

Алкогольные поражения органов пищеварительной системы: мнение экспертов UEG и практические возможности

4-5 апреля 2019 года в г. Киеве состоялось одно из самых масштабных медицинских событий в Украине – XXI Национальная школа гастроэнтерологов, гепатологов Украины «Коморбидная патология в гастроэнтерологии. Состояние проблемы. Пути решения. Профилактическая гастроэнтерология и диетология. Роль питания в профилактике и лечении заболеваний». В рамках научного мероприятия ведущие отечественные эксперты в области гастроэнтерологии представили самые новые рекомендации авторитетных международных организаций по лечению многих заболеваний органов пищеварительной системы.



С докладом «Алкогольные поражения органов пищеварительной системы: взгляд экспертов UEG и реальные практические возможности» выступила вице-президент ВОО «Украинское общество целиакии», заведующая кафедрой терапии, инфекционных заболеваний и дерматовенерологии последипломного образования Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, доктор медицинских наук, профессор Елена Юрьевна Губская.

– Эксперты Объединенной европейской гастроэнтерологической ассоциации (United European Gastroenterology, UEG) акцентируют внимание на том, что алкогольное поражение органов пищеварения – это актуальная проблема современного общества. В 2017 г. экспертами UEG было издано пособие «Алкоголь и рак пищеварительного канала в Европе: время изменений», которое стало еще одним месседжем современным врачам и обществу остановить чрезмерное употребление алкогольных напитков для сохранения здоровья человечества.

Следует отметить, что количество алкоголя, потребляемого в странах Европейского союза, выше, чем в остальном мире, как и уровень заболеваемости многими онкологическими заболеваниями органов пищеварения, который непрерывно растет (M. Manns, 2015-2017). Употребление одной дозы алкоголя в день повышает риск развития рака пищевода, до четырех доз алкоголя в день – колоректального рака, более четырех доз алкоголя – рака желудка, поджелудочной железы, печени. Даже одна доза алкоголя в день повышает риск развития колоректального рака на 21%, а злоупотребление алкогольными напитками является причиной 50% случаев рака печени в Европе. Злокачественные новообразования пищевода у мужчин на фоне употребления алкоголя характеризуются агрессивным течением, что приводит к смертельному исходу почти в трети случаев.

Сегодня алкогольные напитки представлены в широком ассортименте. Наибольшее неблагоприятное воздействие на организм человека, по данным экспертов UEG, оказывают дешевые вина, наименьший – пиво и крепкие напитки. Отметим, что в результате уменьшения потребления столовых вин в странах с соблюдением средиземноморской диеты наблюдалось критическое снижение частоты развития заболеваний печени и смертности от ассоциированных с приемом алкоголя поражений органов (F. Stickel et al., 2016).

История изучения типов алкогольного поражения печени и прогрессирования болезни берет начало в 50-х гг. XX века, когда возникла версия о самостоятельном, непосредственном токсическом действии алкоголя на печень. Далее было доказано, что дополнительным фактором прогрессирования поражения печени у людей, злоупотребляющих алкогольными напитками, является недостаточное питание. В ходе дальнейших исследований был подтвержден прямой повреждающий эффект алкоголя в плане формирования поражений печени (от стеатоза до цирроза; C.S. Lieber, 2004).

Выделяют две группы факторов, способствующих возникновению и прогрессированию алкогольной болезни печени: первичные (патологические влияния) и вторичные (модифицирующие первичные факторы). К первой группе факторов относятся метаболизм алкоголя, действие ацетальдегида, окислительный стресс/липопероксидация, эндотоксины/цитокины (фактор некроза опухоли – TNF), нарушение микроциркуляции, гипоксия, иммунные реакции. Вторичные факторы включают нутритивные расстройства (гипопротеинемия, дефицит витаминов и нутриентов), избыточную массу тела, ожирение, гендерные особенности, генетический полиморфизм ферментов – метаболизаторов алкоголя.

Злоупотребление алкогольными напитками ассоциировано с риском развития онкологических заболеваний. Во-первых, сегодня хорошо известны и доступны данные,

подтверждающие канцерогенное действие ацетальдегида. Так, доказано, что повреждение молекулы ДНК и канцерогенез при раке желудка, гортани связаны с действием ацетальдегида (V. Bagnardi et al., 2013). Имеются данные о синергичном неблагоприятном действии курения и употребления алкогольных напитков за счет изменения бактериальной флоры ротовой полости при курении и высокой концентрации ацетальдегида в слюне (H.K. Seitz et al., 2009). Во-вторых, в развитии рака пищевода и желудка большое значение имеет различная функциональная активность ферментов, метаболизирующих алкоголь (S.L. Haas et al., 2012). Опосредованными механизмами разрушающего действия алкоголя являются нарушения всасывания необходимых нутриентов: витаминов, фолатов, каротиноидов, микроэлементов (в частности, цинка).

Отдельно следует упомянуть алкогольную интоксикацию, неотступно сопутствующую алкогольной болезни печени. Для констатации алкогольной зависимости в международных руководствах и отечественном протоколе рекомендуется использовать скрининговый метод оценки хронической алкогольной интоксикации CAGE (включает анализ ответов на 4 вопроса), а также психометрический тест AUDIT для идентификации нарушений, вызванных алкогольной интоксикацией. При алкогольной интоксикации угнетаются ферментные системы утилизации этанола и ацетальдегида, который в 10-30 раз токсичнее, чем этанол. Кроме непосредственного поражения органов и систем, увеличение концентрации этанола и ацетальдегида приводит к повышению катаболизма белков, за счет чего увеличивается концентрация аммиака, этерификации жирных кислот, угнетению выработки аденозинтрифосфата в митохондриях, усилению перекисного окисления липидов с образованием свободных радикалов. Эти механизмы и лежат в основе возникновения и поддержания хронического воспаления в печени.

Лечение при алкогольной болезни печени включает как общие меры ведения пациентов с печеночной недостаточностью, так и специфические. Первым и главным подходом к лечению таких больных является прекращение приема алкогольных напитков. Далее по показаниям осуществляют коррекцию проявлений острой/хронической алкогольной интоксикации, назначают антицитокиновую терапию, нутритивную поддержку, применяют кортикостероиды (КС), гепатотропные препараты.

Для ускорения купирования симптомов у пациентов с алкогольной интоксикацией важная роль отводится применению лекарственных средств, снижающих в крови концентрацию алкоголя и ацетальдегида (уровень доказательств 2А; F. Carino et al., 2018). В этом аспекте следует отметить препарат **Аргитек** (Фармацевтическая фирма «Дарница»), который представляет собой соль L-аргинина и глутаминовой кислоты. Лекарственное средство обеспечивает биохимические процессы нейтрализации и выведения из организма высокоосмолярного метаболита обмена веществ – аммиака. Гипоаммиониемический эффект препарата реализуется за счет активации обезвреживания аммиака в орнитинном цикле синтеза мочевины, его связывания в нетоксичный глутамин, а также усиления выведения аммиака из центральной нервной системы и экскреции из организма. Препарат **Аргитек** обладает гепатотропным действием благодаря антиоксидантным, антигипоксическим, мембраностабилизирующим свойствам.

Механизм положительного действия препарата **Аргитек** в случае алкогольной интоксикации заключается в том, что глутаминовая кислота связывает аммиак в органах и тканях, образуя при этом глутамин. Последующее обезвреживание аммиака в печени происходит в орнитинном цикле с образованием нетоксичной мочевины. Кроме того, препарат **Аргитек** предупреждает угнетение ключевого фермента утилизации этанола – алкогольдегидрогеназы, ускоряет инактивацию и выведение токсических метаболитов этанола в результате увеличения образования и окисления янтарной кислоты. **Аргитек** назначают взрослым внутривенно капельно 2 раза в сутки по 1 флакону (2 г) со скоростью введения 60-70 капель в минуту.

Максимальная суточная доза составляет 4 флакона, разделенных на 2 введения. Оптимальный курс лечения составляет 5-10 дней (зависит от тяжести состояния пациента).

Дискутабельным вопросом в ведении пациентов с алкогольными поражениями печени является назначение КС. В метаанализе 16 рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности введения КС и плацебо или без вмешательства получены следующие результаты: во всех случаях, которые закончились летальным исходом, эффект от применения КС отсутствовал; КС не оказывают существенного влияния на возникновение серьезных побочных эффектов в процессе лечения. Следует отметить, что нет достоверной разницы результатов у пациентов, которые принимали разные дозы КС, а также у больных алкогольным гепатитом и циррозом печени или без такового (C.S. Pavlov et al., 2017).

В патогенезе алкогольной болезни печени большое значение имеет TNF, поэтому обоснованным является применение антицитокиновых препаратов. В клинических исследованиях была показана эффективность пентоксифиллина – ингибитора фосфодиэстеразы, модулирующего транскрипцию гена TNF. Назначение этого препарата в дозе 1200 мг/сут в течение длительного времени способствовало повышению выживаемости пациентов с острым алкогольным гепатитом (индекс Маддрей при поступлении в стационар составлял 32 и выше). Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) и Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD), терапия первой линии у больных с тяжелым алкогольным стеатогепатитом представлена КС, при наличии противопоказаний к гормональной терапии или продолжающегося сепсиса назначают пентоксифиллин (уровень рекомендации В1).

В Унифицированном клиническом протоколе первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи «Алкогольный гепатит», утвержденном приказом Министерства здравоохранения Украины от 06.11.2014 № 826, медикаментозная терапия при алкогольных поражениях печени включает назначение мембраностабилизирующих (гепатотропных) препаратов: S-аденозилметионина 400 мг (2 ампулы – 800 мг/сут) внутривенно струйно 10-14 дней, затем внутрь 800 мг/сут (2 таблетки) до 2 месяцев; урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в капсулах по 250-500 мг (расчет дозы – 13-15 мг/кг) на протяжении 3-6 месяцев (например, препарат **Урсохол**® Фармацевтической фирмы «Дарница»).

Лекарственное средство **Урсохол**® обладает широким спектром эффектов, которые обосновывают его применение у пациентов с алкогольным поражением печени. Иммуномодулирующий эффект достигается за счет уменьшения экспрессии антигенов гистосовместимости HLA на гепатоцитах и холангиоцитах, снижения продукции провоспалительных цитокинов. УДХК ингибирует пролиферативную активность фибробластов, стимулированных факторов роста тромбоцитов, что проявляется антифибротическим эффектом. Кроме того, препарат **Урсохол**® имеет антиапоптотическое и антиоксидантное действие.

В контексте профилактики онкологической патологии органов пищеварительной системы очень важно, что превентивное действие УДХК не ограничивается печенью. По данным популяционных исследований, использование УДХК было связано со снижением риска развития колоректального рака на 41% в когорте, в основном состоящей из пациентов с хроническими заболеваниями печени. Для подтверждения этих результатов и определения оптимального дозирования и продолжительности лечения необходимы дальнейшие исследования (Huang et al., 2016).

Негативное влияние алкоголя на организм человека, в частности на органы желудочно-кишечного тракта, ни у кого не вызывает сомнения. Около 3,3 млн случаев смерти ежегодно связаны со злоупотреблением алкоголем. Поэтому в соответствии с пособием UEG «Алкоголь и рак пищеварительного канала в Европе: время изменений», стратегической задачей здравоохранения является уменьшение употребления алкоголя во всем мире как минимум на 10% до 2025 г. Это может кардинально изменить мировую статистику по распространенности ассоциированных с приемом алкоголя заболеваний органов пищеварения.

Подготовила **Илона Цюпа**

Arginine glutamate Аргітек

ГОТОВА ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ СТЕРИЛЬНА ІНФУЗІЯ



Виявляє антитоксичні та витверезні ефекти

Знижує пригнічувальний вплив алкоголю на ЦНС

Стимулює утилізацію алкоголю

Чинить гепатопротекторну дію

АРГІТЕК (ARGITEC). Реєстраційне посвідчення: UA/16986/01/01.

Склад: діюча речовина: arginine glutamate; 1 мл розчину містить аргініну глутамату 8 мг; допоміжні речовини: натрію хлорид, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. Лікарська форма. Розчин для інфузій. Основні фізико-хімічні властивості: прозора безбарвна рідина. Фармакотерапевтична група. Препарати, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Аргініну глутамат. Код АТХ A05B A01. Показання. У комплексній терапії гострих і хронічних гепатитів різної етіології, отруєнь гепатотропними отрутами (блідою поганкою, хімічними речовинами та лікарськими засобами), цирозу печінки, лептоспірозу, печінкової енцефалопатії, прекоми та коми, що супроводжуються порушенням обміну азоту та гіперамоніємією. Стан гострого алкогольного отруєння середнього та важкого ступеня, у тому числі алкогольна енцефалопатія та кома, а також у складі комплексної терапії постінтоксикаційних розладів після гострого алкогольного отруєння. Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу, пропасниця, підвищена збудливість, тяжке порушення фільтраційної (азотовидільної) функції нирок. Побічні реакції. Рідко можливі: з боку шлунково-кишкового тракту: нудота, біль в епігастральній ділянці. З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, тремор, слабкість. З боку серцево-судинної системи: миготлива аритмія, зниження артеріального тиску, тахікардія. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи шкірні висипання, свербіж, гіперемію, кропив'янку, ангіоневротичний набряк. Загальні розлади та реакції у місці введення: задишка, біль за грудниною, підвищення температури тіла, озноб, зміни у місці введення, флебіт. Діти. Ефективність і безпека застосування лікарського засобу дітям не досліджені. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Не заморозувати. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 250 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Інформація призначена виключно для розміщення у спеціалізованих виданнях призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця



ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА
КОМПАНІЯ РОКУ*

*За результатами конкурсу споживчих вподобань «Вибір року в Україні» 2016, 2017 і 2018 рр.
www.choice-of-the-year.com.ua