

Алкогольная болезнь органов пищеварения: механизмы развития и возможности медикаментозной терапии

По материалам III Украинской гастроэнтерологической недели, 24-25 сентября, г. Киев



Н.Б. Губергриц

Негативное влияние алкоголя на печень общеизвестно и довольно часто обсуждается не только в медицинских кругах, но и среди населения. Так, в настоящее время достаточно хорошо изучена проблема алкогольного панкреатита. Однако не все знают о том, какие негативные последствия злоупотребления алкоголем для всех остальных органов пищеварительного тракта, например ротовой полости или кишечника.

Этим вопросам посвятила свою лекцию на III Украинской гастроэнтерологической неделе (24-25 сентября, г. Киев) заведующая кафедрой внутренних болезней № 1 с курсом эндокринологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук, профессор Наталья Борисовна Губергриц.

– Алкоголь поражает все системы, органы и ткани организма, особенно органы желудочно-кишечного тракта. Алкогольную этиологию поражения характеризует изменение биохимических показателей, которые объективно свидетельствуют о приеме алкоголя. К ним относятся следующие: этанол в крови/моче/выдыхаемом воздухе (уровень доказательности С, актуальность – до 12 ч после приема алкоголя); этилглюкуронид (уровень доказательности С, актуальность – 12-24 ч после приема алкоголя); соотношение карбогидратдефицитного трансферрина и общего трансферрина крови (уровень доказательности А, актуальность – 3 нед после приема алкоголя); повышение уровня гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) (уровень доказательности А, актуальность – 3 нед после приема алкоголя); повышение среднего объема эритроцитов (уровень доказательности А, актуальность – 4 нед после приема алкоголя).

Эти тесты мы можем использовать для верификации алкогольной этиологии поражения, однако необходимо помнить, что они могут давать ложноположительные результаты. Например, уровень ГГТП может быть повышен на фоне применения противосудорожных препаратов, статинов, антидепрессантов, также при беременности и сопутствующих заболеваниях печени. Средний объем эритроцитов увеличивается при дефиците витамина В₁₂, гипотиреозе, приеме противосудорожных препаратов. На соотношение карбогидратдефицитного трансферрина и общего трансферрина крови существенно влияет недавнее значительное снижение массы тела.

Ротовая полость

Первой из всех органов пищеварительной системы и организма в целом с алкоголем контактирует ротовая полость. Вследствие злоупотребления алкоголем происходит пролиферация клеток слизистой оболочки ротовой полости, ведущая к дисплазии, лейкоплакии. Повышение риска новообразований и увеличение показателей смертности

в данном случае прямо пропорционально суммарной дозе принятого этанола. Также алкоголь вызывает атрофию слизистой оболочки ротовой полости, что приводит к повышению ее чувствительности к канцерогенам. Алкогольная зависимость способствует персистенции патогенной микрофлоры и повышению проницаемости слизистой оболочки. Этанол оказывает негативное влияние на слюнные железы, способствуя накоплению жира в секретирующих клетках и уменьшая саливацию. Характерно дозозависимое увеличение содержания ацетальдегида в слюне, причем его уровень повышается более существенно при сочетании употребления алкоголя и курения.

Пищевод

Контакт алкоголя со слизистой пищевода может приводить к развитию алкогольного эзофагита. Последний часто маскируется под такими распространенными диагнозами, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), пептический эзофагит. Употребление алкоголя приводит к нарушению моторики пищевода: изменяется функция нижнего пищеводного сфинктера (его недостаточность или кардиоспазм), происходит снижение перистальтики за счет уменьшения амплитуды и частоты перистальтических волн, нарушение пищевода клиренса, развивается эзофагоспазм. Перечисленные нарушения способствуют развитию ГЭРБ алкогольной этиологии. Так, снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера и нарушение пищевода клиренса приводят к ослаблению факторов защиты пищевода. Длительное употребление этанола сопровождается возникновением дефектов слизистой оболочки пищевода. Негативное влияние на слизистую параллельно ведет к повышению кислотообразования в желудке (что характерно для приема малых доз алкоголя) и ухудшение эвакуации из него.

Сегодня алкоголь и курение признаны факторами риска развития эрозивного эзофагита и пищевода Барретта. С употреблением алкоголя связывают возникновение 50-75% опухолей пищевода.

Метаанализ более чем 200 исследований показал, что наиболее значимо алкоголь повышает риск развития рака ротовой полости, глотки, пищевода и гортани. Риск плоскоклеточного рака пищевода при злоупотреблении алкоголем увеличивается в 3 раза, что связывают с канцерогенным влиянием

ацетальдегида, попадающего в пищевод вместе со слюной (Ю.М. Степанов, 2009). Злоупотребление алкоголем может приводить к развитию кровотечения, что наблюдается при синдроме Мэллори-Вейса и варикозном расширении вен пищевода при алкогольном циррозе. С приемом алкоголя ассоциировано также такое редкое поражение, как некроз пищевода.

Желудок

Влияние алкоголя на желудок зависит от употребляемой дозы. Известно, что его малые концентрации стимулируют желудочную секрецию, а систематическое употребление высоких доз снижает продукцию кислоты и пепсина. При длительном злоупотреблении алкоголем происходит уменьшение толщины слоя слизи и снижение ее протективных свойств, уменьшается содержание гликопротеинов. Эти изменения приводят к снижению местной защиты слизистой оболочки желудка и обуславливают более высокую частоту развития эрозий и язв. Не следует забывать и о прямом повреждающем действии этанола на слизистую и его ингибирующем влиянии на продукцию простагландина Е₂. Злоупотребление алкоголем является причиной более 20% симптоматических гастродуоденальных язв (Н.С. Кабанец, 2009).

Кишечник

Слизистая оболочка кишечника продуцирует алкогольдегидрогеназу в очень небольшом количестве, в связи с этим алкоголь оказывает прямое токсическое влияние в основном на слизистую оболочку двенадцатиперстной и тощей кишки. При пассивной диффузии этанола через слизистую оболочку вовлекаются и более глубокие слои кишечной стенки, что приводит к формированию субэпителиальных везикул с жидкостью, отслоению эпителия и возникновению эрозий и язв.

Под влиянием алкоголя уменьшается продукция кишечных ферментов и транспорт мономеров из просвета кишечника в кровеносное русло. Постепенно формируется синдром мальабсорбции с последующим развитием гиповитаминоза, анемии, дефицита массы тела и др. Этанол повышает активность аденилатциклазы, что приводит к гиперсекреции жидкости и электролитов в просвет кишки, и, как следствие, к развитию диареи. Этанол оказывает также негативное влияние на мышечную ткань и нервные структуры кишки, что приводит к нарушению перистальтики. Под влиянием алкоголя происходит снижение местной защиты слизистой кишечника, сопровождающееся развитием синдрома избыточного бактериального роста, повышением проницаемости слизистой оболочки для эндотоксинов. С бактериальной контаминацией и повреждением слизистой оболочки тонкой кишки эндотоксинами

микроорганизмов связано развитие энтерогенной панкреатической недостаточности. В толстую кишку этанол попадает из крови, расщепляется бактериальной алкогольдегидрогеназой с образованием ацетальдегида, который вызывает диарею, повышает риск развития рака (Ю.В. Линецкий, 2009).

Желчный пузырь

При злоупотреблении алкоголем происходит увеличение уровня холестерина и снижение концентрации желчных кислот в желчи. Накопление холестерина в слизистой оболочке желчного пузыря способствует развитию холестероза желчного пузыря и желчнокаменной болезни. Этанол вызывает спазм сфинктера Одди, которому принадлежит одна из ведущих ролей в развитии алкогольного панкреатита. Спазм сфинктера Одди затрудняет отток желчи из желчевыводящих путей и является причиной формирования гипотонически-гиперкинетической билиарной дисфункции, застоя желчи, холецистита, билиарного сладжа и желчнокаменной болезни.

Поджелудочная железа

Очень чувствительна к алкоголю поджелудочная железа. Риск развития алкогольного панкреатита возрастает в геометрической прогрессии с повышением дозы употребляемого алкоголя. Этанол стимулирует фибротические процессы в поджелудочной железе. При злоупотреблении алкоголем по аналогии с жировой дистрофией печени развивается жировая дистрофия поджелудочной железы. Алкоголь нарушает синтез фосфолипидов клеточных мембран, в результате чего стенки протоков поджелудочной железы становятся проницаемыми для ее ферментов. Запускается процесс аутолиза ткани железы, который усугубляется внутрипротоковой гипертензией.

Печень

Алкогольная болезнь печени (АБП) объединяет различные по тяжести функциональные и структурные нарушения печени, вызванные систематическим приемом алкоголя. Выделяют следующие формы АБП: алкогольная жировая инфильтрация печени (алкогольный стеатоз печени), алкогольный фиброз печени, острый алкогольный гепатит, хронический алкогольный гепатит, алкогольный цирроз печени. Риск развития АБП зависит от количества употребляемого алкоголя. Профессор А.И. Хазанов по степени повреждающего воздействия на печень выделяет следующие дозы этанола: относительно безопасную (30,4 мл в сутки и менее), рискованную (30,5-60 мл), опасную (60,1-80 мл), циррогенную I (80-160 мл), циррогенную II (>160 мл).

Принципиально важным действием этанола на печень является снижение синтеза фосфолипидов и нарушение дезинтоксикационного потенциала мембран гепатоцитов. Под влиянием алкоголя происходит нарушение внутриклеточного метаболизма, биоэнергетических процессов в клетке, процессов регенерации гепатоцитов. Процесс развития цирроза печени предполагает ряд последовательных изменений, таких как гепатоз (жировая дистрофия без проявлений инфильтрации и некроза), хронический гепатит (с развитием центрального фиброза), цирроз.

Механизм действия Эссенциале®

Жировая дистрофия печени имеет 4 основных пути патогенеза: повышение этерификации жирных кислот и синтеза триглицеридов, снижение β -окисления жирных кислот, нарушение включения триглицеридов в липопротеиды очень низкой плотности, усиление липолиза и повышение захвата жирных кислот печенью. Эссенциале® форте Н/Н блокирует все четыре звена патогенеза жировой дистрофии печени. Препарат оказывает положительное влияние на регресс жировой дистрофии не только печени, но и поджелудочной железы, ведь жировая дистрофия является неспецифическим универсальным патологическим процессом, в основе развития которого лежат одни и те же патологические изменения. Эссенциале® форте Н/Н индуцирует активность связанных с мембранами ферментов, в частности дыхательной цепи митохондрий. Известно, что полиненасыщенные фосфатидилхолины занимают большее пространство в мембранах, чем насыщенные, способствуя активации мембранозависимых процессов обмена веществ в печени.

Эссенциале® в клинических исследованиях

Сравнительно недавно была опубликована работа российских исследователей об эффективности препарата Эссенциале® форте Н/Н при алкогольной болезни печени. Авторы определяли содержание фосфолипидов крови до и после лечения. Исследование показало, что после терапии Эссенциале® форте Н/Н повышается уровень фосфолипидов крови при жировом гепатозе, остром и хроническом алкогольном гепатите и даже при циррозе печени, причем в случае хронического алкогольного гепатита и жирового гепатоза лечение данным препаратом приводило к практически полной нормализации уровня фосфолипидов крови.

В этом же исследовании проводили определение уровня провоспалительных цитокинов и малонового диальдегида при алкогольной болезни печени и отслеживали динамику этих показателей на фоне лечения Эссенциале® форте Н/Н. Было показано, что при всех вариантах алкогольной болезни печени препарат способствует достоверному повышению уровня про- и снижению противовоспалительных цитокинов, а также снижению уровня малонового диальдегида (Н.И. Гайвандова и соавт., 2006).

Проводилось исследование по изучению эффективности Эссенциале® форте Н при хроническом вирусном гепатите С. 600 пациентов (злоупотребляющие алкоголем и не злоупотребляющие) с гепатитом С получали комбинированную противовирусную терапию (24-48 нед в зависимости от генотипа вируса).

Биопсия печени с определением индекса фиброза была выполнена 372 больными. Основная группа пациентов, кроме противовирусной терапии, получала Эссенциале® форте Н. В итоге не было выявлено различий по частоте устойчивого вирусологического ответа между участниками исследования, не употребляющими алкоголь и употребляющими его в умеренном количестве. У пациентов, инфицированных HCV-1 (80% всей выборки) и получавших Эссенциале® форте Н в течение года, уровень АЛТ и АСТ был достоверно ниже, чем в группе плацебо, после противовирусной терапии, причем эта разница удерживалась на статистически достоверном уровне в течение 18 мес. Прием эссенциальных фосфолипидов в течение 3 лет статистически достоверно приводил к снижению индекса фиброза (C.S. Lieber et al., 2005).

До настоящего времени не проводились исследования по изучению эффективности эссенциальных фосфолипидов при алкогольном панкреатите. На кафедре внутренних болезней № 1 Донецкого национального медицинского института им. М.Горького было проведено исследование, в котором приняли участие пациенты с хроническим алкогольным панкреатитом. По результатам исследования у больных, получавших Эссенциале® форте Н/Н, наблюдалась более выраженная динамика уменьшения болевого синдрома. После лечения средняя степень тяжести болевого синдрома у пациентов основной группы была достоверно ниже, чем у пациентов группы контроля. У больных, которые принимали Эссенциале® форте Н/Н, в отличие от группы контроля отмечали выраженное снижение уровня иммунореактивного трипсина и фосфолипазы А₂ в крови после лечения.

Аналог или оригинальный препарат?

Сегодня многие препараты эссенциальных фосфолипидов позиционируются как полноценные аналоги Эссенциале® форте Н/Н. Однако исследование препаратов Эсливер форте, Эссел форте и Бренциале форте на содержание активного вещества фосфатидилхолина с помощью тонкослойной хроматографии показало, что в них содержится в 1,5-2 раза меньше фосфатидилхолина, чем в Эссенциале® форте Н. При этом основным действующим веществом первого из перечисленных препаратов является соевый лецитин, а не эссенциальные фосфолипиды высокой степени очистки. Содержание других ингредиентов, помимо эссенциальных фосфолипидов, например витаминов, во втором препарате на несколько порядков выше, чем заявлено. Для оказания лечебного эффекта такой компонент, как витамины, не является необходимым. Кроме того, первый препарат характеризуется недостаточной стабильностью эссенциальных фосфолипидов, и реальный срок его годности составляет не 3, а 2 года (отчет лаборатории A. Nattermann & CIE, GmbH; К.Г. Гуревич, 2002).

Таким образом, в терапии алкогольных поражений органов пищеварительного тракта необходимо отдавать предпочтение препаратам с доказанной эффективностью и безопасностью, например Эссенциале® форте Н/Н. Только в этом случае мы сможем получить ожидаемый лечебный эффект.

Подготовила **Наталья Мищенко**



Міністерство охорони здоров'я України
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупіка
Наукове товариство неврологів, психіатрів та наркологів України
ВГО "Українська асоціація боротьби з інсультом"

ЗА ПІДТРИМКИ
міжнародного Проекту "Сприяння реформі вторинної медичної допомоги в Україні",
Всесвітньої організації боротьби з інсультом (WSO),
Європейської організації асоціацій боротьби з інсультом (SAFE),
Державного Фармакологічного Центру МОЗ України

5-6 Листопада 2009 року

Академія Інсульту
НАУКОВО-ОСВІТНІЙ ФОРУМ

м. Київ НМАПО
вул. Дорогожицька, 9

ПЕРШИЙ НАУКОВО-ОСВІТНІЙ ФОРУМ «АКАДЕМІЯ ІНСУЛЬТУ»
ПІТАННЯ ФОРУМУ:

5 листопада	6 листопада
ГОЛОВНА ТЕМА	ПЛЕНАРНІ ЗАСІДАННЯ
<ul style="list-style-type: none"> Стандартизація медичної допомоги в Україні. Створення можливостей для одужання кожного хворого. За участю експертів міжнародного Проекту "Сприяння реформі вторинної медичної допомоги в Україні". 	<ul style="list-style-type: none"> Превентивні стратегії в менеджменті серцево-судинних захворювань. Роль медичної сестри в організації та наданні медичної допомоги хворим на інсульт
ПЛЕНАРНЕ ЗАСІДАННЯ	ШКОЛА
<ul style="list-style-type: none"> Реабілітація пацієнтів після інсульту. Експертні питання. 	<ul style="list-style-type: none"> Менеджмент відновлення рухової активності у пацієнтів після інсульту
СЕМІНАР	МІЖДИСЦИПЛІНАРНИЙ СЕМІНАР
<ul style="list-style-type: none"> Діагностика судинних захворювань ЦНС за даними МРТ та КТ – практичні питання. 	<ul style="list-style-type: none"> Когнітивні та емоціональні порушення при інсульті
Семінар-тренінг для спеціалістів	Спеціалізована секція
<ul style="list-style-type: none"> Методика створення Клінічних настанов, медичних стандартів, клінічних протоколів. (Реалізація наказу МОЗ №102/18 від 19.02.2009). Проводять експерти міжнародного проекту "Сприяння реформі вторинної медичної допомоги в Україні". 	<ul style="list-style-type: none"> Тромболісис при інсульті: чи може Україна вже вступити в міжнародний реєстр SITS? За участю представників тромболітичних неврологічних центрів України.

Ресстрація на Форумі до 15 жовтня. Ресстраційні форми можна отримати в Оргкомітеті або на сайті WWW.UAB.ORG.UA
Оргкомітет: ел. пошта: office@uabi.org.ua, тел./факс +38 044 5305489. Координатор наукової програми – Марина Гуплева, контактний телефон +38 067 4655661.

Міністерство здравоохранения Украины
Академия медицинских наук Украины
Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации
эндокринных органов и тканей МЗ Украины

III НАЦИОНАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКАЯ НЕДЕЛЯ
12-13 ноября 2009 г.
ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ: СОВРЕМЕННЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ

- Инновационный подход к лечению постменопаузального остеопороза
- Профилактика и лечение первичного остеопороза

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ОСТЕОПЕНИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПАРАЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

- Клинико-морфологическая характеристика и патоморфоз заболеваний щитовидной железы
- Тиреотоксикоз: что нового в известной проблеме
- Гипотиреоз: успехи и проблемы в лечении

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

- Фармакотерапевтические основы эффективной инсулинотерапии
- Гипергликемические пики и гипогликемические долины. Проблемы и пути решения
- Осложнения сахарного диабета

Как улучшить прогноз у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: новые возможности лечения и профилактики

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

- Метаболический синдром: современные концепции патогенеза, диагностики и лечения

Артериальная гипертензия и метаболический синдром: целесообразно ли назначение бета-адреноблокаторов?

- Патогенез эректильной дисфункции у больных с метаболическим синдромом
- Современная терапия ожирения: решение эстетических проблем или путь к снижению смертности

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ПОРАЖЕНИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

- Диагностика и фармакотерапия диабетической нейропатии
- Современные средства для лечения трофических язв у больных сахарным диабетом
- Диабетическая стопа: неизбежна ли операция? Реалии и перспективы

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ТИРЕОДОЛОГИИ

- Клинико-морфологическая характеристика и особенности течения дифференцированных форм рака щитовидной железы
- Место хирургии в современном лечении больных данной патологией
- Загадки рака щитовидной железы, споры вокруг ведения больных раком ЩЖ

Научные мероприятия форума проводятся ежедневно с 10:00 до 17:00 в аудиториях Дома кино

Научный форум рассчитан на:
— врачей-эндокринологов, хирургов-эндокринологов, эндокринологов-педиатров, гинекологов, онкологов
— врачей-терапевтов поликлиник, МСЧ, больницы, клиник; семейных врачей
— врачей других специальностей, желающих совершенствоваться в области эндокринологии
— преподавателей медицинских вузов – ассистентов, доцентов, профессоров, заведующих кафедрами
— научных сотрудников, врачей-лаборантов, соискателей, студентов, ординаторов, аспирантов, докторантов.

Место проведения: Дом кино (ул. Саксаганского, 6)
ОТКРЫТИЕ ФОРУМА состоится 12 ноября в 11:00 в Красном зале Дома кино
По организационным вопросам обращайтесь 8(044)200-17-73, 8(067)240-34-93, L.samotuga@advivo.net