



Науково-практичний загальномедичний журнал

Ukrainian Medical Journal
Scientific and practical journal
1562-1146 (Print)
1680-3051 (Online)

Засновник і видавець
ТОВ «МОПІОН»

Свідцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 5490 від 22.08.2017 р.

Співзасновник
Національний університет
охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика
Виходить 6 разів на рік
Заснований у жовтні 1997 р.

№ 4 (156) 2023

Затверджено

Вченою радою Національного університету
охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Протокол № 5 від 17.05.2023 р.

Редакційна колегія:

Зозуля Іван Савович
(головний редактор) (Україна)
Березін Олександр Євгенійович (Україна)
Валіпур Аршанг (Австрія)
Гіббс Тревор (Великобританія)
Губергріц Наталя Борисівна (Україна)
Іванов Дмитро Дмитрович (Україна)
Фльор-Генрі П'єр (Канада)

Редакційна рада:

Волосовець Антон Олександрович (Україна)
Коваленко Володимир Миколайович (Україна)
Козьолкін Олександр Анатолійович (Україна)
Корнацький Василь Михайлович (Україна)
Морозова Ольга Григорівна (Україна)
Негріч Тетяна Іванівна (Україна)
Ніколаїдес Ендрю Н. (Кіпр)
Новицька-Усенко Людмила Василівна (Україна)
Слонетський Борис Іванович (Україна)
Соколова Лариса Іванівна (Україна)

Завідуюча редакцією

Хоморецька Івета Борисівна

Editorial board:

Zozulya Ivan S. (Editor-in-chief) (Ukraine)
Berezin Alexander E. (Ukraine)
Valipour Arschang (Austria)
Gibbs Trevor (Great Britain)
Gubergits Natalya B. (Ukraine)
Ivanov Dmitry D. (Ukraine)
Flor-Henry Pierre (Canada)

Editorial council:

Volosovets Anton O. (Ukraine)
Kovalenko Volodymyr M. (Ukraine)
Kozyolkina Olexander A. (Ukraine)
Kornatsky Volodymyr M. (Ukraine)
Morozova Olga G. (Ukraine)
Nehrych Tetyana I. (Ukraine)
Nicolaidis Andrew N. (Cyprus)
Novitskaia-Usenko Ludmila V. (Ukraine)
Slonetsky Boris I. (Ukraine)
Sokolova Larisa I. (Ukraine)

Executive editor

Khomoretska Ivetta B.

Київ • МОПІОН • 2023

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПИТАННЯ. ГЕПАТОЛОГІЯ

Алкогольна хвороба печінки як міждисциплінарна проблема
І.Л. Неміш 5

ЛІКАРЮ-ПРАКТИКУ

Проблеми коморбідності мігрени та депресії.
Взаємозв'язок та варіанти лікування 9

Конгрес EASL 2023: зміна термінології, практичні настанови та ініціативи
Т.Л. Можина 13

Терапія серцево-судинних захворювань у чоловіків і жінок:
мета одна, підходи різні
Д.С. Полякова 17

Шляхи забезпечення компенсації цукрового діабету та мінімізації розвитку
гіпоглікемії + алгоритм 23

Фітотерапія: лікарські засоби vs БАД
І.А. Зупанець, Н.П. Безугла, І.А. Отрішко, Г.М. Урсол 26

10 кроків з діагностики та ведення пацієнтів з мігренню
Д.С. Полякова 35

Можливості подолання фармакорезистентності при епілепсії
завдяки лакосаміду
Л.Б. Мар'єнко 41

Покращання толерантності до фізичного навантаження у пацієнтів
з ішемічною хворобою серця: у фокусі уваги нікорандил
Т.Л. Можина 47

Фармакотерапія запаморочення різноманітного генезу: у пошуках єдиного
правильного рішення
Т.Л. Можина 51

Перипротезна інфекція: сучасні концепції та перспективи
О.А. Костогриз, Т.І. Осадчук, Г.Б. Колов,
Р.А. Козак, О.В. Хиць, Я.В. Мережко 55

Комплексна підтримка здорового сну на фоні стресів, депресивних
та тривожних епізодів
О.А. Сартакова 61

Фармакотерапія запаморочення, нудоти та гострої мігрени:
фокус на прохлорперазин 67

Група фармацевтичних компаній «ЛЕКХІМ»: нові можливості в межах
міжнародного співробітництва 72

Спілкування відверто, соціальний маркетинг та мова фактів.
Що ще може вплинути на рішення вакцинуватися проти ВПЛ?
Д.С. Полякова 75

Нові підходи до лікування синдрому тривоги: чи всі можливості анкіолітиків
розкриті у клінічній практиці?
С.Г. Бурчинський 80

Міастенія та вагітність: огляд проблеми
О.І. Кальбус, О.О. Нефьодов, С.О. Макаров, А.В. Сорокін, А.О. Єфанова 86

Інформаційна асиметрія як джерело помилок у телепедіатрії
О.П. Мінцер, С.І. Мохначов, О.О. Суханова 92

Епігенетичні модифікації: вагомий механізм реалізації судинних ускладнень
та метаболічної пам'яті при цукровому діабеті?
О.В. Зінич, А.А. Шупрович, К.П. Комісаренко, О.М. Трофименко 95

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

The relationship of allelic polymorphism of cytokine genes, parameters
of the immune and cytokine profile in patients with chronic hepatitis B
K.M. Usychenko, V.A. Gudza 99

Корекція когнітивної дисфункції при хронічній ішемії головного мозку
Т.А. Літовченко, О.Б. Бондар, Г.В. Гребенюк,
Ю.В. Шматько, О.В. Востротін 102

Дистанційна програма реабілітації при дисфункції м'язів тазового дна у жінок
Н.І. Владимірова, В.П. Губенко, Т.В. Куртян, А.В. Ткаліна, С.М. Федоров,
Ю.Ю. Чумака, А.Г. Баканова 106

Постмаркетингове порівняльне клінічне дослідження ефективності та безпеки
препарату Ізо-Мік® спреї та сублінгвальної форми нітрогліцерину
О.Г. Несукай 113

Недиференційована дисплазія сполучної тканини в період вагітності:
тема, яку ще треба вивчати (огляд літератури)
Т.В. Ібадова 117

ВИПАДОК ІЗ ПРАКТИКИ

Альгіати в лікуванні гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби:
реальна клінічна практика
М.Б. Щербиніна 120

Алкогольна хвороба печінки як міждисциплінарна проблема

І.Л. Неміш

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Алкогольна хвороба печінки (АХП) — одна з найбільш поширених патологій печінки в країнах Європи та США, розвиток якої пов'язаний з хронічним та надмірним зловживанням алкоголем, яке перевищує споживання >40 г чистого алкоголю на день (до 375 мл вина з вмістом алкоголю 13% або >1 л пива міцністю 5%) протягом тривалого періоду. Поширеність АХП у світі та негативні наслідки її прогресування є важливою міждисциплінарною проблемою, яка широко обговорюється в рамках науково-практичних конференцій вітчизняного та міжнародного рівня, оскільки її розв'язання потребує залучення фахівців різних галузей (лікарів, психологів, соціологів та ін.) [1]. Згідно з даними проєкту Глобального тягара хвороб (Global Burden of Disease), у 2016 р. внаслідок цирозу печінки (ЦП) та хронічних хвороб печінки померли 1 256 900 осіб, серед яких 334 900 (27%) — пов'язані з наслідками хронічного та надмірного споживання алкоголю [2].

Визначення та гістологічні особливості АХП

Хвороба печінки, пов'язана з алкоголем, охоплює цілий клінічно-патологічний спектр, який варіює від стеатозу, алкогольного стеатогепатиту (АСГ), прогресуючого фіброзу до ЦП та його ускладнень. У 90–100% осіб хронічне та надмірне споживання алкоголю протягом тривалого періоду (місяців або років) призводить до стеатозу печінки (макроемуліярного накопичення жиру, який переважно локалізований у центролобулярних ділянках). Тільки у 10–35% осіб з алкогольною жировою дистрофією печінки, які продовжуватимуть хронічне та надмірне вживання алкоголю, розвинеться АСГ, що характеризується розвитком гепатоцелюлярного пошкодження та появою специфічних гістологічних змін. Тільки у 8–20% осіб, які продовжать регулярно вживати алкоголь, розвинеться алкогольний ЦП, з яких тільки у 2% випадках буде виявлено гепатоцелюлярну карциному. На додаток до повільного хронічного прогресування АХП, у хворих з тяжким АСГ чи ЦП може розвинути гостра клінічна форма алкогольного гепатиту, яка є формою «гострої на тлі хронічної» печінкової недостатності та характеризується тяжким фіброзом (переважно цирозом), розвитком інтенсивної системної запальної відповіді, поліорганної недостатності та ранньої смертності [3]. Тобто, АХП має схожий з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) спектр патологій від простого стеатозу до розвитку ЦП. Проте жирова дистрофія клітин печінки більшою мірою відмічається при НАЖХП, ніж при АХП, при якій більш вираженою є запальна клітинна інфільтрація. Крім того, веноулярний та перивеноулярний фіброз, фібросклероз, наявність ознак холестазу частіше відмічають при АХП, ніж при НАЖХП [4].

Особливості встановлення діагнозу АХП та її диференційно-діагностичні відмінності від інших хронічних хвороб печінки

Згідно з настановами клінічної практики Латиноамериканської асоціації з вивчення печінки (ALEH) [5], всім хворим з порушеннями показників функції печінки рекомендовано проводити оцінку наявності розладу вживання алкоголю (РВА) шляхом застосування спеціальних опитувальників (наприклад AUDIT). Тест на виявлення розладів, пов'язаних із вживанням

алкоголю (AUDIT), складається з 10 запитань зі спеціальною системою оцінювання. Оцінка AUDIT >8 свідчить про позитивний результат скринінгового тесту, який вказує на наявність АХП, а результат тесту >20 — на алкогольну залежність [6].

Діагноз АХП ґрунтується на даних анамнезу вживання алкоголю, клінічних ознаках, наявності відхилень лабораторних показників і виключенні інших причин хвороби печінки. Типовими лабораторними змінами при АХП є підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази, збільшення середнього об'єму еритроцитів (MCV) і співвідношення рівня аспартатамінотрансферази (АсАТ) до аланінамінотрансферази (АлАТ), що перевищує 2. З метою більш точного встановлення діагнозу розроблені специфічні індекси, наприклад індекс ANI (The alcoholic liver disease — ALD)/Nonalcoholic fatty liver disease index — NAFLD), який розраховується на основі даних про стать пацієнта, індекс маси тіла, співвідношення АсАТ до АлАТ і MCV. В одному з досліджень наводяться дані про діагностичну цінність індексу в оцінці алкогольного походження стеатозу/стеатогепатиту [4].

Вимірювання жорсткості печінки або запатентовані сироваткові біомаркери можуть бути корисними для оцінки фіброзу печінки у пацієнтів з АХП, однак певні умови, такі як наявність АСГ, холестазу та активне вживання алкоголю, можуть вплинути на переоцінку істинного ступеня фіброзу. Діагностична точність комерційно доступних сироваткових біомаркерів, таких як Fibrotest, Fibrometer і Hepascore, при АХП є вищою, ніж інших біомаркерів, розроблених для вірусного гепатиту (наприклад індексу співвідношення рівня АсАТ до тромбоцитів (APRI) чи тесту FIB4). Іншим неінвазивним підходом є використання транзитної еластографії, яка оцінює жорсткість печінки та тісно корелює зі ступенем фіброзу. При цьому порогові значення для F3 і F4 при АХП були значно вищими порівняно з пацієнтами з вірусним гепатитом. Попри те що діагноз АХП є клініко-патологічним, біопсія печінки може допомогти встановити діагноз у разі наявності великої кількості супутніх факторів, що впливають на процес диференційної діагностики [7, 8].

Для оцінки тяжкості та стадії захворювання та/або для визначення прогнозу у пацієнтів з АХП розроблені специфічні системи оцінки, такі як шкали дискримінантної функції Меддрей (ДФМ), Глазго (GAHS), ABIC і Лілля. Показано, що ці шкали є корисними для прогнозування виживаності пацієнтів з алкогольним гепатитом, перебіг якого характеризується високим рівнем ранньої смертності. Одним із показників оцінки прогнозу перебігу АХП є ДФМ, яка розрахо-

вугється на основі даних про протромбіновий час і загальний білірубін. Якщо показник MDF становить ≥ 32 , то це свідчить про тяжкий перебіг захворювання з високим рівнем смертності (до 30–50% протягом 1 міс). Цю шкалу можна використовувати в клінічній практиці для раннього виявлення пацієнтів із найвищим ризиком смертності та на початку фармакологічної терапії для запобігання подальшому пошкодженню печінки та розвитку ускладнень [9]. Індекс GANS розраховується на основі даних про вік пацієнта, значення лейкоцитів, рівень сечовини, протромбіновий час чи міжнародне нормалізоване відношення (MNV) та вміст білірубину в крові. Значення індексу GANS >9 свідчить про високий ризик смертності у хворих на алкогольний гепатит та потребу у призначенні більш інтенсивного лікування. Цей індекс має вищу специфічність і загальну точність, ніж ДФМ, в оцінці тяжкості алкогольного гепатиту [10].

Шкала ABIC, яка враховує вік пацієнта, рівень сироваткового білірубину, креатиніну і значення MNV, також дає змогу стратифікувати ризик смерті пацієнтів з алкогольним гепатитом через 90 днів і 1 рік [11]. Шкала Лілля враховує вік, значення альбуміну, вихідні значення білірубину та результати його оцінки через 7 днів, показники креатиніну, протромбіновий час. Ця шкала розроблена для стратифікації ризику пацієнтів, які вже отримують стероїди для лікування алкогольного гепатиту протягом 7 днів [12]. Індекс термінальної стадії захворювання печінки (MELD), який визначається на основі даних про рівень сироваткового креатиніну, білірубину та MNV, є корисним клінічним інструментом для оцінки 90-денної смертності та ухваленні рішень щодо лікування пацієнтів з алкогольним гепатитом, особливо за наявності таких ускладнень, як асцит чи печінкова енцефалопатія (ПЕ) [13].

ПЕ як наслідок прогресування АХП

Тривала дисфункція печінки внаслідок надмірного вживання алкоголю може призвести до розвитку серйозного та потенційно смертельного розладу головного мозку, відомого як ПЕ. У пацієнтів з фіброзом або цирозом печінки печінка втрачає здатність видаляти токсичні речовини з крові, оскільки кількість функціональних клітин печінки зменшилася. Крім того, за наявності портосистемних шунтів частина крові проходить в обхід печінки, у результаті чого шунтована кров не очищується, а рівень токсичних речовин у ній зростає. Тривале підвищення рівня нейротоксинів (амонію, марганцю та ін.) призводить до набряку астроцитів головного мозку, що, у свою чергу, порушує передачу нейронів та призводить до розвитку ПЕ. Так, у пацієнтів з цирозом печінки та ПЕ легкого ступеня аналіз результатів позитронно-емісійної томографії з використанням радіоактивного амонію виявив значне збільшення кількості амонію, який поглинається та метаболізується в головному мозку. Відомо, що 80% амонію детоксифікується печінкою в орнітиновому циклі шляхом синтезу сечовини за безпосередньої модуляції орнітину. У головному мозку детоксикація амонію відбувається шляхом реакції, опосередкованої ферментом глутамінсинтетазою, який міститься в астроцитах. Цей фермент поєднує молекулу глутамату з молекулою амонію, утворюючи амінокислоту глутамін. Однак при порушенні функції печінки у зв'язку зі зниженням активності ферментів орнітинового циклу синтез глутаміну в м'язах є основною реакцією процесу детоксикації амонію, що призводить до розвитку гіперамоніємії. Тривале порушення утилізації амонію супроводжується розвитком структурних змін печінки (розвитком портокавальних анастомозів, потовщенням стінки синусоїдів, трансформацією структури печінки з утворенням вузлів регенерації, які порушують кровотік в органі, що призводить до ще більших

виражених трофічних порушень гепатоцитів і подальшого прогресування цирозу печінки) та формуванням хибного кола наростання гіперамоніємії, що в кінцевому етапі призводить до розвитку ПЕ та печінкової недостатності. У пацієнтів з ПЕ кількість глутаміну, що утворюється в головному мозку, корелює з тяжкістю захворювання, що свідчить про вплив зростаючого рівня амонію на головний мозок у міру прогресування хвороби. Амоній негативно впливає як на нейрони, так і на астроцити. Оскільки фермент, який знешкоджує амоній у головному мозку, міститься тільки в астроцитах, нейрони практично беззахисні перед розвитком гіперамоніємії. Наприклад, амоній негативно впливає на передачу нервових сигналів, яка опосередкована численними системами нейромедіаторів, що погіршує енергетичний метаболізм у головному мозку. Крім того, амоній може змінити експресію різних генів, які кодують ключові білки головного мозку, що беруть участь у продукції енергії клітинами мозку, структурі та взаємодії між клітинами. Ці зміни в експресії генів можуть пояснити деякі зміни в активності нейромедіаторів і структурі астроцитів, що відмічають у пацієнтів з ПЕ. Іншим нейротоксином, відкладенням якого в білій кулі може бути причиною як моторних симптомів, так і структурних змін в астроцитах, характерних для ПЕ, є марганець [14, 15]. Часто у пацієнтів з ПЕ відмічають розлади сну, зміни настрою та особистості, серйозні когнітивні порушення, тривогу, депресію, а також рухові розлади. При прогресуванні патології хворі можуть впасти в печінкову кому, яка може закінчитися летально.

Особливості ведення пацієнтів із тяжкою формою АХП та її ускладненнями

Медикаментозне лікування АХП має проводитися за участю мультидисциплінарної команди з досягненням повної та тривалої абстиненції від алкоголю. У хворих з тяжким РВА ефективним і безпечним засобом, який зменшує тягу до алкоголю, є баклофен [5]. Хоча алкоголь є висококалорійним енергетичним напоєм, його споживання забезпечує організм людини тільки «порожніми калоріями». У понад 50% пацієнтів з алкогольним ЦП відмічається певний ступінь білково-енергетичної недостатності, при якій у хворих на ЦП частіше розвиваються ускладнення. Пацієнтам рекомендована дієта з енергетичною цінністю 30–35 ккал/кг маси тіла, з яких 50–60% повинні становити вуглеводи, 20–30% — рослинні білки, 10–20% — жири. Варто обмежити пероральне споживання солі <2 г на день у пацієнтів з асцитом [16]. Пацієнти з АХП переважно також мають дефіцит вітамінів (тіаміну, фолієвої кислоти, піридоксину та ціанокобаламіну) і мінералів (калію, фосфату, магнію та цинку), які слід призначати у разі потреби. У зв'язку з високим ризиком розвитку ПЕ при тяжкій формі алкогольного гепатиту рекомендовано додавати вітамін B₁ (бажано внутрішньовенно протягом 3–5 днів, якщо є підозра на наявність ПЕ, і по 100 мг щодня перорально тривало). Також варто розглянути призначення сульфату магнію, оскільки засвоєння парентерального тіаміну може не відбуватися за наявності гіпомагніємії. Госпіталізація у відділення інтенсивної терапії зазвичай рекомендована пацієнтам у критичному стані (пацієнтам із септичним шоком, ПЕ III–IV ступеня, кровотечею з варикозно розширених вен стравоходу або при сильно вираженому синдромі відміни). Інтубацію трахеї для захисту дихальних шляхів варто проводити у пацієнтів з ПЕ високого ступеня або сильно вираженим абстинентним синдромом. Інфузійна терапія проводиться індивідуально з урахуванням загального стану хворого, наявності вираженого асциту, серцевої недостатності та супутньої патології [5].

З метою зменшення вираженості ПЕ у пацієнтів з ЦП, спричиненим алкоголем, використовують різні підходи, од-



ним з яких є стратегія, спрямована на зниження рівня амонію в сироватці крові та забезпечення/підтримання печінкової функціональної активності. При тяжкій печінковій недостатності процес знешкодження амонію відбувається шляхом синтезу сечовини залишковими гепатоцитами та глутаміну скелетними м'язами [16]. Тому у цьому випадку ефективним буде застосування L-орнітин L-аспартату, представленого на вітчизняному фармацевтичному ринку оригінальним препаратом **Гепат-Мерц**. На експериментальній моделі мишей з портосистемною енцефалопатією було показано, що сприятливий ефект L-орнітин L-аспартату в основному зумовлений детоксикацією амонію в орнітиновому циклі синтезу сечовини в перипортальних гепатоцитах [16, 17]. L-орнітин має здатність впливати на підвищення рівня глутатіону, який є ключовим елементом антиоксидантного захисту клітин печінки від їх окисного пошкодження. З метаболітів орнітину та аспартату утворюється оксид азоту, який відіграє важливу роль у покращанні внутрішньопечінкового кровотоку [18]. При токсичному (алкогольному) ураженні печінки застосування оригінального препарату Гепат-Мерц протягом 6 днів сприяло суттєвому зменшенню вираженості показників печінкового цитолізу (зниженню рівня АлАТ, АсАТ у >4 рази) та зниженню рівня креатиніну у 2 рази [19]. Ефективність застосування L-орнітин L-аспартату в лікуванні пацієнтів з ЦП та ПЕ III–IV ступеня тяжкості вивчалася в подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні. На 5-й день лікування у групі прийому L-орнітин L-аспартату шляхом безперервної внутрішньовенної інфузії в дозі 30 г протягом 24 год тривалістю 5 днів у поєднанні з лактулозою та рифаксиміном відмічалися більш виражене зменшення вираженості ПЕ, скорочення тривалості госпіталізації та зниження рівня амонію, інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлини- α порівняно з групою застосування плацебо, лактулози та рифаксиміну. У групі додаткового отримання L-орнітин L-аспартату 28-денна смертність становила 16,4% порівняно з групою контролю, в якій цей показник становив 41,8% ($p=0,001$). Згідно з аналізом виживаності пацієнтів за методикою Каплана — Мейєра у хворих, які приймали L-орнітин L-аспартат, вона була на 44% вищою, ніж у групі прийому плацебо, рифаксиміну та лактулози [20].

Застосування певних молекул цукру (наприклад лактулози) або антибіотиків (наприклад неоміцину) також дає змогу зменшити продукцію амонію у шлунково-кишковому тракті. З метою зниження рівня амонію також можна використовувати нейроактивні препарати та пристрої «штучної печінки». У хворих на алкогольний ЦП з термінальною стадією хронічної печінкової недостатності рекомендовано проведення трансплантації печінки [21].

Таким чином, завдяки дуалізму дії L-орнітину-L-аспартату застосування оригінального препарату Гепат-Мерц сприяє нормалізації печінкових проб та рівня креатиніну при токсичному (алкогольному) ураженні печінки та зменшує вираженість ПЕ у госпіталізованих пацієнтів із ЦП вже з перших днів прийому, що є одним із ключових аспектів, який дасть змогу запобігти подальшому прогресуванню хвороби та розвитку ранньої смертності.



UA-HEME-PUB-082023-048

Список використаної літератури

1. Rehm J, Taylor B, Mohapatra S. et al. (2010) Alcohol as a risk factor for liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol. Rev.*, 29(4): 437–445. doi: 10.1111/j.1465-3362.2009.00153.x.
2. GBD 2016 Causes of Death Collaborators. (2017) Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 390(10100): 1151–1210. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9.
3. Seitz H.K., Mueller S. (2010) Alcoholic liver disease. *Clin. Hepatol.*, 2: 1111–1151.
4. Toshikuni N., Tsutsumi M., Arisawa T. (2014) Clinical differences between alcoholic liver disease and nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.*, 20(26): 8393–8406. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8393.
5. Arab J.P., Roblero J.P., Altamirano J. et al. (2019) Alcohol-related liver disease: Clinical practice guidelines by the Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH). *Ann. Hepatol.*, 18(3): 518–535. doi: 10.1016/j.aohp.2019.04.005.
6. Johnson J.A., Lee A., Vinson D. et al. (2013) Use of AUDIT-based measures to identify unhealthy alcohol use and alcohol dependence in primary care: a validation study. *Alcohol Clin. Exp. Res.*, 37(Suppl. 1): E253–E259.
7. Altamirano J., Miquel R., Katoonzadeh A. et al. (2014) A histologic scoring system for prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *Gastroenterology*, 146(5): 1231–1239.e1-6. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.018.
8. Mueller S., Englert S., Seitz H.K. et al. (2015) Inflammation-adapted liver stiffness values for improved fibrosis staging in patients with hepatitis C virus and alcoholic liver disease. *Liver Int.*, 35(12): 2514–2221. doi: 10.1111/liv.12904.
9. Owens R.E., Snyder H.S., Twilla J.D. et al. (2016) Pharmacologic Treatment of Alcoholic Hepatitis: Examining Outcomes Based on Disease Severity Stratification. *J. Clin. Exp. Hepatol.*, 6(4): 275–281. doi: 10.1016/j.jceh.2016.07.003.
10. Forrest E.H., Morris A.J., Stewart S. et al. (2007) The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut*, 56(12): 1743–1746.
11. Dominguez M., Rincón D., Abalde J.G. et al. (2008) A new scoring system for prognostic stratification of patients with alcoholic hepatitis. *Am. J. Gastroenterol.*, 103(11): 2747–2756. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.02104.
12. Rana R., Wang S.L., Li J. et al. (2017) A prognostic evaluation and management of alcoholic hepatitis. *Minerva Med.*, 108(6): 554–567. doi: 10.23736/S0026-4806.17.05136-9.
13. Dunn W., Jamil L.H., Brown L.S. et al. (2005) MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatol.*, 41(2): 353–358.
14. Lockwood A.H., Yap E.W.H., Wong W.H. (1991) Cerebral ammonia metabolism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 11: 337–341. doi: 10.1038/jcbfm.1991.67.
15. Szerb J.C., Butterworth R.F. (1992) Effect of ammonium ions on synaptic transmission in the mammalian central nervous system. *Prog Neurobiol.*, 29: 135–153.
16. Butterworth R.F. (2014) Hepatic encephalopathy in alcoholic cirrhosis. *Handb. Clin. Neurol.*, 125: 589–602. doi: 10.1016/B978-0-444-62619-6.00034-3.
17. Rose C., Michalak A., Pannunzio P. et al. (1998) L-ornithine-L-aspartate in experimental portal-systemic encephalopathy: therapeutic efficacy and mechanism of action. *Metab. Brain Dis.*, 13: 147–157. doi: 10.1023/a:1020613314572.
18. Butterworth R.F., Canbay A. (2018) Hepatoprotection by L-ornithine L-aspartate in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig. Dis. Basel. Switz.*, 17: 1–6.
19. Глумчер Ф.С., Стрелетова Е.В., Мухоморов А.Е. та ін. (2014). Профилактика и коррекция гепатоцеребральной недостаточности у пациентов с тяжелыми расстройствами, вызванными злоупотреблением алкоголем. *Мед. неотл. сост.*, 3: 114–118.
20. Jain A., Sharma B.C., Mahajan B. et al. (2022) L-Ornithine-L-aspartate in acute treatment of severe hepatic encephalopathy: a double-blind randomized controlled trial. *Hepatol.*, 75(5): 1194–1203. doi: 10.1002/hep.32255.
21. Butterworth R.F. (2003) Hepatic encephalopathy — a serious complication of alcoholic liver disease. *Alcohol Res. Health*, 27(2): 143–145.

Відомості про автора:

Неміш Ірина Любомирівна — доктор філософії, кафедра внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, Чернівці, Україна. E-mail: iranemish@ukr.net

Information about the author:

Nemish Iryna L. — Doctor of Philosophy, Department of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. E-mail: iranemish@ukr.net

Надійшла до редакції/Received: 12.07.2023

Прийнято до друку/Accepted: 13.07.2023