

**Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования
Уральский государственный медицинский университет
(ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России)
Кафедра фармакологии и клинической фармакологии**

Применение этанола в медицинской практике. Действие этанола на органы и системы организма человека

**Электронное учебное пособие для студентов очных
отделений: стоматологического, лечебно-профилактического,
педиатрического, медико-профилактического и
фармацевтического факультетов**

**Екатеринбург
2020**

Применение этанола в медицинской практике. Действие этанола на органы и системы организма человека: электронное учебное пособие для студентов очных отделений стоматологического, лечебно-профилактического, педиатрического, медико-профилактического и фармацевтического факультетов. Екатеринбург, 2020.

Электронное учебное пособие одобрено ЦМС ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России 16.09.2020 г. Протокол №1

Составители: Гайсина Е.Ф., Изможерова Н.В., Коломиец О.В., Вегера А.А.

Рецензент: заведующий кафедрой госпитальной терапии и скорой медицинской помощи Попов А.А.

Введение

В электронном учебном пособии рассмотрены фармакологические эффекты этилового спирта, которые позволяют применять его в медицинской практике.

Освещены вопросы касающиеся фармакокинетики, токсического действия на центральную нервную систему, системы органов дыхания, пищеварения, кроветворения, мочеполовую, сердечно – сосудистую, иммунную системы этанола и продуктов его метаболизма.

Описано влияние этанола на развитие плода при беременности. Показаны основы сенсibilизационной терапии для лечения и профилактики хронического алкоголизма

Применение этанола в медицинской практике

Определение

Этиловый спирт (этанол) - прозрачная, летучая жидкость с характерным запахом и жгучим вкусом, легко воспламеняющаяся, смешивающаяся в любых соотношениях с водой, эфиром, хлороформом.

10 мл этанола = 25 мл водки = 100 мл вина = 200 мл пива

Алкобольные единицы

Дринк (standard drink)

- Дринк - это одна порция алкоболья, которая содержит определенное количество чистого этанола.
- В разных странах принято разное количество грамм этанола за 1 дринк, например в США – 14 г, что примерно равно:
- 355 мл пива (5% алкоболья), примерно 1 бутылка или одна банка 0,33 л
- 150 мл вина, примерно 1 бокал красного (12% алкоболья)
- 45 мл напиток крепкого алкоболья (40 градусов), примерно одна стопка водки

В РФ для расчетов выделяют стандартную дозу - это такое количество напитка, в котором содержится 10 г этанола

Действие этанола на организм

- **Местное**

Эффекты развиваются на месте применения препарата

- **Рефлекторное**

Основано на раздражении чувствительных нервных окончаний

- **Резорбтивное**

Зависит от концентрации этанола в крови

Местное действие этанола

Вяжущее

Результат дегидратации белков эпителия кожи

- Профилактика пролежней
- Предупреждение образования пузырей при ожогах (96%)

Раздражающее

Возбуждение чувствительных нервных окончаний

- Согревающие компрессы
- Растирания (20-40%)

Анестезирующее

Наступает вслед за раздражением

- Ожоги
- Невралгия тройничного нерва
- Неоперабельные опухоли (96%)

Бактерицидное

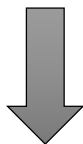
Дегидратация и денатурация белков стенки бактерий

Дезинфицирующее средство

- Стерилизация хирургического инвентаря (96%)
- ### Антисептическое средство
- Обработка рук хирурга и операционного поля (70%)
 - Обработка кожи перед инъекцией (70%)
 - В качестве растворителя для производства йодной настойки (70%)

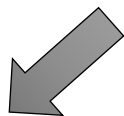
Рефлекторное действие этанола

Раздражение
чувствительных
нервных окончаний кожи



Сегментарные
трофические рефлексы

20 – 40%



Согревающие компрессы при
бронхите, радикулите
В виде ушных капель при
отите



Отвлекающее,
обезболивающее
действие

Резорбтивное действие этанола

- В качестве пеногасителя 33% этанол вводится внутривенно, медленно, 96% в виде ингаляции паров этанола
- Нарушает поверхностное натяжение пузырьков пены
- Применяется при отеке легких: пациент перестает «тонуть на суше»
- Входит в состав настоек и экстрактов (70%)
- Для парентерального питания больных с кахексией (50-70 г в сутки 5% раствора этанола)

Резорбтивное действие этанола при приеме внутрь

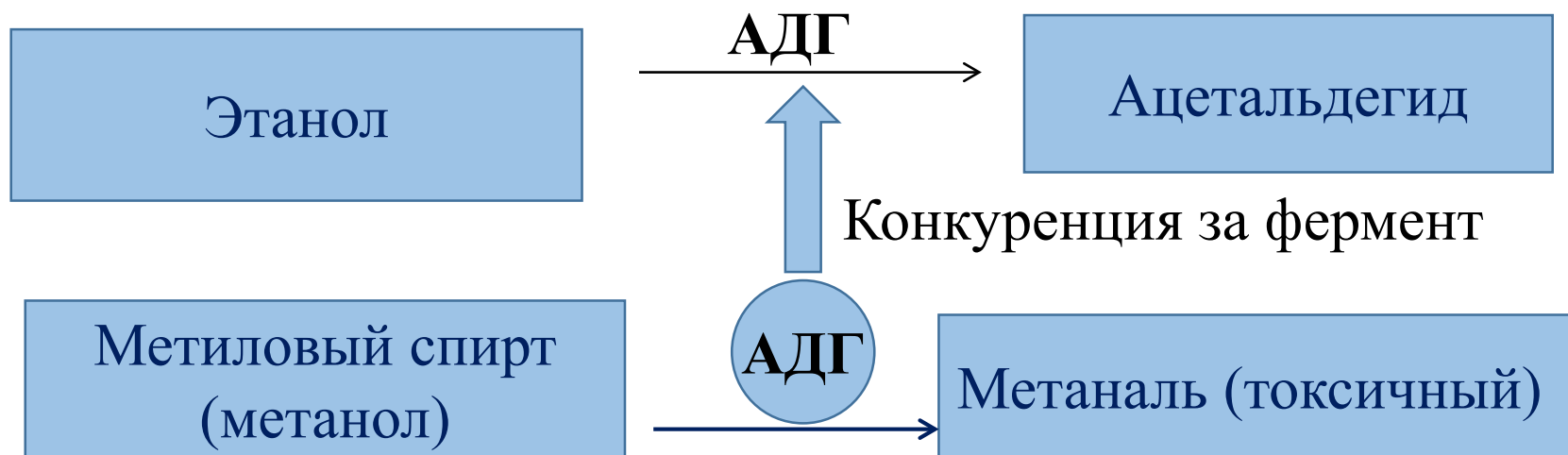
Слабая концентрация

- Учащение дыхания
- Увеличение ЧСС
- Колебания АД

Высокая концентрация

- Угнетение дыхания
- Снижение ЧСС
- Снижение АД
- Рвота
- Пилороспазм

Резорбтивное действие этанола в качестве антидота при отравлении метиловым спиртом



Клиника отравления

- Тошнота, рвота
- Расстройство зрения (2-5 сутки)
- Атаксия
- Боль в ногах
- Цианоз
- Учащение пульса
- Потеря сознания
- Снижение температуры тела
- Расширение зрачков
- Возбуждение
- Судороги

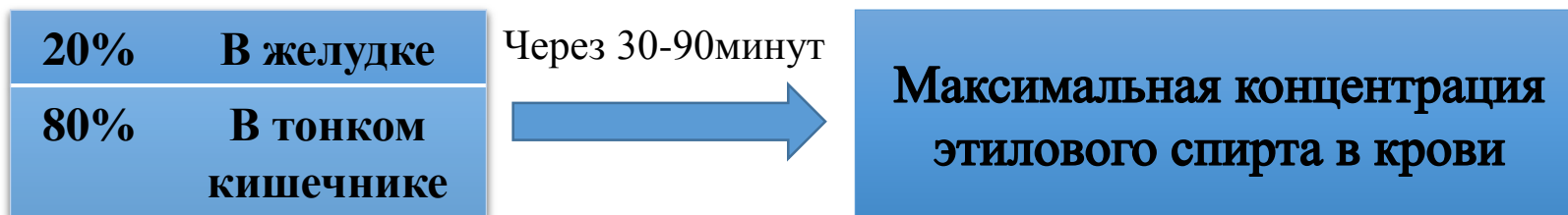
Этанол – антидот метанола

- Внутрь по 40-50 мл 30-40% через каждые 3 часа
- Внутривенно 5% раствор спирта на глюкозе

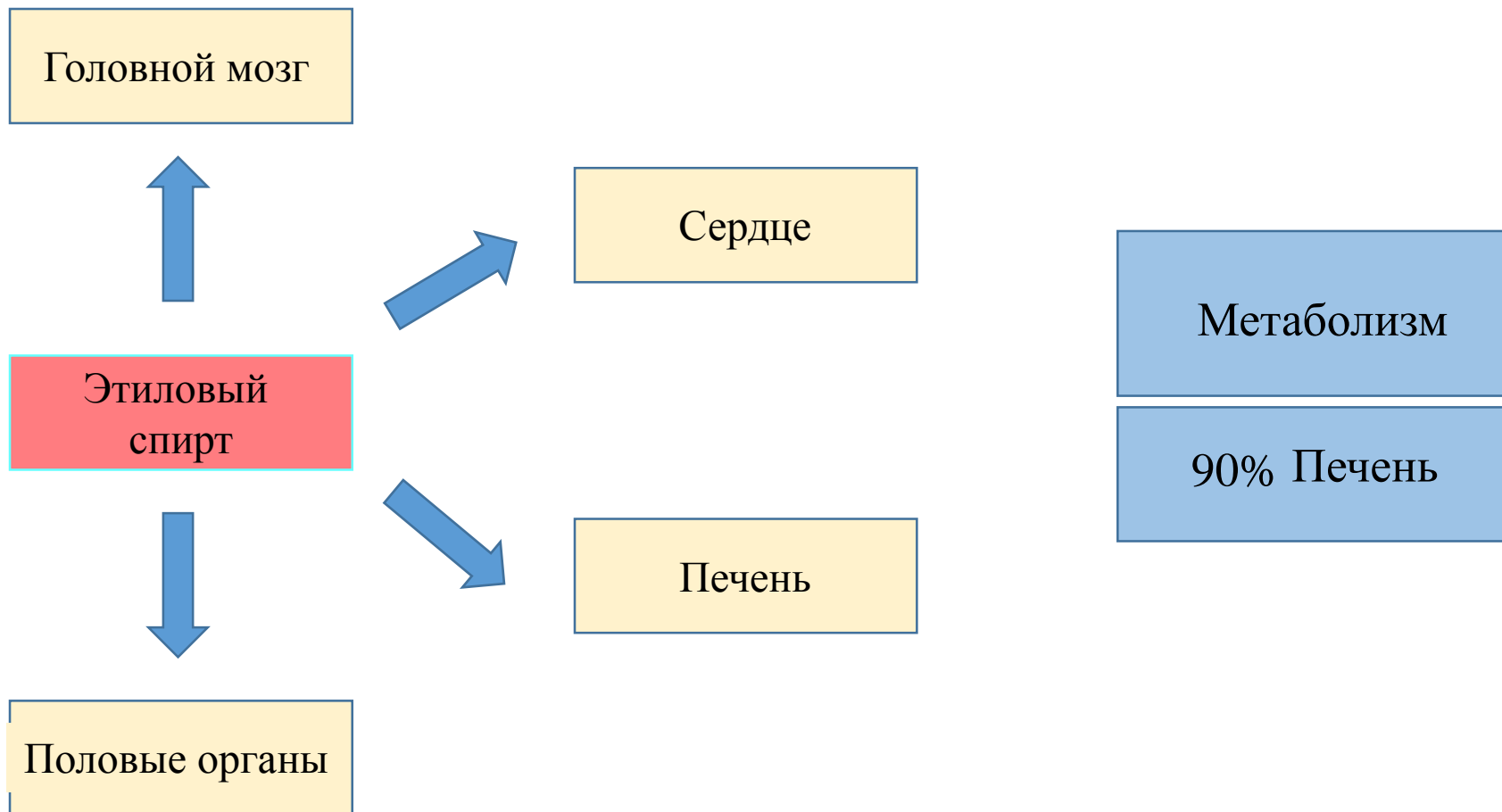
Действие этанола на органы и системы организма человека

Токсикокинетика этилового спирта

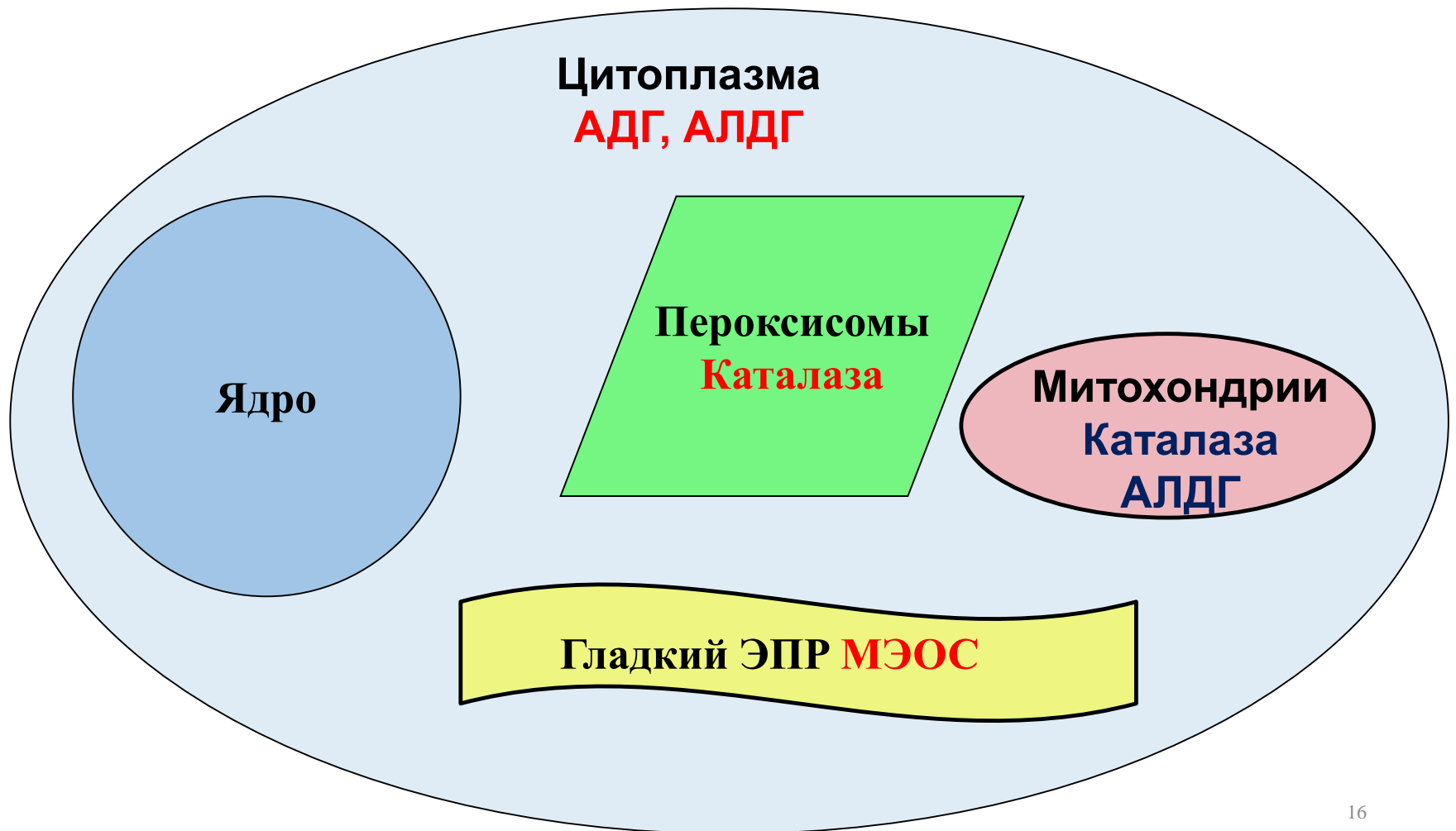
Всасывание этилового спирта



Распределение этилового спирта



Метаболизм этанола в организме. Локализация ферментов, участвующих в метаболизме этанола



Элиминация этанола

**Элиминация,
в неизменном виде (10%)**

Моча

Кал

Пот

Выдыхаемый воздух

1 ЭТАП - окисление этанола в ацетальдегид

1 ферментная система

Окисление алкогольдегидрогеназой 70- 80%

Степень активности по органам (в убывающей прогрессии)

Печень ➤ ЖКТ ➤ Почки ➤ Легкие

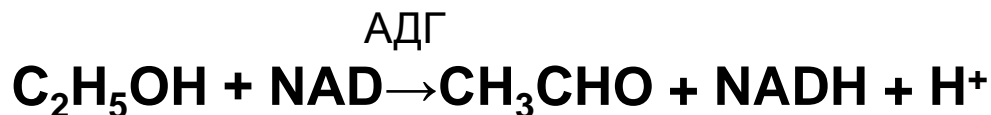
Естественный метаболизм
ПВК, дезоксирибоза, треонин,
бета-аланин

Неврозы, СД, заболевания почек,
мышечная работа, гипоксия



Эндогенный этанол 10-30 мг‰

Экзогенный этанол



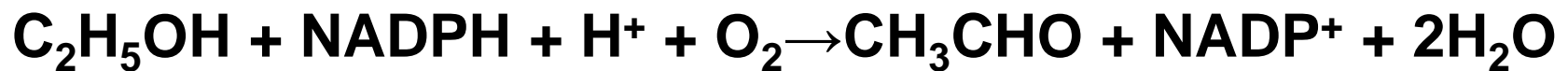
1 ЭТАП - окисление этанола в ацетальдегид

2 ферментная система

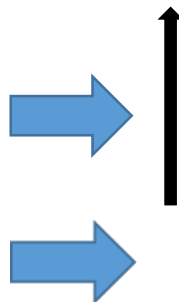
Окисление 10-20% при хронической алкогольной интоксикации **микросомальной этанолокисляющей системой**, с участием цитохрома P-450

- Увеличение активности данной системы из-за недостаточного окисления АДГ
- В условиях высокой концентрации этанола в крови

МЭОС



Образуются свободные радикалы и перекисные продукты



Пререкисное окисление липидов

Окислительный (оксидативный) стресс

Повреждение мембран

1 ЭТАП - окисление этанола в ацетальдегид

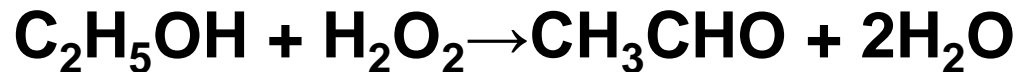
3 ферментная система

Окисление пероксид – каталазной системой 10-15%

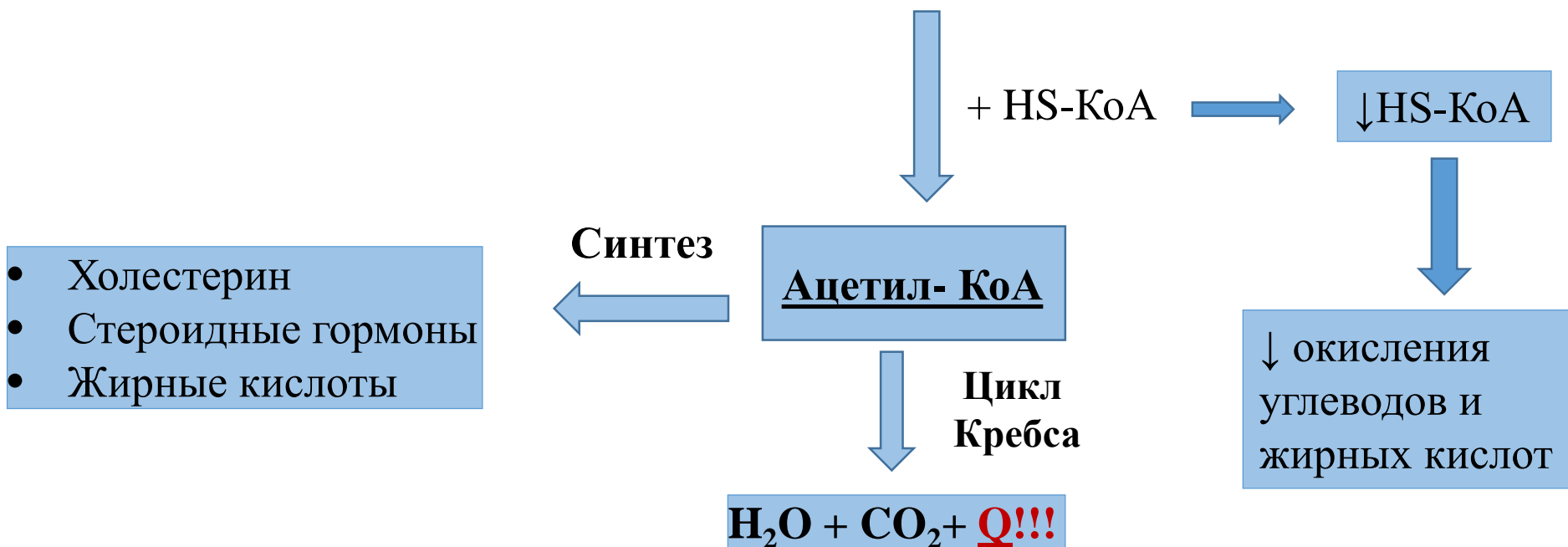
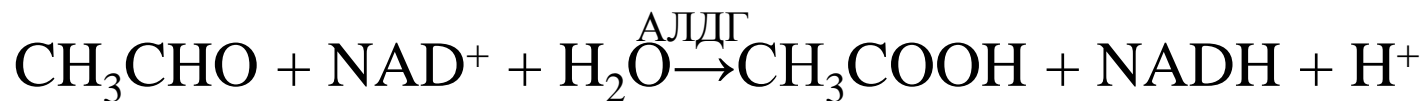
В условиях

- Высокой концентрации этанола в крови
- Альтернативный механизм окисления этанола

Каталаза



2 ЭТАП- окисление альдегиддегидрогеназой ацетальдегида в уксусную кислоту



При окислении 100 граммов этилового спирта образуется 700 ккал энергии

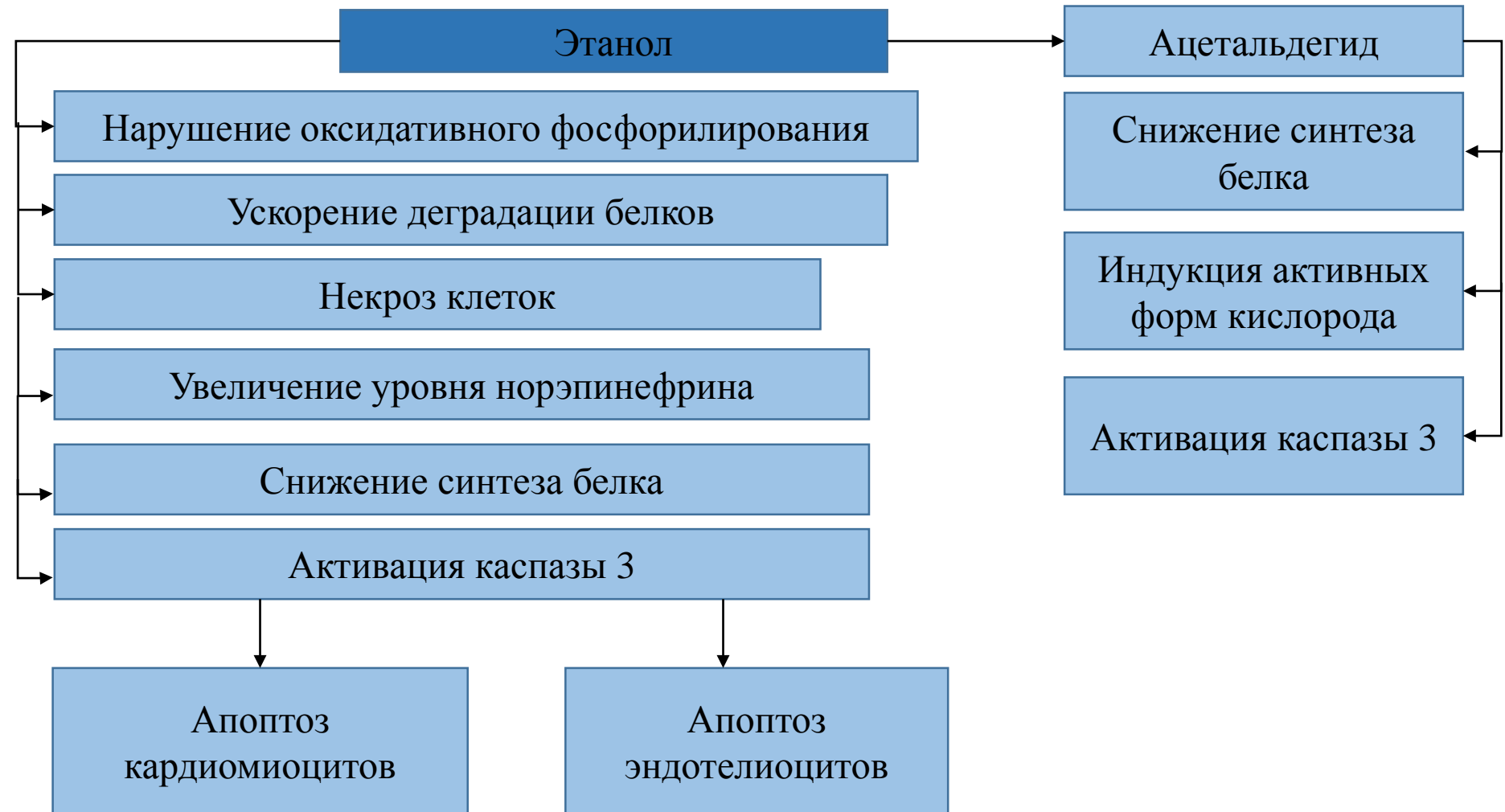
Результат биотрансформации

- \uparrow NADH подавляет работу ферментов цикла Кребса
- \uparrow NADH, NADPH \rightarrow резкая диспропорция в окислительно-восстановительных процессах \rightarrow нарушение белкового, углеводного и липидного обменов
- Избыточное использование АДГ, каталазы, АЛДГ, МЭОС нарушает их функцию в нормальном процессе метаболизма эндогенных субстратов
- \uparrow CH₃COOH \rightarrow \uparrow NADPH \rightarrow избыточный биосинтез и накопление высших жирных кислот
- Образование и токсическое действие ацетальдегида

Молекулярно-биологические и клеточные изменения при алкоголизме (Шамитова Е.Н., 2018)

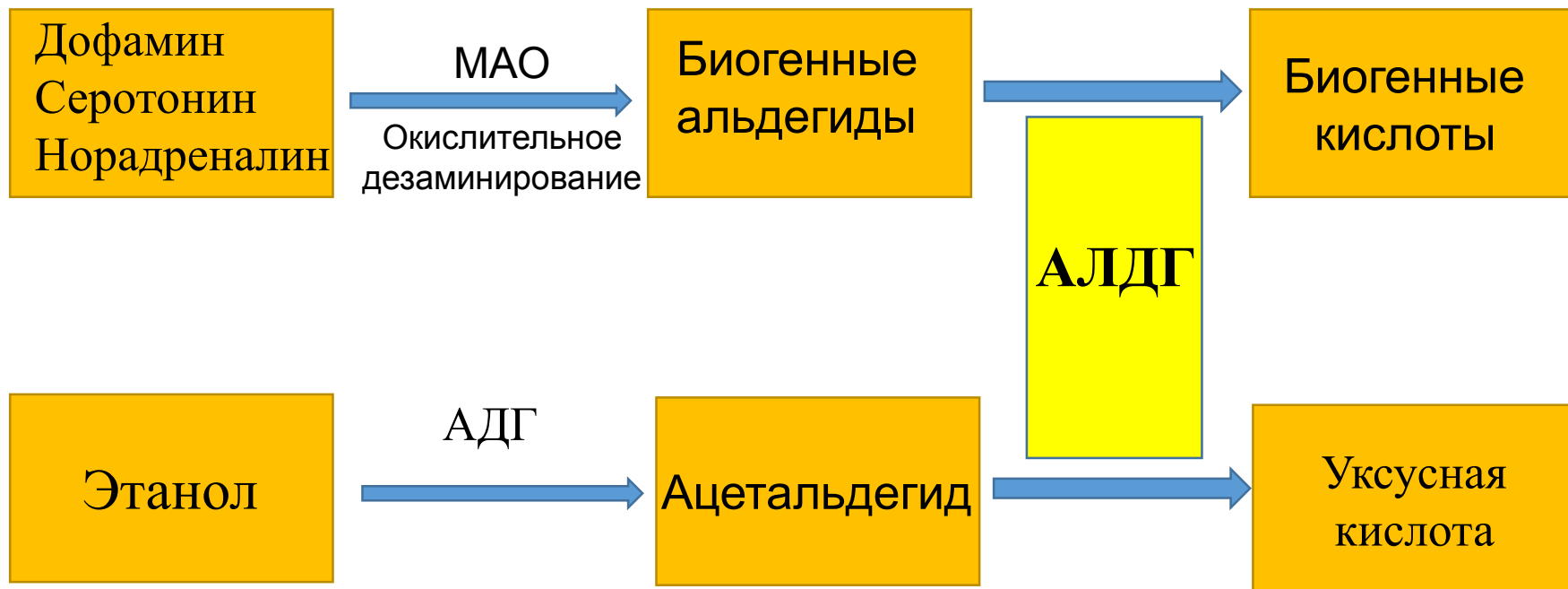


Молекулярно-биологические и клеточные изменения при алкоголизме (Шамитова Е.Н., 2018) (продолжение)

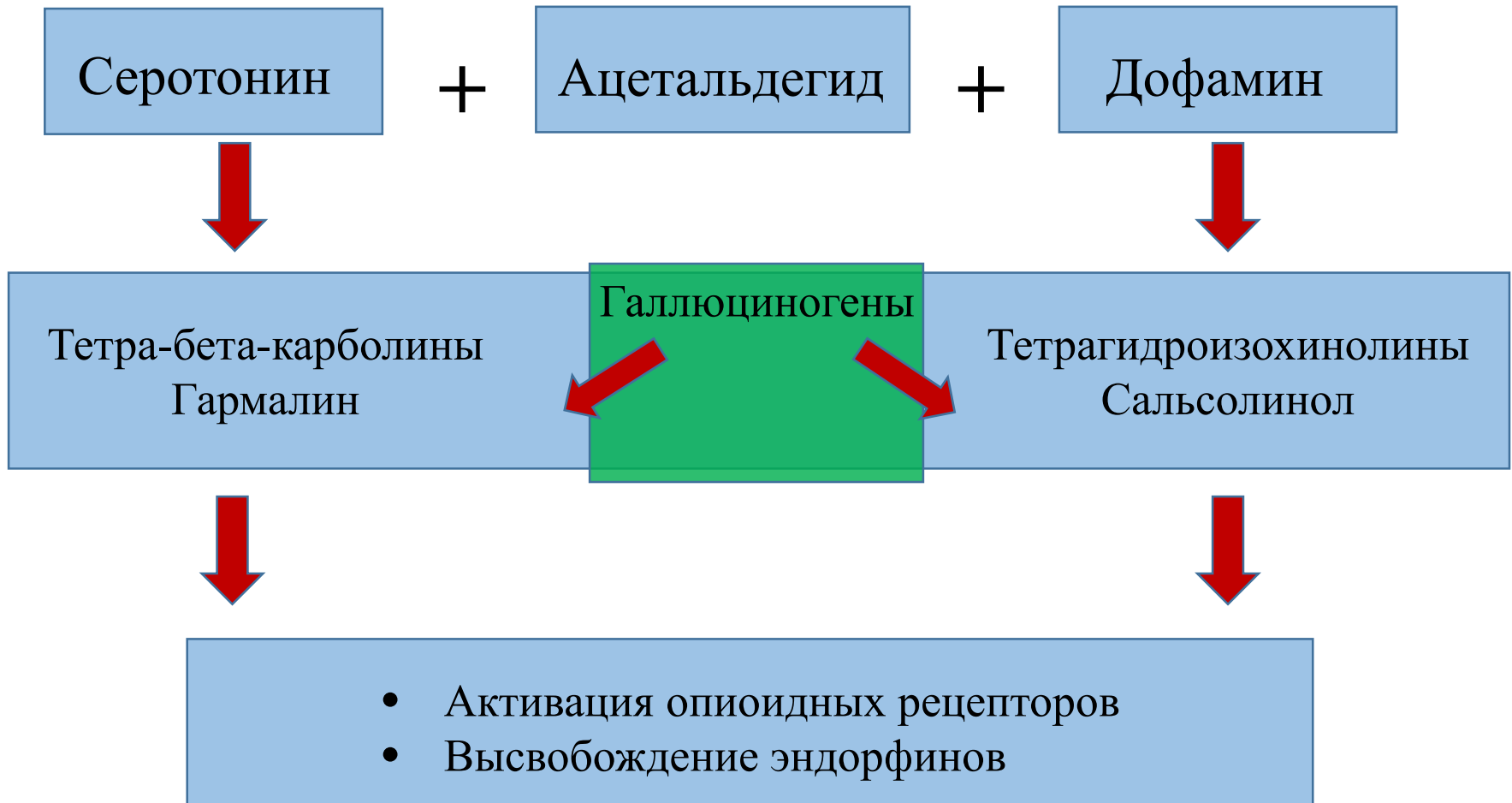


Токсическое действие ацетальдегида

- Проходит через ГЭБ
- Конкурирует с биогенными альдегидами за альдегиддегидрогеназу



Влияние ацетальдегида на метаболизм моноаминов головного мозга



Влияние ацетальдегида на окислительно-восстановительные процессы



Окислительно - восстановительных процессов

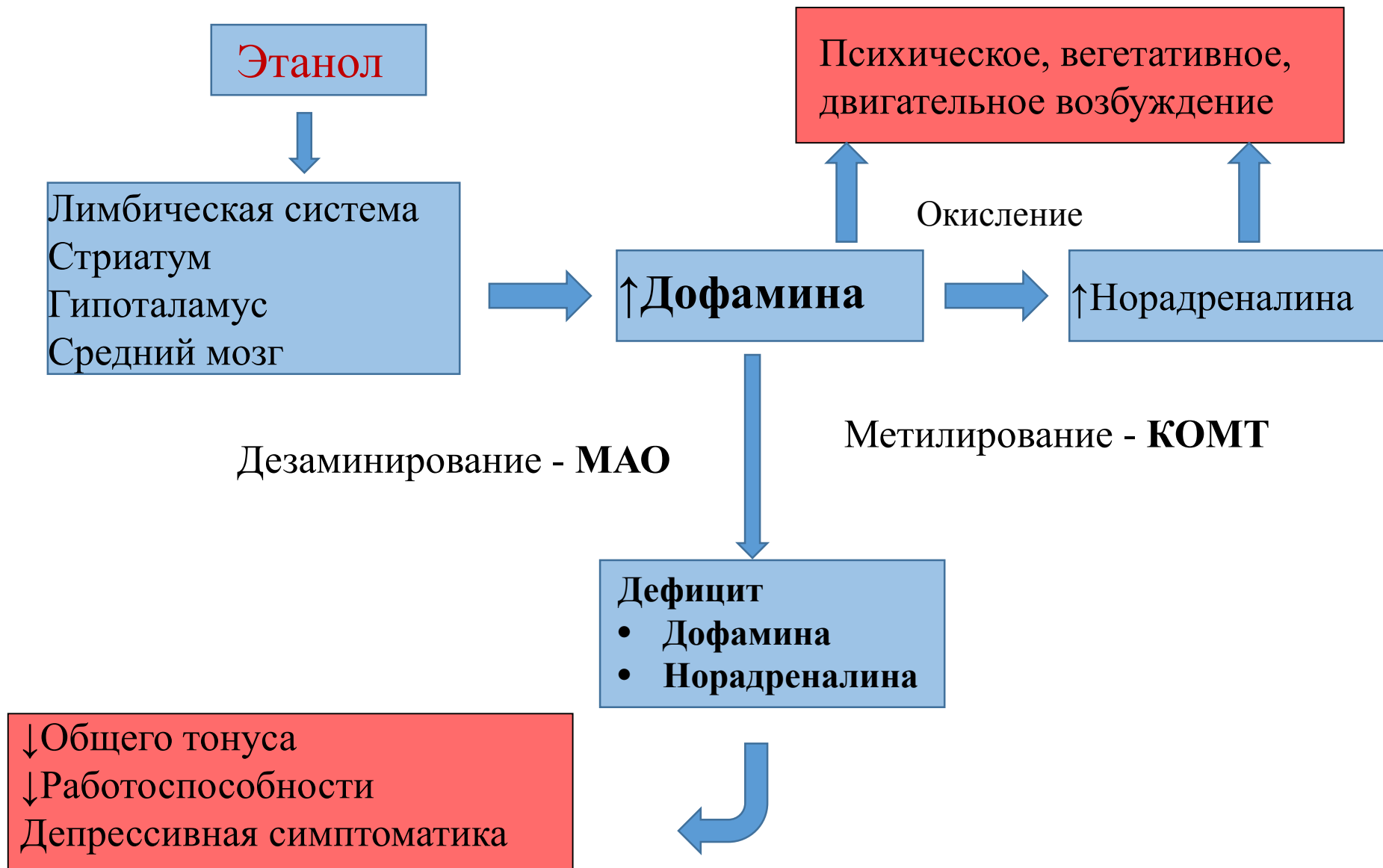
В крови

- Жирные кислоты
- Глицерин
- ПВК
- Молочная кислота

Метаболический ацидоз

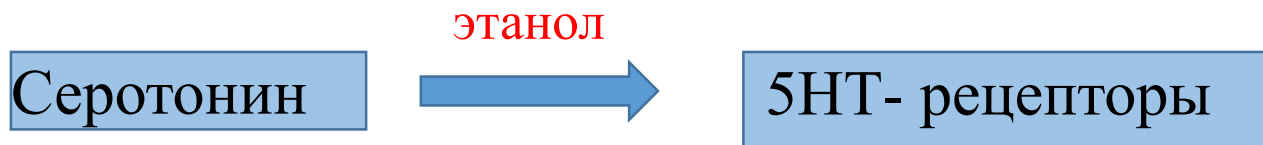
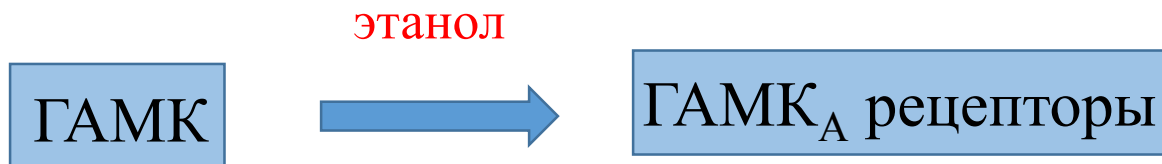
- Гипокальциемия
- Гипогликемия

Медиаторный механизм действия этанола

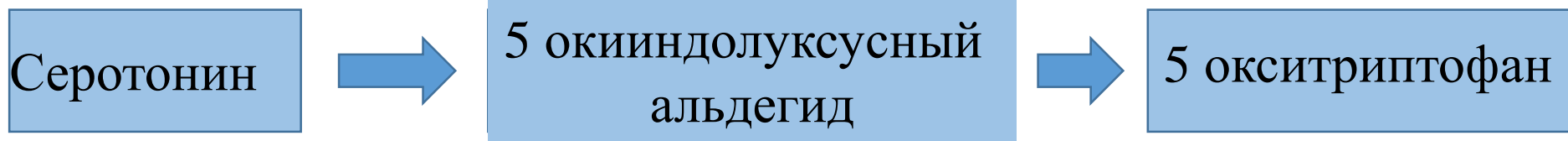


Тяжелое опьянение

Усиление действия



Окислительное
дезаминирование



Значительное угнетение ЦНС

Влияние этанола на нервную систему

- Систематическое или редкое, но массивное злоупотребление алкоголем приводит к нейрометаболическим нарушениям
- Поражение периферических нервов (демиелинизация нервных волокон)

- Прямое повреждающее действие этанола и его метаболитов
- Повышение проницаемости ГЭБ
- Нарушение метаболизма нейромедиаторов
- Поражение печени и снижение ее функций



Поражение ЦНС

- Алкогольный делирий
- Энцефалопатия Вернике
- Нарушение когнитивных функций

Алкогольное поражение ЦНС

Недостаточное поступление с пищей

Дефицит тиамина
(витамина В1)

↓
Фосфорилирования тиамина

↓
Тиаминпирофосфата

↓
Тиаминдифосфата

↓
Обмен углеводов
Метаболизм этанола
Синтез ГАМК
Очаги мозговой атрофии

Алкогольное поражение ЦНС (продолжение)

↓ ГАМК и аспартата в мозговой ткани



↑ действие глутамата

Эксайтотоксическое действие глутамата

- Формирование сверхчувствительности NMDA-рецепторов при злоупотреблении алкоголем
- ↑ высвобождение глутамата из связи с NMDA-рецепторами в период острой отмены алкоголя



- Повреждающее действие на нервную систему
- Апоптоз нервных клеток
- Малообратимые нейродегенеративные изменения

Влияние этанола на дыхательную систему

- При хроническом алкоголизме причиной смерти в 50% случаев являются заболевания легких
- 5% алкоголя выделяется с выдыхаемым воздухом в неизменном виде и снова воздействует на систему органов дыхания
- Изменяется состав выдыхаемого воздуха, в нем появляются токсические вещества: спирты, альдегиды, кетоны, эфиры, углеводороды
- Состав выдыхаемого воздуха нормализуется через 12-15 часов после приема спиртного
- Люди, злоупотребляющие алкоголем, являются и злостными курильщиками, что приводит к развитию ХОБЛ, бронхогенному раку
- От 10 до 50% больных туберкулезом злоупотребляют алкоголем

Влияние этанола на дыхательную систему (продолжение)

- Характерно затяжное, тяжелое течение пневмоний, развивается нагноение в легких в виде абсцесса или гангрены легкого
- Возможно возникновение аспирационных пневмоний в последующем развиваются фиброз и бронхоэктазы

Влияние этанола на дыхательную систему

Изменения в дыхательной системе при алкогольной болезни

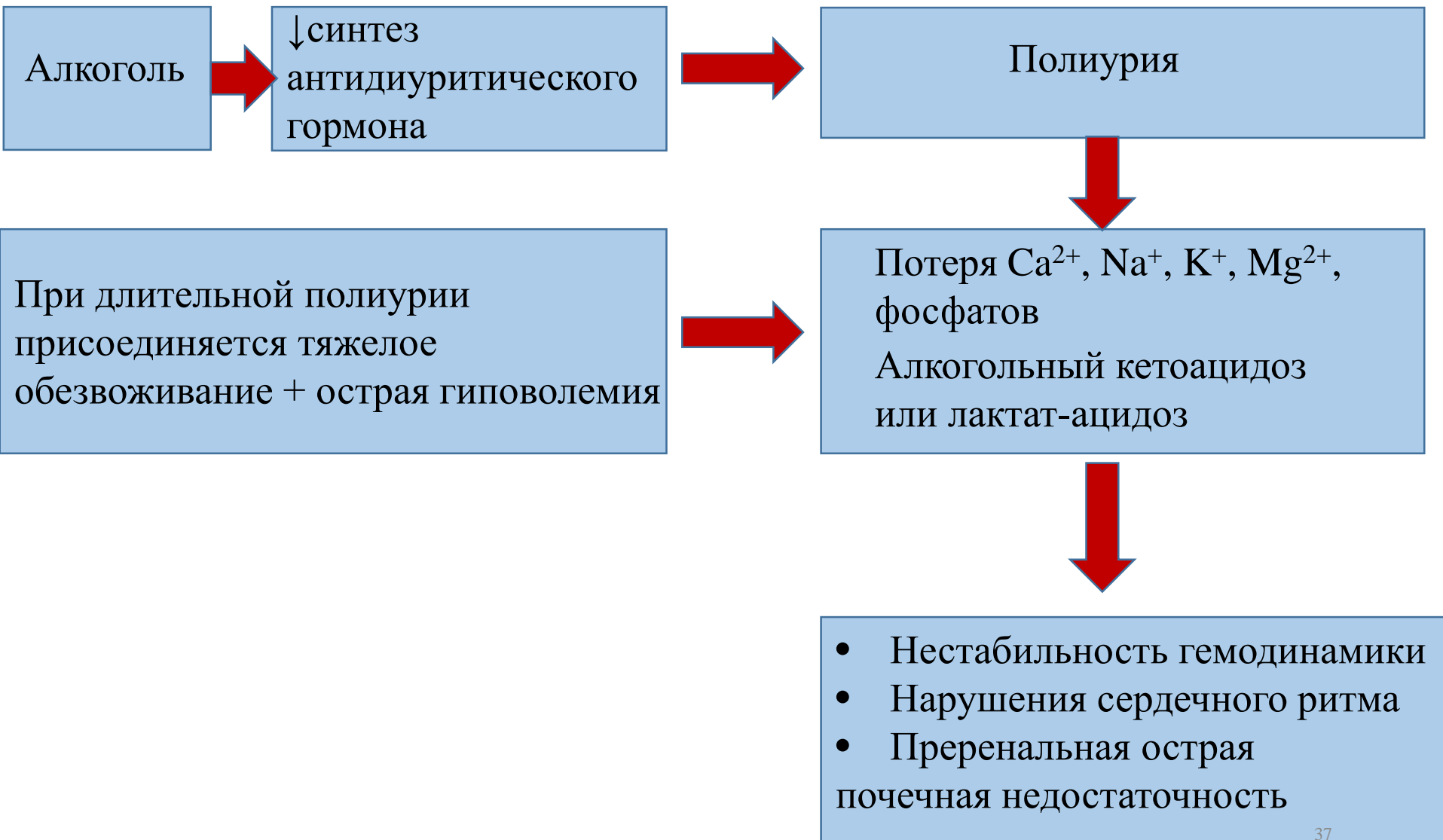
- Изменяется микрофлора ротоглотки
- Колонизация грамположительными микроорганизмами
- Подавляются кашлевой и рвотный рефлекс, возможна аспирация
- ↓ мукоцилиарный клиренс и трахеобронхиальная секреция
- ↓ фагоцитоз, продукция цитокинов, утилизация сурфактанта, иммунный ответ альвеолярных макрофагов
- ↓ продукция сурфактанта, развивается некроз клеток эпителия
- кислород- и цитокинопосредованный апоптоз альвеолярных клеток
- ↑ проницаемость альвеолярных мембран
- ↓ барьерная функция альвеолярного эпителия

Влияние этанола на мочеполовую систему

При алкогольной болезни развивается острая почечная
недостаточность

- Прямое нефротоксическое действие этанола и его метаболитов
- Поражение почек из-за острых нарушений гемодинамики, уродинамики, гормональных, водно-электролитных, и иммуновоспалительных нарушений

Влияние этанола на почки



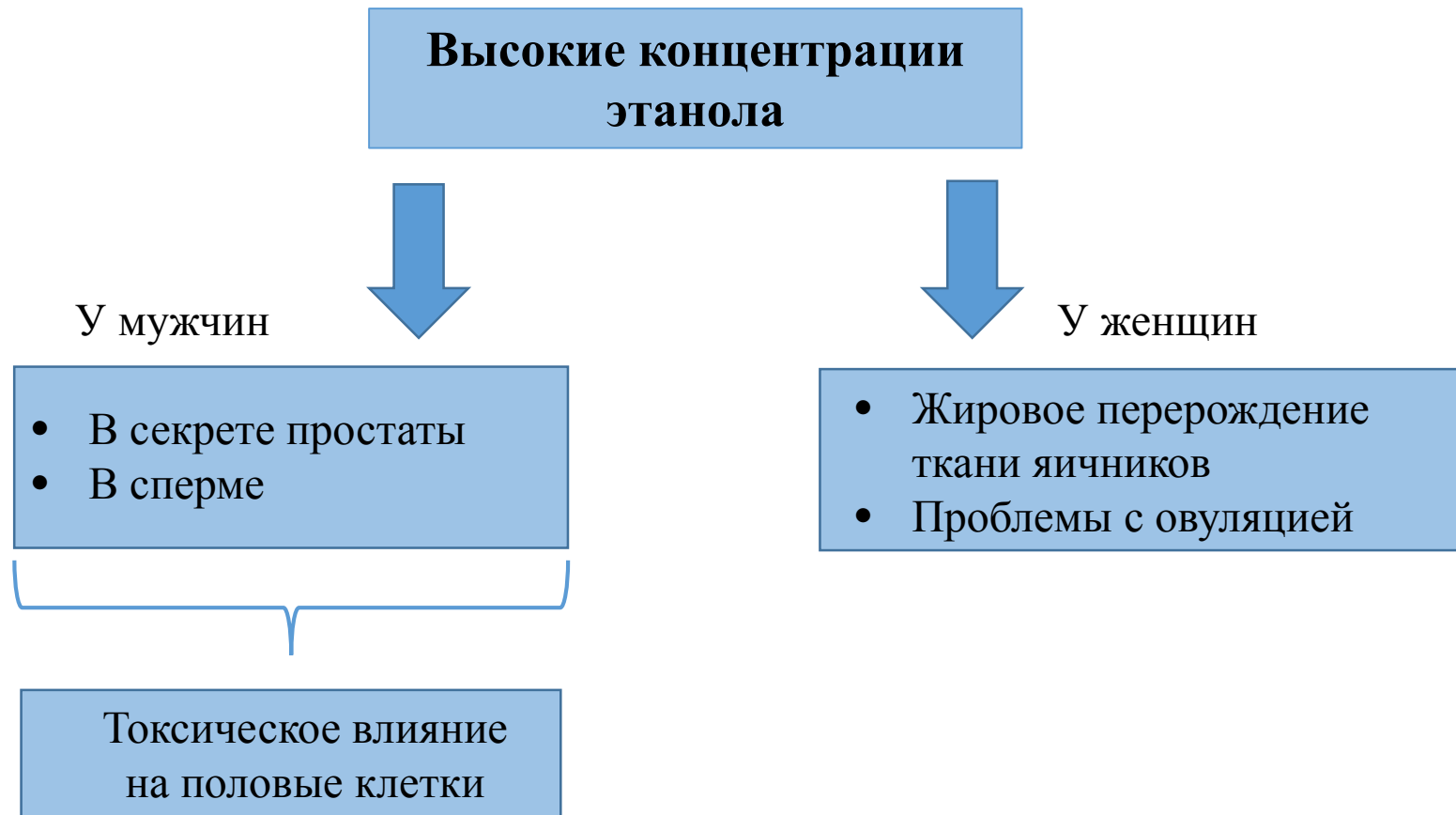
Влияние этанола на почки (продолжение)

При алкогольной болезни развивается хроническая болезнь почек

- При употреблении 40 грамм алкоголя в сутки риск развития хроническая болезнь почек увеличивается в 4 - 10 раз
- Этиологическими факторами нефросклероза при алкогольной болезни являются

1. Артериальная гипертензия
2. Ожирение
3. Метаболический синдром
4. Воспалительные факторы
5. Хроническая обструкция мочевых путей

Бесплодие



Влияние этанола на ЖКТ

Печень

- Потребление 150 мл вина ежедневно в течение года приводит к необратимым процессам в печени
- 40 – 80 г этанола ежедневно для мужчин, 20-40 г для женщин, применяемые в течение 10-12 лет приводят к алкогольной болезни печени
- У 10 – 35% больных развивается АСГ
- У 8 – 20% АСГ прогрессирует в цирроз печени
- Смертность от алкогольного гепатита и цирроза печени 5 – 20%
- Жировая дистрофия печени составляет 50% среди лиц злоупотребляющих алкоголем
- Гепатотоксическое действие этанола усугубляется при неполноценном питании, синдроме мальабсорбции глюкозы, витаминов, аминокислот
- У 5 – 10% больных развивается гепатоцеллюлярная карцинома при употреблении более 80 грамм в сутки в течение 10 лет

Влияние алкоголя на ЖКТ

Печень (продолжение)

Белковая и жировая дистрофия печени

- При биотрансформации этанола соотношение пиридинуклеотидов смещается в сторону восстановленных форм НАД•Н и НФДФ•Н
- Образуется большое количество ацетилкоэнзима А

Нарушение метаболизма липидов

- ↑ синтез жирных кислот и их этерификация с образованием триглицеридов
- ↑ захват жирных кислот из плазмы за счет новообразования транспортного связывающего белка
- ↑ продукция холестерина и его эфиров
- ↓ активность лизосомальных липаз, катализирующих расщепление нейтрального жира
- ↓ β-окисление жирных кислот в митохондриях
- Нарушается включение жиров в липопротеины очень низкой плотности и элиминация липопротеинов в кровь

- Увеличение печени
- Ощущение тяжести в правом подреберье
- Иктеричность склер
- Тошнота

Влияние алкоголя на ЖКТ

Печень (продолжение)

Алкогольный стеатоз

- Содержание жира больше 10% влажной массы печени
- Астения
- Диспепсия
- Боль в правом подреберье
- Более 50% гепатоцитов содержат жировые включения, равные величине ядра или превышающие его размеры

- АСГ
- Алкогольный склероз
- Фиброз печени
- Алкогольный цирроз печени
- Гепатоцеллюлярная карцинома

Влияние алкоголя на ЖКТ

Пищевод

Всасывание этанола начинается в полости рта и пищевода

- У лиц злоупотребляющих алкоголем частота рака пищевода в 4 – 20 раз превышает популяционные данные
- Рак пищевода чаще у мужчин

↑ частоты эзофагитов (клиника стерта из-за алкогольной полинейропатии)

- Боли за грудиной
- Боли в эпигастральной области
- Изжога
- При стенозе пищевода – дисфагия
- При появлении рефлюкса – изжога
- ↓ секреции слюнных желез - затруднение прохождения пищи по пищеводу

Метаплазия эпителия

Рак пищевода

Влияние алкоголя на ЖКТ

Желудок

- 20% этанола всасывается в желудке
- При попадании в желудок повышает секрецию соляной кислоты
- ↑ секреция гастрина
- Замедление опорожнения желудка
- Нарушение микроциркуляции в слизистой оболочке, ↓ желудочного слизеобразования из-за эндогенных медиаторов (лейкотриенов, тромбоксана, фактора активации тромбоцитов)
- ↑ проницаемости слизистой оболочки желудка
- ↑ потеря белка
- ↑ слущивания поверхностных эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка
- ↓ регенерация эпителиальных клеток

- Развивается острый алкогольный эрозивный гастрит
- Синдром Мэллори-Вейса (кровоотечения из разрывов пищеводно-желудочного соединения на фоне алкогольного эзофагита из-за выраженной рвоты)

Влияние алкоголя на ЖКТ

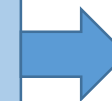
Кишечник

- 80% этанола всасывается в ДПК
- Нарушение микрофлоры (синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке):
 - ↓ бифидумбактерии, лактобактерии, кишечные палочки
 - ↑ энтерококки, стафилококки, гемолитические палочки, условно-патогенная микрофлора (*Proteus spp.*, *Candida spp.*)
- Нарушение микроциркуляции
- Образование эрозий, которые могут переродиться в язвы
- ↑ риск кровотечений
- Развитие злокачественных новообразований

Прямое токсическое действие этанола на энтероциты слизистой двенадцатиперстной кишки и тонкой кишки



- ↓ секреции кишечных ферментов, обеспечивающих мембранный гидролиз (лактазы, сахаразы, мальтазы, щелочной фосфатазы)
- Нарушение механизмов активного транспорта из кишечника в кровь мономеров (глюкозы, аминокислот), витаминов (В1, В6, В12, А, Е, К, В9), микроэлементов (железо, кальций, цинк)



- ↓ массы тела
- **Признаки гиповитаминозов**

Влияние алкоголя на ЖКТ

Поджелудочная железа

Этанол вызывает спазм сфинктера Одди →
↑ давление в протоках

Формирование гипертензии в ДПК (затрудняется отток панкреатического сока, заброс кишечного содержимого или содержимого желчного пузыря)

Прямое повреждающее действие на поджелудочную железу

Из клеток выделяются ферменты, которые активизируются в самой железе, не выбрасываются в ДПК → повреждение собственных клеток поджелудочной железы (самопереваривание железы)

При этом выделяются ферменты и токсины в кровь, которые могут негативно повлиять на сердце, почки и печень

Развиваются

- **Панкреатит**
- **СД 2 типа**

Инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД) при алкогольной болезни

- Встречается у мужчин употребляющих алкоголь не менее 40 грамм в сутки, в 2 – 2,5 раза чаще по сравнению с непьющими
- ИНСД у женщин развивается при алкоголизме, депрессии, ожирении
- На ранних стадиях алкогольной болезни основными механизмами ИНСД являются ожирение, метаболический синдром, гипоандрогенемия

При морбидном ожирении
жировая ткань и паренхима печени
↑ продукцию ФНО-α



↓ активность инсулинового рецептора
↓ экспрессия транспортера глюкозы GLUT-4
↑ секреция лептина

При метаболическом синдроме



Гипертриглицеридемия
Гиперурикемия
Нарушение толерантности углеводов

При андрогенном дефиците



↑ активность липопротеинлипазы
↓ уровень триглицеридов

ИНСД при алкогольной болезни (продолжение)

- Этанол оказывает прямое повреждающее действие на β -клетки поджелудочной железы
- Атрофия β -клеток \Rightarrow \downarrow секреция инсулина поджелудочной железой

Влияние этанола на сердечно-сосудистую систему

- $\frac{1}{4}$ сердечно-сосудистых заболеваний этиологически связана с приемом алкоголя
- 20% случаев алкогольной гипертензии связано с приемом алкоголя
- Из всех дилатационных кардиомиопатий до 36% случаев – алкогольная кардиомиопатия. В 86% случаев развивается у мужчин в возрасте от 30 – 55 лет
- Употребление 125 мл этилового спирта ежедневно в течении 10 лет приводит к алкогольной кардиомиопатии
- В возрасте 30 – 59 лет смертность злоупотребляющих алкоголем 31,9 – 52,9%, связана с хронической алкогольной интоксикацией (ХАИ)

Влияние этанола и ацетальдегида на сердечно-сосудистую систему (продолжение)

- Прямое токсическое действие на кардиомиоциты
- Апоптоз кардиомиоцитов
- Повреждение мембран кардиомиоцитов

Ионы Ca^{2+} поступают в клетку

Нарушение связывания Ca^{2+} с ЭПР

↓ активности Na^+/K^+ -АТФазы →

накопление Na^+ с одновременной потерей K^+

- Изменение структуры и функции митохондрий
- Дезорганизация ЭПР
- Дисбаланс энергии из-за ↓ активности ферментов энергетической цепи

Ацетальдегид угнетает процесс окисления свободных жирных кислот

Активирует их перекисное окисление с образованием свободных радикалов

↓ количество и активность окислительных ферментов митохондрий

↓ количество ацетил-КоА

↑ окисление свободных жирных кислот в митохондриях, ↓ синтез АТФ

Влияние этанола и ацетальдегида на сердечно-сосудистую систему (продолжение)

- ↑ синтез катехоламинов → ↑ потребность миокарда в O_2
- ↑ перекисного окисления свободных жирных кислот
- ↓ синтеза белка в кардиомиоцитах
- Микроциркуляторные изменения

- ↑ проницаемости стенки мелких сосудов
- ↑ агрегации тромбоцитов

- ↓ сократительной способности миокарда

- Дисфункция сократительных белков
- Прямое блокирование взаимодействия актина и миозина
- Ингибирование АТФ-зависимых Na^+ - K^+ - насосов в сарколемме
- ↓ активности митохондриального дыхания

- Разобщение процессов возбуждения и сокращения кардиомиоцитов
- Нарушение сократительной функции миокарда

Влияние этанола на сердечно – сосудистую систему

Алкогольная кардиомиопатия

- Характеризуется увеличением массы левого желудочка, утолщением стенок и дисфункцией желудочков, расширением их полостей
- На фоне уменьшения конечно-диастолического объема увеличивается конечно-диастолическое давление – формирование диастолической дисфункции
- Присоединение систолической дисфункции

Развивается
сердечная
недостаточность

Влияние алкоголя на сердечно-сосудистую систему

Артериальная гипертензия

- Пороговая доза этанола 24 – 36 грамма 100% этанола, превышение которой ↑ АД
- При потреблении вина более 500 мл в неделю сАД и дАД на 4,6 и 3,0 мм.рт.ст. соответственно
- Механизмы ↑ АД при употреблении алкоголем

- ↑ активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
- Адренергический дисбаланс
- ↓ чувствительность барорецепторов
- ↑ секреции кортизола
- ↓ чувствительности к инсулину и нарушение толерантности к углеводам, дислипидемия, ожирение
- Нарушение variability сердечного ритма
- Прямое действие этанола на тонус резистивных сосудов (артериолы, мелкие артерии) из-за изменения тока Ca^{2+} и Na^{+} в гладких мышечных клетках, ↓ Mg^{2+} в плазме крови
- Нарушение высвобождения эндогенного релаксирующего фактора NO эндотелиальными клетками сосудов

Влияние этанола на кровь

Этанол действует на кроветворение

- Апластическая анемия

- Прямое повреждающее действие ацетальдегида на клетки-предшественники гемопоэза в костном мозге
- Повреждение стволовых клеток костного мозга
- Одновременное угнетение эритропоэза, гранулоцитопоэза, продукции тромбоцитов

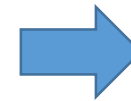
- Железодефицитная анемия

- Характерна для алкогольной болезни с поражением ЖКТ (гастрит, язвенная болезнь, панкреатит, мальабсорбция)
- Уменьшение всасывания железа из кишечника

Влияние этанола на кровь (продолжение)

- Мегалобластная анемия

- Несбалансированное питание
- ↓ депо в печени
- ↑ потребности в В₉ из-за компенсаторной активности эритропоэза в костном мозге в ответ на гемолиз и потерю железа
- Нейтрализация алкоголем терапевтических доз витамина В₉ из-за ↓ его связывания с белками плазмы, ингибирует фермент – тетрагидрофолатформилазу → ↓ синтез нуклеиновых кислот в костном мозге
- К дефициту витамина В₁₂ приводит алкогольный панкреатит с мальабсорбцией



**Дефицит
фолиевой
кислоты
(В₉)**

Влияние этанола на кровь (продолжение)




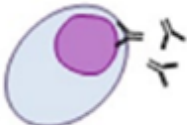
- Гемолитическая анемия

- Развивается на поздней стадии алкогольной болезни
- Дислипидемия и диспротеинемия
- ↓ прочность связи холестерина с липопротеинами
- Накопление холестерина и липидов в эритроцитарной мембране
- ↑ площади поверхности эритроцитарной мембраны по сравнению с объемом эритроцита – причина макроцитоза
- ↓ проницаемость и плотность мембран эритроцитов
- ↑ микровязкость и осмотическая резистентность эритроцитов
- Гемолиз эритроцитов

- Сидеробластная анемия

- Развивается на ранней стадии алкогольной болезни
- Дефицит витаминов В9 и В6
- Антифолиевое и антипиридоксальное действие этанола на костный мозг
- ↓ синтез протопорфирина и гема
- ↓ утилизация железа костным мозгом
- Неутилизированное железо накапливается в клетках костного мозга

Влияние алкоголя на клетки иммунной системы (Газатова Н.Д., 2018)

КЛЕТКИ	Умеренное употребление алкоголя	Злоупотребление алкоголем	
	Хроническое	Острое	Хроническое
Моноциты 	↑ Фагоцитарная активность IL-6, TNFα	↓ Число клеток в циркуляции IL-6, IL-12, TNFα Эффероцитоз: ↑ IL-10	↑↑↑ TNFα
Дендритные клетки 			↓ IL-12 CD80/CD86 ↑ IL-10
Т-лимфоциты 	↑ Число клеток в циркуляции IL-2, IL-4, IL-10, IFN-γ Ответ на вакцинацию ↓ Отношение IFNγ/IL-10	↑ Апоптоз	↓ Число клеток в циркуляции Наивные клетки Антиген-специфический ответ Т-клетки памяти Активация
В-лимфоциты 	↑ Число клеток в циркуляции ↓ IgA, IgM, IgG	↑ Апоптоз IgA	↓ Число клеток в циркуляции ↑↑↑ IgA, IgM

Влияние этанола на иммунную систему

- Недостаток витаминов (А,С,Д,Е,В₁,В₉) приводит к нарушению гомеостаза иммунной системы
- Оказывает иммуносупрессивное действие на иммунную систему
- Присоединение инфекций (бактериальных, вирусных)
- Инфекционные заболевания у больных с алкогольной болезнью характеризуются затяжным, рецидивирующим течением, склонностью к хронизации
- Прогрессирование хронических вирусных инфекций: СПИД (ВИЧ), гепатит С

Влияние этанола на иммунную систему (продолжение)

- Иммунная система находится в стадии гиперреактивности
(↓ активность клеточного звена иммунитета)

- При алкогольном гепатите

- Цитолиз гепатоцитов
- ↓ активности ретикулоэндотелиальной системы
- ↓ барьерной функции печени
- Транслокация грамотрицательных микроорганизмов из кишечника
- ↑ уровня эндотоксина на поверхности грамотрицательных бактерий
- Моноциты → макрофаги → активация Т-клеток
- Запуск каскада провоспалительных цитокинов (ФНО- α , интерлейкинов-6)

- При алкогольном циррозе печени

- ↑ уровня эндотоксина
- Запуск каскада цитокинов (ФНО- α , интерлейкинов-6,8)
- ↑ фиброгенез

Влияние этанола на развитие плода при беременности

- Употребление беременной 80 грамм 40% этанола в сутки приводит к развитию ФАС
- В странах с высоким употреблением алкоголя частота ФАС 40 на 1000 новорожденных
- У 90% детей с ФАС поражение ЦНС
- У 80 – 90% детей с ФАС черепно-лицевой дисморфизм
- У 80 – 90% детей задержка физического развития

Влияние этанола на развитие плода при беременности

- Ацетальдегид оказывает в первом триместре беременности тератогенный (мутагенный) эффект

- Тератогенное влияние на ДНК половых и эмбриональных клеток
- Токсическое действие на процессы метаболизма у плода, а также в период постнатального развития

- Влияние хронической алкогольной интоксикации на плаценту

- ↓ массы плаценты
- Сужение сосудов плаценты с ишемическими инфарктами и тромбозами
- ↓ плацентарного кровотока
- Гипоксия плода

**Гипотрофия
плода**

Влияние этанола на развитие плода при беременности (продолжение)

В поздние сроки беременности этанол проникает через плаценту и ГЭБ

- ↓ развитие серотониновой и глутаматной систем в ЦНС плода
- Нарушение синтеза белка и формирования синапсов в ЦНС
- Нарушение формирования гиппокампа, базальных ганглиев, мозолистого тела

↓ масса мозга
нейродегенерация

↓ память
↓ процесс обучения

Клиника ФАС

Пренатальная гипотрофия плода

- Задержка физического развития при рождении (↓ роста, ↓ массы тела, ↓ объема жировой ткани)
- Этанол выводится с грудным молоком

Постнатальная гипотрофия плода

- Сохраняется в дошкольном и школьном периоде

Пороки развития сердца: дефекты предсердий, межжелудочковой перегородки, незаращение боталлова протока, гипоплазия легочной артерии

Пороки развития МПС: гидронефроз, гипоплазия почки, дивертикулез мочевого пузыря, удвоение уретры и урогенитального синуса, крипторхизм, двойное влагалище, псевдогермафродитизм

Пороки развития соединительной ткани: врожденный вывих бедра, сращение шейных позвонков, воронкообразная грудная клетка, расщелина неба и верхней губы («волчья пасть»)

Клиника ФАС

Поражение ЦНС

- Внутриутробная задержка развития ЦНС
 - Микроцефалия
 - Задержка психомоторного развития
 - Синдром гипервозбудимости
- Пороки развития ЦНС у детей
 - Гидроцефалия
 - Кисты мозга
 - Расщепление позвоночника (*spina bifida*)
- Нарушение черепно-мозговой иннервации
- ↓ памяти, слуха, зрения, концентрации внимания
- Когнитивный и интеллектуальный дефицит
- Гиперреактивность

Клиника ФАС

Черепно-лицевой дисморфизм

- Микроцефалия
- Узкий и короткий разрез глаз - блефарофимоз
- Узкая верхняя губа с красной каймой
- Сглаженность носогубного треугольника
- Микроофтальмия
- Двусторонний эпикантус (складка у внутреннего угла глаза, прикрывающий слезный бугорок)
- Короткая спинка носа, седловидный нос
- Выступающий лоб
- Гипоплазия верхней челюсти и подбородка
- Неправильный прикус зубов
- Расщепление неба и верхней губы («волчья пасть») и неправильный рост зубов
- Дисплазия ушных раковин, их низкая расположенность
- Косоглазие

Профилактика ФАС

- Полный отказ от алкоголя женщинами детородного возраста накануне зачатия и на весь период беременности и лактации
- У небеременных женщин, употребляющих алкоголь, должна быть эффективная контрацепция 100%
- Информированность женщин о последствиях «пьяного зачатия» и опасности употребления алкоголя во время беременности
- Прекращение употребления алкоголя может быть эффективным на любой стадии беременности
- Беременные подлежат скрининговому обследованию для выявления ХАИ и ранней внутриутробной диагностике ФАС

Сенсибилизационная терапия Ингибиторы АДГ

Сенсибилизационная терапия

Ингибиторы АДГ

Дисульфирам (Антабус, Эспераль, Тетурам, Лидевин)

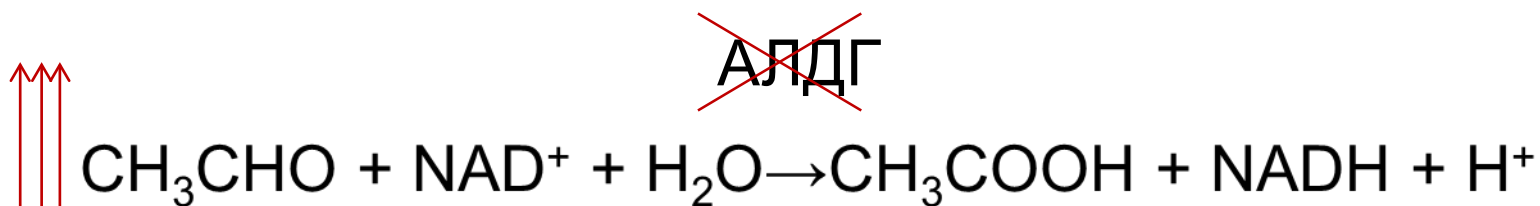
Показания

- Лечение и профилактика рецидивов хронического алкоголизма

Фармакокинетика дисульфирама

- После приема внутрь на 70–90% абсорбируется в ЖКТ
- Метаболизируется в печени, восстанавливается до диэтилдитиокарбоната
- Выводится почками в виде глюкуронида
- 4-53% глюкуронида распадается до диэтиламина и сероуглерода, выводится через легкие

Механизм действия дисульфирама



Интоксикация, которая (при сохраненном сознании) сопровождается тяжелыми ощущениями



https://wer.ru/catalog/teturam_n30_tab_/

Абсолютные противопоказания дисульфирама

- Гиперчувствительность
- Тиреотоксикоз
- Заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации
- Тяжелые заболевания органов слуха (неврит слухового нерва) и глаз (глаукома, неврит зрительного нерва)
- Сахарный диабет
- Туберкулез легких с кровохарканьем
- Бронхиальная астма
- Выраженная эмфизема легких
- Обострение язвенной болезни
- Тяжелая печеночная недостаточность
- Болезни почек
- Злокачественные опухоли
- Болезни кроветворных органов
- Психические заболевания
- Эпилепсия и судорожный синдром любого генеза
- Полиневрит
- Беременность
- Грудное вскармливание

Категория действия на плод по **FDA — C**

Относительные противопоказания дисульфирама

- Сердечно-сосудистые заболевания в стадии компенсации
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в стадии ремиссии)
- Остаточные явления после нарушения мозгового кровообращения
- Эндартериит
- Ранее перенесенные психозы на фоне приема дисульфирама
- Возраст старше 60 лет

Побочные действия дисульфирама, обусловленные свойствами дисульфирама

- Металлический вкус во рту
- Неприятный запах у больных с колостомой (связанный с сульфидом углерода)
- Редкие случаи гепатита
- Полиневрит нижних конечностей
- Неврит зрительного нерва
- Потеря памяти
- Спутанность сознания
- Астения
- Головная боль
- Кожные аллергические проявления

Побочные действия дисульфирама, связанные с комбинацией дисульфирам-этиловый спирт

- Дыхательная недостаточность
- Сердечно-сосудистый коллапс
- Нарушения ритма сердца
- Стенокардия
- Инфаркт миокарда
- Неврологические расстройства
- Отек мозга
- Угнетение сознания, вплоть до комы

При приеме алкоголя в количестве, превышающем 50–80 мл водки, на фоне приема дисульфирама могут развиваться тяжелые нарушения сердечно-сосудистой и дыхательной систем, отеки, судороги (необходимо проведение дезинтоксикационной терапии, введение analeптиков, проведение симптоматической терапии)

Побочные действия дисульфирама при длительном приеме

- Психозы, напоминающие алкогольные
- Гепатит
- Гастрит
- У лиц, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, возможен тромбоз сосудов мозга
- Обострение полиневрита

Формы выпуска

- Таблетки по 0,5, 0,15
- Шипучие таблетки по 0,2

Способ применения и дозы

Внутрь, внутримышечно, подкожно

- Внутрь, доза подбирается индивидуально 0,25–0,5 г/сут
- Подкожно и внутримышечно имплантируют по 8–10 таблеток

Меры предосторожности дисульфирама

- Предупредить больных об опасности проявлений реакции непереносимости спиртных напитков
- При одновременном назначении с пероральными антикоагулянтами осуществлять контроль содержания протромбина и коррекцию доз антикоагулянтов, из-за повышенного риска развития кровотечения
- С осторожностью применять у больных с почечной недостаточностью или гипотиреозом, особенно при риске возможного сочетания с алкоголем

Антагонисты опиоидных рецепторов

Антагонисты опиоидных рецепторов

Влияние ацетальдегида на метаболизм моноаминов головного мозга



Антагонисты опиоидных рецепторов (продолжение)

Налтрексон (Вивитрол)

Показания

- Лечение алкогольной зависимости

Фармакокинетика налтрексона

- Абсорбируется до 96% после приема внутрь
- Метаболизируется в печени с образованием 6-бета-налтрексола
- 53-79% выводится почками

Противопоказания налтрексона

- Лечение опиоидными агонистами
- Положительная налоксоновая проба
- Положительный тест на наличие в моче опиоидов
- Опиоидный абстинентный синдром
- Гиперчувствительность к компонентам препарата
- Острый гепатит
- Печеночная недостаточность
- Дефицит лактазы
- Непереносимость лактозы
- Глюкозо-галактазная мальабсорбция
- В период беременности и грудного вскармливания
- Детям до 18 лет

Формы выпуска

- Таблетки 0,05
- Капсулы 0,05
- Суспензия для приготовления внутримышечных инъекций

Способ применения и дозы

- Внутрь ежедневно, минимальный курс 3 месяца
- Суспензия внутримышечно 1 раз в месяц

Побочное действие налтрексона

- Тошнота, боль в животе, ↑ и ↓ аппетита, диарея, запоры, ксеростомия
- Нервозность, головная боль, спутанность сознания, галлюцинации, угнетение ЦНС
- Кожная сыпь, зуд, гиперемия
- Боль в спине, в конечностях, спазм мышц

Список сокращений

- АД – артериальное давление
- АДГ – алкогольдегидрогеназа
- АЛДГ – альдегиддегидрогеназа
- АСГ – алкогольный стеатогепатит
- ГАМК – γ -аминомасляная кислота
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ДПК – двенадцатиперстная кишка
- ИНСД – инсулиннезависимый сахарный диабет
- КОМТ - катехол-О-метилтрансфераза
- МАО – моноаминоксидаза
- мг‰ - величина отражающая граммы абсолютного этилового спирта на литр крови
- МПС – мочеполовая система
- МЭОС – микросомальная этанолокисляющая система
- ПВК – пировиноградная кислота
- СД – сахарный диабет
- ФАС – фетальный алкогольный синдром
- ФНО- α (TNF- α) – фактор некроза опухолей
- ХАИ – хроническая алкогольная интоксикация
- ХБП – хроническая болезнь почек
- ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
- ЦНС – центральная нервная система
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ЭПР – эндоплазматический ретикулум
- IG - иммуноглобулин
- IFN- α – интерферон альфа
- IL – интерлейкин
- NMDA - рецепторы

Список литературы

1. Александровский Ю.А. Рациональная фармакотерапия в психиатрической практике: руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. Ю.А. Александровского, Н.Г. Незнанова – М.: Литтерра, 2014. – 1080 с.
2. Бакулин И.Г. Патогенез алкогольной болезни печени: современные представления / И.Г. Бакулин, Н.В. Шаликиани // ДОКТОР.РУ. – 2015. – №12 (113). – С.7-13.
3. Барышева Е.С. Изучение влияния этанола на активность каталазы структуры геномной ДНК на морфофункционального состояния тканей у крыс-самок в эксперименте / Е.С. Барышева, Э.А. Судакова // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №3. – С.43.
4. Бонитенко Ю.Ю. Острые отравления алкоголем и его суррогатами. – СПб.: ЭЛБИС СПб, 2005. – 224 с.
5. Бохан Н.А., Иванова С.А. Окислительный стресс при алкоголизме: возможности метаболической коррекции на этапе формирования ремиссии. Наркология. – 2010. – №9 (10 (106)). – С.45-49
6. Васильев А.П. Алкоголь и сердце / А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова // РМЖ. – 2018. – Том:26. – №1-2. – С.82-85.
7. Васильченко Т.С. Фетальный алкогольный синдром / Т.С. Васильченко, А.А. Габдракипова// Авиценна. – 2018. – №21. – С.4-5.
8. Венгеровский А.И. Курс лекций : учебное пособие / А.И.Венгеровский. - 4-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 736 с.
9. Востриков В.В. Биохимические маркеры алкогольной и опиатной зависимости / В.В. Востриков, В.П. Павленко, П.Д. Шабанов //Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2004. – №3 (3). – С.18-55
10. Вэлком М.О. Состояние когнитивных функций у студентов-медиков Беларуси с различным отношением к алкоголю / М.О. Вэлком, Ю.Е. Разводовский, Е.В. Переверзева, под ред. В.А. Переверзева. – Минск: БГМУ, 2013. – 167 с.

Список литературы (продолжение)

11. Газатова Н.Д. Алкоголь и иммунитет / Н.Д. Газатова, К.А. Юрова, Д.В. Гаврилов, Л.С. Литвинова // Гены и клетки. – 2018. – Том: 13. – №1. – С.47-55.
12. Иванец Н.Н. Алкоголизм: Руководство для врачей / Под ред. Н.Н. Иванца, М.А. Винниковой. – М.: ООО «Издательство «МИА», 2011. – 856 с.
13. Иванец Н.Н. Наркология / Н.Н. Иванец, Ю.Г. Тюльпин, М.А. Кинкулькина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 240 с.
14. Иванец Н.Н. Наркология. Национальное руководство / Под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 944 с.
15. Касаткина С.А. Морфология печени и сердца при алкогольных циррозах // Известия российской военно-медицинской академии. – 2018. – Том:37. – № 1 S1. – С. 288-290.
16. Кибитов А.О. Генетика наркологических заболеваний: молекулярно-генетический профиль дофаминовой нейромедиаторной системы при алкоголизме и опийной наркомании. Наркология. – 2011. – №10 (9 (117)). – С.25-42
17. Кручинина М.В. Возможности дифференциальной диагностики жировой болезни печени алкогольного и неалкогольного генеза / М.В. Кручинина, М.А. Паруликова, С.А. Курилович, А.А. Громова // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2017. – С.86
18. Новомлиинская М.Н. Влияние этанола в пренатальном развитии плода и на организм человека в целом / М.Н. Новомлиинская, М.М. Амичба // Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития. – 2017. – №10. – С.5 -11.
19. Маевская М.В. Злоупотребление алкоголем среди пациентов гастроэнтерологического профиля / М.В. Маевская, И.Г. Бакулин, А.А. Чирков, Е.О. Люсина, В.Д. Луньков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – №26 (4). – С.24-35.
20. Макаров В.К. Новые подходы к оценке функционального состояния печени у больных алкоголизмом в клинике туберкулеза / В.К. Макаров, В.В. Крылов // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – №90 (7). – С.28-30

Список литературы (продолжение)

21. Моисеев В.С. Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов / В.С. Моисеев // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 480 с.
22. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я., Лепехин В.А. Алкогольная единица и дозы потребления алкоголя: Медицинские и социально-экономические аспекты // Профилактическая медицина. - 2010. - №5. - С.17-22.
23. Окулова И.И. Алкоголь и печень / И.И. Окулова, Н.А. Сунцова, О.Б. Жданова, К.С. Прилепская, Е.А. Перминова и др. // Международный студенческий научный вестник . – 2018. - №2. – С.120-125.
24. Окулова И.И. Влияние алкоголя на организм / И.И. Окулова, К. Шимов, А.М. Исмаилов, Ф.В. Чернощеков и др. // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – №5. – С. 8-14.
25. Панченко Л.Ф. Окислительный стресс при алкогольной болезни печени / Б.В. Давыдов, Н.Н. Теребилина, В.Ю. Баронец, А.С. Журавлева // Биомедицинская химия. – 2013. – №59 (4). – С.452-458
26. Пауков В.С. Структурно-функциональные основы алкогольной болезни / В.С. Пауков, Т.М. Воронина, Ю.А. Кириллов, Е.М. Малышева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2018. – №28 (5). – С.7-17
27. Переверзев В.А. Уровень гликемии и его динамика у молодых людей с разным отношением к употреблению алкоголя во время умственной работы и проведения перорального теста на толерантность к глюкозе / В.А. Переверзев, А.В. Сикорский, А.С. Блажко, М.О. Вэлком, А.В. Евсеев и др. // Вестник. – 2019. –Том: 18. – №1. – С. 23-33
28. Поплавский В.А. Метаболизм метанола и этанола в организме человека / В.А. Поплавский // FORCIPE. – 2019. – Том: 2. – С.586-587.
29. Разводовский Ю. Е. Алкогольные проблемы в России и Белоруссии: сравнительный анализ трендов // Российский медицинско-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова. – 2017. – №25 (2). – С.237-246.
30. Ряховский А.Е. Динамика концентрации этанола в крови у крыс различных возрастных групп / А.Е. Ряховский, К.В. Фаткуллин, Д.А. Еникеев, Д.Э. Байков, В.О. Рамазанов // Инновации в науке. – 2015. – № 4. – С. 40-41.

Список литературы (продолжение)

31. Солодун Ю.В. Судебно-медицинская оценка токсического гепатита при отравлениях суррогатами алкогольных напитков / Ю.В. Солодун, В.А. Клевно, Г.Д. Лелюх и др. // Суд-мед эксперт. – 2011. – С. 23-28.
32. Таганович А.Д. Патологическая биохимия / А.Д. Таганович, Э.И. Олецкий, И.Л. Котович. – М.: Бином; - 2013. – С. 448
33. Травенко Е.Н. Оценка алкогольной болезни печени при отравлениях этанолом / Е.Н. Травенко, В.А. Породенко // Международный научно-исследовательский журнал. – 2016. – №7 (49). – С.98-101.
34. Травенко, Е.Н. Патоморфологические изменения в печени при отравлениях этанолом / Е. Н. Травенко, В. А. Породенко // Судебная медицина. – 2019. – Том: 5. – №2. – С.21-26.
35. Халупенко И.А. Влияние употребления алкоголя на структуры печени и биохимические показатели в эксперименте / И.А. Халупенко // Системна интеграция в здравоохранении. – 2017. – №5 (35). – С.54-59.
36. Чан-Ман-Го В.А. Влияние на организм человека алкоголя и курения: современные представления / В.А. Чан-Ман-Го , И.С. Сутыгин, Д.А. Толмачёв // MODERN SCIENCE. – 2019. – №12 (2). – С.206-212.
37. Шабанов, П.Д. Наркология: практическое руководство для врачей / П.Д. Шабанов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С.832.
38. Шамитова Е.Н. Биохимические аспекты злоупотребления алкоголем / Е.Н. Шамитова, Е.А. Гурьянова // Здравоохранение Чувашии. – 2018. – №4. – С.73-82
39. Шиндяпина А.В. Дисс. канд. хим. наук. – Москва, 2017. – С.17-24
40. Carrigan M.A. Hominids adapted to metabolize ethanol long before human-directed fermentation / M.A. Carrigan, O. Uryasen, C.B. Frye et al. // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2015. – Vol. 112 (2). – P. 458–463

Список литературы (продолжение)

41. Lee S.S. Chronic Alcohol Consumption Results in Greater Damage to the Pancreas Than to the Liver in the Rats / O.K. Hong, A. Ju et al. // Korean Journal of Physiology and Pharmacology. – 2015. – V.19. – N4. – P.309-318.
42. Szalay P. REG can be used to detect cerebrovascular alteration caused by alcoholism / K. Sipos, A. Szucs et. al. // Acta physiol, hung. – 2016. – 93 (2-3). – P.117-130
43. Gardner J.D. Alcohol effects on cardiac function / J.D. Gardner, A.J. Mouton // Turk Psikiyatri Derg. – 2017. – №28 (1). – P.51-60
44. Colrain I.M. Alcohol and the sleeping brain / I.M. Colrain, C.L. Nicholas, F.C. Baker // Handb Clin Neurol. – 2014. – №125. – P.415-31.
45. Erol A. Sex and gender-related differences in alcohol use and its consequences: Contemporary knowledge and future research considerations / A. Erol, V.M. Karpyak // Drug Alcohol Depend. – 2015. – №156. – P.1-13

Список электронных ресурсов

1. Дисульфирам [Электронный ресурс] / Государственный реестр лекарственных средств. – Режим доступа:
https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=315af5c2-3224-4252-86f1-5a2959cfa65a&t=
2. Налтрексон [Электронный ресурс] / Государственный реестр лекарственных средств. – Режим доступа:
https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=4cfda285-f518-4e98-96ef-2fcfd38c7083&t=
3. Признаки и неотложная помощь (первая помощь) при отравлении метиловым спиртом – метанолом [Электронный ресурс] / MedUniver. – Режим доступа:
<https://meduniver.com/Medical/Neotlogka/264.html>