în țesutul hepatic și influențează pozitiv supraviețuirea pacienților (în deosebi în formele severe de boală). La pacienții cu ciroză alcoolică clasa A și B Child-Pugh s-a observat că utilizarea Heptralului în tratament scade letalitatea de la 29 până la 12% [269].

Heptralul, de asemenea, posedă efect antineurotoxic, ceea ce este foarte important în tratamentul ficatului alcoolic, deoarece acetaldehida traversează bariera hematoencefalică. Abuzul de alcool este însoțit de probleme emoționale care se manifestă prin depresie și tulburări afective. Depresia, la rândul său, poate amplifica abuzul de alcool, formând, astfel, un cerc vicios. De aceea acțiunea favorabilă a Heptralului la acești pacienți este condiționată și de efectele sale antitoxic și antidepresant [493].

Tratamentul cu **Heptral (S-adenozin-L-metionină)**:

- normalizează fluiditatea (permeabilitatea) membranelor celulare;
- crește activitatea Na-K-ATP-azei;
- majorează potențialul energetic al celulei;
- ameliorează captarea componentilor biliari din sânge, transportul lor intracelular și excreția în canaliculii biliari;
- în celule majorează sinteza și conținutul tiolilor (glutatión, taurin, sulfati) care posedă acțiune protectivă față de efectul citopatic al radicalilor liberi, al acizilor biliari și al altor compuși toxici formați sau pătrunși în hepatocit.

Deci, S-adenozin-L-metionina posedă efect de detoxificare, antioxidant, normalizează procesele metabolice în ficat, accelerează procesele de regenerare și inhibă fibrogeneza.

Preparatul Heptral se indică inițial parenteral câte 5-10 ml (400-800 mg) i/v sau i/m timp de 10-14 zile, urmat de 400-800 mg (1-2 pastile) x 2 ori/zi, 2 luni. Nu se recomandă în hiperazotemie și primele 6 luni de graviditate.

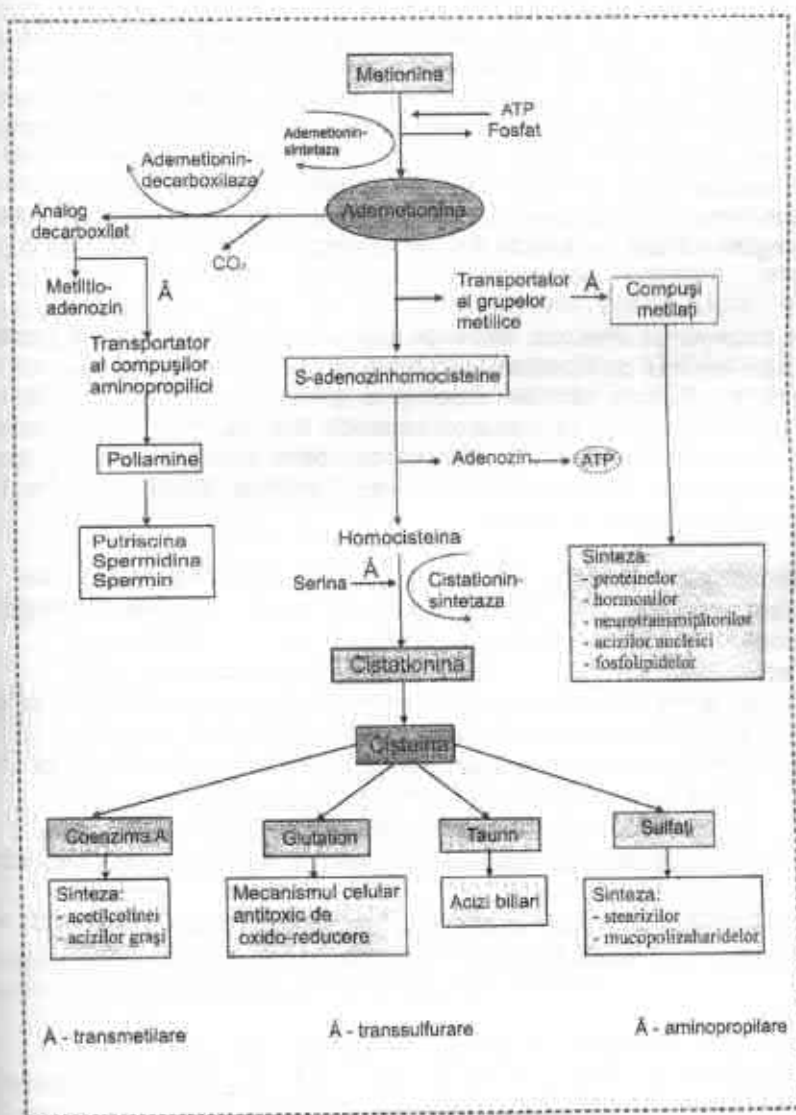


Figura 47. Căile principale ale metabolismului ce include ademetionina (Friedel 1989)

Tratamentul steatozei hepatice, induse de alcool, include și utilizarea **antioxidanților (Vitamina E, Selenium, Triovit, Trivi plus)**, care acționează asupra radicalilor liberi, rezultați din oxidarea alcoolului [68,445].

Colchicina a fost primul medicament antifibrotic utilizat cu efecte favorabile la pacienții cu ciroza alcoolică. *Colchicina* inhibă chemotaxia leucocitelor polimorfonucleare la sediul inflamației, diminuează asamblarea microtubulilor, reduce mobilizarea transcelulară a colagenului și amplifică activitatea collagenazei, astfel reduce rata depunerii de colagen în ficat și gradul fibrozei [365]. La majoritatea pacienților a fost confirmată tendința de ameliorare clinică și histologică după tratamentul cu colchicină în doza de 1 mg/zi – 5 zile pe săptămână (fără efecte adverse), timp îndelungat [255].

În tratamentul steatozei alcoolice deseori se întrebuițează preparate ce conțin enzime pancreatice, deoarece în ICA și etilism nu rareori se dezvoltă insuficiența funcției exocrine a pancreasului, ceea ce, la fel, contribuie la progresarea steatozei hepatice. Mai rațională ar fi utilizarea capsulelor cu 2 membrane protective ce conțin microgranule. Cu acest scop se folosesc preparatele Creon sau Pancitrat 10000 UN, câte 1-3 capsule x 3 ori/zi timp de 1 lună.

Metadoxilul conține piridoxal-L-2-pirolidone-5-carboxilat, care în organism se transformă în doi metaboliți activi: piridoxin și pirolidon carboxilat.

Efecte [264]:

- Accelerează clearance-ul plasmatic al alcoolului și al acetaldehidei și reduce expunerea ficatului la produși toxici.
- Restabilește funcția normală de protecție a hepatocitelor prin restabilirea concentrației de glutatión.
- Accelerează activitatea enzimelor ALD și ALDH.
- Restabilește funcționalitatea mitocondriilor lezate de către consumul de alcool.

Metadoxilul, utilizat în doze 1,0-1,5 g/zi (câte 1 pastilă de 2 ori/zi), s-a dovedit benefic în boala alcoolică a ficatului.

TRATAMENTUL HEPATITEI ALCOOLICE ACUTE

Mijloacele cele mai eficace rămân depistarea precoce a etilismului și profilaxia. În acest scop se utilizează anchete socio-psihologice, examenul clinic și biologic în colectivitățile cu risc crescut.

Tratamentul inițial se va orienta asupra *suprimării consumului de alcool*. Spitalizarea și repausul la pat în timpul fazei acute (cu febră, icter, semne de encefalopatie) sunt, de asemenea, obligatorii.

DIETA va fi *normo- sau hipercalorică*, rația proteică depinde de prezența sau absența encefalopatiei hepatice. În perioadele de anorexie se vor face eforturi pentru a se oferi bolnavilor un aport caloric suficient din glucide în vederea reducerii catabolismului proteic endogen glucogenogenezei [209]. Se exclud alimentele prăjite, acre, sărate, conservele, produsele afumate (Dieta Nr. 5).

Noi obișnuim să administrăm Sol. Glucosae 5% - 1000,0 cu vitamina B₁ (200 mg); vitamina B₆ (250 mg); acid ascorbic (1000 mg); Calciu gluconat 10% - 10,0 i/v; KCl 3% - 30 ml; Acid lipoic 0,5% - 6,0 ml. La fel se poate administra parenteral Co-carboxilază 100-200 mg (câte 4 ml-5%) timp de 10 zile; vitamina B₁₂ (în doze mari) și per os acid folic 10-20 mg/zi, Zn, Mg; Chofitol 10 ml.

Frecvent este întrebuințat cunoscutul detoxificant **Hepasol A**. Preparatul conține:

- *Arginină* - aminoacid semiesențial necesar pentru sinteza ureei în ficat, protejează de hiperamoniemie
- *Asparaginat* - un produs primar necesar pentru sinteza aminoacizilor esențiali, posedă acțiune anabolizantă
- *Acid malonic* - participă la formarea ATP în ciclul Krebs, este precursorul aspartatului
- *Sorbit* - glucid, sursă de energie pentru sinteza ureei
- *Vitaminele grupei B* - verigi importante ale proceselor metabolice în ficat

Reprezintă o combinație optimală de substanțe care participă în ciclul acizilor tricarboxilici și în sinteza ureei. Preparatul Hepasol A se administrează 500 ml i/v, cu viteza 40 picături/minut.

Hepasol Neo este indicat în tratamentul hepatitei alcoolice acute datorită capacității de detoxicare și de reducere a hiperamoniemiei. Deoarece conține o concentrație înaltă de aminoacizi non-aromatici și un nivel scăzut al celor aromatici, posedă acțiune pozitivă asupra sistemului nervos și este recomandat bolnavilor cu balanță azotată negativă.

SARGINORUL conține substanța activă **aspartat de arginină**. Acidul aspartic și arginina stimulează transformarea amoniacului în glutamină, apoi în ornitină și uree, fiind un aminoformator. Separat, arginina catalizează formarea ureei, iar acidul aspartic duce la regenerarea argininei, explicând efectul detoxifiant al Sarginorului (fig. 48).

Posedă efect:

Hepatoprotector:

Stimulează metabolismul proteic:

- asigură aportul de aminoacizi necesari sintezei proteinelor
- intervine în sinteza acizilor nucleici ADN și ARN, favorizând sinteza de proteine la nivel celular

Antitoxic:

- intervine în ciclul ureei,
- reduce concentrația amoniacului rezultat în urma metabolismului proteic,
- administrat în doză unică în intoxicațiile cu amoniu împiedică apariția semnelor de intoxicație.



Figura 48. Ciclul ureei în ficat

Tonic și energizant:

Stimulează metabolismul energetic prin intervenția în ciclul Krebs (fig. 49); facilitează formarea de ATP și producerea de energie, reduce cantitatea de acid lactic acumulată în timpul efortului muscular, sporește rezistența cardiacă la efort.

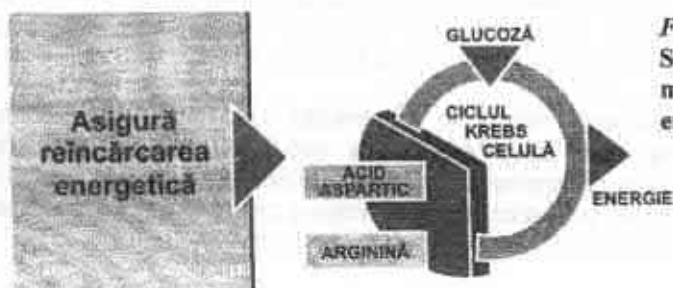


Figura 49. Rolul Sarginorului în metabolismul energetic

Posologie și mod de administrare: La adulți se indică 2 - 3 fiole **SARGINOR** în zi. Fiolele se administrează diluate în puțină apă, de preferință înainte de masă. Durata unei cure de tratament este de 15 zile.

Malnutriția proteo-calorică de divers grad este practic observată în toate cazurile de hepatită alcoolică, gradul malnutriției corelându-se cu severitatea hepatitei [123]. În cazurile de malnutriție severă se recomandă administrarea pe cale parenterală a amestecurilor de aminoacizi (**Aminosol-Neo, Alvezin, Aminoplazmal-Hepa**) în doze de la 0,5 până la 1,5 l/zi cu polivitamine [72,74,321].

Mecanismul de acțiune al preparatului **Aminoplazmal-Hepa**:

- Se realizează prin echilibrarea balanței aminoacizilor în organism.
- Combinații optime cu soluții de glucide permit asigurarea alimentației parenterale totale a pacienților, fără risc neurologic, cu echilibru azotat pozitiv. Nu necesită administrarea per-orală a proteinelor.
- La administrarea Aminoplazmal-Hepa nu crește sau chiar se reduce nivelul amoniacului.
- Reduce simptomatologia neurologică cu normalizarea EEG.

În aceste condiții se înregistrează ameliorarea mai rapidă a testelor funcționale hepatice cu o bună toleranță a tratamentului din partea encefalopatiei. Aceasta demonstrează că bolnavii cu hepatită alcoolică au rezerve funcționale hepatice mai mari, decât în ciroza hepatică însoțită de encefalopatie care greu corelează cu administrarea aminoacizilor.

Glucocorticoizii se recomandă în tratamentul formelor grave de hepatită alcoolică acută asociată cu insuficiență hepato-celulară pronunțată (nivel crescut al bilirubinei mai mult de 10 ori, prelungirea timpului de protrombină) și, din punctul de vedere al medicinei bazate pe dovezi, corespunde clasei „A” pentru tratamentul hepatitei alcoolice acute [252,268,497].

Folosirea glucocorticoizilor în boala alcoolică a ficatului se bazează pe următoarele efecte:

- imunosupresor, cu referire specială asupra răspunsului imun față de antigenul hialin, antigeni de tipul lipoproteinelor specifice, antigeni de membrană hepatică, epitopi ai complexelor acetaldehidice;
- antifibrotic - deprimarea activității prolin-hidroxilazei și creșterea colagenazei, supresia producției de colagen tip I și IV;
- de inhibiție a eliberării TNF-alfa sub acțiunea endotoxinelor;
- crește apetitul;
- ameliorează sinteza hepatică de albumină.

Corticoterapia este un tratament rezervat formelor severe. Glucocorticoizii aplicați în formele ușoare sau moderate nu influențează rata de vindecare, de ameliorare a testelor biochimice sau rata progresiei histologice. În formele severe cu encefalopatie acest tratament timp de o

lună a redus semnificativ mortalitatea precoce la grupul tratat față de grupul placebo [369,400]. Deci, răspunsul la tratament este dictat de gravitatea afecțiunii. Se folosește, pentru evaluare, indicele Maddrey, care se calculează după formula: $4,6 \times (\text{timpul protombinei la pacien}(\text{secunde}) - \text{timpul protombinei de control}) + \text{bilirubina totală (mcmol/l)} + 17$.

Efectele benefice ale glucocorticoizilor se înregistrează la indivizii cu afecțiune severă – indice Maddrey peste 32; mortalitatea scade cu 25%, rămânând însă 44% [445].

În formele severe dozele sunt de 30-40 mg Prednisolon timp de 4 săptămâni; 20 mg/zi – 7 zile și 10 mg/zi – 1 săptămână. Corticoterapia nu este indicată celor cu hemoragii digestive superioare, infecții sistemice, insuficiență renală.

ABORDAREA ANTI-TNF

În cadrul ficatului alcoolic au loc dereglări severe imunologice, mai ales în sistemul citokinelor. Se înregistrează o hiperproducere a citokinelor proinflamatorii – factorul tumor-necrotizant (TNF-alfa), interleukinele (IL-1, IL-6, IL-8), care participă în patogenia leziunilor hepatice și a insuficienței poliorganice. Este necesar de accentuat că nivelul seric al citokinelor 1, 6, 8 corespunde severității bolii (IL-6 corespunde cu indicii biochimici și simptomele clinice ale bolii alcoolice a ficatului, iar IL-8 – cu gradul infiltrației cu neutrofile polimorfonucleare în ficat).

În prezent se încearcă tratamentul cu inhibitorii (anticorpii) acestor interleukine și a factorilor de creștere. Se aplică tratamentul cu TNF- α solubil, care blochează receptorii specifici și diminuează nivelul enzimelor hepatice.

Anticorpii anti-TNF de tipul infliximab-ului reprezintă o terapie acceptată pentru boli inflamatorii cronice în a căror patogeneză sunt implicate citokinele. Având în vedere rolul TNF în fiziopatologia hepatitei alcoolice, terapia cu infliximab a fost utilizată în condiții experimentale și în mici trialuri clinice, cu rezultate încurajatoare [324,442].

Pentoxifilina inhibă eliberarea TNF și a altor citokine și chemokine, are acțiune antifibrotică, ameliorează microcirculația. Fiind demonstrat rolul important al citokinei TNF-alfa în patogeniza ficatului alcoolic, în deosebi, a hepatitei alcoolice, este indicată administrarea **Pentoxifilinei** în doze 400-1200 mg/zi timp de 2 luni [421].

Pentoxifilina sporește rata supraviețuirii pacienților cu indicele Maddrey >32 de 2 ori în comparație cu placebo (24,5 și 46% respectiv) [10]. Reducerea mortalității este condiționată, în special, de micșorarea frecvenței sindromului hepato-renal [445].

S-adenozinmetionina este o substanță naturală care endogen se sintetizează din metionină și adenzină. Literatura din ultimii ani reflectă date noi despre rolul hepatoprotector al ademetioninei. S-a constatat că intervine în cascada citokinelor, diminuând acțiunea citokinelor proinflamatorii, în deosebi a TNF-alfa. Rezultate interesante prezintă Song Z. și coaut. (2003), care au demonstrat că ademetionina favorizează sinteza antagonistului fiziologic al TNF – IL-10 [408].

Propiltiouracilul este utilizat pentru a ameliora statusul hipermetabolic indus de alcool. Posedă următoarele efecte:

- Blochează starea hipermetabolică indusă de alcool
- Are efecte vasodilatatoare directe
- Antioxidante
- Scade hipoxia zonei perivenulare, micșorând leziunile

Administrat pe termen lung, a redus rata mortalității și la etilicii care continuă să consume alcool. Unele studii indică creșterea supraviețuirii la 2 ani [156]. Se recomandă în doză de 300 mg/zi. Nu este un tratament larg acceptat, fiind grevat de riscul hipotiroidiei, dar se recomandă celor cu hepatită severă, mai ales dacă ei continuă să bea.

Hormonii steroizi androgeni și anabolizanți (*testosteron, oxandrolon*) au fost utilizați datorită capacității lor de a stimula anabolismul și regenerarea hepatică – stimulează sinteza de proteine și acizi nucleici. Se administrează la pacienții cu hepatitele alcoolice moderate sau severe, cu malnutriție moderată [282,285].

Oxandrolonul în doze de 80 mg/zi – 1-3 luni nu are efecte secundare și ameliorează rata de supraviețuire pe termen lung (peste 6 luni) [60]. Însă preparatul este lipsit de eficacitate, fiind administrat pacienților cu subnutriție severă la o alimentație cu caloraj insuficient. Administrând Oxandrolonul, dieta trebuie să fie bogată în proteine 1,0 g/kg masă corporală.

Glucagonul și insulina au fost utilizați în tratamentul hepatitei alcoolice, grație acțiunii lor de stimulare asupra regenerării hepatocitelor [30,53]. Dozele de administrare pentru Glucagon – 2,4 mg/zi; pentru Insulină – până la 24 UI/zi cu 200 ml 5% Glucoză [125,447]. Administrarea ei a redus în unele cazuri mortalitatea.

Potențialul de ameliorare a funcției hepatice la alcoolicii cu hepatita alcoolică este mai mare decât la cei cu o ciroză constituită. Chiar pacienții cu forme severe de hepatită alcoolică, cu encefalopatie spontană și ascită pot atinge o recuperare remarcabilă, dacă supraviețuiesc fazei acute și întrerup consumul de alcool.

Vorbind despre tratamentul patogenetic al hepatitelor alcoolice acute, este necesar de menționat rolul **fosfolipidelor esențiale**. Fosfolipidele

esențiale (substanța EPL) conțin molecule de polienil-fosfatidilcolină, cu concentrație mare de acizi grași polinesaturați – acid linolic, linoleic, oleic. Funcția lor de bază constă în formarea membranelor celulare (fig. 50).

Acizii grași nesaturați din componența preparatului **Essențiale N**, spre deosebire de acizii grași saturați, contribuie la diminuarea rigidității și creșterea fluidității membranei celulare. Aceste efecte favorabile se datorează legăturilor duble ale acizilor grași nesaturați, care împiedică situarea paralelă a fosfolipidelor în membrană (fapt ce condiționează creșterea permeabilității membranei). Rolul fosfolipidelor constă nu doar în menținerea integrității membranei, ci și în normalizarea potențialului metabolic membranar [225]. EPL prezintă precursorii prostaglandinelor – protectorii sistemelor reglatoare în organism.

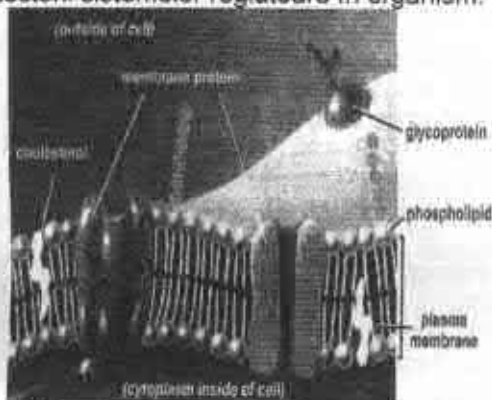


Figura 50. Fosfolipidele esențiale – stabilizatorii ai membranei celulare

Printre mecanismele de acțiune a preparatului **Essențiale N** evidențiem capacitatea de inhibiție a efectului fibrogenetic indus de etanol și preîntâmpinarea dezvoltării fibrozei septale, proces care duce la dereglarea arhitectonicii ficatului [224]. Se pare că EPL are acțiune inhibitorie asupra transformării lipocitelor [220].

Preparatul cu perspective mai largi este **Essențiale forte N** (conține un amestec purificat de fosfolipide polinesaturate). În hepatita alcoolică acută este indicat tratamentul cu **Essențiale forte N** 5-10 ml x 2 ori/zi – 3 - 4 săptămâni, apoi 2 capsule x 3 ori/zi după masă – 3-6 luni.

Metadoxilul – piridoxal L-2-pirolidon-5-carboxilat este o substanță ensoagenă care participă la reacțiile metabolice ale organismului. Sporește activitatea enzimelor participante la degradarea alcoolului etilic și a aldehidei acetice în ficat, previne degenerarea hepatocitelor prin normalizarea echilibrului dintre acizii grași saturați și nesaturați, inhibă formarea fibronectinei și a colagenului reținând, în așa mod, evoluarea fibrozei și a cirozei hepatice [445]. Descrește pasiunea pentru alcool și simptomele somatice și psihice ale sindromului de abținere, restabilește starea psihică a pacienților datorită normalizării funcției detoxifiante a ficatului. În hepatita alcoolică acută se administrează 10 ml i/m sau 10-15

ml, se diluează în 500 ml soluție salină izotonă sau soluție 5% de glucoză și se perfuzează timp de 1,5 ore pe o perioadă de 3-7 zile.

Frecvent în tratamentul hepatitei alcoolice acute se administrează:

- **Ursofalk (Ursosan)** 15mg/kg corp (2 capsule seara);
- **Heptral** câte 400 mg x 2 ori/zi 3-4 luni;
- **hepatoprotectori (Sillmarină, Hepabene și alți analogi)** câte 1 capsulă x 3ori/zi.

Din cele relatate este evident că **Fosfolipidele esențiale** și acidul ursodeoxicolic (**Ursofalk-ul, Ursosanul**) prezintă un tratament patogenetic în injuria hepatică alcoolică, capabile de a reduce peroxidarea lipidelor în membrane, stabilizează structura lor, normalizează funcția hepatocitelor, posedă acțiune antifibrogenetică [245,363,518].

În prezența componentului colestatic este utilă combinarea Hepatofalk + Ursofalk sau Essentiale + Hepatofalk, sau Essentiale + Ursofalk, în funcție de particularitățile individuale ale organismului și de caracterul leziunilor hepatice (tab. 58) [504].

Tabelul 58

Mecanismul de acțiune a principalelor preparate medicamentoase utilizate în tratamentul bolilor hepatice cronice (după Белоусов Ю. Б., Губерgrиц Н. Б., 2003)

Preparatul	Sindroamele				
	Citolitic	Imuno-inflamator	Hepatopriv	Colestatic	Hiperazotemia hepatică
Cortico-steroidi	+	+	±	±	±
Esențiale N	+	±	+	-	±
Ursofalk	+	±	-	+	±
Vitamina E	+	-	±	-	±
Sirepar	-!	-!	+	-	-
Erbisol	+	±	+	-	±
Heptral	+	-	±	+	±
Hepatofalk	±	±	±	-	-
Chofitol	±	-	-	-	±
Hepabene	±	±	±	-	-
Sillmarina	±	±	±	-	-

Notă: (+) – efect terapeutic pozitiv; (±) – efect terapeutic relativ; (-) – efectul absent; (-!) – efect negativ.

În hepatita alcoolică acută cu sindrom citolitic pronunțat se poate întrebuința așa hepatoprotector ca **Erbisol**, care reprezintă un complex de compuși organici micromoleculari neproteici naturali ne hormonal, care provin din țesutul embrionar al animalelor și conține glicopeptide, peptide, nucleotide, aminoacizi. Erbisol posedă acțiune hepatoprotectoare,

imunomodulatoare, reparantă. Activitatea farmacologică a preparatului este determinată de prezența peptidelor micromoleculare biologic active, care activează sistemul imun pentru distrucția celulelor și țesuturilor anormale și reabilitarea structurilor alterate. Efectul imunomodulator al preparatului se manifestă prin influența asupra macrofagilor, care sunt responsabili de reparația celulelor lezate și restabilirea activității funcționale a organelor și a țesuturilor, cât și asupra N- și T-killerilor, responsabili de distrucția celulelor afectate, incapabile să regenereze, sau a celulelor anormale (mutante, tumorale, purtătoare de viruși). Erbisolul posedă eficacitate înaltă în tratamentul hepatitelor cronice de diferită etiologie, inclusiv toxică, medicamentoasă, alcoolică. Activizând procesele regeneratorii ale ficatului, preparatul contribuie la înlocuirea hepatocitelor moarte cu cele sănătoase, de asemenea, normalizează funcția hepatocitelor, manifestând efect antioxidant și membranostabilizator.

Tabelul 59

Compatibilitatea preparatelor utilizate în tratamentul hepatopatiei hepatice (după Белоусов Ю. Б. și colab., completat de Губергеруц Н. Б., 2003)

Preparatul	Prednisolona	Placvenil	Essențiale N	Silimarina	Catergen	Vitamina E	Lipamid	Vitamine
Prednisolona		+	+	+	±	±	+	+
Placvenil	+		+	+	±	+	+	+
Essențiale N	+	+		±	±	+	+	+
Silimarina	+	+	±		±		±	+
Catergen	±	+	±	±		+	±	+
Vitamina E	±	+	+	+	+		+	+
Lipamid	+	+	±	±	±	+	+	+
Vitamine	+	+	+	+	+	+	+	+

Notă: (+) – compatibile; (+!) – combinația este cea mai rațională; (±) – asociație condițională, numai după indicații speciale.

Citrarginina este un hepatoprotector ce conține doi aminoacizi – arginină și betaină. Arginina participă în sinteza proteinelor, ureei. Betaina participă în sinteza fosfolipidelor, contribuie la mobilizarea grăsimilor din ficat. Acestea permit administrarea Citrargininei în hepatitele și cirozele hepatice alcoolice, steatoza hepatică.

Antibioticele au fost propuse pentru sterilizarea intestinală și pentru influențarea activării celulelor Kupffer, mediată de endotoxinemie [161,167,275]. La pacienții cu febră se recomandă sanarea focarelor de infecție. De obicei se administrează Ampicilină, Ampiox, cefalosporine.

Este necesar diagnosticarea și tratamentul precoce al encefalopatiei, ascitei și hemoragiei digestive.

Tratamentul diuretic va fi aplicat cu prudență pentru că există riscul apariției insuficienței renale.

Încercările de a utiliza tratamentul antifibrotic (*colchicina* administrată în doză de 1,5-3 mg/zi 1-2 ani; *D-penicilamina* 900 mg/zi) nu au produs un efect deosebit. Rezultatele studiilor clinice nu sunt însă univoce, concluzia generală fiind că remediile date nu îmbunătățesc supraviețuirea în hepatita și ciroza alcoolică [9,304].

Rareori se aplică plasmofereza, RUV a sângelui. În remisie se propune tratament balneo-sanatorial.

În perioada de acutizare tratamentul staționar durează 10-23 zile, în funcție de starea de gravitate a bolnavului.

Este necesar de exclus așa preparate ca opiaceele, somniferele, tranchilizantele, sulfanilamidele (tab. 60).

Tabelul 60

Medicamentele hepatotoxice și complicațiile pe care le produc în boala hepatică alcoolică (Voinea F. 1996)

Produs	Risc
Psihotrope	Encefalopatie
Antiemetice	Encefalopatie
Antidopaminergice	Retenție hidrosalină
Antiinflamatorii nesteroidiene – aspirină	Insuficiență renală. Hemoragie digestivă superioară
Aminoacizi	Insuficiență renală
Biguanide	Acidoză lactică

TRATAMENTUL HEPATITEI ALCOOLICE ACUTE

- **Sistarea consumului de alcool**
- **Depistarea factorilor agravanți (infecții, hemoragie, etc.)**
- **Prevenirea sindromului de sevraj alcoolic**
- **Administrarea hepatoprotectorilor**
- **Administrarea vitaminelor**
- **Tratamentul ascitei și a encefalopatiei**
- **Suplimentarea cu potasiu și zinc**
- **Abținerea de la administrarea perorală și enterală a substanțelor ce conțin azot**
- **Examinarea posibilității de administrare a glucocorticoizilor în hepatita alcoolică acută gravă ce evoluează cu encefalopatie, dar fără semne de hemoragie digestivă.**

TRATAMENTUL CIROZEI HEPATICE ALCOOLICE

Ciroza hepatică alcoolică reprezintă stadiul final al bolii hepatice alcoolice. La fel ca și în celelalte forme de boală hepatică alcoolică, elementul cel mai important în tratamentul pacienților cu ciroză etilică este **întreruperea consumului de alcool, refacerea statusului nutrițional**.

În stadiul compensat se recomandă regim de muncă lejer, se interzice efortul fizic și suprasolicitarea nervoasă, se recomandă respectarea zilelor de odihnă și a concediului. Stadiul decompensat și procesul activ impune respectarea regimului de pat. Categorie se interzice consumul de alcool și al altor preparate ce influențează negativ funcția hepatică – fenacetina, antidepresante, tranchilizante, barbiturice, rifampicina, substanțe narcotice. Sunt contraindicate extractele hepatice, procedurile fizioterapeutice calde în regiunea ficatului, tratamentul balneologic, ape minerale, foamea cu țel terapeutic, preparate coleretice.

Tratamentul dietetic. Se recomandă regim alimentar rațional, de 4-5 ori în zi, cu o valoare energetică și nutritivă deplină, ceea ce corespunde dietei Nr. 5 după Pevzner. Trebuie de echilibrat corect conținutul proteic al rației alimentare. În encefalopatie, necesarul de proteine se limitează până la nivelul, în care nu apar semne de intoxicație cu amoniu. Sarea de bucătărie se reduce; în ascită se indică dieta fără sare.

Bolnavii în stadiul compensat, inactiv al cirozei hepatice nu necesită tratament medicamentos. Programul terapeutic se reduce la respectarea regimului și a alimentației raționale.

Pentru ameliorarea metabolismului hepatocitelor se utilizează:

Fosfolipide esențiale – stabilizator al membranei hepatocitare, conține fosfolipide, prezente în componența membranelor celulare și acizi grași nesaturați. Se administrează câte 1-2 capsule (1 capsulă conține 300 mg fosfolipide esențiale) de 3 ori/zi, timp de 30-40 zile în ciroza subcompensată și 2-3 capsule x 3 ori/zi în asociere cu administrarea intravenoasă 10-20 ml x 2-3 ori/zi timp de 3 săptămâni – 2 luni, ulterior numai intern timp de 3-6 luni în ciroza decompensată.

Efectele terapeutice ale preparatului **Essențiale forte N** în ciroza hepatică alcoolică sunt reprezentate de următoarele mecanisme:

- Sudarea locului lezat al membranei celulare (hepatocitelor)
- Restabilirea activității membranare
- Activarea fermenților fosfolipid-dependente
- Mărirea activității membranei celulare
- Activarea fermenților fosfolipid-dependenți
- Inhibiția peroxidării lipidice
- Scăderea sensibilității membranei către acțiunea nocivă a limfocitelor

- Normalizarea metabolismului lipidic (scăderea colesterolului și a trigliceridelor, majorarea fracției de lipoproteide de densitate înaltă)
- Îmbunătățirea reologiei sângelui, scăderea efectului de agregare plachetară, ameliorarea microcirculației.

S-ademetionina (Heptral) reprezintă o substanță naturală, componentă a diferitor țesuturi ale organismului, căreia îi revine un rol important în metabolismul ficatului. S-adenozilmetionina se formează din metionină, cu participarea ATP și a enzimei s-adenozilmetionin-sintetaza. Heptralul este mai activ ca metionina, ameliorează funcția hepatocitelor din contul creșterii fluidității membranei prin reacția de transmetilare, sporește producerea de antioxidanți (cisteina, glutationul), inhibă activitatea fosfatidil-etanol-metil-transferazică, și a stresului oxidativ în hepatocite, crește eliminarea radicalilor liberi și a altor metaboliți toxici din hepatocite, sporește activitatea colagenazei, activează celulele hepatice stelate, împiedică dezvoltarea fibrozei și a cirozei hepatice [12,231,408].

Heptralul posedă acțiune antineurotoxică, fapt important, deoarece acetaldehida traversează bariera hematoencefalică. Acestei acțiuni se datorează și efectul antidepressiv, moment important pentru tratamentul cirozelor alcoolice cu depresie și dereglări afective. La pacienții cu ciroze hepatice alcoolice clasele A și B (după Child-Pugh) administrarea de Heptral contribuie la scăderea indicilor de letalitate de la 29% până la 12% [269,270].

Antioxidanții (Silimarina, hepatofalk, vitamina E, A, selenium, vitamina C – Triovit, Trivi plus, Zn) se utilizează pe larg în boala alcoolică a ficatului [288,349,490].

Pentoxifilina este indicată în tratamentul ficatului alcoolic, deoarece micșorează viscozitatea sângelui, ameliorează indicii reologici și cel mai important – inhibă TNF [421]. Se administrează în doze de 400-1200 mg/zi timp de 2 luni.

Există date în literatură despre influența favorabilă a blocatorilor canalelor de Ca (diltiazem, verapamil) în evoluția hepatopatiei alcoolice.

Vitaminoterapia sub formă de complexe polivitaminice echilibrate: undevit, decamevit, erevit câte 1-2 pastile x 3 ori/zi; duovit (complex de 11 microelemente și 8 vitamine) câte 2 pastile/zi; oligovit câte a pastilă/zi; fortevit câte 1-2/zi. Tratamentul cu polivitamine durează 1-2 luni cu repetarea curei de 2-3 ori/an [527].

Riboxina (inozic-F) ameliorează sinteza proteică în țesuturi, inclusiv în ficat. Se administrează câte 1-2 pastile de 0,2 g x 3 ori/zi, timp de 1-2 luni.

Acidul lipoic este o coenzimă ce participă în decarboxilarea oxidativă a acidului piruvic și β -cetoacizilor, are un rol important în procesele de formare a energiei, ameliorează metabolismul lipidelor și al glucidelor, starea funcțională a hepatocitelor [438,445]. În stadiul subcompensat al CH acidul lipoic (lipamid) se administrează câte 0,025 g (1 pastilă) x 4 ori/zi, pe os după masă, 45-60 zile. În stadiul decompensat cu encefalopatie, ascită sau sindrom hemoragic doza se mărește până la 1-3 g/zi, timp de 60-90 zile. Administrarea internă se asociază cu cea intramusculară sau intravenoasă câte 2-4 ml soluție de 2% timp de 10-20 zile.

Piridoxalfosfatul – formă de coenzimă a vitaminei B₆ care participă în decarboxilarea și transaminarea aminoacizilor, ameliorează evident indicul metabolismului lipidic. Se utilizează intern câte 2 pastile de 0,02 g x 3 ori/zi, după masă sau 0,01 g x 1-3 ori parenteral. Durata tratamentului este de 10-30 zile.

Co-carboxilaza reprezintă forma coenzimică a vitaminei B₁, participă în procesele metabolismului glucidic, în carboxilarea și decarboxilarea β -cetoacizilor. Se administrează intramuscular câte 50-100 mg x 1 dată/zi, timp de 15-30 zile.

Riboflavina participă în procesele de oxido-reducere, metabolismul aminoacizilor, lipidelor, glucidelor. Se introduce intravenos câte 0,002 g x 1-3 ori/zi, timp de 10-30 zile. Cura de tratament se repetă de 2-3 ori în an.

Cobalamida – coenzimă a vitaminei B₁₂, participă în multe reacții biochimice, asigură activitatea vitală a organismului (în transportul grupelor metilice, în sinteza acizilor nucleici, a proteinelor, în metabolismul aminoacizilor, glucidelor, lipidelor). În ciroza alcoolică se administrează pentru efectul său anabolizant câte 250-500 mkg x 1 dată/zi, i/m, peste 1-3 zile, 10-15 zile.

Vitamina E este un antioxidant natural, inhibă activ procesele de peroxidare a lipidelor, reduce acumularea produselor oxidării peroxidice a lipidelor, astfel micșorând efectul lor lezant asupra hepatocitelor [288]. Se administrează intern câte 1 capsulă de 2-3 ori/zi, timp de 1 lună sau soluție de 10% - 1-2 ml i/m x o dată/zi.

În ciroza etilică cu insuficiență hepatocelulară, sindrom colestatic semnificativ, stare precomatoasă, se folosește terapia de dezintoxicare cu Hepasol A, sol. Glucoză 5% - 500 ml, plasmă nativă concentrată, soluții de electroliți, panangină, KCl 3%, gluconat de calciu 10%. În hipoalbuminemie pronunțată se indică perfuzie de albumină 10% - 150 ml i/v, 1 dată în 2-3 zile, N 4-5. La pacienții cu insuficiență proteică, cașexie evidentă, semne de intoxicație se recomandă soluții de aminoacizi – Aminoplazmal Hepa

[71]. Cu scop de detoxicare se indică soluție Ringer, soluție izotonică NaCl.

Pentru tratamentul sindromului hemoragic condiționat de insuficiența hepatocelulară sau hipersplenism se recomandă transfuzii de masă eritrocitară sau plasmă nativă congelată. Doza unică este de 128-150 ml, tratamentul de 3-5 transfuzii.

Tratamentul sindromului de malabsorbție, maldigestie și restabilirea florei intestinale normale este o verigă importantă a terapiei cirozei alcoolice, deoarece normalizarea digestiei intestinale, înlăturarea disbacteriozei reduce considerabil acțiunea toxinelor intestinale asupra ficatului.

Corticosteroidii sunt utili în cazurile de asociere a hepatitei alcoolice acute sau hipersplenismului pronunțat. Administrarea glucocorticoizilor în ciroza hepatică alcoolică compensată și subcompensată se bazează pe acțiunea lor antiinflamatorie, antitoxică și imunosupresivă asupra receptorilor specifici de pe celulele imunocompetente [400]. Aceste efecte sunt însoțite de inhibiția sintezei prostaglandinelor și a altor mediatori proinflamatorii, supresia factorului de activare a T limfocitelor, scăderea numărului de T limfocite.

Este mai mult justificată administrarea de prednisolon, urbason sau metipred. Utilizarea dexametazonei nu este oportună din cauza riscului de inhibiție a activității funcționale a suprarenalelor. Triamcinolona influențează procesele metabolice și poate produce miopatie gravă.

Posologia se apreciază în dependență de toleranța individuală și activitatea procesului patologic. Doza inițială de prednisolon în ciroza alcoolică cu activitate moderată este de 15-20 mg, activitate maximală – 20-25 mg. Doza maximală se indică timp de 3-4 săptămâni până la reducerea icterului și scăderea activității aminotransferazelor de 2 ori față de inițial. Toată cantitatea de prednisolon se administrează dimineața, deoarece piscul secreției endogene a corticosteroidilor se produce anume în acest timp. Doza se micșorează lent, nu mai mult de 2,5 mg fiecare 10-14 zile, sub controlul probei cu timol, nivelului gama-globulinelor și imunoglobulinelor serice. Numai peste 1,5-2 luni se trece la doza de susținere (7,5-10 mg). Durata tratamentului variază de la 3 luni până la câțiva ani.

În ciroza decompensată, inclusiv stadiul terminal, terapia cu steroizi este contraindicată, fiindcă ei favorizează asocierea complicațiilor infecțioase și a septicemiei, hemoragia tractului gastro-intestinal,

osteoporoza, contribuie la instalarea insuficienței renale și a encefalopatiei hepatice, ceea ce micșorează rata de supraviețuire [528].

Contraindicațiile pentru terapia cu steroizi la pacienții cu ciroză alcoolică sunt:

- diabetul zaharat insulinodependent;
- ulcer cronic în acutizare;
- hemoragia digestivă;
- formele active de tuberculoză pulmonară;
- hipertensiunea arterială severă;
- predispoziție la maladii infecțioase, septice;
- afecțiuni cronice bacteriene, virale, parazitare;
- micoză sistemică;
- tumoare malignă în anamneză;
- cataracta;
- psihoze endogene.

Unii autori atribuie aici, de asemenea, sindromul hemoragic și ascita masivă.

Colchicina, administrată în doză de 1 mg/zi – 5 zile pe săptămână timp îndelungat, este lipsită de efecte adverse. Colchicina reduce rata depunerii de colagen în ficat și gradul fibrozei, poate inhiba chemotaxia leucocitelor polimorfonucleare în ficat [93]. S-a observat că ameliorează rata supraviețuirii la 5 ani în 34-75% cazuri [303].

D-penicilamina micșorează fibrogenza și previne progresarea bolii alcoolice a ficatului, reduce necroza hepatocelulară și depunerea de colagen [445]. Se utilizează strict la indicații în doze obișnuite.

Alte medicamente potențial antifibrotice sunt: pentoxifilina, retinoliții, zincul.

N-acetil-L-cisteina (NAC), antidot în intoxicațiile cu acetaminofen, exercită influență pozitivă bolnavilor cu intoxicație etanolică cronică care concomitent folosesc acetaminofen în doze terapeutice.

ALTE DIRECȚII ÎN TRATAMENTUL BOLII ALCOOLICE A FICATULUI

Medicația pentru inhibiția CYP2E1 (cytrocrom P₄₅₀2E1). O verigă în lanțul acțiunii toxice a alcoolului asupra ficatului prezintă stresul oxidativ, condiționat de inducția sistemului enzimatic al citocromului P₄₅₀2E1 în micrososomele hepatocitare (sistemul oxidativ microsomal etanolic – MEOS) [306]. Acest sistem participă atât la oxidarea etanolului, dar și a xenobioticelor, anesteticelor – halotan, enflurane, izoniazid, cât și a altor substanțe toxice, utilizate în industrie (brombenzen, vinylidenchloride, etc).

CYP2E1 prezintă o enzimă de conversie care îndeplinește o funcție fiziologică importantă pentru procesele de detoxicare și trofică a organismului. Această enzimă participă la metabolizarea acizilor grași, este capabilă să transforme corpii cetonici în glucoză. Enzima este mai activă la o dietă cu conținut sărac de glucide. În cazul patologiei cronice alcoolice a ficatului, în calitate de trigger-reacție adaptivă, are loc majorarea activității sistemului CYP2E1, care induce creșterea POL și activează unele xenobiotice, formând substanțe toxice cu calități cancerogene și favorizează progresarea leziunilor alcoolice hepatice. Inhibiția enzimelor sistemului CYP2E1 (activat de etanol) dereglează procesele biochimice normale în hepatocite. Sistemul CYP2E1 poate fi inhibat la administrarea polienilfosfatidil colinei – lecitină polinesaturată, care previne fibroza severă și ciroza alcoolică la alcoolici [223,225].

Spitalizarea bolnavilor cu etilism cronic se recomandă și pentru evitarea riscurilor apariției crizelor de *delirium tremens* al căror tratament este dificil, dată fiind sensibilitatea acestor bolnavi la sedative. Se poate asocia terapia cu antialcoolice (**Disulfiram**, **Naltrexona**, **Acamprosat**), supraveghind bolnavul, deoarece există riscul recidivelor.

Disulfiramul acționează prin creșterea sensibilității la alcool și, prin reacțiile secundare pe care le produce, determinând evitarea reluării ingestiei de alcool.

Naltrexona este un antagonist opioid, care reduce efectele plăcute pe care le produce alcoolul și scade dorința de a bea.

Acamprosat-ul este un derivat de homotaurină, care prin efectele asupra sistemului nervos central poate susține abstința.

Tratamentul simptomatic și al complicațiilor cirozei alcoolice este același ca pentru orice alte forme de ciroză hepatică.

TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII PORTALE

Tratamentul hipertensiunii portale începe cu restricția ingestiei de sodiu alimentar și a lichidului, păstrând principiile dietei Nr. 5. Se impune, de asemenea, respectarea unor restricții ale modului de trai (*anexa 2*).

Anexa 2

Recomandații pentru un pacient cu ciroză hepatică însoțită de hipertensiune portală

1. Limitarea efortului fizic – evitarea greutateilor ce depășesc 3-5 kg. Aceasta va reduce cantitatea metaboliților toxici (substanțelor toxice) care ar necesita să fie detoxificați în ficat și va micșora presiunea intraabdominală (majorarea ei contribuie la suprasolicitarea venelor esofagiene varicos dilatate, astfel sporind riscul hemoragiei digestive). Reducerea activității fizice, la necesitate repaus la pat sau semiactiv, necesar pentru intensificarea fluxului hepatic și scăderea presiunii intraabdominale.
2. Pentru prevenirea refluxului gastric în esofag (sucul gastric poate favoriza lezarea varicelor esofagiene) este necesar:
 - de renunțat la corset, brâuri, curele strânse;
 - de evitat activitatea de durată în poziție aplecată (spălarea podelelor, lucrul în grădină);
 - de evitat constipațiile folosind în alimentație fibre de celuloză – legume fierte; în cazul constipațiilor persistente este necesar ajutorul medicului;
 - masa de seară se recomandă să fie servită cu 1,5-2 ore înainte de culcare;
 - somn pe pat semiridicat la cap (cu 10-15°), dar nu pe pat orizontal cu multe perne.
3. Evidența zilnică a lichidului consumat și a celui eliminat din organism.
4. Evitarea călătoriilor și a deplasărilor îndepărtate, în special în localitățile unde nu este instituție medicală.
5. Să fie prezente mereu datele despre grupul sanguin și rezus factor.
6. Pentru acordarea ajutorului de urgență în caz de hemoragie din varicele esofagiene de avut întotdeauna o fiolă de Sandostatin 0,1 mg.
7. Recomandații pentru respectarea regimului alimentar:
 - Renunțarea la abuzul alimentar (alimentație fracționată în prânzuri reduse cantitativ și multiple)
 - Respectarea dietei Nr. 5

- Evitarea băuturilor cu gaze și a produselor ce provoacă meteorism
- Evitarea alimentelor iuți, acre, fierbinți, aspre
- Limitarea sării de bucătărie, deoarece ea reține lichidul (1 g sare reține 200 ml lichid). În funcție de indicațiile medicului se recomandă 2-5 g sare în zi. Alimentele trebuie să fie nesărate
- Se recomandă reducerea nu numai a clorurii de sodiu (sării) dar și a bicarbonatului de sodiu (sodă de masă) – torte, biscuit
- Restricția lichidului până la 1 litru în zi
- Alimentele să fie moi, semilichide, calde. Se recomandă chiseluri, smântână degrăsată, piure de cartofi, ou fiert
- În cazul medicației cu diuretice este necesar de restabilit pierderile de potasiu – cartofi fierți, curaga, stafide

8. La apariția primelor semne de hemoragie – vomă cu striuri de sânge sau zaț de cafea, melenă, slăbiciune nemotivată, amețeli, palpitații - adresați-vă urgent la medic sau solicitați ajutorul de urgență.

Medicamentele utilizate în tratamentul hipertensiunii portale

Medicamente care reduc presiunea portală prin scăderea fluxului portal

Blocanții β -adrenergici neselectivi

Propranololul (anaprilina) reduce fluxul portal prin scăderea debitului cardiac (blocarea receptorilor β_1) și prin vasoconstricție splanhnică (blocarea receptorilor β_2). β -blocantele diminuează riscul hemoragiei variceale inițiale cu 45% și al deceselor prin hemoragie cu 50%; scade riscul de resângerare cu 40% [38]. Dozele de propranolol necesită individualizare. Inițial se administrează 20 mg/12 ore, iar după 3-4 zile acestea vor fi mărite sau scăzute, urmărindu-se reducerea frecvenței cardiace cu 25%. Doza administrată în mod curent este de 80 mg/zi (40 mg \times 2 ori/zi). Contraindicații: la bolnavii astmatici, în obstrucțiile pulmonare cronice severe, claudicația intermitentă și psihozele severe. Contraindicații relative: bradicardie sinusală, diabetul insulinodependent. Circa 25-36% dintre bolnavi nu răspund la terapia cu propranolol în pofida unei blocade β -adrenergice sistemice.

Nadolol câte 80mg/24 ore cu mărirea ulterioară a dozei.

Medicamente care reduc presiunea portală prin scăderea rezistenței vasculare portohepatice:

Nitrații organici care micșorează presiunea portală prin scăderea rezistenței colateralelor și a rezistenței intrahepatice. *Izosorbidul dinitrat* și *izosorbidul-5-mononitrat* determină o reducere marcantă a gradientului portal în administrarea acută (20-40 mg/zi). Efectul este mai redus în administrarea cronică din cauza apariției toleranței la nitrați. Dozele administrate: 40-60 mg/zi.

Molsidomina induce venodilație cu scăderea debitului cardiac și a tensiunii arteriale medii cu vasoconstricție arterială splanhnică, dar cu avantajul că nu determină toleranță [119]. Doza de 2-4 mg de *Molsidomina* reduce gradientul de presiune porto-hepatică.

Medicamente care reduc presiunea portală prin mecanism incomplet elucidat

Diureticele: *Furosemidul*, *Spirolactona*. *Spirolactona* are efect hipotensor portal prin două mecanisme: reducerea volumului plasmatic, atenuând circulația hiperdinamică și prin efectul antifibrotic, diminuând rezistența la flux [38]. Este necesar de indicat *spironolactona* în doză de 100-200 mg/zi.

Blocanții canalelor de calciu: Verapamil, Nifedipină.

Inhibitorii enzimei de conversie: Enalapril, Lizinopril, Ednit.

Antagoniștii receptorilor angiotenzinei: Lozartran 15 mg/zi.

Se studiază eficacitatea antagoniștilor receptorilor-1 adenzinici. Se recomandă Eufelina (sol. 2,4% - 5-10 ml i/v lent), pentru că posedă efect moderat vasodilatator și diuretic.

A fost dovedită acțiunea vasodilatantă a L-argininei, deoarece este substratul sintezei oxidului de azot. Citrarginina, care are în componența sa arginină, reduce indicele de stază, accelerează viteza fluxului portal (doza recomandabilă pentru realizarea acestui efect este de 8 g/zi).

Pentru majorarea presiunii oncotice se indică transfuzii de plasmă, albumină, este oportună oxigenarea hiperbarică.

TRATAMENTUL SINDROMULUI ASCITO-EDEMATOS

La pacienții cu ascită este indicat repausul absolut la pat, cel puțin la începutul tratamentului, ceea ce reduce manifestările hiperaldosteronismului secundar. Restricția în activitatea fizică reduce metabolismul, iar clinostatismul determină creșterea fluxului venos portal și a perfuziei renale. Este necesară evidența zilnică a diurezei nictimerale, a cantității de lichid folosit, a tensiunii arteriale și pulsului, a greutății corporale, examenul electroliților, albuminei, ureei, creatininei.

Tratamentul ascitei include următoarele metode:

I. *Terapia medicamentoasă:*

- antagoniștii aldosteronului
- diuretice de ansă

II. *Metode chirurgicale:*

1. **Directe:**

- paracenteza
- șunt peritoneo-venos
- deperitonizarea parțială a peretelui abdominal

2. Indirecte:

- anastomoza spleno-renală
- anastomoza porto-cavală
- anastomoza mezenterico-cavală
- șunt portosistemic transjugular intrahepatic
- splenectomia
- ligaturarea sau embolizarea arterei lienale și a ramurilor ei
- șunt limfovenos
- transplant hepatic

Dieta în ascită trebuie să conțină proteine 1 g/kg corp/zi (70-80 g); glucide – 300-400 g; lipide – 80-90 g. Valoarea energetică a alimentației – 1600-2000 kcal [504]. Sarea se limitează până la 0,5-2 g/zi. Volumul lichidului în lipsa insuficienței renale – 1,5-2 l/zi. Se solicită ca diureza să nu fie mai mică de 1-1,5 l/zi. În cazul ascitei foarte pronunțate însoțită de edeme se indică regim alimentar strict desodat – dieta Nr. 7 după Pevzner.

Aceste măsuri cu caracter general nu sunt, de obicei, suficiente. Din acest motiv, tratamentul diuretic este aproape întotdeauna necesar în ciroza hepatică cu ascită.

Tratamentul diuretic va fi inițiat dacă, după restricție absolută de sodiu și limitarea cantității lichidelor ingerate timp de 1 săptămână, diureza zilnică este mai mică de 0,5 l și bolnavul nu pierde din greutate cel puțin 2 kg.

Anti-mineralocorticoide. Terapia începe cu diureticele antialdosteronice care blochează efectele renale ale aldosteronului prin antagonism competitiv pe receptorii săi renali. Antagoniștii aldosteronului (*spironolactona* (*veroșpiron*), *aldacton*) acționează la nivelul tubilor contorți distali și segmentului cortical al tubilor colector. Sub influența administrării lor, scade reabsorbția sodiului și crește excreția lui cu urina (economisitoare de potasiu). În timpul terapiei cu *spironolactonă* (*veroșpiron*) este necesar de evaluat nivelul potasiului seric. *Spironolactona* (*veroșpironul*) este contraindicat pacienților cu insuficiență renală terminală, pentru care este caracteristică hiperpotasemia.

Doza uzuală de *spironolactonă* este de 150-200 mg, care peste 7-10 zile se reduce până la 100-150 mg, ulterior se indică doza de susținere – 75-100 mg/zi timp de luni sau, chiar, ani. Bolnavilor cu alcaloză respiratorie și acidoză metabolică, de regulă în ciroza decompensată cu insuficiență hepatocelulară evidentă, se recomandă doze mai mici de *spironolactonă*, începând cu 50-75 mg/zi în dependență de starea funcțională a ficatului.

Răspunsul la tratament este de 75%. Efectul advers principal - ginecomastia. Acidoza metabolică și hiperkaliemia pot apărea în cazul patologiei renale.

Alte diuretice antikaliuretice. Amiloridul și triamterenul acționează asupra tubului distal. Amiloridul (20-60 mg/zi) este mai puțin eficient decât spironolactonul 150-400 mg/zi.

Diuretice de ansă sunt folosite ca tratament adjuvant în terapia cu spironolacton. În caz de lipsă sau efect insuficient al monoterapiei cu spironolactonă, se recomandă asocierea cu furosemid (lazix), care se indică în doză unică 40-80 mg, dimineata, de 2-3 ori/săptămână pe fundalul tratamentului permanent cu spironolactonă 100-150 mg/zi. După obținerea efectului terapeutic adecvat se folosește tratamentul de susținere: spironolactonă 75 mg/zi + furosemid 20-40 mg 1 dată/săptămână. Furosemidul poate cauza: hipopotasemie, alcaloză metabolică hipochloremică, hiponatriemie, hipovolemie, care poate induce alterarea funcției renale.

Pentru medicația sindromului ascito-edematos sunt eficiente, de asemenea, următoarele combinații: spironolactonă 150-200 mg + acid etacrinic 25-100 mg sau spironolactonă 100-150 mg + triampur - 2-3 pastile/zi. O pastilă de Triampur conține 25 mg triamteren (antagonist al aldosteronului, economisitor de potasiu) și 12,5 mg diclotiazid. Este rațională asocierea spiroclactonei cu hipotiazid, deoarece asigură inhibiția reabsorbției sodiului la nivelul tubilor renali distali și proximali. Hipotiazidul se indică în doză de 50-100 mg/zi 2-3 zile/săptămână (control minuțios al tensiunii arteriale, nivelului potasiului în ser, ECG).

În ascita masivă este dereglată absorbția enterală a diureticilor, deaceia este rațională utilizarea intravenoasă a furosemidului, acidului etacrinic.

În ascita refractară se propun următoarele combinații în doze nictimirale:

Furosemid 80 mg	Hipotiazid 100 mg sau Clopamid 40 mg sau Triam-Co (Hydrochlorthiozidum 25 mg + Triamterenum 50 mg)	Spironolactonă 200 mg
----------------------------	---	----------------------------------

Cea mai frecventă complicație a tratamentului diuretic este hipopotasiemia, care se corejează prin administrarea intravenoasă a soluției KCl 4% - 40-50 ml cu sol. NaCl 0,9% - 300 ml și prin alimentație bogată în potasiu. Eliminarea sporită de potasiu, sodiu și clor în cazul administrării dozelor mari de furosemid, hipotiazid și diureza majorată poate induce alcaloza metabolică sau agravează alcaloza respiratorie. Alcaloza accelerează transportul amoniului din sânge în celulele cerebrale și favorizează dezvoltarea encefalopatiei.

Este important să cunoaștem că metabolismul furosemidului are loc în ficat și posologia lui depinde nu numai de severitatea ascitei, dar și de gradul dereglărilor funcționale hepatice. Utilizarea dozelor mari de

furosemid se poate solda cu dezvoltarea sindromului hepatorenal și insuficiență renală acută.

Evaluarea răspunsului la tratamentul cu diuretice se efectuează prin monitorizarea masei ponderale, a electroliților serici, a nivelului ureei și creatininei. Pierderea de lichide și scăderea ponderală se află în relații directe cu balanța sodiului.

Indicații de sistare a diureticelor sunt: encefalopatia, nivelul sodiului seric < 120 mmol/l, complicațiile tratamentului diuretic clinic semnificative (hiperkaliemia > 6 mmol/l, acidoza metabolică etc.).

Tratamentul ascitei include și menținerea nivelului optimal al albuminelor serice. Hipoalbuminemia favorizează dezvoltarea ascitei și a sindromului edematos. În acest scop se utilizează preparatele ce ameliorează metabolismul hepatocitelor în asociere cu preparate proteice – plasmă nativă congelată, albumină 20%, soluții de aminoacizi.

Preparatele proteice ridică nivelul proteinelor plasmatice și normalizează presiunea oncotică a plasmelor, ceea ce, de asemenea, contribuie la reducerea ascitei.

Plasma – 125-150 ml (4-5 transfuzii la o cură de tratament).

Albumina - 20% - 100 ml la o priză (5-6 transfuzii).

Paracenteza abdominală se efectuează la bolnavii cu ascită avansată sau refractară. Se extrag 4-6 litri de lichid ascitic cu administrarea ulterioară a preparatelor proteice. Paracenteza este contraindicată în următoarele cazuri:

- Protrombina sub 40%
- Sodiul urinei < 10 Eq/24 ore
- Creatinina > 3 mg%
- Trombocitele < 40.000
- Bilirubina > 170 mmol/l

Paracenteza cu volum < 5 l necesită administrarea *soluțiilor coloidale (poligluchina)*. În cazul evacuării > 5 l de lichid de ascită se recomandă infuzia de *albumină* - 8g la fiecare 1l de lichid ascitic evacuat sau *plasmă proaspăt congelată*. Trebuie de menționat că dintre aceste două preparate proteice, mai preferabilă este plasma nativă congelată, din cauza prezenței în ea a factorilor de coagulare și a riscului mai redus de reacții alergice față de albumină, de asemenea plasma conține un nivel mai redus de sodiu.

Ascitoabsorbția constă în reinjectarea prin perfuzie intravenoasă a lichidului ascitic punțional, care preventiv a fost trecut printr-o sistemă absorbțională, astfel purificându-l de metaboliții toxici. Ascitoabsorbția permite prevenirea pierderilor proteice care sunt inevitabile în paracenteza abdominală.

Tratamentul chirurgical este rezervat bolnavilor cirofici cu funcția hepatică stabilă sau ameliorată, dar la care ascita nu răspunde adecvat la

mijloacele terapeutice menționate mai sus și se realizează prin șuntul porto-caval latero-lateral sau șuntul peritoneo-venos Le Veen. Pațiora M. recomandă pacienților rezistenți la tratamentul conservativ al ascitei cu hipoalbuminemie, hiponatriemie, utilizarea șuntului limfo-venos între ductul limfatic toracic și vena jugulară cu drenarea ductului limfatic.

Algoritmul de tratament al sindromului ascito-edematos:

Terapia de bază:

- regim la pat;
- regim alimentar desodat;
- aport hidric limitat (500-1000 ml/zi).

Dacă timp de 7 zile bolnavul nu pierde din greutate cel puțin 2 kg, se indică tratamentul diuretic:

I treaptă – 150 mg spironolacton/zi;

II treaptă – 300-400 mg spironolacton/zi;

III treaptă – II treaptă + 40-80 mg furosemid;

IV treaptă – II treaptă + 120 mg furosemid.

În caz de ineficacitate a treptei IV ascita se consideră refractară.

V treaptă – paracenteză, șunt limfo-venos sau peritoneo-jugular, organo-anastomoze, șunt porto-sistemic intrahepatic transjugular, transplant hepatic.

TRATAMENTUL HEMORAGIEI DIGESTIVE SUPERIOARE

Hemoragia prin ruperea varicelor esofagiene este o complicație severă a hipertensiunii portale și conduita terapeutică implică o serie de particularități impuse de riscul vital al afecțiunii. Hemoragia activă variceală necesită spitalizare obligatorie, pacientul fiind imobilizat la pat. Se recomandă hipotermie locală prin aplicarea pungii cu gheață în regiunea epigastrală. Este benefic repausul digestiv. Se indică dieta Meilengraht, care constă în alimentație fracționată în cantități mici. Se pot administra alimente reci, lichide sau sub formă de terci – lapte, smântână, ou fierț, chiseluri, terciuri și supe.

Resuscitarea pacientului cu hemoragie variceală are două obiective:

- combaterea hipovolemiei prin administrarea de substanțe cristaloidă, macromoleculare și sânge pentru a asigura o perfuzie sistemică adecvată;
- corecția hematologică prin transfuzii de sânge și preparate de sânge pentru a asigura oxigenarea tisulară adecvată și a corecta tulburările de coagulare.

Medicația antihemoragică se asigură prin administrarea inhibitorilor fibrinolizei, a fibrinogenului, prin introducerea soluției de Gelatinol. Este

eficient preparatul Etamzilat (Dicynone), care se administrează câte 0,5-0,75 g (2-3 fiole) intravenos, ulterior intramuscular 2,5-3 g/zi.

Pentru restituiră volumului sângelui circulant se administrează ser fiziologic (Sol. NaCl 0,9%) 1- 2 l/24 ore, după necesități, în funcție de pierderile sanguine. Pacienților cu retenție de sodiu (pe fundalul ascitei sau al edemelor periferice) li se administrează imediat sol. dextroză 5% sau glucoză 5%. În caz de lipsă a efectului după administrarea soluțiilor cristaline, trebuie să se recurgă timp de o oră la 500-1000 ml poliglucină, apoi să se continue perfuziile cu soluții saline, până la primirea preparatelor din sânge.

Sunt necesare transfuzii de plasmă proaspăt congelată (400-600ml) și de sânge izogrup. Pacienții cu șoc hemoragic necesită hemotransfuzii, care vor fi indicate atunci când hematocritul < 30%. Masa eritocitară se va transfuza când nivelul hemoglobinei va fi mai jos de 60-50 g/l.

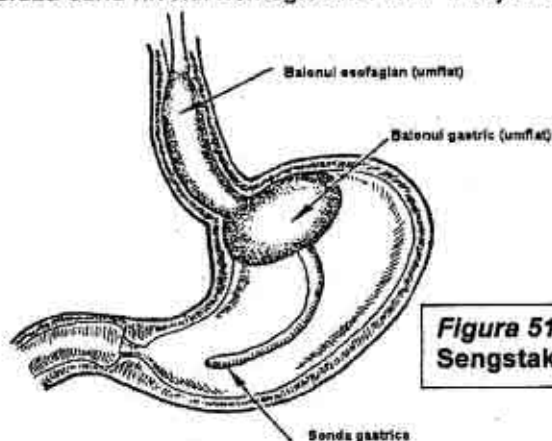


Figura 51. Sonda Sengstaken-Blakemore

Tamponada cu balon se poate efectua prin introducerea sondei Sengstaken-Blakemore (fig. 51) care asigură hemostaza imediată și trebuie menținută până la resuscitarea pacientului și instituirea tratamentului definitiv, în medie 6 ore și nu mai mult de 12 ore. Este recomandată aspirația naso-gastrică pentru a goli stomacul, trebuie început lavajul cu apă sau soluție salină la temperatura camerei; prin sondă se administrează preparate antiacide – maalox, fosfalugel, gelusil-lac.

Este util tratamentul endoscopic prin ligaturarea varicelor esofagiene sau scleroterapie endoscopică cu injectarea unui agent sclerozant, cum ar fi soluția trombovar.

Tratamentul farmacologic al hemoragiei variceale se administrează concomitent cu hemostaza mecanică.

Vasopresina 20 Un în 100 ml Glucoză 5% timp de 10 minute sau continuu, 0,4 unități/minut (sau se utilizează *Pituitrină* în perfuzie câte 20 Un în 200 ml Glucoză 5% timp de 15-20 min, apoi câte 5-10 Un peste

fiecare 30-40 min pentru acțiune prolongată). Se recomandă *Terlipresina* (vasopresină prolongată) câte 2 mcg fiecare 6 ore în 10 ml ser fiziologic, care pare mai eficientă și cu efecte adverse mai reduse.

Sandostatina scade presiunea portală și inhibă secreția gastrică. Se indică inițial 50-100 mcg i/v în bolus cu soluție fiziologică 10 ml, ulterior se administrează în infuzie endovenoasă - 50 mcg fiecare oră timp de 48 ore (500 mcg în 100 ml soluție fiziologică, 10 ml/oră). Se utilizează și alți omologi ai somatostatinei - *lanreotid, octastatin sau octreotid* 500 mcg/500 ml ser fiziologic, i/v perfuzie 50 ml/oră

Pentru micșorarea hipertensiunii portale se folosește Nitroglicerina 50 mg (10 ml preparat, ce conține 5 mg/ml se dizolvă cu sol fiziologică 500 ml), infuzie endovenoasă pe o durată mare de timp - 48 ore. De asemenea se utilizează β -adrenoblocatorii (Propranolol) 40-60 mg/24 ore. În ascita masivă se poate efectua paracenteza curativă cu evacuarea a 4-5 l lichid ascitic.

Se indică inhibitori ai receptorilor H₂ - histaminici - *Quamatel* 20-40 mg i/v de 2 ori/zi sau inhibitorii pompei de proton - *omeprazol, lansoprazol, pariet* 40-60 mg/24 ore.

Pentru profilaxia encefalopatiei hepatice se administrează *Lactuloză* 20 ml la fiecare 2 ore până la apariția diareei; trebuie obligatoriu de efectuat clistere fiecare 8 ore cu introducerea ulterioară per rectum a *neomicinei* - 2-4 g/zi.

Dacă tratamentul hemostatic conservativ este insuficient sau există riscul recidivei hemoragiei se intervine chirurgical (ligaturarea intragastrică a venelor egofagiene sau cardiale).

Algoritmul de tratament a hemoragiei variciale:

I etapă- prespitalicească:

- Regim strict la pat
- Sandostatin 100 mcg subcutan
- Punga cu gheață în regiunea retrosternală și epigastru
- Solicitarea serviciului de urgență sau chirurgului

II etapă (staționar - secție chirurgicală)

- Medicația hemostatică tradițională
- Introducerea sondei Blakemore
- Etamzilat (Dicynon) 0,5-0,75 g i/v, ulterior i/m până la 2,5-3 g/zi
- Sandostatina 50-100 mcg i/v în bolus, ulterior 50 mcg/oră perfuzie endovenoasă două și mai multe zile sau Octreotid 0,025-0,05 mg/pe oră i/v 5 zile
- Quamatel 5 ml x 2 ori/zi, i/v
- Pituitrina 20 Un perfuzie endovenoasă cu Glucoză 5%-200 ml, timp de 20 minute

- Vasopresina 20 UI cu Glucoză 5%-100 ml timp de 10 minute, ulterior 0,4 UI/ml timp de 2 ore
- Nitroglicerina 10 mg cu sol. NaCl 0,9% - 500 ml perfuzie cu viteză 1-1,5 mg/oră, 48 ore
- Aspirarea conținutului gastric
- Clistere evacuatorii
- Introducerea lactulozei prin sonda naso-gastrică câte 1-1,5 ml/kg masă corporală dizolvată cu 1 l apă distilată

III etapă – secție chirurgicală specializată:

- Scleroterapia endoscopică
- Ligaturarea endoscopică sau intragastrică a varicelor esofagiene
- Șunt porto-sistemic transjugular intrahepatic

TRATAMENTUL ENCEFALOPATIEI HEPATICE

Tratamentul encefalopatiei hepatice este dificil, mai ales în stadiile avansate. Măsurile generale prevăd regim la pat, la respectarea căruia scade producția amoniacului în mușchi. Când se ameliorează starea clinică regimul la pat nu este atât de strict, deoarece are loc atrofia musculară și crește catabolismul proteic al mușchilor.

Tratamentul encefalopatiei hepatice prevede următoarele obiective:

Identificarea și înlăturarea factorilor declanșatori

- Stoparea hemoragiei gastro-intestinale
- Lichidarea focarului de infecți
- Stoparea administrării tranchilizantelor
- Sistarea consumului de alcool
- Medicația diuretică agresivă
- Reducerea aportului de proteine în alimentație
- Paracenteza masivă
- Intervenția chirurgicală
- Șuntul porto-cav

Limitarea proteinelor alimentare până la 1 g/kg. În encefalopatia hepatică avansată conținutul de proteine în alimentație nu trebuie să depășească 20-30 g/zi sau chiar regim alimentar aprotic. Odată cu ameliorarea stării consumul de proteine se majorează cu 10 g la fiecare 3 zile până la nivelul de 1-1,5 g proteine/1 kg masă corp. Sunt de preferat proteinele vegetale și din lactate. Abținerea îndelungată de la proteine astăzi nu este acceptată, fiindcă astfel se induce catabolismul proteinelor endogene și crește nivelul de compuși azotați în sânge [119].

Preparate care inhibă sinteza amoniacului în intestin

Lactuloza (*Diufalac, Normaza, Portlac*) este un dizaharid sintetic care se dezintegrează în intestin sub acțiunea lacto-bacteriilor ureazo-negative până la acid lactic și acid acetic și reprezintă un preparat esențial în tratamentul encefalopatiei hepatice latente, cât și a hiperamoniemiei evidente. Doza este individuală de la 30 până la 120 ml/zi *per os* sau soluție de 20% - 1-2 l per rectum. Se consideră optimală acea doză, la care se obține scaun moale de 2-3 ori/zi.

Lactuloza inhibă glutaminaza în enterocite și blochează captarea glutaminei de către enterocite; ca rezultat scade formarea amoniacului din glutamină. În intestinul gros Lactuloza are următoarele efecte:

- Scade pH luminal - inhibă producția de amoniac de către microflora intestinală, facilitează difuzia amoniacului din vasele sanguine în lumenul intestinal, amoniacul se transformă în amoniu care se elimină cu fecalele.
- Inhibă bacteriile proteolitice *Clostridium*, *Enterobacter*, *Bacteroides* și stimulează sporirea microflorei acidolactice – *Bifidobacterium* (reduce catabolismul proteic, intensificând metabolismul glucidic).
- Diminuează degradarea ureei de către bacteriile intestinale – crește eliminarea amoniacului în componența ureei, scade nivelul amoniacului ca produs de degradare a ureei.
- Reduce timpul pasajului intestinal – scade timpul de producere a amoniacului și accelerează eliminarea lui.
- Este sursă de glucide și energie pentru bacteriile zaharolitice (crește numărul bacteriilor ce întrebuințează amoniacul pentru sinteza proteică, inhibă degradarea aminoacizilor până la NH_3).

Preparatele antibacteriene se administrează cu scopul reducerii florei bacteriene amoniogene. Actualmente cele mai utilizate sunt:

Rifaximina 1200 mg/zi - 7 zile;

Metronidazolul 500 mg/zi;

Ciprofloxacina 1000 ng/zi;

Ampicilina 1500 mg/zi.

Preparate care stimulează inactivarea amoniacului în ficat

Ornitin-aspartatul (*Hepa-Merz*) se administrează 9-18 g/zi per os sau 20-40 g/zi i/v: 40 g se dizolvă în 500 ml ser fiziologic, perfuzie 4-8 picături/minut.

Mecanismul de acțiune:

- stimulează în hepatocitele periportale enzima carbamoil-fosfat-sintetaza, care este implicată în sinteza ureei;
- ornitina și aspartatul sunt și ele substraturi în ciclul de sinteză a ureei.

Ornitin- α -cetoglutaratul (Ornicetil) se administrează 3-6 g x 3 ori/zi după masă sau 2-6 g/zi i/m sau 15-25 g/zi cu Glucoză 5% perfuzie i/v.

Preparate acceptorii de amoniu în sânge

Benzoatul de sodiu și Fenilacetatul de sodiu leagă amoniacul cu formarea acidului hipuric. Un alt mecanism de acțiune al lor este activarea metabolismului glutamat/benzoat în hepatocitele perivenoase.

Acidul glutamic contribuie la dezintegrarea și eliminarea amoniacului din sânge, majorează rezistența hepatocitelor la hipoxie, favorizează sinteza de ATP, stimulează transmiterea excitației în sinapsele sistemului nervos central. Se administrează soluție de 1% până la 500 ml/zi în perfuzie i/v.

Preparate ce reduc procesele de inhibiție din SNC

Flumazenil este un antagonist al receptorilor benzodiazepinici și micșorează procesele de inhibiție din SNC

Levo-DOPA – restabilește rezervele de dopamină în creier

Bromcriptina – agonist al receptorilor dopaminergici cu acțiune prelungită.

Medicamente cu mecanisme diferite de acțiune

Soluții aminoacide ce conțin cantități sporite de aminoacizi cu lanțul ramificat și nivel redus al celor aromatici – Aminopiazmol-Hepa, Aminosteril N-Hepa 10%, administrate în perfuzie i/v de 2-3 ori/săptămână.

Suplimentul ce conține zinc. Mecanismul zincului în tratamentul encefalopatiei hepatice se explică prin capacitatea lui de a inhiba activitatea oxidării peroxidice a lipidelor și prin participarea în metabolism în calitate de coenzimă în componența fermenților ce participă la sinteza ureei.

Hepasolul A reprezintă o combinație optimă de substanțe care se implică în ciclul acizilor tricarbonici și sinteza ureei. Conține în componența sa arginină, acid malonic, sorbitol, asparaginat, riboflavină, nicotinamid, piridoxină, Na, Cl, K. Acidul piruvic participă la formarea ATP, este precursorul aspartatului care leagă activ amoniacul. Arginina reprezintă un aminoacid necesar pentru sinteza ureei în ficat. Sorbitolul este sursă de energie pentru sinteza ureei. Asparaginatul – produs brut pentru sinteza ureei.

Enterosorbentii – carbolen 6-10 pastile/zi; enterodez 5,0 cu 100 ml apă de 1-3 ori/zi; enterosgel, polifepam, etc se vor administra cu scop de dezintoxicare la bolnavii cu encefalopatie hepatică.

Terapia infuzională

- Sol. Glucoză 5%-500 ml cu vitamine;
- Sol. Ringer 500 ml;
- Electroliți: KCl 5% până la 100 ml, NaCl 0,85% până la 1000 ml;

Terapia suplimentară la pacienții cu ciroză alcoolică include vitamina B₁ – 50 mg sau cocarboxilază 200-400 mg; vitamina B₆ – 50-100 mg; nicotinamid 100 mg; administrarea acidului lipoic, Essentiale N forte.

Clistere evacuatorii pentru evacuarea conținutului intestinal și reducerea absorbției produșilor azotați.

TRATAMENTUL HIPERSPLENISMULUI

Hipersplenismul reprezintă hiperactivitatea distructivă a splinei la pacienții cu ciroză hepatică și hepatosplenomegalie ce se exercită asupra elementelor sanguine și se manifestă prin trombocitopenie, leucopenie, anemie. Este condiționat de fagocitoza lienală sporită și formarea anticorpilor către elementele celulare sanguine. Citopenia poate afecta una, două sau toate trei linii celulare. Trombocitopenia se manifestă prin sindrom hemoragic; leucopenia favorizează asocierea complicațiilor purulent-septice. Anemia, de regulă, este normo- sau microcitară. Inițial hipersplenismul se asociază cu hiperplazia compensatorie a măduvei osoase, dar cu timpul survine hipoplazia medulară.

Tratamentul hipersplenismului include:

Stimulatori ai leucopoezei – *Eritropoetina* 4 mii UI/zi timp de 7-10 zile.

Prednisolonul se indică în pancitopenie exprimată datorită efectului său de stimulare a hematopoezei și de inhibiție a producerii de anticorpi către elementele sanguine. Se administrează 20-40 mg/zi timp de 2-3 luni.

Transfuzii de masă eritrocitară și trombocitară se recomandă în cazurile critice cu nivelul hemoglobinei mai jos de 50 g/l și trombocitele sub $50 \times 10^9/l$.

Splenectomia sau embolizarea arteriei lienale se indica în cazul ineficienței măsurilor anterioare, în hipersplenismul sever cu sindrom hemoragic și hemolitic.

TRATAMENTUL SINDROMULUI HEPATORENAL

Sindromul hepatorenal reprezintă o insuficiență renală cu caracter progresiv, apărută pe fundalul unei maladii hepatice grave cu sindrom de hipertensiune portală.

Tratamentul sindromului hepatorenal

Măsuri generale:

- Dieta hiposodată până la 2 g/zi
- În hiponatriemie severă (Na sub 125 meq/l) – reducerea aportului de lichid până la 1500 ml/zi

- Diagnosticul și tratamentul infecțiilor, a hemoragiilor gastrointestinale
- Perfuzie i/v de ser fiziologic 1,5 l (pentru excluderea cauzelor prerenale)
- Informarea pacientului și a rudelor despre prognosticul nefavorabil
- Soluționarea problemei de transplant hepatic (după posibilitate)

Proceduri preterapeutice:

- Paracenteza exploratorie
- Cateterizarea vezicii urinare

Metode de tratament:

- Îmbunătățirea funcției hepatice prin tratament etiologic și hepatoprotector
- Transplant hepatic
- Dializă MARS
- Ornipresina, care înlătură tipul hiperdinamic de circulație, stimulează filtrația glomerulară și excreția de Na [300]
- Aprotinina (Contrical, Gordox) i/v, ca inhibitor al sistemului kalicein-kinic, mărește perfuzia renală
- Șunt porto-sistemic transjugular

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL CIROZEI HEPATICE ALCOOLICE**Indicații pentru tratamentul chirurgical:**

- Hipertensiune portală severă cu varice esofagiene la pacienții cu hemoragie prin ruptură variceală în anamneștic
- Hipertensiune portală severă cu varice esofagiene la pacienții fără anamneștic de hemoragie, dar la care se apreciază dilatarea evidentă a unei vene coronariene gastrice
- Hipersplenism cu hemoragie digestivă în anamneștic sau risc prezent a unei hemoragii esofagiene
- Hipersplenism cu pancitopenie critică, care nu se supune tratamentului conservativ, inclusiv cu prednisolon

Tratamentul chirurgical constă în aplicarea șuntului de diferit tip: mezenterico-cav, spleno-renal cu sau fără splenectomie.

În caz de hipersplenism sever și hemoragie în anamneză sau în prezent cu risc de hemoragie se aplică șunt spleno-renal cu splenectomie sau se efectuează șunt porto-caval asociat cu arterializarea hepatică prin aplicarea concomitentă a anastomozelor arteriovenoase splenoumbilicale.

În hipersplenism moderat se efectuează șunt splenorenal fără splenectomie în asociere cu ligaturarea arteriei lienale. Pacienților cu ciroză alcoolică, varice esofagiene și hemoragie în anamneștic, dar și cu ascită,

se recomandă intervenție mai puțin traumatică – șunt splenorenal cu păstrarea splinei.

În hemoragia variceală profuză, incurabilă conservativ, se indică gastrotomia urgentă cu suturarea venelor cardiei gastrice și a venelor esofagiene.

Splenectomia este indicată în hipersplenismul sever, în sindrom hemoragic și hemolitic, cât și în formele de hipertensiune portală extrahepatică.

Pentru amplificarea regenerării ficatului precirotic și cirotic se efectuează rezecția lui parțială. Această intervenție este indicată în stadiul inițial al cirozei cu hipertensiune portală moderată sau se asociază cu aplicarea concomitentă a șuntului spleno-renal sau porto-caval în hipertensiunea portală severă.

Transplantul hepatic (fig. 52) este singurul tratament eficient pentru bolnavii cu ciroză hepatică, cu o supraviețuire posttransplant în jur de 70% la 5 ani [444]. Transplantul de ficat înregistrează o rată a recidivelor mai redusă decât pentru alte forme de ciroză. Selectarea pentru transplant include următoarele condiții: abținerea de cel puțin 6 luni, stare economică bună și stabilă, absența leziunilor extrahepatice [112].

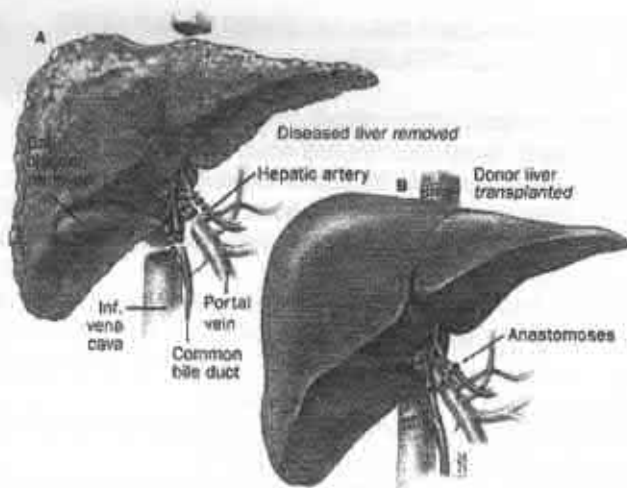


Figura 52. Transplantul de ficat (Authors: Esteban Mezey)

Contraindicațiile tratamentului chirurgical al cirozei alcoolice:

- Insuficiență hepatică gravă cu encefalopatie hepatică
- Proces inflamator activ în ficat, diagnosticat clinic, biochimic și morfologic
- Icter progresant
- Vârsta după 55 ani

TRATAMENTUL ANTIVIRAL AL HEPATITELOR CRONICE VIRALE B ȘI C LA CONSUMATORII ABUZIVI DE ALCOOL

La pacienții cu hepatită cronică virală, în deosebi cu virus hepatic C, și consum de alcool, chiar în doze mici, leziunile hepatice sunt mult mai severe decât la nebăutori. Acest fapt, posibil, este condiționat de modificările alcool-induse asupra replicării virale. La persoanele cu hepatită virală C și intoxicație etilică cronică se constată o evoluție negativă mult mai accelerată a cirozei hepatice și, de asemenea, dezvoltarea hepatocarcinomului este mult mai rapidă și mai frecventă decât la persoanele ce nu consumă alcool.

Tratamentul antiviral cu Interferon al hepatitei cronice C va fi eficient numai în cazul când va fi inițiat după mulți ani de abținere. În ceea ce privește utilizarea altor preparate antivirale, ca Lamivudina (în cazul coexistenței infecției cronice B), Ribavirina sau Adefovir (în cazul asocierii infecției cronice cu virus C), în literatură nu sunt informații suficiente despre eficacitatea acestor medicamente în tratamentul patologiei hepatice mixte -virale, care este esențială, și indusă de consum abuziv de alcool.

SINDROMUL DE SEVRAJ ALCOOLIC

Sindromul de sevraj alcoolic este reprezentat de complexul de simptome apărute la întreruperea bruscă a consumului. Mecanismul instalării dependenței este declanșat de efectul depresiv pe care îl are alcoolul asupra sistemului nervos central. Pentru a se adapta la efectul depresiv cronic al alcoolului, sistemul nervos central majorează tonusul autonom simpatic. Această reacție de adaptare a neuronilor la o alcoolemie crescută reprezintă substratul dependenței de alcool. Neuronii necesită un anumit nivel al alcoolului în sânge pentru a funcționa corespunzător. În momentul când acest nivel scade, dispare depresia sistemului nervos central. Reacțiile adaptive persistă însă mai mult timp și încetează numai după câteva săptămâni. Persistența acestor reacții adaptive explică simptomele pe care le poate declanșa sevrajul alcoolic. Hiper-reactivitatea sistemului nervos autonom determină apariția hipertensiunii, tahicardiei, transpirațiilor și tremurărilor extremităților.

Multe dintre detaliile procesului de adaptare la cantitățile mari de alcool din sânge sunt încă neclare. Alcoolul se dizolvă cu ușurință în membranele celulare, modificând astfel proprietățile acestora. Se produc schimbări ale proteinelor membranare, ale receptorilor neuro-mediatorilor și hormonilor, cu consecințe asupra funcționalității celulare. Activitatea receptorilor GABA este majorată de alcool, în timp ce sevrajul scade activitatea lor.

Noradrenalina este crescută în intoxicația cu alcool, dar nivelurile ei serice rămân ridicate și în timpul sevrajului.

Tratamentul crizei de delirium tremens

Criza de *delirium tremens* reprezintă o urgență medicală. Bolnavul este spitalizat și se face imediat un bilanț complet clinic și de laborator. De obicei, pacienții nu sunt deshidratați și nu necesită hidratare intravenoasă. Dacă se constată tulburări electrolitice sau metabolice, ele vor fi corectate imediat. Tratamentul începe cu administrarea de tiamină (vitamina B₁) 50 mg intravenos. În etapa următoare se administrează benzodiazepine, dar, deși dozele administrate sunt mari (diazepam 10 mg la 3-4 ore), bolnavul poate să rămână agitat. În această situație, scopul unic rămâne controlul simptomatologiei. Se poate adăuga haloperidol, dar cu atenție, deoarece el poate să scadă pragul la care pot să apară convulsiile. Combinația dintre haloperidol și diazepam permite, de regulă, un control adecvat al stării de agitație.

Tabelul 61

Medicamentele utilizate în tratamentul sindromului de sevraj
(modificat după O'Connor P.S.- N. Engl. J. Med. 1998)

MEDICAMENTUL	EXEMPLU	EFECTE
Benzodiazepine	<i>Clordiazepoxid</i> <i>Diazepam</i> <i>Oxazepam</i> <i>Lorazepam și altele</i>	Scad severitatea sevrajului, previn apariția convulsiilor și a <i>delirium tremens</i>
Betablocante	<i>Atenolol</i> <i>Propranolol</i>	Ameliorează funcțiile vitale, reduc nevoia de a bea
Alfa-agoniști	<i>Clondina</i>	Reduce simptomatologia de sevraj
Antiepileptice	<i>Carbamazepina</i>	Reduce simptomatologia de sevraj, previne convulsiile

Alcoolicii care au trecut recent la abțință și la care se manifestă primele semne ale sindromului de sevraj vor fi supuși unui tratament cu medicație depresivă, care poate înlocui efectul depresiv al alcoolului.

Benzodiazepinele reprezintă cel mai adecvat tratament al sindromului de abțință. Se preferă diazepamul și clordiazepoxidul, a căror durată de înjumătățire mai lungă împiedică producerea unor fluctuații mari ale titrului seric al medicamentului. Se administrează per os sau intravenos o doză de încărcare de 20 mg diazepam, apoi 5-10 mg de diazepam sau 25-50 mg

clordiazepoxid la 4-6 ore. Dozele sunt mai mari pentru cazurile mai severe. Dozele se reduc zilnic, iar tratamentul poate fi oprit după 4-5 zile. La pacienții cu boală hepatică concomitentă se vor prefera preparatele cu acțiune scurtă. Clormetiazolul este preparatul preferat în sevrul alcoolic, mai ales la cirofici. Se administrează în prima zi în doze de 9-12 capsule (1 caps = 192 mg) sau i/v 8-32 mg/minut, până la obținerea efectului, apoi 4-6 mg/min; din a 2-a zi dozele se scad cu 20-30% [432]. Tratamentul modern al sindromului de sevră se face adăugând betablocante, agoniști alfa (clonidină) și antiepileptice de tipul carbamazepinei (tab. 61).

EVIDENȚA DISPENSARICĂ

Evidența dispensarică a pacienților cu steatoză hepatică etilică și hepatită alcoolică este realizată de către medicul de familie, dacă nu sunt pronunțate sindroamele citolitice, colestatice și a insuficienței hepatice. În aceste cazuri supravegherea are un caracter profilactic, discuții cu bolnavii despre prejudiciul alcoolului, susținerea lui în perioada de abținere, limitarea efortului fizic, angajarea rațională profesională, alimentația adecvată, polivitaminoterapia, tratamentul maladiilor concomitente ale tractului digestiv.

Examenul de control este indicat 1 dată în 4 luni, primii 2 ani, ulterior 1-2 ori/an. Probele funcționale hepatice se efectuează 2 ori în an, ecografia organelor abdominale și scintigrafia hepatică – 1 dată/an. La pacienții cu sindrom citolitic, colestatic, imuno-inflamator evident se recomandă examen clinic și de laborator fiecare 3 luni, iar celor ce administrează corticosteroizi – în fiecare lună.

Bolnavii cu ciroză hepatică compensată sunt supravegheați clinic și biochimic 1 dată în 3 luni, iar cu ciroză decompensată - în fiecare lună, la necesitate și mai des.

Tratamentul fizioterapeutic și balneo-sanatorial poate fi recomandat numai pacienților cu steatoză hepatică și hepatită cronică alcoolică însoțită de manifestări minimale ale sindromului citolitic, colestatic și imuno-inflamator.

Toți pacienții cu patologie hepatică alcoolică au nevoie de angajare rațională la muncă. Bolnavii cu intoxicație cronică etilică, ciroză decompensată, hepatită alcoolică acută des recidivantă cu insuficiență hepatică și manifestări extrahepatice necesită stabilirea gradului de invaliditate.

„Valoarea seminței e determinată de rodnicia ei, valoarea unui om constă în folosul pe care-l aduce aproapelui său”

G. Garibaldi

PROFILAXIA BOLII HEPATICE ALCOOLICE

Există tendința, cvasigenerală, de a nu acorda atenție și îngrijire pacienților cu alcoolism cronic, adesea din cauza lipsei de solicitare sau chiar a refuzului din partea bolnavilor a unei asistențe medicale.

Trebuie de avut în vedere faptul că alcoolismul nu este un viciu moral, ci o patologie socială. Se impune, deci, o depistare activă și o supraveghere medicală a alcoolicilor cronici, în vederea depistării precoce a atingerii viscerale, respectiv hepatice. Profilaxia și tratamentul hepatopatiei alcoolice este strâns corelată cu abținerea sau continuarea consumului de alcool.

Profilaxia primară se adresează populației generale și se poate realiza doar prin măsuri de masă. Este recunoscută drept certă relația dintre cantitatea de alcool consumată de o populație și prevalența bolii hepatice alcoolice. În mod logic, cea mai eficientă măsură de prevenție este micșorarea consumului de alcool [342,391,397]. Acest obiectiv, însușit și de OMS, este dificil de realizat fără ajutorul guvernelor, al legislației, al mass-media, al sistemului de educație publică, fără interzicerea publicității pentru alcool, fără restricționarea accesului la etanol, fără micșorarea producției de băuturi alcoolice etc. Obiectivul este dificil (dacă nu imposibil) atât timp, cât producția mondială de băuturi alcoolice a crescut în ultimii ani, iar grija țărilor producătoare este libera circulație a mărfii, nu sănătatea.

Profilaxia primară constă în:

- Eliminarea cauzei, adică a consumului sistematic de alcool și prevenirea hepatopatiei alcoolice
- Educația sanitară a populației (organizarea discuțiilor, lecțiilor, convorbirilor cu populația, propaganda medicală antialcoolică la televiziune și radiourile locale, pregătirea buletinelor sanitare)
- Educația tineretului care ar trebui să înceapă chiar din timpul școlii
- Acțiunea de lămurire trebuie să se bazeze pe o documentație științifică, cu exemplificări clinice care să găsească aderențe la auditoriu

Activitatea pentru combaterea abuzului de alcool este o luptă dificilă împotriva unor păreri greșite. În general nu se merge pe linia unei abținente absolute, ci împotriva abuzului, a exceselor, subliniindu-se nocivitatea consumului sistematic, a dozelor mari de alcool pe nemâncate.

Profilaxia secundară prevede stoparea consumului de alcool și tratamentul respectiv odată cu descoperirea patologiei hepatice alcoolice, introducerea unui program complex de reabilitare, ceea ce poate avea efecte benefice curative și de prevenire a evoluției maladiei.

Se impune o acțiune de depistare activă pentru surprinderea stadiului inițial, precoce, când se poate conta pe o reversibilitate totală a hepatopatiei.

Folosind câteva teste screening – CAGE, γ -GTP, volumul globular mediu, hiperlipidemia, Ig A crescută - se pot depista marii consumatori de etanol și, eventual, patologia hepatică.

Profilaxia secundară se adresează bolnavilor cu risc crescut, care au fost diagnosticați cu o afecțiune legată, probabil, de alcool, celor cu acces gratuit la băutură și se realizează prin metode de screening și de consiliere în legătură cu riscurile abuzului de alcool și cu necesitatea stopării acestuia.

Profilaxia terțiară este, de fapt, o parte a tratamentului și constă în asigurarea abstenenței la pacienții care au deja boală hepatică alcoolică, în scopul de a reduce progresia, complicațiile și riscul decompensării.

Din păcate, profilaxia rămîne un ideal, marea majoritate a alcoolicilor fiind „incurabili”; societatea, deși îi judecă, îi și încurajează – printr-o multitudine de metode (publicitate, oferte ieftine) – să persiste în consum. Medicul curant nu trebuie să se lase doborât de eșecurile anterioare și trebuie să continue să sfătuiască, să sprijine, să supravegheze pacienții, în speranța că-i va ajuta să devină și să rămână abstenenți.

În final, menționăm, că boala hepatică alcoolică este o problemă nu numai a medicinei, ci a întregii societăți, care suferă impresionabile repercusiuni economice în urma consumului excesiv de alcool de către populație. Pentru soluționarea ei sunt necesare programe fundamentale medico-sociale. Investigațiile, efectuate în SUA, au arătat că la fiecare dolar „venit net” câștigat în urma vânzării băuturilor alcoolice, revine pagubă ocultă de 3 dolari. În 1993 în SUA, pentru tratamentul pacienților cu diferite forme ale bolii hepatice alcoolice, s-au cheltuit 2,5 miliarde de dolari, dintre care 60% au revenit pacienților cu ciroză hepatică alcoolică. În Germania la fiecare marcă „venit curat” revine 6 mărci de pierderi reale [214].

Garanția succesului în tratamentul bolii hepatice alcoolice este propaganda antialcoolică, depistarea persoanelor cu intoxicație alcoolică și etilism, diagnosticarea oportună a hepatopatiei alcoolice în stadiile

incipiente, deoarece la orice etapă a bolii (exceptând stadiul tardiv al cirozei hepatice) abstinența ameliorează evoluția. De altfel, problema aprecierii etapei inițiale este departe de a fi atât de simplă, cum pare la prima vedere. Unde este începutul acelu sfârșit cu care se termină începutul – acest aforism al lui Cozma Prusicov capătă un înțeles profund, fiindcă este foarte dificil de apreciat limita între consumul ocazional "inofensiv" și apariția intoxicației alcoolice cronice sau a alcoolismului, după care ca o umbră urmează patologia alcoolică a ficatului.

Alcoolul, fiind o substanță narcotică, creează aparențe de bunăstare, consolează la durere și tristețe. În acest sens, Jack London scria: **„Beția ne întinde mereu mâna când suferim un eșec, suntem slabi și istoviți și ne oferă cea mai ușoară soluție din acest impas. Promisiunile ei sunt false, forța fizică făgăduită – o fantomă, liniștea sufletească – amăgitoare; sub influența băuturii pierdem ideea despre valoarea esențială a lucrurilor”.**

PROTOCOL CLINIC

DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL STEATOZEI HEPATICE ALCOOLICE

1. Introducere (necesitatea, importanța bolii, beneficiile respectării protocolului): *Boala hepatică alcoolică (ficatul alcoolic)* include diverse modificări ale capacității structurale și funcționale ale ficatului, cauzate de consumul sistematic și de durată a băuturilor alcoolice.

Boala alcoolică a ficatului este o cauză importantă a invalidizării și mortalității bolnavilor în toată lumea și se află pe locul doi printre indicațiile către transplant hepatic. Studii epidemiologice au demonstrat existența unei corelații pozitive între consumul regulat de alcool și incidența patologiei hepatice. Printre bolnavii cu etilism cronic, steatoza hepatică constituie 60-65%, iar ciroza hepatică se depistează în 20% cazuri. De asemenea există o corelație pozitivă între consumul de alcool pe cap de locuitor și mortalitatea prin ciroză. În Europa, alcoolul este considerat cauza cea mai frecventă a cirozelor hepatice (50-70%). În Republica Moldova se înregistrează 46.000 alcoolici cronici (2004), constatându-se o creștere a incidenței cirozelor hepatice alcoolice (de la 4,8 în 2000 până la 5,1 în 2003), cât și a mortalității prin boală alcoolică a ficatului (de la 1,57 la 100 mii locuitori în 2001 până la 2,71 în 2003).

Scopul. Facilitarea diagnosticului precoce și managementul pacienților cu boală hepatică alcoolică compensată pentru prevenirea progresării rapide a maladiei până la stadiile terminale.

CAUZA PRINCIPALĂ A BOLII HEPATICE ALCOOLICE este consumul cronic de alcool.

Cantitatea de alcool necesară pentru a produce leziuni hepatice severe este 40-80 g alcool absolut/zi pentru bărbați și mai mult de 20-40 g pentru femei, consumat nu mai puțin de 5 ani. Leziunile hepatice nu sunt condiționate de tipul de băutură, ci de conținutul în alcool al acesteia.

Conținutul de etanol pur în băuturile alcoolice

Tipul băuturii alcoolice	Cantitatea	Conținutul de alcool
Rachiu, coniac, țuică	30 ml	10 g
Vin	100 ml	10 g
Bere	250 ml	10 g

Factori de risc în progresarea bolii hepatice alcoolice

- Consumul de etanol în doze ce depășesc 40 g alcool/zi pentru bărbați și 20 g/zi pentru femei;
- Durata consumului de alcool mai mare de 5 ani, mediu 15-20 ani;
- Sexul - femeile sunt mai susceptibile decât bărbații la progresarea injuriei hepatice alcoolice;

- Deficitul factorilor nutriționali și obezitatea;
- Polimorfismul genetic al enzimelor ce participă în metabolismul alcoolului;
- Infecția cu virusuri hepatice (B sau C);
- Utilizarea preparatelor ce se metabolizează în ficat.

2. Modelul pacientului:

Forma nozologică:	Steatoza hepatică alcoolică
Codul după CIM-10	K-70.0
Faza bolii	
Stadiul bolii	
Complicații	

Steatoza hepatică alcoolică este o formă benignă și reversibilă a bolii hepatice alcoolice ce apare la 70-90% din pacienți cu consum excesiv de alcool, reprezentând acumularea unor picături mari de lipide în hepatocite și care nu este lipsită de potențial evolutiv.

3. Lista intervențiilor și procedurilor de diagnosticare:

De bază	<p>I. Anamneza include:</p> <p>Prezența abuzului de alcool; Chestionare pentru identificarea consumului cronic de alcool (CAGE, AUDIT) <i>Chestionarul CAGE</i> cuprinde 4 întrebări:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ați simțit nevoia să opriți (<i>cut</i>) consumul de alcool? 2. Vă indignați (<i>annoyed</i>) atunci când cei din jur (rude, prieteni) vă recomandă să reduceți cantitatea consumului de alcool? 3. V-ați simțit cândva vinovat (<i>guilty</i>) din cauza excesului de alcool? 4. Ați simțit dorința de a consuma alcool dimineața (pentru a putea să vă treziți – <i>eye opener</i>)? <p>Prezența a două și mai multe răspunsuri afirmative suspectă consumul sistematic de alcool la pacient.</p> <p>II. Clinica:</p> <p><u>Acuze:</u> dureri surde în hipocondriul drept (datorate hepatomegaliei); sindrom dispeptic (greață, meteorism, anorexie, intoleranță la anumite alimente); astenie, scăderea performanțelor fizice și psihice; rareori se poate asocia icterul, sindromul Zieve sau insuficiența hepatică.</p> <p><u>Examenul fizic:</u> hepatomegalia, prezentă la 60-80% dintre cazuri; eritem palmar, steluțe vasculare, atrofie testiculară, ginecomastie,</p>
----------------	--

modificarea distribuției pilozității corporale,
 carențe nutriționale, teleangiectazii faciale,
 semne neurologice – polinevrita, delirium tremens;
 contractura de tip Dupuytren;
 porfiriea cutanată tardivă.

Investigații paraclinice:

Hemoleucograma, trombocite, reticulocite

Transaminaze - ALT, AST

GGTP

Bilirubina totală și fracțiile

Fosfataza alcalină

Colesterolul, β -lipoproteide, trigliceride

Acid uric

Ureea, creatinina

Glucoza

Lipaza

Amilaza serică și în urină

IgA, IgM, IgG, Ig E

Aprecierea alcoolului în sânge

Urograma

Examen ecografic al organelor abdominale apreciază
 hepatomegalie, hiperecogenitate uniformă a
 parenchimului, contur neclar, ecostructură hepatică
 omogenă (sindromul "crupelor de griș");

ECG

MRF cutiei toracice

} în ser

Suplimentare

Transferina carbohidrat deficientă

Glutamatdehidrogenaza (GDH) serică

Coagulograma

Fierul seric

Cuprul în ser și urină

Markeri virali: HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBcor,

anti-HCV,

anti-HDV

TNF

T și B limfocite

FGDS

Biopsia hepatică pentru evaluarea gradului și tipului
 steatozei hepatice.

4. Lista intervențiilor și serviciilor pentru tratament în condiții de ambulator:

De bază	<p>Măsuri generale: suprimarea consumului de alcool; respectarea regimului alimentar echilibrat, bogat în proteine, vitamine, cu aport caloric corespunzător stării de nutriție a bolnavului. Dieta va fi normo- sau hipercalorică, cu o valoare calorică cuprinsă între 30 și 50 kcal/kg corp/zi și cu un conținut proteic, în absența encefalopatiei, de 1-1,5 g/kg corp/zi.</p> <p>Tratament medicamentos: Sillmarina – 300-500 mg/zi administrată în 2-3 prize 1-2 luni. Acidul ursodeoxicolic (Ursofalk, Ursosan) – 15 mg/kg corp, pe o durată nu mai mică de trei luni. Fosfolipide esențiale (Esențiale forte N) 2 capsule x 3 ori/zi (300 mg/zi) după masă – 3 luni.</p>
Suplimentar	<p>Vitamine: E 100-300 mg/zi, A-10000 U/zi, C-1000 mg/zi, Selen 0,025 mg/zi, B₁ 100 mg/zi, B₆ 250 mg/zi, B₁₂ 200 mkg/zi, vitamina PP peroral 25-50 mg/zi, biotina 0,003 mg/zi 1-3 luni Metadoxil – 1,5 gr/zi 1 lună Arginină (Sarginor) 2 fiole/zi peroral 15 zile Bior 1 capsulă x 2 ori/zi 1 lună Hepaphyl 2 capsule de 3 ori/zi după masă 1-3 luni Choliver 2 capsule x 3 ori/zi 1 lună S-adenozilmetionina (Heptral) câte 400 mg x 2 ori/zi 1-2 luni Roglit 4 mg/zi sub controlul glicemiei</p>

5. Criteriile de internare în spital/secție:

- Steatoza hepatică complicată cu sindrom Zieve (icter de tip colestatic, hiperlipidemie, anemie hemolitică)
- Sindrom de sevraj alcoolic
- Necesitatea intervențiilor și procedurilor diagnostice care nu pot fi executate în condițiile de ambulator (biopsia ficatului)

6. Lista intervențiilor și serviciilor pentru tratament în spital:

De bază	<p>Măsuri generale: Suprimarea consumului de alcool; Respectarea regimului alimentar echilibrat, bogat în proteine, vitamine, cu aport caloric corespunzător stării de nutriție a bolnavului. Dieta va fi normo- sau hipercalorică, cu o valoare calorică cuprinsă între 30 și 50 kcal/kg corp/zi și cu un conținut proteic, în absența encefalopatiei, de 1-1,5 g/kg corp/zi.</p>
----------------	---

	<p>Tratament medicamentos:</p> <p>Sillmarina – 300-500 mg/zi administrată în 2-3 prize 1-2 luni.</p> <p>Acidul ursodeoxicolic (Ursofalk, Ursosan) – 15 mg/kg corp, pe o durată nu mai mică de trei luni.</p> <p>Fosfolipide esențiale (Esențiale forte N) 5-10 ml i/v x 2 ori/zi 3-4 săptămâni</p> <p>Aminoacizi (Aminoplasma-Hepa 10%-500 ml i/v perfuzie 3 ori/săpt; Arginină 250 ml 3-4 ori/săptămână); Sol. Hepasol 10%-500 ml i/v perfuzie 4 ori/săptămână Bior 1,0 ml i/m 2 săptămâni</p> <p>Metadoxil (300mg/5ml) – 10 ml în perfuzie i.v. o dată/zi 7 zile</p> <p>S-adenozimetionina (Heptral) 5-10 ml (400-800 mg) i/v sau i/m, 10-14 zile</p> <p>Hiperbaroterapia</p>
Suplimentar	<p>L-ornitin-aspartat (Hepa-Merz) i/v 10-20 g/zi;</p> <p>Corecția coagulopatiei, hipoglicemiei, anemiei, hipoxiei.</p>

7. Urmărirea pe termen lung și profilaxia secundară:

Reabilitare	<p>Este necesară identificarea și evidența bolnavilor cu steatoză hepatică alcoolică, pentru a preveni progresarea și evoluția în forme ireversibile ale bolii hepatice alcoolice. Se recomandă eliminarea cauzei, adică a consumului sistematic de alcool și prevenirea hepatopatiei alcoolice. În condițiile creșterii uzului și abuzului de alcool o acțiune importantă revine educației sanitare, care constă în organizarea discuțiilor, lecțiilor, convorbirilor cu populația; propaganda medicală antialcoolică la televiziune și radiourile locale, pregătirea buletinelor sanitare. Este indicată reabilitarea în stațiunea balneo-sanatorială „Codru”, Hârjauca, Calarași.</p>
Mijloace terapeutice de profilaxie secundară	<p>Profilaxia secundară prevede stoparea consumului de alcool și tratamentul respectiv odată cu descoperirea patologiei hepatice alcoolice, introducerea unui program complex de reabilitare, ceea ce poate avea efecte benefice curative și de prevenire a evoluției maladiei. Dată fiind latența îndelungată a unor forme ale hepatopatiei alcoolice, se impune o acțiune de depistare activă pentru surprinderea stadiului inițial, precoce, când se poate conta pe o reversibilitate totală a hepatopatiei. Această depistare va viza pe marii băutori și alcoolicii cronici. Folosind câteva teste screening – CAGE, γ-GTP, volumul globular mediu, hiperlipemia, Ig A crescută - se</p>

	pot depista marii consumatori de etanol și, eventual, atingerea hepatică.
Activitatea fizică și criteriile de reîncadrare profesională	Se recomandă munca cu efort minim. Se exclude surmenajul fizic și psihic, se recomandă odihna scurtă în timpul zilei. În cazul când după tratament modificările clinice regresează și rezultatele paraclinice revin la limite normale pacienții cu steatoză hepatică alcoolică pot fi reîncadrați în activitatea profesională.
Dieta	Regim alimentar echilibrat, bogat în proteine, vitamine, cu aport caloric corespunzător stării de nutriție a bolnavului. Dieta va fi normo- sau hipercalorică, cu o valoare calorică cuprinsă între 30 și 50 kcal/kg corp/zi și cu conținut proteic, în absența encefalopatiei, de 1-1,5 g/kg corp/zi. Sunt excluse produsele bogate în purine, substanțe azotate, colesterol, acid oxalic, uleiuri eterice, produsele oxidării grăsimilor (acroleine, aldehide) ce se formează în rezultatul prăjirii alimentelor. În rația alimentară se majorează aportul produselor lipotrope (colină, metionină, lecitină) și a celor cu conținut sporit în fibre celulare și lichid.
Limitarea consumului	Se exclude alcoolul, medicamentele hepatotoxice (paracetamol, fenilbutazona, izoniazida, anestezice), evitarea contactului cu substanțe toxice habituale și profesionale (tetraclorura de carbon, brombenzenul, clorura de vinil, solvenți industriali, benzen, acetonă).

8. Aspecte specifice ale acordului informat.

Toate măsurile terapeutice și diagnostice intervenționale și neintervenționale necesită acordul informat al pacientului (pentru pacienți în cunoștință, adecvați) sau al rudelor apropiate (pentru pacienții dezorientați, cu conștiința confuză sau absentă). Excepție fac măsurile urgente de importanță vitală, pentru care nu este obligator acordul rudelor sau a pacientului (ajutorul de urgență în hemoragii gastrointestinale, substituirea volumului de sânge circulant prin preparate osmotice și substituenți).

9. Rezultatele așteptate la diferite etape de diagnosticare și tratament

Prognosticul depinde de forma clinico-histologică a steatozei hepatice – macroveziculară, microveziculară sau lipogranulom. Excluderea acțiunii factorului declanșator și aplicarea tratamentului adecvat la diferite stadii ale bolii hepatice alcoolice, concomitent cu tratamentul corect al steatozei hepatice și a altor complicații din cadrul bolii hepatice alcoolice poate să conducă spre ameliorarea BHA, iar pentru steatoza hepatică alcoolică la reversibilitatea completă a bolii. Uneori pot apărea embolii grasoase mortale.

PROTOCOL CLINIC

DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL HEPATITEI ALCOOLICE

1. **Introducere (necesitatea, importanța bolii, beneficiile respectării protocolului):** *Boala hepatică alcoolică* (ficatul alcoolic) include diverse modificări ale capacității structurale și funcționale ale ficatului, cauzate de consumul sistematic și de durată a băuturilor alcoolice.

Boala alcoolică a ficatului este o cauză importantă a invalidizării și mortalității bolnavilor în toată lumea și se află pe locul doi printre indicațiile către transplant hepatic. Studiile epidemiologice au demonstrat existența unei corelații pozitive între consumul regulat de alcool și incidența patologiei hepatice. Printre bolnavii cu etilism cronic, steatoza hepatică constituie 60-65%, iar ciroza hepatică se depistează în 20% cazuri. De asemenea există o corelație pozitivă între consumul de alcool pe cap de locuitor și mortalitatea prin ciroză. În Europa, alcoolul este considerat cauza cea mai frecventă a cirozelor hepatice (50-70%).

Scopul. Facilitarea diagnosticului precoce și managementul pacienților cu boală hepatică alcoolică compensată pentru prevenirea progresării rapide a maladiei până la stadiile terminale.

CAUZA PRINCIPALĂ A BOLII HEPATICE ALCOOLICE este consumul cronic de alcool.

Cantitatea de alcool necesară pentru a produce leziuni hepatice severe este 40-80 g alcool absolut/zi pentru bărbați și mai mult de 20-40 g pentru femei, consumat nu mai puțin de 5 ani. Leziunile hepatice nu sunt condiționate de tipul de băutură, ci de conținutul în alcool al acesteia.

10. Modelul pacientului:

Forma nozologică:	Hepatita alcoolică
Codul după CIM-10	K-70.1
Faza bolii	
Stadiul bolii	
Complicații	

Hepatita alcoolică este reprezentată de leziuni hepatice degenerative și inflamatorii, condiționate de intoxicația etilică.

11. Lista intervențiilor și procedurilor de diagnosticare în hepatita alcoolică:

De bază

I. Anamneza include:

Prezența abuzului de alcool;

Chestionare pentru identificarea consumului cronic de alcool (CAGE, AUDIT)

Chestionarul CAGE cuprinde 4 întrebări:

1. Ați simțit nevoia să opriți (*cut*) consumul de alcool?
2. Vă indignați (*annoyed*) atunci când cei din jur (rude, prieteni) vă recomandă să reduceți cantitatea consumului de alcool?
3. V-ați simțit cândva vinovat (*guilty*) din cauza excesului de alcool?
4. Ați simțit dorința de a consuma alcool dimineța (pentru a putea să vă treziți – *eye opener*)?

Prezența a două și mai multe răspunsuri afirmative suspectă consumul sistematic de alcool la pacient.

II. Clinica:

Acuze:

- dureri surde în hipocondriul drept (datorate hepatomegaliei);
- sindrom dispeptic (greață, meteorism, anorexie, intoleranță la anumite alimente);
- astenie, scăderea performanțelor fizice și psihice;
- rareori se poate asocia icterul, sindromul Zieve sau insuficiența hepatică.

Examenul fizic:

- hepatomegalia, prezentă la 60-80% dintre cazuri ;
- eritem palmar, stelute vasculare, atrofie testiculară, ginecomastie,
- modificarea distribuției pilozității corporale,
- carențe nutriționale,
- teleangiectazii faciale,
- semne neurologice – polinevrita, delirium tremens; contractura de tip Dupuytren;
- porfirie cutanată tardivă.

Intervenții și proceduri diagnostice	Frecvența
Control la medic de familie	2 ori/an
Hemoleucograma, trombocite, reticulocite	2 ori/an
ALT, AST, GGTP, bilirubina totală și fracțiile ei, colesterol, protrombina, proteina totală, albumina, fosfataza alcalină, ureea, creatinina, acid uric, glucoza, amilaza,	2 ori/an
Screening serologic (HBsAg, antiHBsAg, anti-Hbcorsum, anti HCV și alt. după indicații)	0 dată în an
Alfa-fetoproteina (pentru screeningul cancerului hepatic primar)	1/an
Scintigrama hepatosplenică cu izotopii de Tc 99	1/an
USG organelor abdominale	1/an
FGDS sau R-scopia esofagului și stomacului (pentru aprecierea semnelor de hipertensie portală)	1/an
ECG, MRF cutiei toracice	

Suplimentare

Intervenții și proceduri diagnostice	Frecvența
Diagnostic de laborator suplimentar:	
• Transferina carbohidrat deficientă, glutamatdehidrogenaza, lipaza,	1/an
• Triglyceride, HDL-colesterol, LDL-colesterol, fosfolipide, β -lipoproteine	1/an
• Fierul seric, cuprul în ser și urină	1/an
• Markerii virali: HBeAg, anti-HBe, anti-HBcor IgM, anti HCV IgM, anti HDV	1/an
• T și B limfocite, IgA, IgM, IgG, IgE ; CIC, TNF	
• Aprecierea alcoolului în sânge	
Endoscopia digestivă superioară	1/an
Biopsia ficatului	
• transcutanată „oarbă”	După indicații
• transcutanată sub controlului USG	
Tomografia computerizată	

12. Lista intervențiilor și serviciilor pentru tratament în condiții de ambulator:

De bază	<p>Măsurile generale: suprimarea consumului de alcool; respectarea regimului alimentar echilibrat, bogat în proteine, vitamine, cu aport caloric corespunzător stării de nutriție a bolnavului.</p> <p>Tratament medicamentos: Silimarina – 300-500 mg/zi administrată în 2-3 prize 1-2 luni. Acidul ursodeoxicolic (Ursofalk, Ursosan) – 15 mg/kg corp, pe o durată nu mai mică de trei luni. Fosfolipide esențiale (Esențiale forte N) 2 capsule x 3 ori/zi (300 mg/zi) după masă – 3 luni. Pentoxifilina - 400 mg /zi per os, timp de 2 luni. Propiltiouracilul se recomandă în doză de 300 mg/zi pe termen lung. Vitamine: E 100-300 mg/zi, A 10000 U/zi, C 1000 mg/zi, Selen 0,025 mg/zi, B₁ 100 mg/zi, B₆ 250 mg/zi, B₁₂ 200 mkg/zi, vitamina PP peroral 25-50 mg/zi, biotina 0,003 mg/zi 1-3 luni</p>
----------------	---

Suplimentar	<p>S-adenozil-L-metionina (Heptral) 400 mg x 2 ori/zi – 1-2 luni.</p> <p>Oxandrolonul în doze de 60-80 mg/zi – 1-3 luni.</p> <p>Colchicina se administrează în doză de 1 mg/zi, 5 zile pe săptămână timp îndelungat.</p> <p>Metadoxina – 1,5 gr/zi 1 lună.</p> <p>Arginină (Sarginor) 2 fiole/zi peroral 15 zile</p> <p>Bior 1 capsulă x 2 ori/zi 1 lună</p> <p>Hepaphyl 2 capsule de 3 ori/zi după masă 1-3 luni</p> <p>Choliver 2 capsule x 3 ori/zi 1 lună</p>
--------------------	---

13. Criteriile de internare în spital/secție:

- Hepatita alcoolică acută
- Steatoza hepatică complicată cu sindrom Zieve (icter de tip colestatic, hiperlipidemie, anemie hemolitică)
- Sindrom de sevraj alcoolic
- Necesitatea intervențiilor și procedurilor diagnostice care nu pot fi executate în condițiile de ambulator (biopsia ficatului)

14. Lista intervențiilor și serviciilor pentru tratament în spital:

De bază	<p><u>Măsuri generale:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - suprimarea consumului de alcool; - respectarea regimului alimentar echilibrat, bogat în proteine, vitamine, cu aport caloric corespunzător stării de nutriție a bolnavului. Dieta va fi normo- sau hipercalorică, cu o valoare calorică cuprinsă între 30 și 50 kcal/kg corp/zi și cu un conținut proteic, în absența encefalopatiei, de 1-1,5 g/kg corp/zi.
----------------	---

Tratament medicamentos:

- **Glucocorticoizii** - prednizolon, 40 mg/zi, per os, timp de o lună, după care doza se reduce treptat.
- **Silimarina** – 300-500 mg/zi administrată în 2-3 prize 1-2 luni.
- **Acidul ursodeoxicolic** (Ursofalk, Ursosan) – 15 mg/kg corp, pe o durată nu mai mică de trei luni.
- **Esențiale N sau Esențiale forte N** 5-10 ml i/v x 2 ori/zi 3-4 săptămâni apoi 2 capsule x 3 ori/zi (300 mg/zi) după masă – 3 luni.
- **Pentoxifilina** - 400 mg /zi i/v, timp de 2 săptămâni.
- **Propiltiouracilul** se recomandă în doză de 300 mg/zi pe termen lung.
- Aminoacizi (Aminoplasma-Hepa 10%-500 ml i/v perfuzie 3 ori/săpt;
- **Arginină** 250 ml 3-4 ori/săptămână);
- Sol. Hepasol 10%-500 ml i/v perfuzie 4 ori/săptămână
- **Metadoxil** (300mg/5ml) – 10 ml în perfuzie i.v. o dată/zi 7 zile
- **S-adenozilmetionina (Heptral)** 5-10 ml (400-800 mg) i/v sau i/m, 10-14 zile
- Vitamina B₁ 0,002 g x 1-3 ori/zi, i.v. timp de 10-30 zile; vit. B₆ 0,01 g x 1-3 ori parenteral 15 zile; vit. C 1000 mg/zi, B12 câte 250-500 mkg x 1 dată/zi, i/m, peste 1-3 zile, N 15; Acid folic 10-20 mg/zi; Vit. E soluție de 10% - 1-2 ml i/m x 1 dată/zi 15 zile; acid nicotinic 2,0 i/m 15 zile;

Hiperbaroterapia

- | | |
|--------------------|--|
| Suplimentar | <ul style="list-style-type: none"> • Oxandrolonul în doze de 60-80 mg/zi – 1-3 luni. • Colchicina se administrează în doză de 1 mg/zi, 5 zile pe săptămână timp îndelungat. • L-ornitin-aspartat (Hepa-Merz) i/v 10-20 g/zi; • Corecția coagulopatiei, hipoglicemiei, anemiei, hipoxiei. • Bior 1,0 ml i/m 2 săptămâni • Sarginor 2 fiole/zi peroral 15 zile |
|--------------------|--|

15. Urmărirea pe termen lung și profilaxia secundară:**Reabilitare**

Este necesară identificarea și evidența bolnavilor cu steatoză hepatică și steatohepatită alcoolică, pentru a preveni progresarea și evoluția în forme ireversibile ale bolii hepatice alcoolice. Se recomandă eliminarea

	cauzei, adică a consumului sistematic de alcool și prevenirea hepatopatiei alcoolice. În condițiile creșterii uzului și abuzului de alcool o acțiune importantă revine educației sanitare, care constă în organizarea discuțiilor, lecțiilor, convorbirilor cu populația; propaganda medicală antialcoolică la televiziune și radiourile locale, pregătirea buletinelor sanitare. Este indicată reabilitarea în stațiunea balneo-sanatorială „Codru”, Hârjauca, Calarași.
Mijloace terapeutice de profilaxie secundară	Profilaxia secundară prevede stoparea consumului de alcool și tratamentul respectiv odată cu descoperirea patologiei hepatice alcoolice, introducerea unui program complex de reabilitare, ceea ce poate avea efecte benefice curative și de prevenire a evoluției maladiei. Dată fiind latența îndelungată a unor forme ale hepatopatiei alcoolice, se impune o acțiune de depistare activă pentru surprinderea stadiului inițial, precoce, când se poate conta pe o reversibilitate totală a hepatopatiei. Această depistare va viza pe marii băutori și alcoolicii cronici. Folosind câteva teste screening – CAGE, γ -GTP, volumul globular mediu, hiperlipemia, Ig A crescută - se pot depista marii consumatori de etanol și, eventual, atingerea hepatică.
Activitatea fizică și criteriile de reîncadrare profesională	Se recomandă munca cu efort minim. Se exclude surmenajul fizic și psihic, se recomandă odihna scurtă în timpul zilei. Pacienții cu hepatită alcoolică acută des recidivantă, steatohepatita cu insuficiență hepatică și manifestări extrahepatice necesită stabilirea gradului de invaliditate. În cazul când după tratament modificările clinice regresează și rezultatele paraclinice revin la limite normale pacienții cu steatohepatită alcoolică pot fi reîncadrați în activitatea profesională cu evitarea noxelor profesionale.
Dieta	Regim alimentar echilibrat, bogat în proteine, vitamine, cu aport caloric corespunzător stării de nutriție a bolnavului. Dieta va fi normo- sau hipercalorică, cu o valoare calorică cuprinsă între 30 și 50 kcal/kg corp/zi și cu conținut proteic, în absența encefalopatiei, de 1-1,5 g/kg corp/zi. Sunt excluse produsele bogate în purine, substanțe azotate, colesterol, acid oxalic, uleiuri eterice, produsele oxidării grăsimilor (acroleine, aldehide) ce se formează în rezultatul prăjirii alimentelor. În rația alimentară se majorează aportul produselor lipotrope (colină, metionină, lecitină) și a celor cu conținut sporit în fibre celulare și lichid.

Limitarea consumului	Se exclude alcoolul, medicamentele hepatotoxice (paracetamol, fenilbutazona, izoniazida, anesteziice), evitarea contactului cu substanțe toxice habituale și profesionale (tetraclorura de carbon, brombenzenul, clorura de vinil, solvenți industriali, benzen, acetonă).
-----------------------------	--

16. Aspecte specifice ale acordului informat.

Toate măsurile terapeutice și diagnostice intervenționale și neintervenționale necesită acordul informat al pacientului (pentru pacienți în cunoștință, adecvați) sau al rudelor apropiate (pentru pacienți dezorientați, cu conștiința confuză sau absentă). Excepție fac măsurile urgente de importanță vitală, pentru care nu este obligator acordul rudelor sau a pacientului (ajutorul de urgență în hemoragii gastrointestinale, substituirea volumului de sânge circulant prin preparate osmotice și substituenți).

17. Rezultatele așteptate la diferite etape de diagnosticare și tratament

Excluderea acțiunii factorului declanșator și aplicarea tratamentului adecvat la diferite stadii ale bolii hepatice alcoolice, concomitent cu tratamentul corect al steatohepatitei alcoolice și a altor complicații din cadrul bolii hepatice alcoolice poate să conducă spre ameliorarea BHA.

Hepatita alcoolică acută se asociază cu o mortalitate ridicată. La pacienții cu ciroză alcoolică la care se asociază hepatita alcoolică, mortalitatea anuală ajunge la 27%. Factorii ce se asociază cu un prognostic rezervat sunt: alterarea coagulabilității, nivelul bilirubinei peste 15 mg%, prezența encefalopatiei, hiperazotemia. Se folosește pentru evaluare indicele Maddrey: bilirubina totală (mg%) + (4,6 x nr. de secunde peste valoarea normală a timpului de protrombină). O valoare peste 32 se asociază cu un prognostic sever.

STANDARTE DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN BOALA ALCOOLICĂ A FICATULUI

IM* Unitatea nozologică Etapa acordării asistenței medicale	Denumirea comună internățională a investigațiilor	Tratamentul: substanța/ manopera	Doza, unitatea de măsură	Numărul de prize/ pastile/ fiole/ flacoane recoman- date	Durata trata- mentului recoma- ndat (zile)
K70. Boala alcoolică a ficatului; K70.1 Hepatita alcoolică; K70.2 Fibroza și scleroza alcoolică a ficatului	i. clinice specifice maladiei				
	ii. paraclinice:	Hepatoprotectori			
	Hemograma desfășurată	Silimarina	70 mg	1 tabx3 ori/zi	90 zile
	Bilirubina cu fracțiile	sau Hepaphyl	pastile	1 tabx 3 ori/zi	90 zile
	ALT	sau Esențiale N	300 mg	2 tabx 3 ori/zi	90 zile
	AST	Acid urso- deoxicolic	250 mg	3 capsule/ zi	90 zile
Forma ușoară și medie	Amilaza serică MRF cut. Toracice.	Dezintoxicare Enterodez	5,0 g	5,0x2 ori/zi	7 zile
Aistența medicală primară	ECG	sau Polifepam	flacon	15 gx3 ori	7 zile
	HBsAg	sau Carbolen	pastile	6 tab/zi	7 zile
	Anti Hbcor sum	Antioxidante			
	Anti HCV	Acid ascorbinic	10% -5 ml	1 fiolă/zi	7 zile
	Anti HDV	Alfa-tocoferol acetat(Vit.E)	100 mg	1 p x 2 ori/zi	30 zile
	USG org. abdomin.	Acid ascorbinic	tab	500 mg /zi	30 zile
	Cons. Gastrologul.	Retinol (Vit. A)	100000 U	1 caps /zi	30 zile
Forma ușoară și medie	ii. paraclinice	Masa N 5			
Asistența specializat de ambulator	--/--	Hepatoprotectori			
	Colesterol	Silimarina	70 mg	2 p x 3 ori/zi	90 zile
	Glucosa	sau Hepaphyl	capsule	1 p x 3 ori/zi	90 zile
	Proteina totală	sau Esențiale N	300 mg	2 p x 3 ori/zi	90 zile

Ficatul și alcoolul

	Albumina	Holiver	pastile	2 tabx3 ori/zi	30 zile
	GGTP	Acidul ursodeoxicolic	250 mg	3 caps/zi	90 zile
	Fosfataza alcalină	Bior	5 mg per os	1 caps x 2 ori/zi	30 zile
	Scintigrafia hepatică	Dezinto-xicare			
	Protrombina	sau Enterodez	5,0 g	5,0/zi	14 zile
	Analiza urinei	sau Polifepam	flacon	15 g x3 ori/zi	14 zile
		sau Carbolen	2 g	6 tab./zi	14 zile
	Cons. Fizioterapeutului	Antifibrotice			
		Pentoxifilina	200 mg	1 px2ori/zi	30 zile
		Antioxidanți			
		Alfa-tocoferol acetat(Vit.E)	100 mg	1 p x 2 ori/zi	30 zile
		Acid ascorbinic	tab	500 mg /zi	30 zile
		Retinol (Vit. A)	100000 U	1 caps /zi	30 zile
		Sargenor	5 ml buvabil	1 fiolă x 2 ori/zi	14 zile
Hepatita alcoolică acută forma severă	I. clinice specifice maladiiei				
	II. paraclinice				
	- // -	Hepatoprotectori			
Asistența spitalicească	Beta lipoproteinele	Tab Heptral	400 mg	1 tabx2 ori	14 zile
	Grupa de sânge +Rh factor	sau Silimarina	70 mg	2 tabx3 ori/zi	14 zile
		sau Hepaphyl	pastile	1 tabx3 ori/zi	14 zile
	Urea	sau Esențiale N	300 mg	2 tabx3 ori/zi	14 zile
	Creatinina	Acid ursodeoxicolic	250 mg	3 caps/zi	14 zile
	Fierul seric	Dezintoxicare			
	R-scoopia esofagului +stomacului sau FGDS	Enterodez	5,0 g	1 p x 2 ori/zi	14 zile
		sau Polifepam	flacon	15 g x3 ori/zi	14 zile
	Alfa fetoproteina	sau Carbolen	2 g	6 tab./zi	14 zile
	Coagulograma desfășurată	Antioxidante			
		Acid ascorbinic	10% -5 ml	5,0/zi	10 zile
	Timp de coagulare	Sol. Vit. E	2 ml	1 fiolă/zi i/m	10 zile
	Timp de sângerare	Alfa-tocoferol acetat(Vit.E)	100 mg	1 p x 2 ori/zi	14 zile

	TAR	Acid ascorbinc	tab	500 mg /zi	14 zile
	Test cu etanol	Retinol (Vit. A)	100000 U	1 caps /zi	14 zile
	Test cu sulfat de protamină	Cura de terapie intensivă de 10 zile			
	Antitrombina III	Esențiale N	5 ml	2 fiole/zi i/v	10 zile
	Cupru seric	sau Bior	0,5%-1,0	1 fioală/zi i/m	10 zile
	Doppler sistem. portal	Sol. Acid lipoic	0,5%- 1 ml	2 fiole/zi i/v	10 zile
	K, Na în ser și urină	Ademetionina (Heptral)	400 mg	2 fiole/zi i/v	10 zile
	Acid uric	Sol. Riboxin	5 ml	2 fiole/zi i/v	10 zile
	Calciu	Sol. Euphyllini	2,4%-5,0	1 fioală/zi i/m	10 zile
	Lipaza				
	CIC	Lactuloza	200 ml	30 mix 2ori/zi	14 zile
	Ig A, M, G				
	T și B limfocite	Prednisolon (60 mg/zi)	5 mg	12 tab/zi	7 zile
	HBeAg			8 tab/zi	7 zile
	anti HBeAg			6 tab/zi	14 zile
	Crioglobuline*			4 tab/zi	14 zile
	Examen SIDA			2 tab/zi	14 zile
		sau Metipred (48 mg)	4 mg	12 tab/zi	7 zile
	După indicații			8 tab/zi	7 zile
	Biopsia ficatului*			6 tab/zi	14 zile
	Examen histologic al biopsiatului*			4 tab/zi	14 zile
	CT*			2 tab/zi	14 zile
	RMN*				
	Laparoscopia*	Pentoxifilina	200 mg	1 tabx2 ori/zi	14 zile
		sol. Coloidale și electrolitice			
	Cons. Infecționist*	Sol. Dextran	400 ml	1 flacon/la 3 zile	10 zile
	Cons. Psihiatrului*	Sol. Fiziologică	0,9%-200	1 flacon/zi	10 zile
	Cons. Chirurgului*	Sol. Glucozae	5%-500 ml	1 flacon/ la 3 zile	10 zile
	Cons. Reanimatol*	Aminoacizi			
		Hepasol Neo	500 ml	1 flacon/ la 3 zile	10 zile
	* - la necesitate	Aminoplasma Hepa	500 ml	1 flacon/ la 3 zile	10 zile
		După indicații :			

		Plasma	250 ml	1 flacon/ la 3 zile	10 zile
		sau Albumina	10%-100 ml	1 flacon/ la 3 zile	10 zile
		Hiperbaroterapia*		1 / zi	10 zile
K 74.2 Fibroza și ciroza hepatică; K 70.0 Ciroza alcoolică grăsoasă a ficatului; K 70.3 Ciroza alcoolică a ficatului; E 88.0 Tulburări de metabolis m al proteinelor neclasate la alte locuri (Deficitul de alfa1- antitripsin)	b) Asistența medicală primară				
	I. clinice specifice maladiei				
	II. paraclinice: Hepatoprotectori				
	Hemograma desfășurată	sau Sillimarina	70 mg	2 tabx3 ori/zi	90 z/2xan
	Trombocite	Acid urso- deoxicolic	250 mg	4 tab/zi	90 zile /2orixan
	Protrombina				
	Bilirubina	Antioxidante			
	ALT	Acid ascorbinic	10% -5,0	1 fioală/zi	10 zile/ 2ori/an
	AST	Palmitat de retinol	100000 U	1 tab/zi	14 zile/ 2ori/an
	HBsAg	Alfa-tocoferol acetat(Vit.E)	100 mg	1 p x 2 ori/zi	30 zi/ 2ori/an
	Anti Hbcor sum	Acid ascorbinic	tab	500 mg /zi	30 zile
	Anti HCV	Diuretice			
	Anti HDV	Spironolact ona	25 mg	2 tab/zi	90 zile/ 2xan
	USG org. abdomen.	sau Verospiron	50 mg	1 tab/zi	90 zile/ 2orixan
	<u>Ciroza hepatică</u> <u>Child Pugh</u> <u>A</u>	ECG	Antifibrozante		
	MRF cut. Tor.	Pentoxifilina	200 mgx2 ori	60 zile 2xan	
	Cons. gastrologului				
c) Asistența specializată de ambulator					
ii. paraclinice					
-- // --	Hepato protectori				
Reticulocite	Sillimarina	70 mg	2 tabx3 ori/zi	90 zile/ 2xan	
Sumar de urină	sau Hepaphyl	pastile	1 tabx3 ori/zi	90 zile/ 2xan	
Proteina totală	sau Essențiale N	300 mg	2 tabx3 ori/zi	90 zile/ 2xan	
Albulmina	Sargenor	5 ml buvabil	1 fioalăx2 ori/zu	14 zile/ 2xan	
GGTP	sau Bior	5 mg	1 capsx2 ori/zi	60 zile/ 2xan	

	Glucosa	Acid urso-deoxicolic	250 mg	4 tab/zi	90 zile/ 2xan	
	Fosfataza alcalină	Antioxidante				
	Ureea	Acid ascorbinic	10% -5 ml	1 fiolă/zi	10 zile 2orixan	
	Colesterol	Palmitat de retinol	100000 U	1 tab/zi	14 zile/ 2orixan	
	R-scoția stomacului sau FGDS	Alfa-tocoferol acetat(Vit.E)	100 mg	1 tabx2 ori/zi	30 zile/ 2orixan	
		Acid ascorbinic	pastile	500 mg/zi	30 zile/ 2orixan	
	anti HBcor IgM	Diuretice antagoniști aldosteronici				
	anti HCV IgM	Spironolactona	25 mg	2 tab/zi	90 zile/ 2orixan	
	anti HDV IgM	sau Verospiron	50 mg	1 tab/zi	90 zile/ 2orixan	
	Scintigrafia hepatică	Antifibrozante				
		Pentoxifilina	200 mgx2 ori		60 zile/ 2orixan	
		Preparate ce micșorează presiunea portală				
		Propranolol	10 mg	1 tabx2 ori/zi	90 zile/ 2orixan	
		sau Isosorbid mononitrat	40 mg	1/2 tabx2 ori/zi	90 zile/ 2xan	
d)	Asistența spitalicească	II. paraclinice	Dieta N 5			
		--// --	Hepato-protectori			
		Trigliceride	Silimarina	70 mg	2 tabx3 ori/zi	14 zile/ 2orixan
		Beta lipoproteinele	sau Hepaphyl	pastile	1 tabx3 ori/zi	14 zile/ 2orixan
		CIC	sau Bior	5 mg	1 capsx2 ori/zi	14 zile/ 2orixan
		alfa fetoproteina				
		Cupru seric*	Sargenor	5 ml buvabil	1 fiolăx2 ori/zi	14 zile
		Cupru în urină*	Antioxidanți			
		Fierul seric*	Acid ascorbinic	10% -5 ml	1 fiolă/zi	10 zile/ 2xan
		Fierul în urină*	Palmitat de retinol	100000 U	1 tab/zi	14 zile/ 2xan
		K, Na în ser și urină	Alfa-tocoferol acetat(Vit.E)	100 mg	1 tabx2 ori/zi	14 zile/ 2xan
		Acid uric	Diuretice antagoniști aldosteronici			
		Calciu	Sprono-lacton	25 mg	2 tab/zi	14 zile/ 2orixan

Ficatul și alcoolul

	Lipaza	sau Verospiron	50 mg	1 tab/zi	14 zile/ 2orixan
	Ig A, M, G	Antifibrozante			
	T și B limfocite	Pentoxifilina	200 mgx2 ori		14 zile/ 2xan
	HBeAg	Preparate ce micșorează presiunea portală			
	anti HBeAg	Propranolol	10 mg	2 tabx2 ori/zi	14 zile/ 2xan
	Criogoluline	sau Isosorbid mononitrat	40 mg	1/2 tabx2 ori/zi	14 zile/ 2xan
	Examen SIDA	sau Nadolol	40 mg	1 tabx2 ori/zi	14 zile/ 2xan
	Doppler sist portal				
	După Indicații	Hiperbaroterapia*		1 / zi	10 zile
	Biopsia ficatului*	cons. Fizioterapeut.			
	Examen histologic al biopstatului*	* - la necesitate			
	CT*				
	RMN*				
	Laparoscopia*				
Ciroza hepatică subcompe nsată (clasa B după Child- Pugh)	I. clinice specifice maladiei				
	II. paraclinice:	Dieta N 5			
	Hemograma desfășurată	Hepatoprotectori			
b) Asistența medicală primară	ALT	Silimarina	70 mg	2 tabx3 ori/zi	90 zile/ 2xan
	Protrombina	sau Hepaphyl	pastile	1 tabx3 ori/zi	90 zile/ 2xan
	Bilirubina cu fracțiile	sau Essențiale N	300 mg	2 tabx3 ori/zi	90 zile/ 2xan
	AST	sau Bior	5 mg	1 capsx2 ori/zi	30 zile/ 2xan
	HBSAg	Sargenor	5 ml buvabil	1 fiolăx2 ori/zi	14 zile/ 2xan
	Anti Hbcor sum	Antioxidanți			
	Anti HCV	Acid ascorbic	10% -5 ml	1 fiolă/zi	10 zile/ 2xan
	Anti HDV	Vit. A	100000 U	1 tab/zi	14 zile/ 2xan
	USG org. abdomin.	Alfa-tocoferol acetat(Vit.E)	100 mg	1 tabx2 ori/zi	30 zile/ 2xan
	ECG				

MRF cut. Toracic		Diuretice antagoniști aldosteronici			
		Spirono-lactona	25 mg	4 t/z/20 zile/lună	1 an
		sau Verospiron	50 mg	2t/z/20zile /lună	1 an
		Diuretice de ansă			
		Furosemid +	40 mg	1 t/z/2xori/ săptăm.	1 an
		Asparcam	tab.	3t/zix2ori/ săptăm	1 an
		Antifibrozante			
		Pentoxifilina	200 mgx2 ori		60zile/2 xan
		Preparate ce micșorează presiunea portală			
		Propranolol*	10 mg	2 tabx2 ori/zi	1 an
		sau Nadolol*	40 mg	1 tabzi	1 an
		sau Isosorbid mononitrat	40 mg	1/2 tabx2 ori/zi	1 an
		sau Enalapril**	5 mg	1 tabx2 ori/zi	1 an
		sau Lizinopril**	5 mg	1 tabx2 ori/zi	1 an
		* - pulsul > 60/min; T/A > 115/70			
		** - în cazul contraindicațiilor pentru primele preparate			
c) Aistentă specializat de ambulator	i. clinice specifice maladiei				
	ii. paraclinice	Dieta N 5			
	-- // --	Hepatoprotectori			
	Trombocite	Silimarina	70 mg	2 tabx3 ori/zi	90 zile/ 2xan
	Analiza urinei	sau Hepaphyl	pastile	1 tabx3 ori/zi	90 zile/ 2xan
	Proteina totală	sau Essentiale N	300 mg	2 tabx3 ori/zi	90 zile/ 2xan
	Albumina	sau Bior	5 mg	1 capsx2 ori/zi	30 zile/ 2xan
	GGTP	Sargenor	5 ml buvabil	1 fiolăx2 ori/zu	14 zile/ 2xan
	Fosfat. Alcalin.				
	Ureea	Antioxidante			
FGDS +Hp	Acid ascorbic	10% -5 ml	1 fiolă/zi	10 zile/ 2xan	
Scintigrafia hepatică	Palmitat de retinol	100000 U	1 tab/zi	14 zile/ 2xan	
R-scopia	Alfa-tocoferol	100 mg	1 tabx2	30 zile/	

	esof+stomac	acetat(Vit.E)		ori/zi	2xan
	Glucoza				
	Colesterol	Diuretice antagoniști aldosteronici			
	După indicații	Spirono-lacton	25 mg	4 t/zi/20 zile/lună	1 an
	Anticorpi autoimuni	sau Verospiron	50 mg	2t/zi/20zile /lună	1 an
	ANA	Diuretice de ansă			
	AMA	Furosemid +	40 mg	1 t/zi 2 ori săpt.	1 an
	ASMA	Asparcam	tab.	3 t/zix2 ori/săpt	1 an
	LKM 1	Antifibrozante			
	AND	Pentoxifilina	200 mgx2 ori		60 zile/ 2orixan
	Crioglobuline	Preparate ce micșorează presiunea portală			
	Cons. Gastrolog.	Propranolol*	10 mg	2 tabx2 ori/zi	1 an
		sau Nadolol*	40 mg	1 tab/zi	1 an
		sau Isosorbid mononitrat	40 mg	1/2 tabx2 ori/zi	1 an
		sau Enalapril**	5 mg	1 tabx2 ori/zi	1 an
		sau Lizinopril**	5 mg	1 tabx2 ori/zi	1 an
		* - pulsul > 60/min; T/A > 115/70			
		** - în cazul contraindicațiilor pentru primele preparate			
d)	Asistența epitali-cească	II. paraclinice			
		- // -			
		Grupa de sânge +Rh factor	Dieta N 5		
		Fracții proteice	Hepatoprotectori		
		anti HBcor IgM	Silimarina	70 mg	2 tabx3 ori/zi 14 zile/ 2xan
		anti HCV IgM	sau Hepaphyl	pastile	1 tabx3 ori/zi 14 zile/ 2xan
		anti HDV IgM	sau Bior	0,5%-1,0	1 fiolă /zi 14 zile/ 2xan
		HBeAg	apoi tab. Bior	5 mg	1 capsx2 ori/zi 14zile/ 2xan
		anti HbeAg	Antioxidante		
		Coagulograma desfășurată	Acid ascorbinic	10% -5 ml	10 ml 14 zile/ 2xan
		Timp de sângerare	Palmitat de retinol	40000 U/2ml	1 fiolă/zi 14 zile/ 2xan
		Timp de	Alfa-tocoferol	300mg/1 ml	1 fiolă/zi 14 zile/

	coagulare	acetat(Vit.E)			2xan
	TAR	Tri vi plus (Triovit)	pastile	1 tab./zi	14 zile 2xan
	Test cu etanol	sol. Coloidale și electrolitice			
	Test cu sulfat de protamină	Sol. Dextran	400 ml	1fl/zix2ori/săpt	14 zile
	Antitrombina III	Sol. Fiziologică	200 ml	1 flacon/zi	14 zile
	Cupru seric	Sol. Glucozae	5%-500 ml	1fl/zix2ori/săpt	14 zile
	K, Na în ser și urină	Aminoacizi			
	Acid uric	Hepasol Neo	500 ml	1fl/zix2ori/săpt	14 zile
	Calciu	Aminoplasm al Hepa	500 ml	1fl/zix2ori/săpt	14 zile
	Lipaza	După indicații			
	Fierul seric	Plasma	250 ml	3 ori/săpt	14 zile
	Magneziu seric*	sau Albumina	10%-100 ml	3 ori/săpt	14 zile
	Phosfor seric*				
	Alfa fetoproteina	Hiperbaroterapia		1 ședință/zi	10 zile
	Trigliceride	Diuretice antagoniști aldosteronici			
	beta lipoproteide	Spironolactona	25 mg	4 t/zi/20 zile/lună	1 an
	HDL-colesterol*	sau Verospiron	50 mg	2t/zi/20 zile/lună	1 an
	LDL-colesterol*	Diuretice de ansă			
	Examen HIV	Sol. Furasemid	20mg/2ml	2 fiole	7 zile
	După indicații	Sol. KCl	4%-10 ml	4 fiole/zi	7 zile
	Biopsia ficatului*	Furosemid	40 mg	1 t/zi 2 ori săpt.	1 an
	Examen histologic al biopatului*	Asparcam	tab.	3 t/zi2 ori/săptăm	1 an
		Antifibrozante			
		Pentoxifilina	200 mgx2 ori		14zilex 2 ori/an
	Cons. Infecționist*	Preparate ce micșorează presiunea portală			
	Cons. Psihiatru*	Propranolol*	10 mg	2 tabx2 ori/zi	14 zilex 2ori/an
	Cons. Chirurgului*	sau Isosorbid mononitrat	40 mg	1/2 tabx2 ori/zi	14 zilex 2ori/an
	cons. Fizioterapeut.	sau Nadolol*	40 mg	1 tab/zi	14zilex 2ori/an
	* - la necesitate	sau Enalapril**	5 mg	1 tabx2 ori/zi	14 zilex 2ori/an
		sau	5 mg	1 tabx2	14 zilex

		Lizinopril**		ori/zi	2ori/an
		* - pulsul > 60/min; T/A > 115/70			
		** - În cazul contraindicațiilor pentru primele preparate			
Ciroza hepatică decompensată (clasa C după Child-Pugh)	I. clinice specifice maladei				
	II. paraclinice:	Dieta N 5			
	Hemograma desfășurată	Hepatoprotectori			
		Silimarina	140 mg	1 tabx3 ori/zi	90 zile/2xan
	Protrombina	sau Bior	5 mg	1 capsx2 ori/zi	30 zile/2xan
	Bilirubina cu fracțiile	sau Hepaphyl	pastile	1 tabx3 ori/zi	90 zile/2xan
b) Asistența medicală primară	ALT	Sargenor	5 ml buvabil	1 fiolăx2 ori/zi	14 zile/2xan
	AST				
	HBsAg	Antioxidante			
	Anti Hbcor sum	Acid ascorbinic	10% -5 ml	1 fiolă/zi	14 zile/2xan
	Anti HCV	Palmitat de retinol	3300 U	1 tabx2 ori/zi	14 zile/2xan
	Anti HDV	Alfa-tocoferol acetat(Vit.E)	100 mg	1 tabx2 ori/zi	60 zile/2xan
	USG abdominală	sau Tri vi plus (Triovit)	pastile	1 tab/zi	60 zile/2xan
	ECG	Diuretice antagoniști aldosteronici			
	MRF cut. Torace	Spiro-lactona	25 mg	8 t/zi/20 zile/lună	1 an
		sau Verospiron	50 mg	4 t/zi/20 zile/lună	1 an
		Diuretice de ansă			
		Furosemid +	40 mg	2 t/zi 3ori săpt.	1 an
	Asparcam	tab.	3 t/zi 3ori săpt.	1 an	
	Preparate ce micșorează presiunea portală				
	Propranolol*	10 mg	2 tabx2 ori/zi	1 an	
	sau Isosorbid mononitrat	40 mg	1/2 tabx2 ori/zi	1 an	
	sau Nadolol*	40 mg	1 tab/zi	1 an	
	sau Enalapril**	5 mg	1 tabx2 ori/zi	1 an	
	sau	5 mg	1 tabx2	1 an	

		Lizinopril**		ori/zi	
		* - pulsul > 80/min; T/A > 115/70			
		** - în cazul contraindicațiilor pentru primele preparate			
c) specializat de ambulator	i. clinice specifice maladiei				
	ii. paraclinice	Dieta N 5			
	-- // --	Hepatoprotectori			
	Analiza urinei	Silimarina	70 mg	2 tabx3 ori/zi	90 zile/2xan
	Proteina totală	sau Hepaphyl	pastile	1 tabx3 ori/zi	90 zile/2xan
	Albumina	Sargenor	5 ml buvabil	1 fiolăx2 ori/zi	14 zile/2xan
	GGTP	Sol. Bior	0,5% -1,0	1 fiolăx2 ori/zi	14 zile/2xan
	Alfa fetoproteina	apoi tab.Bior	5 mg	1 capsx2 ori/zi	30 zile/2xan
	Fosfataza alcalină	Antioxidante			
	Ureea	Acid ascorbinic	10% -5 ml	1 fiolă/zi	14 zile/2xan
		Palmitat de retinol	3300 U	1 tabx2 ori/zi	14 zile/2xan
	R-scopia stomacului	Alfa-tocoferol acetat (Vit.E)	100 mg	1 tabx2 ori/zi	30 zile/2xan
	Scintigrafia hepatică				
	Trombocite	Diuretice antagoniști aldosteronici			
	Glucosa	Spironolactona	25 mg	8 t/zi/20 zile/lună	1 an
	Colesterol	sau Verospiron	50 mg	4 t/zi/20 zile/lună	1 an
		Diuretice de ansă			
		Furosemid +	40 mg	2 t/zi 3ori săpt.	1 an
		Asparcam	tab.	3 t/zi 3ori săpt.	1 an
		Preparate ce micșorează presiunea portală			
		Propranolol*	10 mg	2 tabx2 ori/zi	1 an
		sau Isosorbid mononitrat	40 mg	1/2 tabx2 ori/zi	1 an
		sau Nadolol*	40 mg	1 tab/zi	1 an
		sau Enalapril**	5 mg	1 tabx2 ori/zi	1 an
		sau	5 mg	1 tabx2	1 an

	Lizinopril**		ori/zi	
	* - pulsul > 60/min; T/A > 115/70			
	** - În cazul contraindicațiilor pentru primele preparate			
	Lactuloza	flacon 500 ml	30 mlx3 ori	30 zile/ 2xan
	Ornitiu cu Sol.	20 g	20 g i/vx3ori/zi	20 zile/ 2xan
	Glucosae 5%-100 ml	5%-200	3 flac/zi	20 zile/ 2xan
	Antibacteriene			
	Metronidazol	250 mg	2 tab.x2 ori/zi	7 zile/ 2xan
	sau Rifampicina	300 mg	1 tabx3 ori/zi	7 zile/ 2xan
	sol. Coloidale și electrolitice			
	Sol. Fiziologică	200 ml	1 flacon/zi	14 zile/ 2xan
	Sol. Glucosae	5%-500 ml	1fl/zix2ori/ săpt	14 zile/ 2xan
	Sol. Furasemid	20mg/2ml	60 mg i/v	7 zile/ 2xan
	Sol. KCl	4%-10 ml	4 fiole/zi	7 zile/ 2xan
	sau Panangini	10 ml	10 ml/zi	10 zile/ 2xan
	Aminoacizi			
	Hepasol Neo	500 ml	1fl/zix2ori/ săpt	14 zile/ 2xan
	Aminoplasm al Hepa	500 ml	1fl/zix2ori/ săpt	14 zile/ 2xan
	După indicații			
	Plasma	250 ml	1fl/zix2ori/ săpt	14 zile/ 2xan
	Albumina	10%-100 ml	1fl/zix2ori/ săpt	14 zile/ 2xan
	Cura de terapie intensivă de 10 zile			
	Sol. Essențiale N	5 ml	2 fiole/zi i/v	10 zile/ 2xan
	Sol. Magnii sulfat	10%-10 ml	1 fiolă/zi i/v	10 zile/ 2xan
	Ademetionin (Heptral)	400 mg	2 fiole/zi i/v	10 zile/ 2xan
	Sol. Riboxin	5 ml	2 fiole/zi i/v	10 zile/ 2xan
	Sol. Euphyllini	2,4%-5,0	1 fiolă/zi i/m	10 zile/ 2xan
	Sol. Arginini	250 ml	1 flac./zi	5 zile/ 2xan

		La necesitate - Paracinteză curativă cu eliminarea de 4- 5 l lichid ascitic			
		La evacuarea a fiecăee 1 litru de ascită se administrează 8-10 g Albumină iv			
d) Asistența spitalicească	II. paraclinice				
	- // -				
	Grup sanguină +Rh factor				
	FGDS				
	Examenul lichidului ascitic (microscopia, atipia, BK)	La necesitate - Paracinteză curativă cu eliminarea de lichid ascitic			
		la evacuarea < 5 l lichid ascitic			
	Examen bacteriologic al lichidului ascitic	Poliglucină	400 ml	1fl/zix2ori/săpt	14 zile
		> 5 l lichid ascitic			
		Albumină 10%-100 ml	100 ml	1fl/zix3ori/săpt	14 zile
	Albumina lichidului ascitic	sau Plasmă congelată	500 ml	1fl/zix5ori/săpt	14 zile
	Proteinograma	Aminoplas-mal Hepa	500 ml	1fl/zix2ori/săpt	14 zile
		Hepasol Neo	500 ml	1fl/zix2ori/săpt	14 zile
	Coagulograma desfășurată	sol. Coloidale și electrolitice			
		Sol. Dextran	400 ml	1fl/zix2ori/săpt	14 zile
	Timp de coagulare	Sol. Fiziologică	0,9%-200 ml	2 flacon/zi	14 zile
	Timp de sângerare	Sol. Glucozae	5%-200 ml	1fix2ori/zi	14 zile
	TAR				
	Test cu etanol	Antibacteriene			
	Test cu sulfat de protamină	Metronidazol	500 mg	1 tab.x2 ori/zi	7 zile
	Antitrombina III	Neomicina per os	500 mg	1 tabx2 ori/zi	7 zile
	Glucoza sângelui	Ampicilina per os	500 mg	1 g x 2 ori/zi	7 zile
	K, Na în ser și urină	Diuretice de ansă			
	Cupru	Sol. Furasemid	20mg/2ml	6 fiolezi	10 zile
	Ceruloplasmin	Sol. KCl	4%-10 ml	4 fiole/zi	10 zile
	Ca, Fosfor, Mg seric	Furosemid	40 mg	2 t/zi 3ori săpt.	14 zile
	Doppler sist.	Asparcam	tab.	3 t/zi 3ori	14 zile

portal			săpt.	
Creatinina	Preparate ce micșorează presiunea portală			
anti HBcor IgM	Propranolol*	20 mg	1 tabx2 ori/zi	14 zile
anti HCV IgM	Isosorbid mononitrat	20 mg	1 tabx2 ori/zi	14 zile
anti HDV IgM	sau Nadolol*	40 mg	1 tabx2 ori/zi	14 zile
HBeAg	sau Enalapril**	5 mg	1 tabx2 ori/zi	14 zile
anti HbeAg	sau Lizinopril**	5 mg	1 tabx2 ori/zi	14 zile
	* - pulsul > 60/min; T/A > 115/70			
După indicații	** - în cazul contraindicațiilor pentru primele preparate			
CT, RMN cavit. abdom.	Lactuloza sau	flac. 500 ml	30 mlx3 ori	30 zile/ 2xan
Laparoscopia cu biopsia ficatului	Omitin	20 g	20 g i/vx3 ori/zi	20 zile/ 2xan
	Hepatoprotectori			
Examen histologic al biopstatului	Esențiale N	300 mg	2tabx3 ori/zi	90 zile/ 2xan
	Silimarina	70 mg	2tabx3 ori/zi	90 zile/ 2xan
Anticorpi autoimuni	sau Hepaphyl	pastile	1 tabx3 ori/zi	90 zile/ 2xan
Crioglobuline	Sol. Bior	0,5% -1,0	1 fiołăx2 ori/zi	14 zile/ 2xan
Ig A, M, G	apoi tab.Bior	5 mg	1 capsx2 ori/zi	30 zile/ 2xan
T și B limfocite	Acid ascorbinic	10% -5 ml	10 ml	14 zile/ 2xan
TNF	Palmitat de retinol	40000 U/2ml	1 fiołă/zi	14 zile/ 2xan
ADN HBV	Alfa-tocoferol acetat(Vit.E)	300mg/1 ml	1 fiołă/zi	14 zile/ 2xan
ARN ADV	Colestază cu prurit cutanat			
ARN HCV	Cholestir-amina	4 gr	1 p x3 ori/zi	14 zile
Cons. Chirurgului	Acid urso-deoxicholic	250 mg	2 tab. X 2 ori/zi	90 zile/ 2xan
Cons. Neurologului	Paracetamol	500 mg	1 tab. X 2 ori/zi	3 zile
Cons. Oculistului	Ligaturarea sau sclerozarea venelor esofagiene			

1. Abittan V, Lieber C. Alcoholic liver disease. // Clin perspect. in Gastroenterol. 1999 - Sept-Oct – p. 257-263.
2. Achord JL. A prospective randomized clinical trial of peripheral amino acid-glucose supplementation in acute alcoholic hepatitis. Am J Gastroenterol 1987;82:871-5.
3. Achord JL. Review and treatment of alcoholic hepatitis: a metaanalysis adjusting for confounding variables. Gut 1995; 37:1138
4. Adachi M, Brenner D.A. Clinical Syndromes of Alcoholic Liver Disease. Dig Dis. 2005;23:255-263.
5. Adachi M, Ishi H. Role of mitochondria in alcoholic liver injury. Free Radic Biol Med. 2002. 32:487- 491.
6. Adams L.A., Lymp J.F., et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology. 2005. 129 (1): 113-121;
7. Agarwal N, Spahr JE, Rodgers GM. Successful management of intra-abdominal hemorrhage in the presence of severe alcoholic liver disease with activated recombinant factor VII (rFVIIa; NovoSeven): a case report and review of the literature on approved and off-label use of rFVIIa Blood Coagul Fibrinolysis. 2007, Mar;18(2):205-7
8. Aital PG, Torner H, Dwarakanath AD. Measurement of carbohydrate deficient transferrin in general medical clinic.//Gut. 1997, Vol. 41.p. 180-181.
9. Akriviadis EA, Steindel H, Pinto PC, et al. Failure of colchicine to improve short-term survival in patients with alcoholic hepatitis. Gastroenterology 1990;99:811-18.
10. Akriviadis, E.; Botla, R.; Briggs, W.; et al. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: A double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology, 2000. 119(6):1637-1648.
11. Aleynik S, Lieber CS: Polyenylphosphatidylcholine corrects the alcohol-induced hepatic oxidative stress by restoring S-adenosylmethionine. Alcohol and Alcoholism. 2003; Vol. 38, No 3, p. 208-212.
12. Aleynik S, Lieber CS: Role of S-adenosylmethionine in hyperhomocysteinemia and in the treatment of alcoholic liver disease. Nutrition 2000 Nov-Dec; 16(11-12): 1104-8.
13. Aleynik SI, Leo MA, Aleynik MK, Lieber CS: Polyenylphosphatidylcholine protects against alcohol but not iron-induced oxidative stress in the liver. Alcohol Clin Exp Res, 2000, Feb; 24(2): 196-206.
14. Allen JP, Anton R. Biomarkers as aids to identification of relapse in alcoholic patients. // In: Galanter M. ed. Recent Developments in Alcoholism. New York: Kluwer Academic. 2003 - Vol. 16 - p. 25-38.
15. Allen JP, Litten RZ, Fertig JB et al. Carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyltransferase and macrocytic volume as biomarkers of

- alcoholic problems in women. // *Alcohol Clin Exp Res* – 2000 - № 24. p. 492-496.
16. Alte D, Ludemann J, Piek M. et al. Distribution and dose response of laboratory markers to alcohol consumption in a general population: Results of the study of health in Pomerania (SHIP). // *Journal of Studies on Alcohol* 2003 - Vol. 64 – (1). p. 75-82;
 17. Alves M.P., Saragosa A., Moreira M.L. et al. Alcoholism and nutrition: a clinical and epidemiological study of a rural population. XI Intern. Congress of Gastroenterol. 1980 Hamburg. P. 285;
 18. Anand AC, Ferraz-Neto BH, Nightingale P, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease: Evaluation of a selection protocol. *Hepatology* 1997, 25:1478-1484
 19. Anantharaju, A., and Van Thiel, D.H. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Alcohol Research & Health* 2003, 27(3):257–269.
 20. Anastasios A Mihas, Patrick D Hung, MD, Alcoholic Hepatitis. *Am J Gastroenterol* June 8, 2006;
 21. Andriuța CA., Ștefârța V, Cucu S. Биохимическая и иммунологическая характеристика В и Д инфекций у больных хроническим алкоголизмом // Tezele conferinței științifice a USM „Nicolae Testemițanu” 12-15 mai - 1992 – Chișinău. – p. 369.
 22. Andy, S.Y., and Ke-Qin, H. Management of ascites. *Clinics in Liver Disease* 5:541–568, 2001.
 23. Arico S, Galatola G, tabone M, Corrao G. Amount and duration of alcoholic intake in patients with chronic liver disease: an Italian multicentre study. *Ital. J. Gastroenterol.* 1994; 26:59-65
 24. Arndt T. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of pre-analysis, analysis, and interpretation. *Clin Chem* 2001;47(1):13-27.
 25. Aron E. Depistage et controle de l'alcoolisme chronique. *Med. Hyg.*, 1976, 1 207. P. 1274-1276;
 26. Aschoff N. *Zeitschrift fur Allgemeinmedizin*, 2, 1984. p. 84-86.
 27. Attali P, Ink O, Pelletier G, et al. Dupuytren's contracture, alcohol consumption and chronic liver disease. *Arch Intern Med* 1987;147: 1065–7.
 28. Au DH, Kivlahan DR, Bryson CL, Blough D, Bradley KA. Alcohol screening scores and risk of hospitalizations for GI conditions in men. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007 Mar;31(3):443-51.
 29. Bailey SM, Cunningham CC Contribution of mitochondria to oxidative stress associated with alcoholic liver disease. *Free Radic Biol Med.* 2002. 32:11–16.
 30. Baker AL, Jaspan JB, Haines NW, et al., and the University of Chicago House Staff. A randomized clinical trial of insulin and glucagon infusion for treatment of alcoholic hepatitis: Progress report in 50 patients. *Gastroenterology* 1981;80:1410–14.
 31. Banciu T. Patologia digestivă alcoolică // București - 1991. 206 p.

32. Banciu T., Marcoane E. Valoarea dozării gama-GTP serice în depistarea alcoolizilor cronici și hepatopatiei alcoolice. Studii pe o populație cu risc crescut. *Viața Med.* 1981. 28, 11. 521;
33. Banciu T., Tudose N., Sorian E., Ocica I., Jovin Gh. Studiu privind incidența și formele anatomoclinice ale patologiei digestive alcoolice la pacienții spitalizați. *Med. Internă.* București 1987. 39, 2. P. 157-162;
34. Baptista A, Bianchi L, de Groote J, Desmet VJ, Gedgk P, Korb G, MacSween RN, Popper H, Poulsen H, Scheuer PJ, Schmid M, Thaler H, Wepler W. Alcoholic liver disease: morphological manifestations. Review by an International Group. *Lancet* 1981/I: 707-711.
35. Basile A. Alcoholic liver disease. *Br. Med. J.* 1977. 2, 6082, 319.
36. Bautista AP. Chronic alcohol intoxication enhances the expression of CD 18 adhesion molecules on rat neutrophils and release of a chemotactic factor by Kupffer cells // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 1995 - № 19. p. 285-290.
37. Bautista AP. Impact of alcohol on the ability of Kupffer cells to produce chemokines and its role in alcoholic liver disease // *Journal of Gastroenterology Hepatology* – 2000 – Vol. 15 - № 4. p. 349-356.
38. Babiuc C., Dumbrava V. și coaut. *Medicină Internă.* Vol. II, Gastroenterologie. Hepatologie. Reumatologie. Chișinău, 2007. 640 p.
39. Baybutt RC, Rosales C, Brady H, Molteni A Dietary fish oil protects against lung and liver inflammation and fibrosis in monocrotaline treated rats. *Toxicology* 2002 175:1–13.
40. Bean P. Biochemical markers for alcohol abuse // *Amer. Clin. Labor.* - 2001. № 4. p. 357-373.
41. Becker U, Deis A, Sorensen TIA, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23:1025-1029.
42. Beers Mark, Berkow Robert. *Hepatopatii provocate de alcool.* Manualul Merck de diagnostic și tratament. Ediția a XVII-a. București 2002. P. 368-371;
43. Befrits R., Hedman M., Blomquist L. et al. Chronic hepatitis C in alcoholic patients: prevalence, genotypes and correlation to liver disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1995, 30: 1113-1118;
44. Bell H, Tallaksen C, Try K, et al. Carbohydrate deficient transferring and other markers of high alcohol consumption: A study of 502 patients admitted consecutively to a medical department. *Alcohol Clin Exp Res* 1994;18:1103– 8.
45. Jenkins WJ, Peters TJ. Selectively reduced hepatic acetaldehyde-dehydrogenase in alcoholics. *Lancet*, 1980. 1, 8169,p. 628-629.
46. Bellenrari S, Pozzato G, Saccoccio G. et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. // *Gut.* – 1999 - Vol. 44. p. 874-880.

47. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F: Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000. 18; 132(2): 112-7.
48. Bellentani, S., and Tiribelli, C. Spectrum of liver disease in the general population: Lessons from the Dionysos study. *Journal of Hepatology* 2001, 35:531-537.
49. Belline M, Giordani R, Murri L et al. Serum gamma glutamyl transpeptidase isoforms in alcoholic liver disease // *Alcohol and Alcoholism* - 1997 - № 32. p. 259-266.
50. Bergheim I, McClain CJ, Arteel GE. Treatment of alcoholic liver disease. *Dig Dis*. 2005;23(3-4):275-84.
51. Berliba E. Unele aspecte ale funcției hepatice la persoanele cu intoxicație cronică cu alcool. Teza de doctor în medicină. Chișinău. 2005. 122 pag.
52. Bettini R, Gorini M. Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyl-toxic hepatopathy. *Clin Ter*. 2002 Sep-Oct;153(5):305-7.
53. Bird G, Lau JYN, Koskinas J, et al. Insulin and glucagon infusion in acute alcoholic liver disease: A prospective randomized controlled trial. *Hepatology* 1991;14:1097-1101.
54. Bird GL, Sheron N, Goka AK, Alexander GJ, Williams RS. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis. *Ann Intern Med*. 1990;112:917-920.
55. Bellobuno A, Belatti G, et al. Effect of ethanol administration on bilirubin metabolism an don bile salt dependent and independent fraction of bile flow. *N. Intern. Congress of Gastroenterol. Hamburg, 1980:279.*
56. Bloss G. Measuring the Health Consequences of Alcohol Consumption: Current Needs and Methodological Challenges. *Dig Dis*. 2005;23:162-169.
57. Bode J. Ch., Wottge E., Kahm Korb G. Leberschaden bei chronischen Alkoholikern mit und ohne delirium tremens. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1976. 101, 29. P. 1081-1087;
58. Bodrug N, Antonova N, Chiriac A. Rolul administrării Ursofalkului și Mucofalkului în terapia complexă a bolnavilor cu hepatită cronică de etiologie toxică // *Anale științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. Vol. II. Chișinău - 2002 - p. 138-141.
59. Bonis PA, Friedman SL, Kaplan MM. Is liver fibrosis reversible? *N Engl J Med*. 2001;344:452-454.
60. Bonkovsky HL, Fiellin DA, Smith GS, et al. A randomized, controlled trial of treatment of alcoholic hepatitis with parenteral nutrition and oxandrolone. I. Short-term effects on liver function. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1200-8.
61. Botnaru V. Dislipidemiile: ghid de practică medicală. // Chișinău - 2004. p. 57-58.

62. Bouza C, Magro A, Munoz A. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcoholic dependence: a systematic review. *Addiction*. 2004, Jul; 99(7):811-28.
63. Brillanti S, Magci C, Siringo S, et al. Serological and histological aspects of hepatitis C virus infection in alcoholic patients. *J Hepatol* 1991;13:347-50.
64. Brown As. Et all. Ranitidine inceasie bioavibilitatii de alcool postprandial prin reducerea metabolismului de prima trecere. *Gut*, 1995. 37:413-417.
65. Buligescu L. Ficatul și alcoolul. *Tratat de hepatogastroenterologie*. Vol. II. - București 1999. P. 348-383;
66. Buligescu L., Ciortea M. La cirrhose du foie dans le derniere decennie en Roumanie. *VI World Congress of Gastroenterol. Madrid 1978*. P. 175;
67. Bush B. Screening for alcohol abuse using the CAGE questionnaire. *Am. J. of medicine* 1986, 82:231-235
68. Butcher GP, Rhodes JM, Walker R. The effect of antioxidant supplementation on a serum marker of free radical activity and abnormal serum biochemistry in alcoholic patients admitted for detoxification. *J. Hepatol*. 1993, 19:105-109.
69. Buturov I, Bodrug N, Oprea S. et. al. Rolul biocorectorului Bio-rex în tratamentul hepatitelor cronice etilice // *Al XIV-lea Congres Național de Hepatologie*. Volum de rezumate. București. 22-23 octombrie 2004, p. 53.
70. Caballeria J, Baraona E, Rodamilans B, Lieber CS. Effects of cimetidine on gastric alcohol dehydrogenase activity and blood ethanol levels. *Gastroenterology*. 1989. 96:388-392.
71. Cabre E, Gonzales-Huiz F, Abad-LaCruz A, et al. Effect of total enteral nutrition on the short term outcome of severely malnourished cirrhotics. *Gastroenterol* 1990;98:715-20.
72. Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, Quer JC, Sanchez-Lombrana JI, Pares A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000; 32:36-42
73. Caldwell S.H., Jeffers L.J., Ditomaso A. Antibody to hepatitis C is common among patients with alcoholic liver disease with and without risk factors. *Am. J. Gastroenterol*. 1991, 86: 1219-1223;
74. Calvey H, Davis M, Williams M. Controlled trial of nutritional supplementation with and without branched chain amino acid enrichment in treatment of acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1985;1:141-51.
75. Cameron R, Neuman M. Novel morphologic finding in alcoholic liver disease // *Clin. Biochim* - 1999 - № 32. p. 579-584.

6. Carithers RL, Herlong HF, Diehl AM, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989 May 1; 110(9): 685-90.
7. Carithers RL, Larson AM. Alcohol-Induced Liver Disease // *Current Practice of Medicine – 1999 – Jan. (2)*. p. 39-47.
8. Chaloupka, F.J.; Grossman, M.; and Saffer, H. The effects of price on alcohol consumption and alcohol-related problems. *Alcohol Research & Health* 2002, 26:22-34.
9. Chedid A et al. Prognostic factors in alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group. *Am J Gastroenterol.* 1991. 86: 210-216.
10. Chedid A, Mendenhall CL, Tosch T, et al., and the VA Administration Cooperative Study of Alcoholic Hepatitis. Significance of megamitochondria in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1986;90: 1858-64.
1. Chen J, Conigrave K, Macaskill P et al. Combining carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase to increase diagnostic accuracy for problem drinking // *Alcohol and Alcoholism – 2003 - Vol. 38 – № 6*. p. 574-582.
2. Chevillotte C., Durbec J.P., Gerolami A., Berthezene P., Bidard J.M., Camatte R. Interaction between hepatitis B virus and alcohol consumption in liver cirrhosis. *Gastroenterology.* 1983. 85, 1. P. 141-145;
3. Crabb DF, Edenberg HJ, Borson WF, Li TK. Genotypes for aldehyde dehydrogenase deficiency and alcohol sensitivity. The inactive ALDH2 (2) allele is dominant. *J Clin Invest* 1989. 83:314-316.
4. Coffin PO, Sharpe BA. Cause of death in alcoholic hepatitis. *J Hosp Med.* 2007 Jan;2(1):51-2
5. Cohen J, Kaplan M. The SGOT/SGPT ratio—an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979;24:835- 8.
6. Colantoni, A.; Idilman, R.; De Maria, N.; et al. Hepatic apoptosis and proliferation in male and female rats fed alcohol: Role of cytokines. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 27: 2003, 1184-1189.
7. Conigrave, K. M., Degenhardt, L. J., Whitfield, J. B., Saunders, J. B., Helander, A. and Tabakoff, B. CDT, GGT, and AST as markers of alcohol use: the WHO/ISBRA collaborative project. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2002, 26, 332-339.
8. Conigrave, K. M., Saunders, J. B. and Whitfield, J. B. Diagnostic tests for alcohol consumption. *Alcohol and Alcoholism*, 1995, 30, 13-26.
9. Corrao G, Arico S, Russo R et al. Alcohol consumption and non-cirrhotic chronic hepatitis: A case-control study // *Int. J. Epidemiol-* 1991-20. p.1037-1042.
90. Corrao G, Arico S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis// *Hepatology – 1998 – 27*. p. 914-919.

91. Corrao G, Carle F, Lepore AR, et al. Interaction between alcohol consumption and positivity for antibodies to hepatitis C virus on the risk of liver cirrhosis: A case control study. *Eur J Epidemiol* 1992; 8:634–9.
92. Corrao, G. Liver cirrhosis mortality trends in Eastern Europe, 1970–1989. Analyses of age, period and cohort effects and of latency with alcohol consumption. *Addiction Biology*, 1998, 3:413–422.
93. Cortez-Pinto, H.; Alexandrino, P.; Camilo, M.P.; et al. Lack of effect of colchicine in alcoholic cirrhosis: Final results of a double blind randomized trial. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 14(4):377–381, 2002.
94. Crabb DW, Galli A, Fischer M: Molecular mechanisms of alcoholic fatty liver: role of peroxisome proliferator-activated receptor alpha. *Alcohol* 2004 Aug; 34(1): 35-8.
95. Craig J. McClain, Zhenyuan Song, Shirish S. Barve, Daniell B. Hill, and Ion Deaciuc. Recent Advances in Alcoholic Liver Disease IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004; 287: G497-G502.
96. Crismer R. Les incidences digestive de l'alcoolisme chronique. *Ann. Gastroenterol. Hepatol.* 1977. 13, 2. P. 83-102;
97. Cromie, S.L.; Jenkins, P.J.; Bowden, D.S.; and Dudley, F.J. Chronic hepatitis C: Effect of alcohol on hepatic activity and viral titre. *Journal of Hepatology*. 1996, 25:821–826.
98. Cunningham, C.C., and Van Horn, C.G. Energy availability and alcohol-related liver pathology. *Alcohol Research & Health* 2003, 27(4):281–299.
99. Dam-Larsen S, Franzmann MB, Christoffersen P: Histological characteristics and prognosis in patients with fatty liver. *Scand J Gastroenterol* 2005. Apr; 40(4): 460-7.
100. Das SK, Nayak P, Vasudevan DM. Biochemical markers for alcohol consumption // *Indian J. of Clinical Biochemistry* – 2003 – Vol.18 (2). p. 111-118.
101. De Feo TM, Fargion S, Duca L et al. Carbohydrate-deficient transferrin, a sensitive marker of cronic alcohol abuse, is highly influenced by body iron // *Hepatology* – 1999 – Vol. 29. p. 658-663.
102. De Gottardi A, Dumortier J. Transplantation for alcoholic liver disease. *Gut*. 2007 May;56(5):735-6.
103. Denk H, Stumptner C, Zatloukal K.: Mallory bodes revisited. *J. Hepatol.* 2000; 32; 689-702
104. Depew W, Boyer T, Omata M, et al. Double-blind controlled of prednisolone therapy in patients with severe acute alcoholic hepatitis and spontaneous encephalopathy. *Gastroenterology* 1980, 78:524-529.

105. Dipadova C., Worner TM, Juikumen RJ, Lieber Cs. Effect of fasting and chronic alcohol consumption on the first-pass metabolism of ethanol. *Gastroenterology*. 1987;92,5:1169-1173.
106. Desmet V.J., Gerber M., Hoofnagle J.H. et al. // *Hepatology*-1994. Vol. 19, N6. – p.1513-1520
107. Devillé, W., Buntinx, F., van der Windt, A. W. M., De Vet, H. C. W., Montori, V., Bezemer, P. D. and Bouter, L. M. Didactic guidelines for conducting systematic reviews of studies evaluating the accuracy of diagnostic tests. In *The Evidence Base of Diagnosis*, Knottnerus, J. A. ed., BMJ Publishing Group, London. 2001, pp. 93–112.
108. Dey A and Cederbaum AI Alcohol and oxidative liver injury. *Hepatology*, 2006. 43 (Suppl 1): S63–S74.
109. Di Bari M, Silvestrini G, Chiarlone M et al. Features of excessive alcohol drinking in older adults distinctively captured by behavioral and biological screening instruments: An epidemiological study // *Journal of Clinical Epidemiology* – 2002 - Vol. 55 (1). p. 41-47.
110. Day CP, Yeaman SJ. The biochemistry of alcohol-induced fatty liver. *Biochem. Biophys. Acta* 1994; 1215:33-48.
111. Diehl AM: Alcoholic liver disease: natural history. *Liver Transpl Surg* 1997 May; 3(3): 206-11.
112. DiMartini A et al. Alcohol consumption patterns and predictors of use following liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl*. 2006. 12: 813–820.
113. Donato, F.; Tagger, A.; Gelatti, U.; et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: The effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *American Journal of Epidemiology* 2002.155:323–331.
114. Donohue TM, Osna NA. Intracellular proteolytic systems in alcohol-induced tissue injury // *Alcoholic liver disease. Part II – Mechanisms of injury*. *Alcohol and Health* – 2003 – Vol. 27 (4). p. 317-331.
115. Dore GJ, Freeman AJ et al. Is severe liver disease a common outcome for people with chronic hepatitis C? // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2002 – Vol. 17 (4). p. 423-430.
116. Dufour JF, Oneta CM. Alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *Ther Umsch*. 2004 Aug;61(8):505-12.
117. Dumbrava V, Beriiba E, Lupașco Iu. Boala alcoolică a ficatului // *Arta Medica*. Chișinău – 2005. Nr. 2 (11). p. 29-35.
118. Dumbrava V, Țurcan S, Lupașco Iu, Ghelmici T, Moscalu Iu, Cepoia P. Epidemiologia hepatopatiilor asociate de consumul continuu de alcool și a complicațiilor lor // *Probleme actuale în medicina modernă. Materialele conferinței științifico-practice consacrate aniversării 30 ani a Spitalului Clinic Municipal N 5*. Chișinău – 2000. p.201-207;
119. Dumbrava V. și aut. *Hepatologie bazată pe dovezi*. // *Ghid practic național*. Chișinău – 2005.

120. Dumbrava V. și coaut. Răspândirea și caracteristica clinică și de laborator a hepatopatiilor la persoanele supuse acțiunii profesionale și habituale ale alcoolului // Conferința a II-a Republicană "Actualități în gastrohepatologie: aspecte terapeutice și chirurgicale". Chișinău – 2003 - p. 179-185.
121. Durbec J.P., Bidart J.M., Sarles H. Etude des variations du risque de cirrhose du foie en fonction de la consommation d'alcool. Gastroenterol. Clin. Biol. 1979. 3, 10. P. 725-734;
122. Elphick DA, Dube AK, McFarlane E, Jones J, Gleeson D. Spectrum of liver histology in presumed decompensated alcoholic liver disease. Am J Gastroenterol. 2007 May;102(5):1141.
123. Everitt H., V. B. Patel, I. Tewfik. Nutrition and alcoholic liver disease. Nutrition Bulletin. 2007, 32 (2), p. 138–144.
124. Faria LC, Ichai P, Saliba F, Benhamida S, Antoun F, Castaing D, Samuel D. Pneumocystis pneumonia: an opportunistic infection occurring in patients with severe alcoholic hepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008 Jan;20(1):26-8.
125. Feher J, Cornides A, Romany A, et al. A prospective multicenter study of insulin and glucagon infusion therapy in acute alcoholic hepatitis. J Hepatol 1997;5:224 –31.
126. Fehér J, Lengyel G, Szabó G. Carbohydrate-deficient transferrin as the marker of alcohol abuse. Orv Hetil. 2006 Oct 8;147(40):1915-20.
127. Ferenci P et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. J Hepatol, 1989. 9: 105–113
128. Fernandez-Checa J et al. S-adenosyl-L-methionine and mitochondrial reduced glutathione depletion in alcoholic liver disease. Alcohol, 2002; 27 (3), p. 179-183.
129. Fischer et al.: Magnesium-Bulletin, 3, 1a. 1981. p. 261.
130. Forrest EH et al. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. Gut. 2005. 54: 1174–1179.
131. Franken F. H., Falk H. The history of liver therapy. The liver and it disease. G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1974. P. 117-125;
132. French SW, Nash J, Shitabata P, et al: Pathology of alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group 119. Semin Liver Dis 1993 May; 13(2): 154-69.
133. French SW: Mechanisms of alcoholic liver injury. Can J Gastroenterol 2000 Apr; 14(4): 327-32.
134. Frezza, M.; Di Padova, C.; Pozzato, G.; et al. High blood alcohol levels in women: The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. New England Journal of Medicine 1990. 322:95–99.
135. Faller J, Fox IH. Ethanol-induced hyperuricemia. New engl. J. Med. 1982, 307:1598-1602.
136. Fromenty B., Pessayre D. Inhibition of mitochondrial beta-oxidation as

a mechanism of hepatotoxicity. *Pharmacol. Ther.* 1995. 67:101-154.

137. Fujimoto M, Uemura M, Kojima H, et al: Prognostic factors in severe alcoholic liver injury. Nara Liver Study Group. *Alcohol Clin Exp Res* 1999. Apr; 23(4 Suppl): 33S-38S.
138. Galambos J.T. Affluence, alcohol and cirrhosis. *Gastroenterology*. 1977. 73, 5, 1221.
139. Galambos J.T. Alcoholic hepatitis in "The liver and its disease." G. Thieme Verlag. Stuttgart. 1974. P. 255-272;
140. Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis III. Histological changes. *Gastroenterology* 1972; 63:1026 -35.
141. Galambos, J. Epidemiology of cirrhosis in the United States of America. In: Hall, P., ed. *Alcoholic Liver Disease: Pathobiology, Epidemiology, and Clinical Aspects*. New York: John Wiley & Sons, 1985. pp. 230-249.
142. Garceau A.J., and Boston Inter-Hospital liver group. The natural history of cirrhosis. *New Engl. J. Med* 1964. 271. P. 1173;
143. Garcia, N., Jr., and Sanyal, A.J. Portal hypertension. *Clinics in Liver Disease* 2001. 5(2):509-540.
144. Garcia-Tsao, G. Current management of the complications of cirrhosis and portal hypertension: Variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2000. 120(3):726-748.
145. Georgescu M. Patologia hepatică a alcoolului // *Bolile ficatului*. București - 1996. p. 166-174.
146. Girela E, Villaneuva E, Hernandez-Cueto C, et al. Comparison of the CAGE questionnaire versus some biochemical markers in the diagnosis of alcoholism. *Alcohol Alcoholism* 1994; 29:337- 43.
147. Godard I. Epidemiologie de l'alcoolisme. *Rev. prat.*, 1980. 37, 30, 2419-2422;
148. Goldman D. Alcohol abuse // *Best Practic of Medicine* - 2002 - April 10. p. 112-119.
149. Goodlett, C.R., and Horn, K.H. Mechanisms of alcohol-induced damage to the developing nervous system. *Alcohol Research & Health* 2001. 25(3):175-184.
150. Grellier LF, Dusheiko GM. The role of hepatitis C virus in alcoholic liver disease // *Alcohol and Alcoholism* - 1997 - Vol. 32. p. 103-111.
151. Grigorescu M, Pascu O. Hepatopatii de cauză alcoolică // *Tratat de gastroenterologie clinică*. București - 1997 - Vol II. p. 308-327.
152. Chedid A., Mendenhall CL, Moritz Te. Cell mediated hepatic injury in alcoholic liver disease. *Gastroenterology*. 1993, 105:254-266.
153. Grossi S, Sumberaz A, Gosmar M, Mattioli F, et al. DNA damage in peripheral blood lymphocytes of patients with cirrhosis related to alcohol abuse or to hepatitis B and C viruses. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2008 Jan;20(1):22-5.

154. Haber P, Warner Ross, Seit Devanshi et al. Pathogenesis and management of alcoholic hepatitis. // *Journal of Gastroenterology, Hepatology* – 2003 – Vol. 18 (12). p. 1332-1344.
155. Hall P, Lieber CS, DeCarli LM, French SW, Lindros KO, Jarvelainen H, Bode C, Parlesak A, Bode JC. Models of alcoholic liver disease in rodents: A critical evaluation. *Alcohol Clin Exp Res (Suppl 5)*. 2001. 25:254S–261S.
156. Halle P, Pare P, Kaptein E, et al. Double-blind, controlled trial of propylthiouracil in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1982; 87:925–31.
157. Halsted CH, Villanueva JA, Devlin AM Folate deficiency, methionine metabolism, and alcoholic liver disease. *Alcohol*. 2002, 27:169 –172.
158. Harris DR., Gonin R, Alter HJ. The relation-ship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse // *Ann. Intern. Med.* – 2001 – Vol.134. p. 120-124.
159. Hashimoto C, Dan N, Ishizuka Y, Matsumoto M, Kurata H, Yasui T, Yanase O, Shiozu H. Hyperplastic nodule in primary sclerosing cholangitis and alcoholic liver cirrhosis. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*. 2007 Jan 10;96(1):147-149.
160. Hèlen Koch, Gert-Jan Meerkerk, Joost O. M. Zaat et al. Accuracy of carbohydrate-deficient transferrin in the detection of excessive alcohol consumption. *Alcohol & Alcoholism*, 2004, Vol. 39, No. 2, pp. 75-85;
161. Hoek JB. Endotoxin and alcoholic liver disease: tolerance and susceptibility. *Hepatology*. 1999, 29:1602-1604.
162. Hézode, C.; Lonjon, I.; Roudot–Thoraval, F.; et al. Impact of moderate alcohol consumption on histological activity and fibrosis in patients with chronic hepatitis C, and specific influence of steatosis: A prospective study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2003. 17(8):1031–1037.
163. Hines IN and Wheeler MD Recent advances in alcoholic liver disease III. Role of the innate immune response in alcoholic hepatitis. *American J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004, 287: G310–G314.
164. Gubbins GP, Moritz TE, Marsano LS, et al. VA-group. *Helicobacter pylori* is a risc factor for hepatic encephalopathy in acute alcoholic hepatitis: the ammonia hypothesis revisited. *Amer. J. Gastroenterol*. 1993, 88: 1906-1910.
165. Hock B, Schwarz M, Domke I, Grunert VP. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT), gammaglutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction* 2005; 100(10):1477-86.

166. Hoffman T, Meyer RJ, Sorrell MF, Tuma DJ. Reaction of acetaldehyde with proteins: formation of stabile fluorescent adducts. // *Alcoholism Clin. Exp. Res.* – 1993 – Vol. 17. p. 69-74.
167. Honchel, R.; Ray, M.B.; Marsano, L.; et al. Tumor necrosis factor in alcohol enhanced endotoxin liver injury. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1992. 16:665–669.
168. Hoofnagle JH, Kresina T, Fuller RK, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease: Executive statement and recommendations. *Liver Transplant Surg* 1997; 3:3347– 8.
169. Howard Worman, MD Alcoholic Liver Disease. Medically Reviewed On: 2006. March 31.
170. Iber F.L., Baum R.A. Gastrointestinal diseases in the alcoholics in "Gastroenterology, a concise textbook", Medical Examination Publishing Co. New York 1987. P. 33-36;
171. Ieber C.S.; Leo, M.A.; Cao, Q.; et al. Silymarin retards the progression of alcohol-induced hepatic fibrosis in baboons. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2003. 37:336–339.
172. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: A prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology*. 1993. 18:47-53.
173. Imperiale T, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med* 1990;113:299 –307.
174. Ishak KG., Zimmermann HJ., Roi MB. Alcoholic liver disease: patologic, pathogenetic and clinical aspect. *Alcoholism Clin. Exp. Res.* 1991; 15:45-66.
175. Israel Y, Orrego H, Niemela O. Immune responses to alcohol metabolites: pathogenic and diagnostic implications // *Seminars in liver disease* – 1988 – Vol. 8. p. 81-90.
176. Israel Y, Orrego H, Colman JC. et al. Alcohol-induced hepatomegaly: Pathogenesis and role in the production of portal hypertension // *Fed. Proc.* – 1982 - Vol. 41. p. 2472-2477.
177. Israel Y, Walfish PG, Orrego H, et al. Thyroid hormones in alcoholic liver disease. Effect of treatment with 6-n-propylthiouracil. *Gastroenterology* 1979;76:116 –22.
178. Istrati Valeriu, Unele aspecte etiopatogenetice în boala hepatică alcoolică. *Arta Medica*. 2007. Nr 3 (24), p. 14-16.
179. Ivashkin VT, Maevskaia MV, Vedernikova AV, Pablov ChS, Zolotarevskii VB. The peculiarities of the clinical picture and the effectiveness of antiviral therapy of chronic hepatitis related to alcohol consumption plus hepatitis C virus effect. *Klin Med (Mosk)*. 2007;85(1):47-51.
180. Jamal M.M., Saadi Z. Morgan T.R. Alcohol and Hepatitis C. *Dig Dis*. 2005;23:285-296.
181. James MJ, Gibson RA, Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty

- acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr*, 2000. (Suppl 1) 71:343S-8S.
182. Jarvelainen, H.A.; Orpana, A.; Perola, M.; et al. Promoter polymorphism of the CD14 endotoxin receptor gene as a risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 2001. 3:1148-1153.
183. Jaulmes P., Hamelle G., Roques J. Le Plomb dans les mouts et les vins. *Ann Tech. Agric.* 1960, 9. P. 189-245;
184. Javors MA., Johnson BA. Current status of carbohydrate deficient transferrin, total serum sialic acid, sialic acid index of apolipoprotein J and serum beta-hexosaminidase as markers for alcohol consumption. // *Addiction - 2003 - Vol. 98. Suppl. 2. p. 45-50.*
185. Jelski W, Chrostek L, Szmitkowski M. Biochemical basic of alcoholic liver injury. *Pol Merkur Lekarski*. 2006 Oct;21(124):376-80.
186. Jensen K, Gluud C: The Mallory body: morphological, clinical and experimental studies (Part 1 of a literature survey). *Hepatology* 1994 Oct; 20(4 Pt 1): 1061-77.
187. Jeong WI, Park O, Gao B. Abrogation of the antifibrotic effects of natural killer cells/interferon-gamma contributes to alcohol acceleration of liver fibrosis. *Gastroenterology*. 2008 Jan;134(1):248-58.
188. Jepsen P, Vilstrup H, Mellemejaer L: Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver--a registry-based cohort study. *Hepatogastroenterology*, 2003. Nov-Dec; 50(54): 2101-4.
189. Ji C., Deng Q. Role of TNF-alpha in ethanol-induced hyperhomocysteinemia and murine alcoholic liver injury. *Hepatology*, 2004; 40:442-451.
190. Johansen D, Andersen PK, Jensen MK, Schnohr P, Gronbaek M. Nonlinear relation between alcohol intake and high-density lipoprotein cholesterol level: Results from the Copenhagen City Heart Study. // *Alcoholism: Clinical and Experimental Research - 2003 - Vol. 27 (8). p. 1305-1309.*
191. Johnston SC, Pelletier LL. Enhanced hepatotoxicity of acetaminophen in the alcoholic patient. *Medicine-Baltimore* 1997, 76: 185-191
192. Kagata Y, Okudaira M, Uchikoshi T, Nakano M.: Histological study on alcoholic liver disease. *Acta Hepatol. Japon.* 1993; 34: 710-717
193. Kato S., Kawase T. et al. *Gastroenterology*. - 1990. - Vol. 8, N1. P. 203-210
194. Kearns PJ, Young H, Garcia G, et al. Accelerated improvement of alcoholic liver disease with enteral nutrition. *Gastroenterology* 1992; 102:200-5.
195. Jakobovits AW, Morgan MY, Sherlock S. Hepatic siderosis in alcoholics. *Dig. Dis. Sci.* 1979;24:305.
196. Kershenobich D, Vargas F, Garcia-Tsao G, et al. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *N Engl J Med* 1988;318:1709-13.

197. Kew MC. Serum aminotransferase activity of hepatocellular damage. // *Lanset* – 2000 – Vol. 355 (9204). p. 591-592;
198. Kharbanda KK, Mailliard ME, Baldwin CR. Et all. Betaine attenuates alcoholic steatosis by restoring phosphatidylcholine generation via the phosphatidylethanolamine methyltransferase pathway. *J Hepatol.* 2007 Feb;46(2):314-21.
199. Kharbanda KK, Rogers DD et all. A comparison of the effect of Betaine and S-adenosyl-L-methionine on Ethanol-Induced Changes in methionine metabolism and steatosis in Rat Hepatocytes. *J. Nutr.* 2005, 135: p. 519-524.
200. Kim SY, Breslow RA, Ahn J, Salem N. Alcohol Consumption and Fatty Acid Intakes in the 2001-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007 Jun 11;
201. Klassen LW, Tuma D, Sorrell MF. Immune mechanism of alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 1995; 22:355
202. Koff R.S., Dienstag J.L. Extrahepatic manifestations of hepatitis C and the asociacion with alcoholic liver disease. *Semin. Liv. Dis.*, 1995, 15: 101-109;
203. Koivisto H, Hietala J, Niemelä O. An inverse relationship between markers of fibrogenesis and collagen degradation in patients with or without alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2007 Apr;102(4):773-9.
204. Kolios G, Valatas V, Kouroumalis E. Role of Kupffer cells in the pathogenesis of liver disease. *World J Gastroenterol.* 2006 Dec 14;12(46):7413-20.
205. Kondrup J, Müller MJ. Energy and protein requirements of patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 1997;27:239-47.
206. Konno, A.; Enomoto, N.; Takei, Y.; et al. Oral contraceptives worsen endotoxin-induced liver injury in rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research.* 2002. 26:70S-74S.
207. Kono, H.; Rusyn, I.; Uesugi, T.; et al. Diphenyl-eneiodonium sulfate, an NADPH oxidase inhibitor, prevents early alcohol-induced liver injury in the rat. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2001. 280:G1005-G1012.
208. Kono, H.; Rusyn, I.; Yin, M.; et al. NADPH oxidase-derived free radicals are key oxidants in alcohol-induced liver disease. *Journal of Clinical Investigation* 2000. 106(7):867-872.
209. Koretz RL. Nutritional support in alcoholic liver disease. *Gastroenterology.* 1992;102:2186 -7.
210. Koskinas J, Kenna JG, Bird GL et al. Immunoglobulin A antibody to a 200 kilodalton cytosolic acetaldehyde adduct in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* – 1992 – Vol. 103. p. 1060-1067.
211. Kubo, S.; Kinoshita, H.; Hirohashi, K.; et al. High malignancy of hepatocellular carcinoma in alcoholic patients with hepatitis C virus. *Surgery* 1997. 121(4):425-429.

212. Kuffner EK, Green JL, Bogdan GM. The effect of acetaminophen (four grams a day for three consecutive days) on hepatic tests in alcoholic patients - a multicenter randomized study. *BMC Med.* 2007. May 30;5(1):13.
213. Kulkarni K et al. The role of the discriminant factor in the assessment and treatment of alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol.* 2004. 38: 453-459.
214. Kuntz E, Kuntz HD. Alcohol-induced liver damage. *Hepatology Principles and Practise.* Heidelberg Germany 2002; 470-488.
215. Leevy C.M., Sherlock S., Tygstrup N., Zetlerman P. Alcoholic liver disease. In Ludwig J. *Diseases of the liver and biliary tract // New York - 1994.* p. 726-743.
216. Legros FJ, Nuyens V, Baudoux M. Use of capillary zone electrophoresis for differentiating excessive from moderate alcohol consumption. *Clin Chem* 2003; 49(3):440-9.
217. Leibach W.K. Cirrhosis in the alcoholic and its relation to the volume of alcohol abuse. *Ann. Acad. Sci.* 1975, 252. P. 95-105;
218. Leibach WK. Quantitative aspects of drinking in alcoholic liver cirrhosis. In: Khanna HM, Israel Y, Kalant H, eds. *Alcoholic liver pathology.* Toronto, Canada: Toronto Addiction Research Foundation of Ontario, 1975:1-18.
219. Lereboullet T.J. L'alcoolisme, probleme medico-sociaux-introduction. *Rev. prat.* 1980. 30, 37. 2413-2415;
220. Li J, Kim CI, Leo MA, et al. Polyunsaturated lecithin prevents acetaldehyde-mediated hepatic collagen accumulation by stimulating collagenase activity in cultured lipocytes. *Hepatology* 1992. 15:373-381.
221. Lieber C. S. Alcohol and the liver: 1997 up-date. *Gastroenterol.* 1994. 106 P. 1085-1105;
222. Lieber C. S. Ethanol: a twenty year evolutions from on "ampty" calory engending malnutrition to a toxic drug. *Acta Gastro-Enterol. Belg.,* 1977. 40, 7, 8. P. 254-260;
223. Lieber CS, DeCarli LM, Mak KM, et al. Attenuation of alcohol-induced hepatic fibrosis by polyunsaturated lecithin. *Hepatology* 1990.12:1390-1398.
224. Lieber CS, Robins SJ, Li JJ, DeCarli LM, Mak KM, Fasulo JM, Leo MA.: Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterology* 1994; 106: 152-159.
225. Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, et al: Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2003 Nov; 27(11): 1765-72.
226. Lieber CS, Weiss DG, Morgan TR, Paronetto F. Aspartate aminotransferase to platelet ratio index in patients with alcoholic liver fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2006 Jul;101(7):1500-8.

227. Lieber CS. Alcoholic fatty liver: its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol*. 2004. Aug;34(1):9-19.
228. Lieber CS. Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. // *Clin. Chim. Acta* – 1997 – Vol. 257. p. 59-84.
229. Lieber CS. Metabolism of alcohol. *Clin Liver Dis*. 2005 Feb;9(1):1-35.
230. Lieber CS. Pathogenesis and treatment of alcoholic liver disease: progress over the last 50 years. *Rocz Akad Med Białymst*. 2005; 50:7-20.
231. Lieber CS. S-adenosyl-L-methionine and alcoholic liver disease in animal models: Implications for early intervention in human beings. *Alcohol*. 2002. 27:173–177.
232. Lieber CS. Susceptibility to alcohol-related liver injury. *Alcohol Alcohol Suppl*. 1994;2:315-26.
233. Lieber CS: Alcoholic liver disease: new insights in pathogenesis lead to new treatments. *J Hepatol* 2000; 32(1 Suppl): 113-28.
234. Lieber, C.S. Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. *Alcohol Research & Health*, 2003, 27(3):220–231.
235. Lieber, C.S. S-adenosylmethionine (SAME): Its role in the treatment of liver disorders. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2002, 76:1183S–1187S.
236. Lieber, C.S.; Leo, M.A.; Cao, Q.; et al. Silymarin retards the progression of alcohol-induced hepatic fibrosis in baboons. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2003. 37:336–339.
237. Lieberman FL. The effect of liver diseases on the rate of ethanol metabolism in man. *Gastroenterology*. 1963, 44:261-266.
238. Lindros KO. Alcoholic liver disease: Pathobiological aspects. *J Hepatol* 1995;23(suppl):7–15.
239. Litten, R.Z.; Allen, J.P.; and Fertig, J.B. Gamma-glutamyltranspeptidase and carbohydrate deficient transferrin: Alternative measures of excessive alcohol consumption. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 1995. 19(6):1541–1546.
240. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevoet H, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol*. 2007 Nov 26
241. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology*. 2007. 45(6):1348-54.
242. Ludwig J. The pathology and classification of NASH // Steatohepatitis (NASH and ASH). Abstracts. Den Haag. – 2000. p. 12-13.
243. Luis S. Marsano, M.D., Christian Mendez, M.D., Daniell Hill, M.D., Shirish Barve, Ph.D., and Craig J. McClain, M.D. Diagnosis and Treatment of Alcoholic Liver Disease and Its Complications. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2004. September 29.

244. Lukivskaia O., Maskevici AI. Effect of ursodeoxycholic acid on prostaglandin metabolism and microsomal membranes in alcoholic fatty liver. *Alcohol*. 2001. Vol. 25, Nr 2, p. 99-105.
245. Lukivskaya O, Zavodnik L, Knas M, Buko V. Antioxidant mechanism of hepatoprotection by ursodeoxycholic acid in experimental alcoholic steatohepatitis. *Adv Med Sci*. 2006;51:54-9.
246. Lukivskaya OY, Maskevich AA, Buko VU. Effect of ursodeoxycholic acid on prostaglandin metabolism and microsomal membranes in alcoholic fatty liver. *Alcohol*. 2001 Oct;25(2):99-105
247. Lumeng L, Crabb DW. Genetic aspects and risk factors in alcoholism and alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1994;107:572- 8.
248. Lumeng L, Crabb DW.: Alcoholic liver disease. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2000; 16: 208-218
249. Lupașco Iu, Dumbrava V. Funcția hepatică la pacienții cu hepatite cronice B și C, cu consum sistematic de alcool // *Anale științifice ale USMF „N. Testemițanu”*. Probleme clinico-terapeutice. Volumul II. Chișinău - 2002. p. 129-135.
250. MacSween RNM, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liv Dis* 1986;6:121-32.
251. Maddrey WC Alcoholic hepatitis: clinicopathologic features and therapy. *Semin Liver Dis*. 1988. 8: 91-102 .
252. Maddrey WC et al. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*. 1978. 75: 193-199
253. Maddrey WC: Alcohol-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2000 Feb; 4(1): 115-31.
254. Magnerot – preparat conținând acid orotic, util în tratamentul bolii coronariene. *Îndrumar științific. WorWag Pharma*. 2000. 23 pagini.
255. Maher J.J. Alcoholic Liver Disease in Feldman M, Scharschmidt FB, Sleisenger HM eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases*, 6 ed. WB Saunders Co, Philadelphia, 1998. P. 1199-1214;
256. Maher JJ. Alcoholic steatohepatitis: management and prognosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2007; 9(1):39-46.
257. Mandayam S., Jamal MM., Morgan TR. Epidemiology of alcoholic liver diseases. *Semin Liver Dis* 2004, 24:217-232.
258. Mann, R.E.; Smart, R.G.; and Govoni, R. The epidemiology of alcoholic liver disease. *Alcohol Research & Health* 2003, 27(3): 209-219.
259. Mann, R.E.; Smart, R.G.; Anglin, L.; and Adlaf, E. Reductions in cirrhosis in the United States: Associations with per capita consumption and AA membership. *Journal of Studies on Alcohol* 52:361-365, 1991.
260. Marbet UA, Bianchi L, Maury U, Stalder GA. Long-term histological evaluation of the natural history and prognostic factors of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1987;4:364 -372.

261. Marsano, L.S.; Mendez, C.; Hill, D.; et al. Diagnosis and treatment of alcoholic liver disease and its complications. *Alcohol Research & Health* 2003. 27(3):247–256.
262. Maruyama S, Hirayama Ch, Yamamoto S. et al. Red blood cell status in alcoholic and non-alcoholic liver disease // *J Lab Clin Med* – 2001 – Vol. 138 (№ 5), p. 332-337.
263. Mastuda Y, Takada A, Kanayama R, Takase S. Changes of hepatic microtubules and secretory proteins in human alcoholic liver disease // *Pharmacol. Biochem Behaviour* – 1983 – Vol.18 (suppl 1), p. 479-482.
264. Matcovschii C., Procopișin V., Parii B. *Chid farmaceutic. Chișinău*. 2006. 1424 pagini.
265. Mathurin P et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol*. 2002. 36: 480–487 |
266. Mathurin P et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology*. 2003. 38: 1363–1369
267. Mathurin, P.; Deng, Q.G.; Keshavarzian, A.; et al. Exacerbation of alcoholic liver injury by enteral endotoxin in rats. *Hepatology* 2000. 32:1008–1017.
268. Mathurin, P.; Mendenhall, C.L.; Carithers, R.L., Jr.; et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): Individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *Journal of Hepatology*, 2002, 36(4):480–487.
269. Mato, J.M.; Camara, J.; Fernandez de Paz, J.; et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: A randomized, placebo-controlled, double-blind multicenter clinical trial. *Journal of Hepatology* 1999. 30(6):1081–1089.
270. Matsui H., Kawada N. Effect of S-adenosyl-L-methionine on the activation, proliferation and contraction of hepatic stellate cells. *European Journal of Pharmacology*. 2005. 509 (1), p. 31-36.
271. Mayo-Smith MF. Pharmacological management of alcohol withdrawal: a meta-analysis and evidence-based practice guideline. American Society of Addiction Medicine Working Group on Pharmacological Management of Alcohol Withdrawal. *JAMA* 1997; 278: 144-151.
272. McClain CJ, Song Z, Barve SS, Hill DB, Deaciuc I. Recent advances in alcoholic liver disease. IV. Dysregulated cytokine metabolism in alcoholic liver disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 287:G497-502.
273. Fromerty B, Grimbert S, Yensouri A et al. Hepatic mitochondrial DNA detection in alcoholics: association with microvesicular steatosis. *Gastroenterology*, 1995, 108:193.

274. McClain, C. J., Hill, D. B., Song, Z., et al: S-Adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. *Alcohol* 2002; 27: 185-192.
275. McClain, C.J., and Cohen, D.A. Increased tumor necrosis factor production by monocytes in alcoholic hepatitis. *Hepatology* 9:349-351, 1989.
276. McCullough AJ, O'Connor JF: Alcoholic liver disease: proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998 Nov; 93(11): 2022-36.
277. McKillop IH., Schrum LW. Alcohol and liver cancer. *Alcohol*. 2005. 35 (3), p. 195-203.
278. McMullen MR, Pritchard MT, Wang Q: Early growth response-1 transcription factor is essential for ethanol-induced fatty liver injury in mice. *Gastroenterology* 2005 Jun; 128(7): 2066-76.
279. Meacher M. Openind adress tu Intern. Confer. of Alcoholism in Alcoholism and drug dependence. Plenum Press. New York, London, 1977;
280. Mendelhall CL, Seeff L, Diehl AM. et al. Autoantibodies to hepatitis B virus and hepatitis C virus in alcoholic hepatitis and crrhosis: their prevalence // *Hepatology – 1991 - № 14*. p. 581-589.
281. Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T: Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcohol Clin Exp Res* 1995 Jun; 19(3): 635-41.
282. Mendenhall CL, Anderson S, Garcia-Pont P, et al., and the Veterans Administration Cooperative Study on Alcoholic Hepatitis. Short term and long term survival in patients with alcoholic hepatitis treated with oxandrolone and prednisolone. *N Engl J Med* 1984;311:1464 -70.
283. Mendenhall CL, Bongiovanni G, Goldberg S, et al. VA Cooperative Study on Alcoholic Hepatitis: III. Changes in protein-calorie malnutrition associated whth 30 days of hospitalization with and without enteral nutritional therapy. *JPEN* 9:590-596, 1985.
284. Mendenhall CL, Moritz T, Rouster S, et al. Epidemiology of hepatitis C among veterans with alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1022-6.
285. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, et al: A study of oral nutritional support with oxandrolone in malnourished patients with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Hepatology* 1993 Apr; 17(4): 564-76.
286. Mendenhall CL. Alcoholic hepatitis. In: Schiff L, Schiff ER, eds. *Diseases of the Liver*. Sixth Edition, Philadelphia: J.B. Lippincott, 1987:669-85.
287. Mezey E, Caballeria J, Mitchell M, et al. Effects of parenteral amino acid supplementation on short term and long term outcomes in severe alcoholic hepatitis: A randomized controlled trial. *Hepatology* 1991; 14:1090-6.

288. Mezey E, Potter JJ, Rennie-Tankersley L, Caballeria J, Pares A. A randomized placebo controlled trial of vitamin E for alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2004;40:40-46.
289. Mills PR, Spooner R., Russell R. Serum glutamate dehydrogenase as a marker of hepatocyte necrosis in alcoholic liver disease // *Brit. Med. J.* – 1981 - № 283. p. 754-755.
290. Minino, A.; Arias, E.; Kochanek, K.D.; et al. Deaths: Final data for 2000. *National Vital Statistics Reports* 50: 1–107, 2002.
291. Mioni D, Burra P, Pujatti A. et al. Carbohydrate deficient transferrin levels in alcoholic abusers with and without severe liver disease // *Gut* – 1997 – Vol. 43 (1), p. A181.
292. Mitchell RG, Michael M 3rd, Sandidge D: High mortality among patients with the leukemoid reaction and alcoholic hepatitis. *South Med J* 1991 Feb; 84(2): 281-2
293. Mitzner, S.R.; Stange, J.; Klammt, S.; et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: Results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transplantation* 2000. 6(3):277–286.
294. Mohammad K Ismail, MD, Caroline Riely, MD, Alcoholic Fatty Liver. Department of Internal Medicine and Gastroenterology, University of Tennessee at Memphis October, 2006.
295. Mohan Harsh. Alcoholic Liver Disease and Cirrhosis. *Textbook of Pathology.* 4 ed. 2000. New Delhi, P. 601-605;
296. Molina, P.; McClain, C.; Valla, D.; et al. Molecular pathology and clinical aspects of alcohol-induced tissue injury. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2002. 26(1):120–128.
297. Monto, A.; Alonzo, J.; Watson, J.J.; et al. Steatosis in chronic hepatitis C: Relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology* 36:729–736, 2002.
298. Mookerjee RP et al. Tumour necrosis factor alpha is an important mediator of portal and systemic haemodynamic derangements in alcoholic hepatitis. *Gut.* 2003. 52: 1182–1187.
299. Mookerjee RP, Wiesenthal A, Icking A.. Increased Gene and Protein Expression of the Novel eNOS Regulatory Protein NOSTRIN and a Variant in Alcoholic Hepatitis. *Gastroenterology.* 2007 Jun;132(7):2533-2541.
300. Moreau, R.; Durand, F.; Poynard, T.; et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: A retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 122(4):923–930, 2002.
301. Morgan M. Maladie alcoolique du foie: histoire naturelle, diagnostic, aspects cliniques, evaluation, prise en charge, pronostic et prevention. // In Benhamou JP (ed). *Hepatologie clinique.* Flammarion Medicine – Sciences – 2003 p. 1003-1038.

302. Morgan MY. Alcoholic liver disease: Natural history, diagnosis, clinical features, evaluation, management, prognosis and prevention. In: McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, et al., eds. Oxford textbook of clinical Hepatology. Oxford University Press, Oxford, Eng. 1991: 815-55.
303. Morgan TR et al. Colchicine treatment of alcoholic cirrhosis: a randomized, placebo-controlled clinical trial of patient survival. *Gastroenterology* . 2005. 128: 882-890.
304. Morgan, T.; Nemchausky, B.; Schiff, E.; et al. Colchicine does not prolong life in patients with advanced alcoholic cirrhosis: Results of a prospective, randomized, placebo-controlled, multicenter VA trial (Csp 352). *Gastroenterology* , 2002. 122(Suppl.):641A.
305. Morgan, T.R.; Brenner, D.; Everhart, J.; et al. Hepatitis C and alcohol: Fundamental and translational research directions. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* , 2003. 27(4):726-731.
306. Morimoto M., Hagbjork Al., et al. Role of cytochrome P450E1 in alcoholic liver diseases pathogenesis. *Alcohol* 1993, 10:459-464.
307. Moroșanu M. Particularitățile etnice ale consumului de alcool și alcoolismul cronic în Republica Moldova // Autoreferatul tezei de doctor în științe medicale. Chișinău – 1997. 22 p.
308. Moyer A et al. Brief interventions for alcohol problems: a meta-analytic review of controlled investigations in treatment-seeking and non-treatment-seeking populations. *Addiction*. 2002. 97: 279-292.
309. Murray L.J., Lane A.J., Harvey I.M., et al. Inverse relationship between alcohol consumption and active *Helicobacter pylori* infection: the Bristol *Helicobacter* project // *Am. J. Gastroenterol.* 2002, Vol. 97, N 11. p. 2750-2755.
310. Mutchnick MG, Cohen IA, Elta GH. Persistent immune deficiency in patients with alcoholic hepatitis // *Am. J. Gastroenterol* – 1990 – Vol. 85. p. 428-434.
311. Nagy C., Ujzaszy K., Szokoly V., Pronay G. *Alkoholisták Majartalmái, Orvosi Hetilap.* 1975, 116, 35. P. 2065-2068;
312. Nakajima T., Kamijo Y., Tanaka N. Et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha protects against alcohol-induced liver damage. *Hepatology*, 2004, 40:972-980.
313. Nakano M, Wornor TM, Lieber CS: Perivenular fibrosis in alcoholic liver injury: ultrastructure and histologic progression. *Gastroenterology* 1982 Oct; 83(4): 777-85.
314. Nalpas B, Hispard E, Thepot V, Pot St, Dally S, Bertherot P.: A comparative study between carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase for the diagnosis of excessive drinking in a liver unit. *J. Hepatol.* 1997; 27: 1003-1008
315. Nalpas B. Epidemiologie et facteurs de risque de la maladie alcoolique du foie // *Journées Francophones de Pathologie Digestive.* 2003. 27-eme edition. p. 115-129.

316. Nanji AA, French SW. Animals models of alcoholic liver disease – focus on the intragastric feeding model. *Alcoholic liver disease. Part II – Mechanisms of injury // Alcohol and Health – 2003 – Vol. 27 (4)*. p. 317-331.
317. Nanji AA, French SW. Dietary factors and alcoholic cirrhosis. *Alcohol Clin Exp Res* 1986;10:271–3.
318. Nanji AA, Jokelainen K, Tipoe GL, Rahemtulla A, Thomas P, Dannenberg AJ. Curcumin prevents alcohol-induced liver disease in rats by inhibiting the expression of NF-kappa B-dependent genes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003. 1 284:G321–G327.
319. Nanji, A.A.; Jokelainen, K.; Fotouhinia, M.; et al. Increased severity of alcoholic liver injury in female rats: Role of oxidative stress, endotoxin, and chemokines. *American Journal of Physiology: Gastrointestinal and Liver Physiology* 2001. 281(6):G1348–G1356.
320. Nanji, A.A.; Jokelainen, K.; Tipoe, G.L.; et al. Dietary saturated fatty acids reverse inflammatory and fibrotic changes in rat liver despite continued ethanol administration. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2001. 299:638–644.
321. Nasrallah SM, Galambos JT. Amino acid therapy of alcoholic hepatitis. *Lancet* 1980;ii:1275–9.
322. Nordman R., Nordman I. Effects of the alcohol on the hepatic metabolism. *Rev. Europ. Etud. Clin. Biol*. 1971, 16:965.
323. Naveau S, Belda E, Barthelemy P, et al. Obesity: Risk factor of alcoholic cirrhosis. *Hepatology*. 1995;22:246A.
324. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, et al: A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2004. May; 39(5): 1390-7.
325. Naveau S, Giraud V, Borotto E, et al. Excess weight risc factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997, 25:109-111.
326. Naveau S, Pelletier G, Poynard T, et al. A randomized clinical trial of supplementary parenteral nutrition in jaundiced alcoholic cirrhotic patients. *Hepatology* 1986;6:270–4.
327. Nei J, Matsuda Y, Takada A. Chronic hepatitis induced by alcohol. *Dig Dis Sci* 1983;28:207–15.
328. Nephew, T.M.; Williams, G.D.; Yi, H.–Y.; et al. Surveillance Report #59: Apparent Per Capita Alcohol Consumption: National, State and Regional Trends, 1977–99. Washington, DC: National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism, 2002.
329. Neuberger J, Crossley IR. et al. Antibodies to alcohol-altered liver cell determinants in patients with alcoholic liver disease. *Gut – 1984 – Vol. 25*. p. 300.
330. Neuman MG. Cytokines – central factors in alcoholic liver disease. *Alcoholic liver disease. Part II – Mechanisms of injury // Alcohol and Health – 2003 – Vol. 27 (4)*. p. 307-317.
331. Neuman, M.G. Apoptosis in diseases of the liver. *Critical Reviews in*

- Clinical and Laboratory Science 2001. 38:109–166.
332. Neuman, M.G.; Brønner, D.A.; Reherrmann, B.; et al. Mechanisms of alcoholic liver disease: Cytokines. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 2001. 25(5):251S–253S.
333. Neuman, M.G.; Katz, G.G.; Malkiewicz, I.M.; et al. Alcoholic liver injury and apoptosis—synopsis of the symposium held at ESBRA 2001: 8th Congress of the European Society for Biomedical Research on Alcoholism, Paris, September 16, 2002. *Alcohol* 28:117–128.
334. Neumann T, Spies C. Use of biomarkers for alcohol use disorders in clinical practice // *Addiction - 2003 - Vol. 98 - Suppl. 2. p. 81-91.*
335. Newton SE. Alcohol relapse and its relationship to the lived experience of adult liver transplant recipients. *Gastroenterol Nurs.* 2007 ;30(1):37-42.
336. Niemela O., Parkkila S., Bradford B. et al. Effect of Kupffer cell inactivation on ethanol-induced protein adducts in the liver. *Free Radical Biol Med* 2002; 33:350-355.
337. Nishiguchi S., Kuroki T., Jabusako T. et al. Detection of hepatitis C virus antibodies and hepatitis C virus RNA in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology*, 1991, 14: 985-989;
338. Nistor F., Vitian I. Aspecte ale costului asistenței medicale și ale pierderilor economice prin alcoolism. *Timișoara Med.* 1979, 24, 3., P. 40-42;
339. Ogurtsov PP, Garmash IV et. all. Alcohol dehydrogenase ADH 2-1 and ADG 2-2 allelic isoforms in Russian population correlate with type of alcoholic liver disease // *Addiction Biology - 2001 - Vol. 6. p. 377-383.*
340. Okan Abdullah et all. Effect of Ursodeoxycholic Acid on Hepatic Steatosis in Rats. *Medicine.* 2002. Vol. 47, Nr 11.
341. Oproiu Al., Pițigoi D. Ficatul alcoolic în: Gherasim L. *Medicina internă. Bolile digestive hepatice și pancreatice.* Vol 3. – București, 2000. P. 848-886;
342. Orrego H et al. Prognosis of alcoholic cirrhosis in the presence and absence of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology.* 1987. 92: 208–214.
343. Orrego H, Blake JE, Blendis LM, et al. Long-term treatment of alcoholic liver disease with propylthiouracil. *N Engl J Med* 1987; 317:1421–7.
344. Orrego H, Blake JE, Blendis LM, et al. Long-term treatment of alcoholic liver disease with propylthiouracil: Part 2. Influence of dropout rates and of continued alcohol consumption in a clinical trial. *J. Hepatol*, 1994. 20:343-349.
345. Oshita M, Hayashi N, Kasahara A. Increased serum hepatitis C virus RNA levels among alcoholic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994;20:1115–20.

346. Ostapowicz G., Watson K.J.R., Locarnini S.A., Desmond P.V. Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology*, 1998, 27: 1730-1735.
347. Pares A, Barrera JM, Caballeria J, et al. Hepatitis C virus antibodies in chronic alcoholic patients: Associations with severity of liver injury. *Hepatology* 1990;12:1295-9.
348. Pares A, Caballeria J, Bruguera M. Histological course of alcoholic hepatitis: Influence of abstinence, sex, and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986;2:33- 42.
349. Pares A, Planas R, Torres M, et al. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a double-blind, randomized and multicenter trial. *J Hepatol* 1998;28:731-3.
350. Parola M, Robino G. Oxidative stress-related molecules and liver fibrosis. *J Hepatol* 2001; 35:297-306.
351. Pascari-Negrescu Ala. Boala alcoolică a ficatului. in *Actualități în Medicina Internă*. Liliana Groppa. Chișinău, 2006. p. 380-413.
352. Pelletier G, Roulot D, Davion T. et al. URSOMAF Group. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in patients with alcohol-induced cirrhosis and jaundice // *Hepatology – 2003 - Vol. 37*, p. 887-892.
353. Pequignot G, Chabert C, Eydoux H, et al. Increased risk of liver cirrhosis with intake of alcohol. *Rev Alcohol* 1974;20:191-202.
354. Petra Anttila, Kimmo Järvi, Jaana Latvala and Onni Niemelä Method dependent characteristics of carbohydrate-deficient transferrin measurements in the follow-up of alcoholics. *Alcohol & Alcoholism*, 2004, Vol. 39, No. 1, pp. 59-63.
355. Phillips M et al. Antioxidants versus corticosteroids in the treatment of severe alcoholic hepatitis—A randomised clinical trial. *J Hepatol* 2006, 44: 784-790.
356. Pinals R.S. Changing pattern in alcoholic liver disease. *Br. Med. J.* 1977, 2, 6092. P. 658;
357. Plevris JN. Hayes PC, Bouchier IAD. Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease. In: Northfield T. C. et. al. *Bile acids – Hepatobiliary Disease*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston. 2000. p. 147-152.
358. Poupon RE, Nalpas B, Coutelle C, et al. Polymorphism of alcohol dehydrogenase, alcohol and aldehyde dehydrogenase activities: Implication in alcoholic cirrhosis in white patients. *Hepatology*, 1992, 15:1017-1022.
359. Powell JH, Kiatskin G. Duration of survival in Laennec's cirrhosis. *Am J Med* 1968;44:406 -20.
360. Ricci RL, Crawford SS, Miner PB. The effect of ethanol on hepatic sodium plus potassium activated ATP activity in the rat. *Gastroenterology*, 1981, 80,6:1445-1450.

361. Poynard, T.; Ratziu, V.; Charlotte, F.; et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2001. 34:730–739.
362. Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. *Indian J Med Res.* 2006, Nov;124(5):491-504.
363. Preobrazhenskii VN, Taianovskii Vlu. Efficacy of ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of chronic alcoholic hepatitis. *Klin Med (Mosk).* 1998;76(5):26-8.
364. Propst A, Propst T, Zangerl G, et al. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1995;40:1805–15.
365. Rambaldi A and Gluud C Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2001, Issue 1, Art. No CD002148.
366. Rambaldi A, Gluud C. Meta-analysis of propylthiouracil for alcoholic liver disease—a Cochrane Hepato-Biliary Group Review. *Liver.* 2001;21:398-404.
367. Pikkarainen P, Lindos K et al. The role of prolonged uninterrupted ethanol oxidation in alcoholic liver injury. *Gastroenterology*, 1979, 70,5:1295.
368. Rambaldi, A., Gluud, C. S-adenosyl-L-Methionine for alcoholic liver disease. *Cochrane Database System Review.* 2006, Apr 19 (2): CD0022-35.
369. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med.* 1992;326:507-512.
370. Ramstedt, M. Per capita alcohol consumption and liver cirrhosis mortality in 14 European countries. *Addiction* 2001. 96:S19–S34.
371. Raynard, B.; Balian, A.; Fallik, D.; et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 35, 2002. (3):635–638.
372. Rubin E, Beattie D, Lieber CS. Effect of ethanol on the biogenesis of mitochondrial function. *Lab. Invest.* 1970, 23. p. 620.
373. Reuben A. Alcohol and the liver. *Curr Opin Gastroenterol.* 2007 May;23(3):283-91.
374. Rigamonti, C.; Mottaran, E.; Reale, E.; et al. Moderate alcohol consumption increases oxidative stress in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003. 38:42–49.
375. Robert E. Mann, Ph.D., Reginald G. Smart, Ph.D., and Richard Govoni, Ph.D. *The Epidemiology of Alcoholic Liver Disease.* National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. 2004.
376. Robert J. Pawlosky and Norman Salem, Jr. Development of Alcoholic Fatty Liver and Fibrosis in Rhesus Monkeys Fed a Low n-3 Fatty Acid Diet. *Alcohol Clin Exp Res*, 2004, Vol 28, No 10: p 1569–1576.
377. Room R, Babor T, Rehm J. Alcohol and public health. *Lancet.* 2005;365(9458):519-30.

378. Rose R.M., Barret J.E. Alcoholism: origins and outcome. Raven Press. New-York. 1987;
379. Roselle GA, Mendenhall CL, Chedid A, Moritz TE, Gartside P. Alcohol modulation of immune function: clinical and experimental data. Veterans Affairs Cooperative Study Groups 119 and 275 // Alcohol. Clin. Exp. Res. – 1995 – Vol. 19. p. 551-554.
380. Ruyters L. Alcool et pathologie digestive. Rev. Med. Liege, 1980, 35, 7. P. 213-218;
381. Said A et al. Model for End Stage Liver Disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. J Hepatol, 2004, 40: 897-903.
382. Saigal S, Kapoor D, Tandom N. et al. High seroprevalence of hepatitis B and C infection in hospitalized patients with alcoholic cirrhosis // J. Assoc Physicians India. – 2002 – Vol 50. p. 999-1001.
383. Sarles H. Alcool et tractus digestif. Biol. Gastroenterol. 1976, 9, 2. P. 93-98;
384. Sata M, Fukuizumi K, Uchimura J. et al. Hepatitis C virus infection in patients with clinically diagnosed alcoholic liver diseases // J. Viral Hepatol – 1996 – Vol. 3. p. 143-148.
385. Savolainen VT, Penttila A, Karhunen PJ. Delayed increases in liver cirrhosis mortality and frequency of alcoholic liver cirrhosis following an increment and redistribution of alcoholic consumption: evidence from mortality statistics and autopsy survey covering 8533 cases in 1968- 1988. Alcohol clin. Exp. Res. 1992, 16:661-664.
386. Schiff E.R. Hepatitis C and alcohol. Hepatology, 1997, 26, Suppl. 1: 39S-42S;
387. Schiff Eugene R., and Nuri Ozden. Hepatitis C and Alcohol: Journal of Hepatology 2004, 38, September 29.
388. Scouller, K., Conigrave, K. M., Macaskill, P., Irwig, L. and Whitfield, J. B. Should we use carbohydrate-deficient transferrin instead of gamma-glutamyltransferase for detecting problem drinkers? A systematic review and metaanalysis. Clinical Chemistry, 2000, 46, 1894-1902.
389. Seeff LB, Cuccherine BA, Zimmerman HJ, et al. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics: A therapeutic misadventure. Ann Intern Med 1986, 104: 399-404.
390. Seeff, L.B.; Hollinger, F.B.; Alter, H.J.; et al. Long-term mortality and morbidity of transfusion-associated non-A, non-B, and type C hepatitis: A National Heart, Lung, and Blood Institute collaborative study. Hepatology 2001, 33:455-463.
391. Seitz HK, Lieber CS, Simonovscki U.A. Alcohol. // Hr-s G.A. Barta. Heidelberg. 2000. p. 606;
392. Seitz HK, Lieber CS, Stickel F, Salaspuro M, Schlemmer HP, Horie Y. Alcoholic liver disease: from pathophysiology to therapy. Alcohol Clin Exp Res. 2005 Jul;29(7):1276-81.

393. Sckenker S. Alcoholic liver disease: evaluation of natural history and prognostic factors. *Hepatology*, 1984, 4:36S-43S.
394. Serfaty, L.; Poujol-Robert, A.; Carbonell, N.; et al. Effect of the interaction between steatosis and alcohol intake on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology* 2002. 97(7):1807-1812.
395. Shelly C Lu, M Luz Martínez-Chantar, José M Mato. Methionine adenosyltransferase and S-adenosylmethionine in alcoholic liver disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2006, 21 (s3), p. S61-S64.
396. Sherlock S., Dooley J. Diseases of liver and biliary system. 11 ed., Blackwell Sci. Publ. 2002: 309-315.
397. Sherman D, Preedy V, Watson RR. Ethanol and the Liver. Mechanisms and Management // N.Y. Taylor, N.Y. Francis. – 2002 – p. 689.
398. Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol*. 2002;2:2.
399. Shiff ER, Sorrell M, Maddrey W. Diseases of the liver. // 9th Ed, Lippincott Williams and Wilkins – 2003. p. 39S-62S.
400. Shumaker JB, Resnick RH, Galambos JT, et al. A controlled trial of methylprednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1978;69:443-9.
401. Siegmund S.V. Dooley S. Brenner D.A. Molecular Mechanisms of Alcohol-Induced Hepatic Fibrosis. *Dig Dis*. 2005;23:264-274.
402. Simon D, Galambos JT. A randomized controlled study of peripheral parenteral nutrition in moderate and severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 1988;7:200 -7.
403. Singer M.V. Brenner D.A. Alcohol and the Gastrointestinal Tract. *Dig Dis*. 2005; Nr. 23: p. 157-159.
404. Singh, G.K., and Hoyert, D.L. Social epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis mortality in the United States, 1935-1997: Trends and differentials by ethnicity, socioeconomic status, and alcohol consumption. *Human Biology* 2000. 72: 801-820.
405. Siqueira C, de Moura MC, Pedro AJ, Rocha P. Elevated nitric oxide and 3',5' cyclic guanosine monophosphate levels in patients with alcoholic cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2008, Jan 14;14(2):236-42.
406. Smart, R.G., and Mann, R.E. The impact of programs for high-risk drinkers on population levels of alcohol problems. *Addiction* 95:37-52, 2000.
407. Smith R. Polish lesson on alcohol policy. *Br. Med. J.*, 1982, P. 98-101;
408. Song Z, Zhou Z, Uriarte S, Wang L, Kang YJ, Chen T, Barve S, McClain CJ. S-adenosylhomocysteine sensitizes to TNF-alpha

- hepatotoxicity in mice and liver cells: a possible etiological factor in alcoholic liver disease. *Hepatology* 2004; 40:989-997.
409. Song, Z., Barve, SS., Barve, S., and McClain C. J.: Advances in alcoholic liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 71-76.
410. Sorensen HT, Melliemkjaer L, Jepsen P: Risk of cancer in patients hospitalized with fatty liver: a Danish cohort study. *J Clin Gastroenterol* 2003 Apr; 36(4): 356-9.
411. Sotiropoulos GC, beckebaum S, Lang H et al. Single-Center Experience on Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma Arising in Alcoholic Cirrhosis: results and Ethical Issues. *Eur Surg Res.* 2007, aug 23;40(1):7-13.
412. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *J Hepatol.* 2002;37:448-455.
413. Stauber RE, Stephan V, Trauner M, et al. Evaluation of carbohydrate deficient transferrin for detection of alcohol abuse in patients with liver dysfunction. *Alcohol Alcoholism* 1995;30:171- 6.
414. Stewart S, Jones D, Day CP. Alcoholic liver disease: new insights into mechanisms and preventative strategies. *Trends Mol Med.* 2001;7:408-413.
415. Stewart S, Prince M, Bassendine M. A randomized trial of antioxidant therapy alone or with corticosteroids in acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2007, May 4;
416. Stewart SF and Day CP The management of alcoholic liver disease. *J Hepatol*, 2003, 38 (Suppl 1): S2-S13.
417. Stewart SF, Day CP. Alcoholic liver disease. In Zakim and Boyer's *Hepatology. A textbook of liver disease.* Fifth edition. T. Boyer, T. Wright. Vol. 2. 2006, Elsevier. p. 579-623.
418. Stibler H, Borg S. Carbohydrate composition of serum transferrin in alcoholic patients // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 1991 – Vol. 10. p. 61-64.
419. Stonys A, Kuzminskis V, Seputyte A, Astasauskaite S, Jeseviciute A. Acute renal failure in patients with alcoholic surrogate intoxication. *Medicina (Kaunas).* 2007;43 Suppl 1:36-9.
420. Străin R, Brândeiu I, Ursu C, Sălăjan O. Hepatite cronice virale // *Satu-Mare* – 2001. p. 82-85.
421. Strieter RM et al. Cellular and molecular regulation of tumor necrosis factor- α production by pentoxifylline. *Biochem Biophys Res Commun*, 1988, 155: 1230-1236.
422. Subir Kumar Das and D.M.Vasudevan. Should we use carbohydrate deficient transferrin as a marker for alcohol abuse? *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2004, 19 (2) 36-44.
423. Sun AY et al. Ethanol and oxidative stress. *Alcohol Clin Exp Res.* 2001, 25 (Suppl ISBRA): 237S-243S.
424. Swift R. Direct measurement of alcohol and its metabolites // *Addiction* – 2003 - Vol. 98. Suppl. 2. p. 73-80.

425. Szabo, G. Pathogenic interactions between alcohol and hepatitis C. *Current Gastroenterology Reports* 2003. 5(1):86–92.
426. Tabone, M.; Sidoli, L.; Laudi, C.; et al. Alcohol abstinence does not offset the strong negative effect of lifetime alcohol consumption on the outcome of interferon therapy. *Journal of Viral Hepatitis* 2002. 9:288–294.
427. Takada A., Tsutsumi M. Diagnostic criteria for alcoholic liver disease. *Intern. Hepatol. Commun.* 1995; 3:63-69.
428. Takahashi, K.; Takahashi, T.; Takahashi, S.; et al. Difference in quasispecies of the hypervariable region 1 of hepatitis C virus between alcoholic and non-alcoholic patients. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2001. 16(4):416–423.
429. Takase S, Takada N, Enomoto N, et al. Different types of chronic hepatitis in alcoholic patients. Does chronic hepatitis induced by alcohol exist? *Hepatology* 1991;13:876–81.
430. Takase, S.; Takada, N.; Sawada, M.; et al. Relationship between alcoholic liver disease and HCV infection. *Alcohol and Alcoholism* 1993. (Suppl. 1A):77–84.
431. Tanabe KK, Lemoine A, Finkelstein DM, Kawasaki H, Fujii T, et al. Epidermal growth factor gene functional polymorphism and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *JAMA*. 2008 Jan 2;299(1):53-60.
432. Tănăsescu C. Boli ale ficatului și pancreasului // București - 1999. p. 71-84.
433. Taylor B, Rehm, J, Gmel G. Moderate Alcohol Consumption and the Gastrointestinal Tract. *Dig Dis*, 2005;23:170-176.
434. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet*. 1995;346:987-990.
435. Terrence M. Donohue, Jr., Ph.D., and Natalia A. Osna, M.D., Ph.D. Intracellular Proteolytic Systems in Alcohol-Induced Tissue Injury. "Alcoholic Liver Disease: Part II, Mechanisms of Injury" *Alcohol Research & Health*, Vol. 27, Nos. 4, 2003.
436. Thaler H. The effect of ethanol on the gastrointestinal tract. *XI Intern Congres of Gastroenterol., Hamburg 1980*;
437. Theodossi A, Eddleston AL, Williams R. Controlled trial of methylprednisolone therapy in severe acute alcoholic hepatitis. *Gut*. 1982;23:75-79.
438. Thiogamma 600 – terapia cu acidul alfa-lipoic. *Îndrumar științific. Worwag Pharma*. 1998. 20 pagini.
439. Țibîrnă I, Butorov V, Feghiu M., Creangă E. Particularitățile clinico-evolutive ale hepatopatiilor alcoolice // *Romanian Journal of Gastroenterology – 2004 - Vol. 13. Suppl. 1. p.208-209*;
440. Tilg H and Diehl AM Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*, 2000, 343: 1467–1476 .

441. Tilg H, Day CP. Management strategies in alcoholic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007 Jan;4(1):24-34
442. Tilg H, Jalan R, Kaser A, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol.* 2003;38:419-425.
443. Tome S and Lucey MR. Review article: current management of alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004, 19: 707-714
444. Tome S, Lucey MR. Timing of liver transplantation in alcoholic cirrhosis. *J Hepatol.* 2003;39:302-307.
445. Trifan Anca, Carol Stanciu. Alcoolul și ficatul în: M. Grigorescu. // *Tratat de hepatologie –București. – 2004. - p. 487-507;*
446. Trillat J. Problemes économiques et cout de l'alcoolisme. *Rev. prat.* 1980. 37, 30. P. 2423-2432;
447. Trinchet JC, Balkau B, Poupon RE, et al. Treatment of severe alcoholic hepatitis by infusion of insulin and glucagon: A multicenter sequential trial. *Hepatology* 1992;15:76-81.
448. Tsukamoto H and Lu SC Current concepts in the pathogenesis of alcoholic liver injury. *FASEB J* (2001) 15: 1335-1349.
449. Tuma DJ., Casey CA. Dangerous byproducts of alcohol breakdown – focus on adducts. *Alcoholic liver disease. Part II – Mechanisms of injury // Alcohol and Health – 2003 – Vol. 27 (4). p. 285-291.*
450. Tuyns, A.J., and Péquignot, G. Greater risk of ascitic cirrhosis in females in relation to alcohol consumption. *International Journal of Epidemiology* 13:53-57, 1984.
451. Uchida T., Kronborg I., and Peters R. L. Giant mitochondria in alcoholic liver diseases – Their identification, frequency and pathologic significance. *Liver* 4:29 – 38, 1988.
452. Uetake S, Yamauchi M, Itoh S, Kawashima O, Takeda K, Ohata M. Analysis of risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with HBs antigen- and anti-HCV antibody-negative alcoholic cirrhosis: clinical significance of prior hepatitis B virus infection. *Alcohol Clin Exp Res.* 2003 Aug;27(8 Suppl):47S-51S;
453. Urashima S, Tsutsumi M, Takase S. Histochemical study of hyaluronate in alcoholic liver disease // *Alcoholism Clin. Exp. Res. – 1999 Vol. 23. p. 56S-60S.*
454. Van de Venne WPHG, Westerterp KR, VanHoek A. Habitual pattern of food intake in patients with liver disease. *Clin Nutr* 1993;12:293-7.
455. Van Pelt, J., Leusink, G. L., van Nierop, P. W. M. and Keyzer, J. J. Test characteristics of carbohydrate-deficient transferrin and gamma-glutamyltransferase in alcohol-using perimenopausal women. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2000, 24, 176-179.
456. Vaswani M, Desai NG. Alcohol dehydrogenase: An indicator of hepatic damage or marker in alcohol dependence // *Addictive Disorders and Their Treatment – 2003 - Vol. 2. Nr. 2. p. 53-58.*
457. Vives J.F., Bellet H., Lapinski H., și colab. Alcoolisme cronique et

- intoxication saturnine. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1980, 4:119-122;
458. Vorobioff J, Groszmann RJ, Picabea E, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient measurements in alcoholic cirrhosis: a 10-year prospective study. *Gastroenterology* 1996;111:701-709.
459. Wakim-Fleming J, Mullen KD. Long-term management of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2005 Feb;9(1):135-49.
460. Walsh Kevin, Alexander Graeme. Alcoholic liver disease // *Postgraduate Medical Journal* – 2000 - Vol. 76 (895). p. 280-286.
461. West L.M. Alcoholism (UCLA Conference), *Ann. Intern. Med.* 1984, 100: 405-416;
462. Westin, J.; Lagging, L.M.; Spak, F.; et al. Moderate alcohol intake increases fibrosis progression in untreated patients with hepatitis C virus infection. *Journal of Viral Hepatitis* 2002. 9:235–241.
463. Wheeler MD. Endotoxin and Kupffer cell activation in alcoholic liver disease. Alcoholic liver disease. Part II – Mechanisms of injury // *Alcohol and Health* – 2003 - Vol. 27 (4). p. 291-300.
464. Wright J. Alcohol induced hypoglycemia. *Br. J. Alcohol and alcoholism.* 1979, 14,4:174-176.
465. Wheeler, M.D.; Kono, H.; Yin, M.; et al. Delivery of the Cu/Zn-superoxide dismutase gene with adenovirus reduces early alcohol-induced liver injury in rats. *Gastroenterology* 2001.120:1241–1250.
466. Wiel van de A, Van Hattum J, Schuurman HJ, Kater L. Immunoglobulin A in the diagnosis of alcoholic liver disease // *Gastroenterology* – 1988 – Vol. 94. p. 457-462.
467. Wiley, T.E.; McCarthy, M.; Breidi, L.; et al. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998. 28(3):805–809.
468. Wilfred de Alwis NM, Day CP. Genetics of alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* 2007 Feb;27(1):44-5.
469. Wong N.A., Rae F., Simpson K. Et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2E1 and susceptibility to alcoholic liver disease and hepatocellular carcinoma in a white population: a study and literature review, including meta-analysis. *Mol. Pathol.* 2000. Vol. 53, N 2:88-93.
470. Wodak DD, Saunders IB, Ewils-Mensah I. et al. Severity of alcoholic dependence in patients with alcoholic liver disease // *Br. Med. J.* - 1983 – Vol. 287. p. 1420.
471. Wong F. and Blendis L. Alcoholic Liver Disease in *First Principles of Gastroenterology: The Basis of Disease and an Approach to Management.* Thomson, A B., Shaffer E A. Copyright AstraZeneca Canada 2005:502-507.
472. World Health Organization (WHO). *The Global Status Report on Alcohol.* Geneva: Department of Substance Abuse, WHO, 2000.

473. Worrall S, deJersy J, Shanley BC, Wilce PA. Antibodies against acetaldehyde-modified epitopes: an elevated IgA response in alcoholics // *Eur. J. Clin. Invest.* – 1991 – Vol. 21. p. 90-95.
474. Worriax JD, Yates JE, FlakeD, Saseen JJ. Clinical inquiries. Alcoholic liver disease: is acetaminophen safe? *J Fam Pract.* 2007. Aug; 56(8):673-9.
475. Xie, X.; Mann, R.E.; and Smart, R.G. The direct and indirect relationships between alcohol prevention measures and alcoholic liver cirrhosis mortality. *Journal of Studies on Alcohol* 2000. 61:499–506.
476. Yamanaka T, Shiraki K, Nakazaawa S. Impact of hepatitis B and C virus infection on the clinical prognosis of alcoholic liver cirrhosis // *Anticancer Res.* – 2001 - Vol. 21 (4). p. 2937-2940.
477. Yamashina, S.; Wheeler, M.D.; Rusyn, I.; et al. Tolerance and sensitization to endotoxin in Kupffer cells caused by acute ethanol involve interleukin-1 receptor-associated kinase. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2000. 277:686–690.
478. Yamauchi M, Maezawa Y, Mizuhara Y, et al. Polymorphisms in alcohol metabolising enzyme genes and alcoholic cirrhosis in Japanese patients: A multivariate analysis // *Hepatology* – 1995 - Vol. 22. p. 1136-1142.
479. Yamauchi M, Nakahara M, Maezawa Y, et al. Prevalence of hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis and prior exposure to hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993;88:39–43.
480. Yano H., Tsutsumi M., Fukura M. et al. Study of cytochrome P₄₅₀ 2E1 mRNA level of mononuclear cells in patients with alcoholic liver disease // *Clin. Exp. Res.* – 2001 - Vol 25. suppl. 6. p. 2S-6S.
481. Yersin B, Nicolet JF, Dercy H, et al. Screening for excessive alcohol drinking; comparative value of carbohydrate deficient transferrin, gamma glutamyl transferase and mean corpuscular volume. *Arch Intern Med* 1995;155:1907–11.
482. Yin M et al. Essential role of tumor necrosis factor alpha in alcohol-induced liver injury in mice. *Gastroenterology*, 1999. 117: 942–952.
483. Yin, M.; Bradford, B.U.; Wheeler, M.D.; et al. Reduced early alcohol-induced liver injury in CD14-deficient mice. *Journal of Immunology* 2001a. 166:4737–4742.
484. Yip WW, Burt AD. Alcoholic liver disease. *Semin Diagn Pathol.* 2006; 23 (3-4):149-60.
485. Yokoyama H, Ishii H, Moriya S, et al. Relationship between hepatitis C virus subtypes and clinical features of liver disease seen in alcoholics. *J Hepatol* 1995;22:130–4.
486. Yoon, Y.-H.; Yi, H.; Grant, B.F.; et al. Surveillance Report No. 60: Liver Cirrhosis Mortality in the United States, 1970–99. Washington, DC: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 2002.

487. You M, Considine RV, Leone TC: Role of adiponectin in the protective action of dietary saturated fat against alcoholic fatty liver in mice. *Hepatology* 2005 Sep; 42(3): 568-77.
488. Zarski, J.P.; McHutchison, J.; Bronowicki, J.P.; et al. Rate of natural disease progression in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology* 2003. 38(3):307-314.
489. Zhong Zhi, Lemasters John. Role of free radicals in failure of fatty liver grafts caused by ethanol. *Alcohol*, 2004. N 34:49-58.
490. Zhou Z, Wang L, Song Z, Saari JT, McClain CJ, Kang YJ. Zinc supplementation prevents alcoholic liver injury in mice through attenuation of oxidative stress. *Am J Pathol*. 2005. 166:1681-1690.
491. Zhou, Z., Wang, L., Song, Z., McClain, C. J., and Kang, Y. J.: A critical involvement of oxidative stress in acute alcohol-induced hepatic TNF-alpha production. *Am J Pathol* 2003; 163:1137-46.
492. Zimmerman HJ, Maddrey WC: Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995 Sep; 22(3): 767-73.
493. Буеверов АО. Адеметионин: биологические функции и терапевтические эффекты // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии – 2001 - №3. с. 16-20;
494. Блюгер А.Ф., Новицкий И.Н. Практическая гепатология. Рига, 1984: 405.
495. Буеверов А. О. Алкогольная болезнь печени. Болезни печени и желчевыводящих путей. // Под ред. В. Т. Ивашкина. 2002. – с. 102-112;
496. Буеверов А. О., Маевская М. В. Ивашкин В. Т. Алкогольная болезнь печени // Русский медицинский журнал - 2001 - Vol. 3. № 2.
497. Буеверов АО, Маевская МВ. Принципы патогенетического лечения острого алкогольного гепатита // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004 - № 5. с. 17-22.
498. Буеверов АО. Диагноз алкогольной болезни печени: чувствительность и специфичность различных тестов. Критерии диагноза острого алкогольного гепатита. // Круглый стол. Алкоголь и алкогольная болезнь печени. 9-ая гастронеделя. Москва, 20-23 октября 2003. с. 8-11.
499. Буеверов АО. Урсодезоксихолевая кислота при алкогольной болезни печени: патогенетическое и клиническое обоснование применения // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии – 2004 - №1. с. 15-20.
500. Ванчакова Н.П., Фурсова И.В., Станкевич О.Ю. Пациенты с алкогольной зависимостью в общесоматической сети. Сборник Материалов к I Междисциплинарному научному Конгрессу «Человек и Алкоголь - 2007». Санкт-Петербург. 2007, с. 11-14.

501. Ведерникова АВ., Маевская МВ., Ивашкин ВТ. Генетические аспекты алкогольной болезни печени. Результаты исследования // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. Москва. 2005. Том 15, №1. с. 57.
502. Вовк Е, Вохмянина Н, Иванов В. и соавт. Применение гаммасцинтиграфии с радиоаксеноном для оценки динамики течения обострения алкогольной болезни печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002 - Том 12 – №1. с. 34.
503. Гриневич ВБ., Мехтиев СН., Успенский ЮП. Алкогольная болезнь печени. Методические рекомендации. Часть 1. Петрозаводск. 2004. 64 с.
504. Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты и циррозы печени. Современные классификация, диагностика и лечение. Донецк. 2002, 164 с.
505. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Токсический гепатит, Вызванный отравлением суррогатами алкоголя. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2007 – № 1. с. 4-9.
506. Калинин А. В. Алкогольная болезнь печени в «Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение» Под ред. А. В. Калинина, А. И. Хазанова. Москва - 2007. с. 421-438.
507. Калинин А. В. Алкогольная болезнь печени // Клинические лекции по гастроэнтерологии и гепатологии. // Под ред. А. В. Калинина, А. И. Хазанова. Москва - 2003. с. 171-202.
508. Короткова М.В. Застольные и кулинарные традиции. Москва: Дрофа-плюс, 2005. с. 287.
509. Курилович С.А., Чухрова М.Г., Кулагина Е.А. и др. Алкогольная болезнь печени: проблемы и решения. Сборник Материалов к I Междисциплинарному научному Конгрессу «Человек и Алкоголь - 2007». Санкт-Петербург. 2007, с. 102.
510. Лопаткина Т.Н., Танащук Е.Л. Алкоголь и хроническая HCV-инфекция. Информ. бюл. «Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы», 2000 – Т. 1, N 8. – 11-14
511. Лопаткина ТН., Танащук ЕЛ., Сюткин ВЕ., Попова ИВ. Оценка выживаемости и риска развития гепатоцеллюлярной карциномы у больных циррозом печени сочетанной (вирусной, алкогольной) этиологии // Тер. Архив – 2002 - № 2. с. 44-46.
512. Маевская М. В. Алкогольная болезнь печени. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2001; 1:4-8
513. Маевская М. В. Клинические варианты алкогольной болезни печени. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. Москва, 2006. № 2. с.9-12.
514. Маевская М. В. Клинические особенности алкогольно-вирусных поражений печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол – 2004 - № 2. с. 17-21.

515. Маевская М. В. Патогенез алкогольной болезни печени и роль генетической предрасположенности в ее развитии // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии – 2004 - № 5. с.2-10.
516. Маевская МВ, Буеверов АО. Старые и новые подходы к лечению алкогольной болезни печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол – 2003 - № 6. с. 65-68.
517. Маевская МВ, Шарафеева ОП, Ведерникова АВ, Ивашкин ВТ. Влияние вирусов гепатита на продолжительность жизни больным циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2004 – № 2. с. 22-28.
518. Маевская МВ. Алкогольная болезнь печени // Урсосан – новые возможности в лечении заболеваний печени и желчевыводящих путей. Москва - 2002. с. 62-72.
519. Майер К.П. Гепатит и последствия гепатита. – Москва, 1999: с. 132-147.
520. Макаров ВК. Общие липиды в диагностике алкогольного поражения печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – Москва. 2005. Том 15 – №1. с. 59.
521. Мансуров Х. Х., Мироджов Г.К. Кардинальные вопросы алкогольной болезни печени. Тер. Архив. 1988. N7. С. 69-74.
522. Махов В. М. Алкогольная болезнь печени и поджелудочной железы. Практикующий врач. 2004, №1.
523. Махов В.М., Турко Т.В., Угрюмова Л.Н. Системность в диагнозе и лечении алкогольного и неалкогольного стеатогепатита. Сборник Материалов к I Междисциплинарному научному Конгрессу «Человек и Алкоголь - 2007». Санкт-Петербург. 2007, с. 106.
524. Моисеев ВС, Огурцов ПП, Нужный ВП. Экспресс-диагностика хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля. Методические рекомендации. Москва – 2001. 16 с.
525. Николаенко ВН. Роль алкогольдегидрогеназы крови в патологическом влечении к алкоголю. Военно-Медицинский Журнал – 2000 – Том 321 - № 12. с. 30-33.
526. Огурцов П, Карпов В, Моисеев В. Вирусы гепатита и хроническая алкогольная интоксикация // 3-я всероссийская научно-практическая конференция - 2002.
527. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Том 1. – Москва, 1999: 296-530
528. Окороков А.Н. Лечение болезней внутренних органов. Том 1. – Москва., 2000: 469-529
529. Панфилов Б, Малярчук В, Троянова Т. и соавт. Постинтоксикационное алкогольное состояние как фактор риска обострения многих заболеваний // Вестник РУДН. серия Медицина – 2000 - № 3. с. 74-79.
530. Пауков В, Угрюмов А, Беляева Н. Межорганные отношения при алкогольной интоксикации // Архив патологии, 1999. № 3. с. 3-10.

531. Пауков ВС, Беляева НЮ, Т. Воронина М. Алкоголизм и алкогольная болезнь. *Терапевтический архив*. 2001. № 2. с. 65-67.
532. Подымова С.Д. *Болезни печени*. – Москва, 1993: 543 с.
533. Подымова СД. Алкогольная болезни печени: механизмы прогрессирования, патогенетическая терапия // *Лечащий врач* – 2001 - № 05-06. с. 18-23.
534. Подымова СД. Патогенетическая роль эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольной болезни печени // *Consilium medicum* - 2001. с. 3-5.
535. Раков А.Л., Новоженев В.Г., Белков С.А., Бакулин И.Г. Применение гепатопротективной терапии при лечении хронических заболеваний и поражений печени. *Методические рекомендации*. Москва. 2006. 23 с.
536. Серов В. В. Существует ли алкогольный хронический гепатит? // *Архив патологии* –1999 - № 1, с. 54-57.
537. Султанов И, Радун Е, Калашников Ю. и соавт. Хроническая алкогольная интоксикация как причина диагностических трудностей при полиорганной патологии в клинике внутренних болезней // *Вестник РУДН. сер. Медицина*. 1998. № 1, с. 202-207.
538. Танащук Е.Л. Хронические заболевания печени у больных, злоупотребляющих алкоголем и инфицированных вирусами гепатита. // Автореф. дис. канд. мед. наук. – Москва - 1999.
539. Ткаченко Е., Белоусова Л., Успенский Ю. Исторические и социокультуральные аспекты употребления алкоголя. Сборник *Материалов к I Междисциплинарному научному Конгрессу «Человек и Алкоголь - 2007»*. Санкт-Петербург. 2007, с. 3-10.
540. Хазанов А И, Васильев АП, Пехташев СГ. О дополнительных повреждающих факторах в развитии вирусных циррозов печени. // *Рос. Журн. Гастроэнтерол. Гепатол. Колопроктол.* – 2001 - Том. 11 - № 1 (прил. 12). с. 29.
541. Хазанов А.И. Современные проблемы вирусных и алкпгольных болезней печени.// *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2002, 2: 6-15
542. Хазанов АИ. Важная проблема современности – алкогольная болезнь печени. *Рос. Журн. Гастроэнтерол. Гепатол. Колопроктол.* – 2003 - № 2. с. 13-20.
543. Хазанов АИ. Новые характеристики алкогольных и неалкогольных стеатогепатитов. Сообщение IV: связь алкогольного и неалкогольного стеатогепатита с развитием цирроза // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – Москва. 2005 - Том 15. № 1. с. 60.
544. Харченко НВ, Родонезская ЕВ. Алкогольная болезнь печени. // *Методические рекомендации*. Киев. 2004.

545. Харченко НВ, Родонежская ЕВ. Современные взгляды на проблему алкогольной болезни печени // Сучасна гастроентерология – Киев. 2004 - № 4 (18). с. 5-12.
546. Холошина Г., Ковалева Л., Логинова В., Герасименко М. Связь хронического алкоголизма с морфологическими изменениями в печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002 - № 1 - Том 12. с. 32.
547. Циммерман Я. С. Хронический алкогольный и неалкогольный стеатогепатиты. // Клиническая медицина – 2004 – № 7, стр. 9-14.
548. Шарофеева О. П. Жизненный прогноз больных с алкогольным циррозом. // Круглый стол. Алкоголь и алкогольная болезнь печени. 9-ая гастронеделя. Москва – 20-23 октября - 2003. с.12-15
549. Шарофеева О. П., Маевская М. В. и соавт. Влияние отказа от употребления алкоголя на вирусную нагрузку у больных хроническим гепатитом сочетанной этиологии. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2006 - № 5, с. 26-30.
550. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и жёлчных путей. Пер. с англ. // Под ред. Апросиной З., Мухина Н. – Москва. 1999. с. 440-462.