

Алкогольне ураження органів травної системи: сучасний стан питання

27-28 вересня у м. Дніпрі відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Х Український гастроентерологічний тиждень». Наукова програма заходу охоплювала питання епідеміології, етіології, патогенезу, діагностики, лікування та профілактики різноманітних хвороб травного тракту в дорослих і дітей, а також актуальні аспекти нутріціології, лікувального харчування, поліморбідної гастроентерологічної патології, новітніх технологій хірургічного лікування.



Завідувач кафедри терапії, інфекційних хвороб та дерматовенерології післядипломної освіти Національного медичного інституту ім. О.О. Богомольця (м. Київ), доктор медичних наук, професор **Олена Юріївна Губська** присвятила свою доповідь алкогольному ураженню органів травної системи.

— У державах з низьким рівнем достатку, до яких належить і Україна, серед пов'язаних з травною системою причин смерті перше місце займає цироз печінки — проблема, що однозначно є наслідком зловживання алкоголем. Своєю чергою, в країнах високого рівня достатку провідне місце серед причин смерті від хвороб органів травлення належить раку товстого кишечника, що також опосередковано зумовлений вживанням алкоголю. У Європейському союзі об'єм споживання алкогольних напоїв на душу населення стабільно зростає, паралельно збільшується частота патології, асоційованої з вживанням алкогольних напоїв. Зловживання алкоголем підвищує ризик раку шлунка на 20%, і подібна тенденція відзначається й для інших злоякісних новоутворень. Згідно з даними дослідження, проведеного у Великій Британії, зниження споживання алкоголю призводить до зменшення ризику розвитку онкологічних захворювань в 6 відділів травної системи.

Алкоголь є фактором ризику появи багатьох пухлин травної системи, при цьому орган-мішень залежить від кількості спожитого алкоголю. Наприклад, 1 доза алкоголю на день підвищує імовірність розвитку раку стравоходу, 1-4 дози збільшують ризик колоректального раку, >4 доз сприяють формуванню злоякісних пухлин печінки, шлунка, підшлункової залози. Цікавими є результати досліджень, присвячених вивченню впливу різних видів алкоголю. Як не дивно, на першому місці за кількості негативних наслідків — вина, переважно дешеві, натомість пиво та міцні напої у кінці цього списку. Доказом є те, що в країнах, де переважно дотримуються середземноморської дієти, зменшення вживання столового вина сприяло критичному зниженню кількості випадків захворювань печінки та смертності.

Кількість стандартних доз алкоголю на день



1 доза алкоголю на день підвищує ризик розвитку раку стравоходу



1-4 дози алкоголю на день підвищують ризик виникнення колоректального раку



4 або більше доз алкоголю на день підвищують ризик розвитку раку шлунка, підшлункової залози та печінки

1 стандартна доза = 12,5 г чистого етанолу, що приблизно відповідає 30 г міцного спиртного напою, 100 мл вина або 250 мл пива.

Механізми канцерогенного впливу алкоголю на сьогодні досить добре вивчені. Згідно з даними Агентства з досліджень раку (Agency for Cancer Research), головним канцерогеном виступає такий метаболіт етанолу, як ацетальдегід. Його вплив призводить до ушкодження ДНК клітин верхніх відділів травного каналу (ротова порожнина, гортань, стравохід), що в подальшому запускає процеси канцерогенезу. Додатковим несприятливим впливом є куріння, здатне міняти бактеріальну флору ротової порожнини та підвищувати вміст ацетальдегіду в слині. Ще одним, цього разу опосередкованим, негативним впливом алкоголю є порушення всмоктування необхідних нутрієнтів: вітамінів, фолатів, каротиноїдів, мікроелементів, зокрема цинку. Чому ж рак виникає

не у всіх, хто вживає алкоголь? Доведено, що різна функціональна активність алкоголь-метаболізуючих ферментів безпосередньо пов'язана із частотою розвитку злоякісних пухлин стравоходу та шлунка.

До 1950-х рр. панівною була теорія безпосереднього токсичного впливу алкоголю на печінку. Згодом з'явилися докази того, що небезпечний не сам алкоголь, а зумовлена ним харчова недостатність (дефіцит білка та вітамінів). Цю теорію підтверджувало те, що ушкодженню печінки в осіб з алкогольною залежністю можна було частково запобігти за допомогою призначення холіну та метіоніну. Однак уже в 1963 р. в експериментальних і клінічних дослідженнях було встановлено, що алкоголь спричиняє ушкодження печінки навіть за умов достатнього харчування, тобто було доведено прямий негативний вплив з розвитком повного каскаду патологічних змін — від стеатозу до цирозу печінки. Далі в серії досліджень було визначено розгорнутий механізм алкогольної хвороби печінки (АХП).

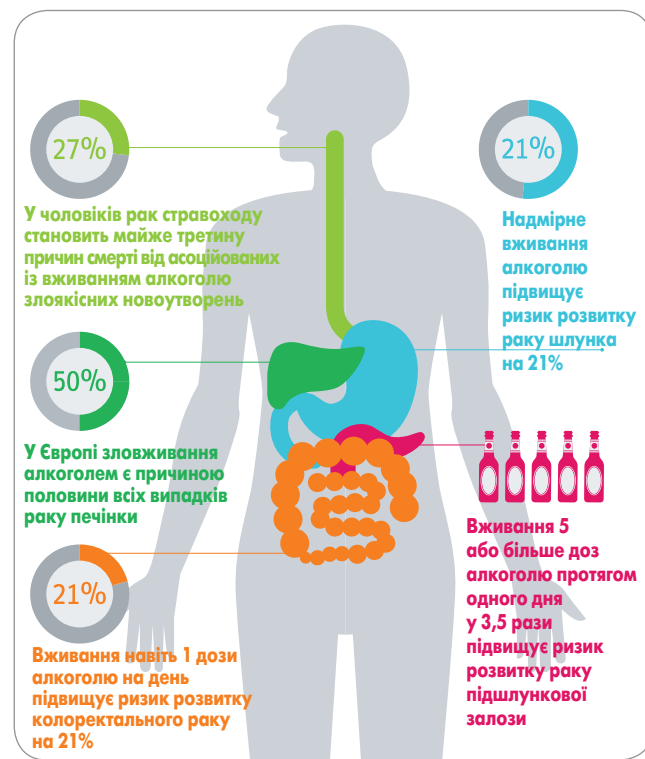
Згідно із сучасними уявленнями, ланками патогенетичного ланцюга АХП є стеатоз, фіброз, алкогольний стеатогепатит, цироз печінки. Останній може декомпенсуватися або трансформуватися в гепатоцелюлярний карциному. Фактори розвитку АХП можна розподілити на первинні (патологічні) та вторинні (модифікуючі). До первинних належать метаболізм алкоголю, вплив ацетальдегіду, оксидативний стрес (ліпоокисація), порушення мікроциркуляції, гіпоксія, імунні реакції. Вторинні фактори, які модифікують перебіг АХП під впливом патологічних обставин, включають нутритивні чинники (гіпопротеїнемія, вітамінодефіцити), надлишкову масу тіла й ожиріння, гендерні особливості, генетичний поліморфізм (Ishii H. et al., 2003).

Отже, якщо йдеться про запобігання фатальним наслідкам АХП, то базисним заходом є припинення вживання алкоголю. Подальше лікування алкогольних уражень печінки включає як загальні підходи, потрібні для всіх хворих з печінковою недостатністю, так і специфічні втручання, спрямовані на ліквідацію наслідків впливу алкоголю. Відповідно до уніфікованого клінічного протоколу лікування алкогольного гепатиту, комплексна терапія таких пацієнтів передбачає нутритивну підтримку, призначення глюкокортикоїдів (ГК), антицитокинових препаратів, мембраностабілізуючих засобів (гепатопротекторів), антиоксидантів.

Нещодавно було опубліковано цікавий метааналіз, присвячений лікуванню алкогольного гепатиту за допомогою ГК (Pavlov C.S. et al., 2017). Було проаналізовано 16 рандомізованих контрольованих досліджень, 15 з них включали 927 осіб, які приймали ГК, ще 934 учасники отримували плацебо або не підлягали додатковим втручанням. ГК призначали перорально чи парентерально протягом 3-12 тиж (медіана — 29 днів); вік учасників становив 25-70 років. Виявилося, що в усіх летальних випадках ГК не чинили жодного сприятливого ефекту. При аналізі різних підгруп було встановлено, що відсутня також різниця за дозою ГК (пацієнти, які отримували <40 мг та >40 мг, не відрізнялися за показниками смертності) та за наявністю цирозу. Таким чином, у наш час є певні сумніви щодо дієвості ГК у разі АХП.

З врахуванням накопичених даних про роль фактора некрозу пухлин у патогенезі АХП доцільним є застосування антицитокинових препаратів, які наразі переживають своєрідний ренесанс. У клінічних дослідженнях було показано, що пентоксифілін, який є інгібітором фосфодіестерази та модулятором транскрипції гена фактора некрозу пухлин, у дозі 1200 мг/добу підвищує виживаність пацієнтів з тяжким алкогольним гепатитом, у яких індекс Маддрей при госпіталізації перевищував 32 бали.

За рекомендаціями Американської асоціації з вивчення захворювань печінки пентоксифілін належить до першої лінії терапії осіб з тяжким стеатогепатитом і сепсисом, які мають протипоказання до призначення ГК. Американська гастроентерологічна асоціація також



радить призначати пацієнтам з тяжким алкогольним гепатитом пентоксифілін у дозі 400 мг тричі на день під час їди. Крім того, цей засіб можна застосовувати при алкогольному цирозі печінки та хронічному панкреатиті з метою зниження фіброзу.

Найдієвішою формою введення препаратів, яка до того ж має хорошу переносимість, є внутрішньовенні інфузії. Вітчизняний препарат пентоксифіліну **Пентотрен (ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»)** — це готовий розчин для внутрішньовенної інфузії в сучасному поліпропіленовому флаконі з євроковпачком, що не потребує проколювання. Важливо, що основна діюча речовина **Пентотрену**, пентоксифілін, потенційована електrolітами (натрію та калію хлорид, кальцію хлорид дигідрат, магнію хлорид гексагідрат, натрію лактат).

Як уже було сказано, клінічний протокол з лікування алкогольного гепатиту передбачає також застосування гепатопротекторів-мембраностабілізаторів, зокрема урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) у дозі 13-15 мг/кг протягом 3-6 міс. УДХК (**Урсохол, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»**) зменшує експресію антигенів гістосомності HLA на гепатоцитах і холангіоцитах; знижує продукцію прозапальних цитокинів (інтерлейкін 1, 2, 6; фактор некрозу пухлини); гальмує проліферативну активність фіброblastів, стимульовану фактором росту тромбоцитів; пригнічує апоптоз, зумовлений токсичними жовчаними кислотами; блокує утворення вільних радикалів та процеси перекисного окиснення ліпідів. Таким чином, **Урсохол** не тільки реалізує гепатопротекторний ефект, а й має імуномодулюючу, антифібротичну, антиоксидантну й антиапоптотичну активність.

У контексті профілактики раку органів травного тракту дуже важливо, що запобіжна та протекторна дія УДХК не обмежується печінкою. Показано, що застосування цього засобу в пацієнтів із патологією печінки сприяє зниженню ризику колоректального раку на 41%. Автори цього дослідження вказують, що УДХК могла б зіграти важливу роль у хіміопрофілактиці колоректального раку, однак потрібні подальші дослідження для встановлення точних доз і тривалості застосування (Huang et al., 2014).

Таким чином, алкоголь несприятливо впливає на всі органи травної системи, прямо чи опосередковано спричиняючи близько 3,3 млн смертей щороку. З огляду на таку тривожну статистику однією із загальносвітових цілей ВОЗ є до 2025 р. знизити вживання алкоголю щонайменше на 10%, що дозволить знизити летальність, пов'язану із цією шкідливою звичкою. Своєчасне виявлення та комплексне лікування алкогольного ураження органів травної системи дозволяють зменшити смертність та покращити якість життя хворих. **Включення в схему лікування АХП пентоксифіліну (Пентотрен, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»)** в дозі 400 мг тричі на день та УДХК (**Урсохол, ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»**) в дозі 13-15 мг/кг/день є патогенетично обґрунтованим і передбачено сучасними рекомендаціями.

Підготувала **Лариса Стрільчук**



URSODEOXYCHOLIC ACID

УРСОХОЛ®

50/100
КАПСУЛ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця



ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА
КОМПАНІЯ РОКУ*

* За результатами конкурсу споживчих вподобань
«Вибір року» в Україні 2016, 2017
www.choice-of-the-year.com.ua

ВІЛЬНИЙ РУХ ЖОВЧІ!

ЗНИЖУЄ НАСИЧЕНІСТЬ
ЖОВЧІ ХОЛЕСТЕРИНОМ¹

ПОКРАЩУЄ СЕКРЕТОРНУ
ЗДАТНІСТЬ ГЕПАТОЦИТІВ¹

ЕФЕКТИВНИЙ ПРИ
ЗАХВОРЮВАННЯХ
ПЕЧІНКИ ТА ХОЛЕСТАЗІ¹

ЯКІСТЬ
ПІДТВЕРДЖЕНО
СЕРТИФІКАТОМ
GMP

УРСОХОЛ®. Склад: діюча речовина: ursodeoxycholic acid; 1 капсула містить урсодеооксихолієвої кислоти 250 мг. **Лікарська форма.** Капсули. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при біліарній патології. Код АТС А05А А02. Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Код АТС А05В. **Показання:** Розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів розміром не більше 15 мм у діаметрі у хворих із функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на присутність у ньому жовчного(их) каменя(нів). Лікування гастриту з рефлюксом жовчі. Симптоматичне лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Гостре запалення жовчного міхура. Гостре запалення або непрохідність жовчних проток. Застосування хворим із жовчним міхуром, що не візуалізується рентгенологічними методами, з кальцифікованими каменями жовчного міхура, з порушенням скоротливості жовчного міхура, з частими жовчними коліками. Цироз печінки у стадії декомпенсації.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Незначну кількість урсодеооксихолієвої кислоти знайдено у жовчі людини. Після перорального застосування урсодеооксихолева кислота знижує насиченість жовчі холестерином, пригнічуючи його поглинання у кишечнику і знижуючи секрецію холестерину в жовч. Можливо, завдяки дисперсії холестерину та утворенню рідких кристалів відбувається поступове розчинення жовчних каменів. Згідно з сучасними даними вважають, що ефект урсодеооксихолієвої кислоти при захворюваннях печінки та холестази обумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодеооксихолієвою кислотою, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами. **Побічні реакції:** пастоподібні випорожнення або діарея, при лікуванні первинного біліарного цирозу – можливий абдомінальний біль з локалізацією у правому підребер'ї, кальцифікація жовчних каменів, при терапії розвинених стадій первинного біліарного цирозу – декомпенсація печінкового цирозу, яка частково регресувала після припинення лікування, реакції гіперчутливості, у тому числі: висипання, свербіж, кропив'янка. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/9018/01/01. Інформація приведена в скороченні. Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.

Джерело інформації: ¹ Інструкція для медичного застосування препарату УРСОХОЛ®

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ РОЗПОВСЮДЖУЄТЬСЯ ВИКЛЮЧНО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

