

УДК 616.33/342:616.89-008.441.3(045)

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ

© И.В. Козлова, М.А. Сущенко

Ключевые слова: гастродуоденальная зона; синтаза оксида азота; эндотелин-1; алкогольная болезнь; стеатогепатит.

Цель исследования – изучение особенностей гастродуоденальной зоны при алкогольной болезни. Обследовано 134 пациента с верифицированной наркологом II стадией алкогольной болезни, из них 62 пациента без патологии печени и 72 пациента с алкогольным стеатогепатитом, а также 68 пациентов, практически не употребляющих алкоголь, имеющих хронические заболевания органов пищеварения. Проведено эндоскопическое, гистологическое и иммуногистохимическое обследование. Установлено, что у пациентов с алкогольной болезнью при вовлечении печени в патологический процесс непрерывно прогрессирует гиперплазия эпителиоцитов, продуцирующих синтазу оксида азота и эндотелин-1.

Злоупотребление алкоголем – универсальный фактор риска возникновения и тяжелого течения хронических заболеваний органов пищеварения, а также одна из причин ранней инвалидизации молодого и наиболее трудоспособного населения [1–3]. Опасно высокий уровень распространенности соматической алкогольиндуцированной патологии находится в прямой зависимости от уровня потребления алкоголя в популяции [4–5].

Известно, что при хронической алкогольной интоксикации страдает весь организм, и тяжесть поражения органов прямо пропорционально длительности злоупотребления алкоголем [6]. Динамику этих поражений отражает концепция алкогольной болезни, учитывающая стадийное развитие заболевания [7].

Существует понятие «металкогольные заболевания», к которым относятся патологические заболевания, вызванные токсическим действием алкоголя и его метаболитов и характеризующиеся тяжелыми медицинскими последствиями для организма в целом [8–9]. Особую актуальность приобретает проблема влияния алкоголя на развитие патологии гастродуоденальной зоны, поскольку органы желудочно-кишечного тракта выполняют функцию первого барьера на пути проникновения алкоголя в организм и первыми испытывают его негативное воздействие [10–11].

Клиницисты неоднократно обращали внимание на особенности течения заболеваний гастродуоденальной зоны при алкогольной болезни, их резистентность к традиционным методам терапии, склонность к частому развитию желудочно-кишечных кровотечений и других осложнений, которые становятся фатальными для пациента [1, 12–13]. В то же время многие клинические особенности и механизмы поражения гастродуоденальной зоны не до конца изучены. Так, обсуждается роль *Helicobacter pylori* в развитии патологии гастродуоденальной зоны при алкогольной болезни [14–16].

В слизистой оболочке желудка содержатся многочисленные клетки *диффузной эндокринной системы* (ДЭС), которые регулируют процессы пищеварения и

всасывания, выраженность воспаления и регенерации, синхронизируют работу всего желудочно-кишечного тракта и изменяют свою активность при различных патологических состояниях. Большой интерес клиницистов уделяется эпителиоцитам, иммунопозитивным к NO-синтазе, эндотелину-1 [17–19]. Роль этих компонентов ДЭС в развитии и прогрессировании патологии гастродуоденальной зоны при алкогольной болезни практически не изучена. Отсутствуют данные о связи морфометрических показателей компонентов ДЭС эзофагогастродуоденальной зоны и стадии алкогольной болезни. В связи с вышеизложенным изучение данной проблемы представляется актуальным.

Цель исследования – определить клинико-морфологические особенности и механизмы развития гастропатий при алкогольной болезни, а также роль эпителиоцитов, иммунопозитивных к NO-синтазе и эндотелину-1, в развитии алкогольиндуцированной патологии гастродуоденальной зоны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 134 пациента (86 мужчин и 48 женщин) в возрасте от 32 до 55 лет (средний возраст – $43 \pm 0,5$ года) с верифицированной наркологом II стадией алкогольной болезни. Стаж употребления алкоголя составил в среднем $14,73 \pm 0,88$ лет. На основании данных ультразвукового исследования печени и биохимических показателей функции печени пациенты были разделены на 2 группы: в I группу вошли 62 пациента без патологии печени, II группу составили 72 пациента с *алкогольным стеатогепатитом* (АСГ). Критерии исключения из исследования: острые и хронические вирусные и аутоиммунные заболевания печени; алкогольные психозы; алкогольная деменция; сахарный диабет; онкологические заболевания; желчнокаменная болезнь; воспалительные заболевания кишечника; заболевания сердечно-сосудистой, бронхоле-

точной и мочевыделительной систем в фазе декомпенсации; отказ больного от обследования.

Группу сравнения составили 68 пациентов в возрасте от 26 до 49 лет (средний возраст – $43 \pm 0,5$ лет), из них 50 мужчин и 18 женщин, практически не употребляющих алкоголь, имеющих хронические заболевания органов пищеварения: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эндоскопически позитивный вариант – 12 человек (17,6 %); хронический мультифокальный атрофический гастрит – 22 пациента (32,4 %); антральный гастрит (поверхностный и эрозивный) – 30 пациентов (44,1 %); дуоденит – 8 человек (11,8 %); язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения – 11 пациентов (16,2 %), в фазе ремиссии – 3 пациента (4,4 %).

Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее в себя анкетирование и клинический осмотр, фиброэзофагогастродуоденоскопию (ФЭГДС) с прицельной биопсией слизистой оболочки дистального отдела пищевода, антрального отдела желудка и луковицы двенадцатиперстной кишки с последующим гистологическим исследованием биоптатов по общепринятой методике с окраской гематоксилин-эозином. Степень обсемененности слизистой оболочки антрального отдела желудка *Helicobacter pylori* определяли гистобактериоскопически и с помощью уреазного теста (CLO-тест). Для идентификации клеток желудка, продуцирующих синтазу оксида азота (NO-синтазу) и эндотелин-1, использовали иммуногистохимический метод. Короткоживущую, биологически активную молекулу оксида азота иммуногистохимически невозможно идентифицировать в тканях. Адекватным показателем активности синтеза этого вещества служит присутствие его ключевого фермента NO-синтазы. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием

моноклональных мышинных антител к NO-синтазе (1:150, Novocastra), к эндотелину-1 (Sigma, St. Louis, USA, титр 1:200). Морфометрический анализ указанных эпителиоцитов проводили с помощью системы компьютерного подсчета микроскопических изображений Nikon. Для статистической обработки использовали критерии достоверности Стьюдента и Манна-Уитни, оценивались корреляционные связи между параметрами общей морфологии, морфометрии и иммуногистохимии. Морфологическое и морфометрическое исследование проводилось в лаборатории патоморфологии НИИ акушерства и гинекологии им. Отта (Санкт-Петербург) при консультации заведующего лабораторией доктора медицинских наук профессора И.М. Кветного.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинико-эндоскопического обследования алкогольиндуцированной патологии эзофагогастродуоденальной зоны приведены в табл. 1.

Анализ клинической картины патологии гастродуоденальной зоны выявил малосимптомность и «стертость» клинических проявлений. По мере вовлечения печени в патологический процесс клиническая симптоматика еще более минимизировалась, уменьшалась интенсивность болевого синдрома. Так, гастралгию пациенты с АСГ отмечали достоверно реже ($p < 0,05$) 18 (25 %), чем пациенты с алкогольной болезнью без патологии печени – 26 (41,9 %) пациентов. Синдром желудочной диспепсии также изменялся в зависимости от наличия алкогольного поражения печени: при алкогольной болезни без патологии печени – 51,6 %, при АСГ – 41,7 %. Необходимо отметить, что для пациентов с алкогольной болезнью характерно наличие спонтанной рвоты и анорексии.

Таблица 1

Клинические признаки поражения гастродуоденальной зоны у пациентов с алкогольной болезнью

Признак или симптом	Группа пациентов	
	Пациенты с алкогольной болезнью, без патологии печени, $n = 62$	Пациенты с алкогольным стеатогепатитом, $n = 72$
Локализация боли:		
– эпигастральная область;	23 (37,1)	16 (22,2)*
– верхняя половина живота	3 (4,8)	2 (2,8)*
Характер боли:		
– голодная;	4 (6,5)	4 (5,6)*
– после еды;	12 (19,4)	6 (8,3)*
– постоянная	10 (16,1)	8 (11,1)*
Дискомфорт в эпигастральной области	27 (43,5)	30 (41,7)*
Отрыжка	32 (51,6)	30 (41,7)*
Изжога	33 (53,2)	15 (20,8)*
Тошнота	30 (48,4)	27 (37,5)*
Рвота	45 (72,6)	30 (41,7)*
Анорексия	32 (51,6)	43 (59,7)*

Примечание: * – показатели имеют достоверные различия со значениями у пациентов с алкогольной болезнью без патологии печени ($p < 0,05$).

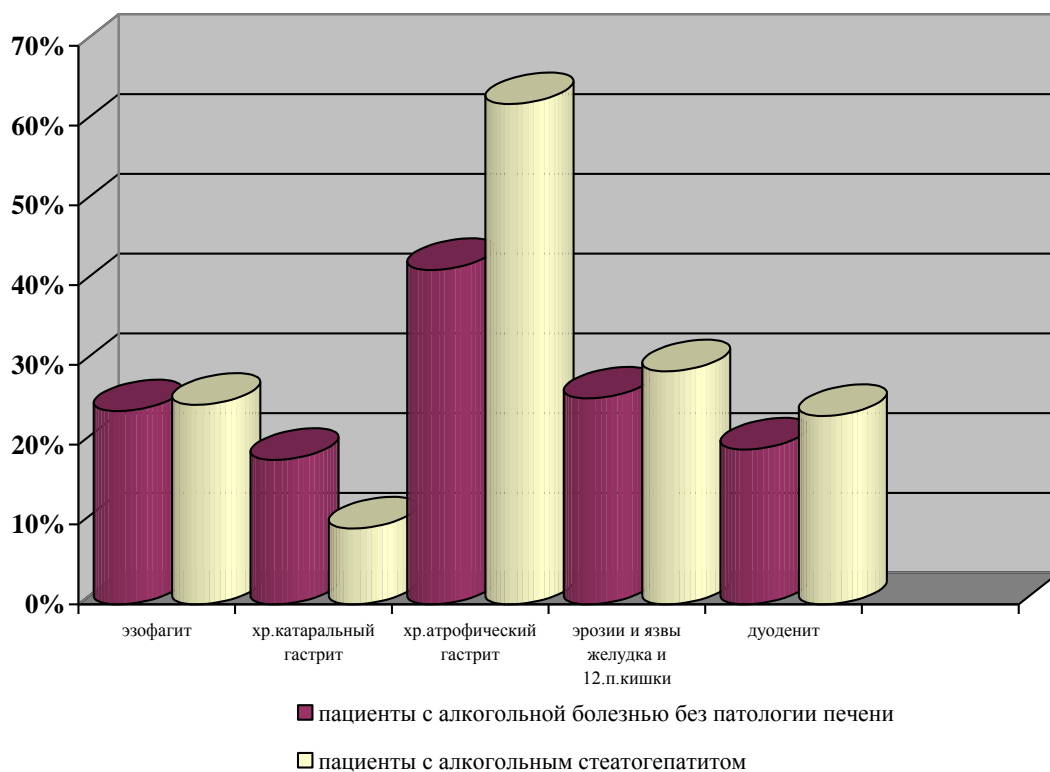


Рис. 1. Характер патологии слизистой оболочки гастродуоденальной зоны у пациентов с алкогольной болезнью

По результатам эндоскопического исследования у пациентов с алкогольной болезнью в зависимости от наличия или отсутствия патологии печени были выявлены различные варианты поражения гастродуоденальной зоны, которые представлены на рис. 1.

При ЭГДС картина катарального эзофагита достоверно чаще встретилась среди пациентов с АСГ (18 (25 %) обследованных), чем среди пациентов с алкогольной болезнью без патологии печени (24,2 %). Острые эрозии пищевода зарегистрированы не были.

Признаки хронического гастрита чаще определялись при АСГ (91,7 %), чем при алкогольной болезни без патологии печени (90,3 %). При этом у пациентов с АСГ преобладали признаки атрофии слизистой оболочки желудка, причем на долю очагового атрофического гастрита пришлось 27,8 % обследованных, диффузного (мультифокальный) атрофического гастрита – 34,9 % пациентов, хронический катаральный гастрит был маловыраженным и составил лишь 9,5 % обследованных, также были выявлены признаки геморрагического гастрита – 14 (19,4 %) обследованных. У пациентов с алкогольной болезнью без патологии печени преобладали признаки катарального гастрита – 18,1 % обследованных, очагового атрофического гастрита – 23,8 %, диффузный атрофический гастрит выявлен у 30,3 % обследованных, признаки геморрагического гастрита – 16,1 % обследованных.

Дуоденит выявлен при эндоскопическом исследовании у 17 (23,6 %) пациентов с АСГ, что достоверно выше ($p < 0,05$), чем у пациентов с алкогольной болезнью без патологии печени (12 (19,4 %)).

Эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки достоверно чаще ($p < 0,05$) выявлялась среди пациентов с АСГ (у 57 % обследованных), чем у пациентов с алкогольной болезнью без патологии печени (45,2 % обследованных). Хронические эрозии и пептические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки диагностированы у 21 (29,2 %) пациента с АСГ и у 16 (25,8 %) пациентов с алкогольной болезнью без патологии печени, рубцово-язвенная деформация желудка и двенадцатиперстной кишки – у 8 (11,1 %) пациентов с АСГ и у 6 (9,7 %) пациентов с алкогольной болезнью без патологии печени. На долю острого эрозивного гастрита пришлось 16,7 % пациентов с АСГ и 9,7 % пациентов с алкогольной болезнью без патологии печени.

Дуоденогастральный рефлюкс регистрировался достоверно чаще ($p < 0,05$) среди пациентов с АСГ (16 (24,6 %) обследованных), чем при алкогольной болезни без патологии печени (12 (19,4 %) обследованных). В связи с тем, что дуоденогастральный рефлюкс – это независимый фактор язвообразования, то можно предположить, что одной из причин более частого выявления эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки желудка у пациентов с АСГ является более высокая частота регистрации дуоденогастрального рефлюкса.

При сопоставлении клинических и эндоскопических показателей отмечено, что частота «бессимптомного течения» эрозий и пептических язв слизистой оболочки гастродуоденальной зоны при алкогольной болезни без патологии печени составила 9,7 %, при АСГ – 15,3 % случаев. Хронический гастрит не имел

проявлений желудочной диспепсии при алкогольной болезни без патологии печени в 19,4 % случаев, при АСГ – в 37,5 % случаев. При сопоставлении клинических проявлений поражения гастродуоденальной зоны с морфологическими данными при алкогольной болезни отмечено, что в целом среди пациентов с АСГ частота бессимптомных вариантов патологии гастродуоденальной зоны была выше, чем при алкогольной болезни без патологии печени. Таким образом, при вовлечении в патологический процесс печени частота субъективных проявлений патологии слизистой оболочки гастродуоденальной зоны снижается.

По данным гистобактериоскопического исследования, частота встречаемости *H.p.*-инфекции у пациентов с алкогольной болезнью без патологии печени составила 61,3 %, у пациентов с АСГ – 80 %. Таким образом, при вовлечении в патологический процесс печени происходит увеличение степени обсемененности слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*. Полученные данные можно объяснить тем, что *H. pylori* способен вырабатывать алкогольдегидрогеназу, с помощью которой он получает из алкоголя в анаэробных условиях необходимую для себя энергию. При расщеплении алкоголя образуется ацетальдегид, оказывающий повреждающее влияние на слизистую оболочку в результате образования свободных радикалов и усиления процессов перекисного окисления липидов. Это свидетельствует о содружественном неблагоприятном влиянии алкоголя и инфекции *H. pylori*, что согласуется с данными, опубликованными в литературе [14, 16, 20].

У клинически здоровых лиц количество эпителиоцитов, иммунопозитивных к NO-синтазе, составило $9,2 \pm 1,0$ на $0,1 \text{ мм}^2$ слизистой оболочки желудка, к эндотелину-1 – $22,1 \pm 1,3$ на $0,1 \text{ мм}^2$ слизистой оболочки желудка.

При алкогольной болезни наблюдается гиперплазия компонентов диффузной эндокринной системы, в частности клеток, иммунопозитивных к NO-синтазе и эндотелину-1. Необходимо отметить, что более выраженные изменения этих показателей наблюдаются у пациентов с АСГ по сравнению с пациентами, страдающими алкогольной болезнью без вовлечения печени в патологический процесс.

Результаты иммуногистохимического и морфометрического исследования представлены в табл. 2, на рис. 2.

В ходе исследования получены данные о тесной корреляционной зависимости количественной характеристики ДЭС, продуцирующих NO-синтазу и эндотелин-1, с наличием гастрита ($r_1 = 0,568$, $r_2 = 0,536$ соответственно) и наличием пептических дефектов ($r_1 = 0,546$, $r_2 = 0,554$ соответственно). Также в работе были выявлены корреляционные связи между количественной плотностью эпителиоцитов слизистой оболочки желудка, иммунопозитивных к эндотелину-1 и синтазе оксида азота, и атрофией в слизистой оболочке желудка: соответственно $r_1 = 0,538$ и $r_2 = 0,537$. Очевидно, что нарушение количественной плотности эпителиоцитов слизистой оболочки желудка, иммунопозитивных к синтазе оксида азота и эндотелину-1, с изменением продукции соответствующих биогенных аминов и гормонов становится значимым фактором поддержания воспаления, регуляции атрофических изменений слизистой оболочки желудка, а также формирования пептических дефектов гастродуоденальной зоны.

Полученные результаты можно объяснить с позиций физиологических эффектов гормонов, продуцируемых клетками слизистой оболочки желудка. Оксид азота – один из наиболее важных биологических медиаторов, участвующих в широком спектре физиологических и патологических процессов. Оксид азота регулирует моторику пищеварительного тракта, желудочную секрецию, микроциркуляцию (вазодилатирующий эффект на сосуды), оказывает цитопротективное действие на желудочно-кишечный тракт [17]. Эндотелин-1 является мощным ингибитором секреции в желудке соляной кислоты и пепсина, регенерации, нарушения микроциркуляции [1, 19]. Гиперплазия данных компонентов диффузной нейроэндокринной системы приводит к увеличению перистальтики и снижению тонуса мышц эзофагогастродуоденальной зоны, что, в свою очередь, усиливает дуодено-гастральный и гастроэзофагеальный рефлюксы. При небольшом увеличении продукции эндотелина-1 и синтазы оксида азота происходят процессы вазодилатации в ткани, увеличение проницаемости слизистой оболочки желудка

Таблица 2

Количественная характеристика эпителиоцитов желудка, иммунопозитивных к эндотелину-1, NO-синтазе у пациентов с алкогольной болезнью

Группы пациентов	NO-синтаза-иммунопозитивные клетки	End-1-иммунопозитивные клетки
Практически здоровые лица, $n = 25$	$9,2 \pm 1,0$	$22,1 \pm 1,3$
Пациенты с алкогольной болезнью без патологии печени, $n = 62$	$18,3 \pm 1,2^*$	$34,8 \pm 2,1^*$
Пациенты с алкогольным стеатогепатитом, $n = 72$	$27,5 \pm 1,2^*\#$	$40,2 \pm 1,7^*\#$

Примечание: расчеты приведены на $0,1 \text{ мм}^2$ слизистой оболочки желудка; * – показатели имеют достоверные различия со значениями в группе практически здоровых лиц; # – различия показателей со значениями в группе больных с алкогольной болезнью ($p < 0,05$).

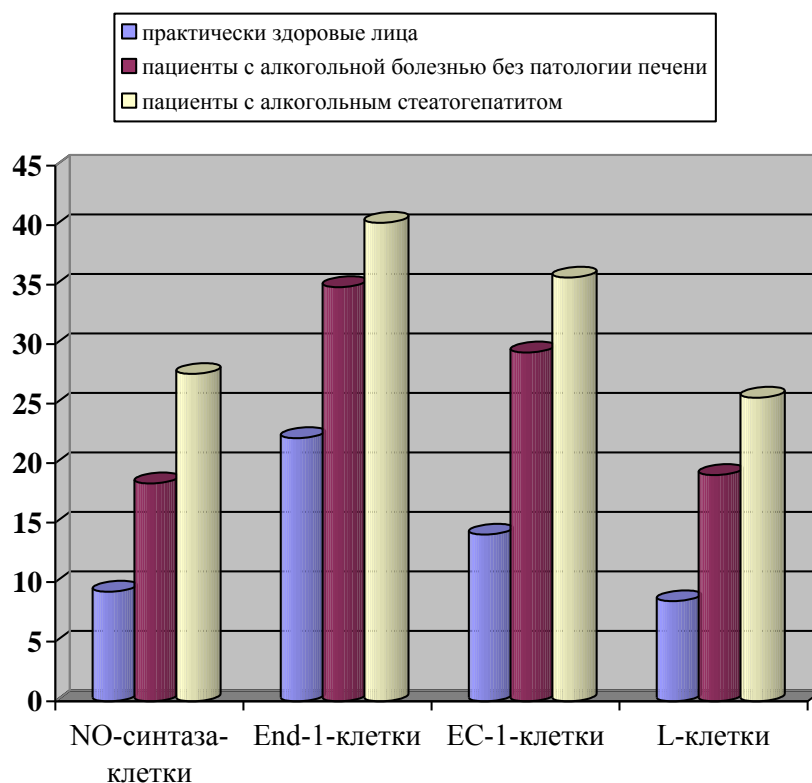


Рис. 2. Количественная плотность эпителиоцитов желудка, иммунопозитивных к NO-синтазе, эндотелину-1 у пациентов с алкогольной болезнью (на 0,1 мм² слизистой оболочки антрального отдела желудка)

ка, диapedез лейкоцитов, отек слизистой оболочки и разного объема кровоизлияния, что создает картину геморрагического эрозивного гастрита. В последующем при увеличении продукции эндотелина-1 происходит подавление выработки оксида азота как вазодилататора, нарастает вазоконстрикция сосудов, что ухудшает трофику тканей гастродуоденальной зоны [10].

ВЫВОДЫ

1. Клинические признаки поражения гастродуоденальной зоны у пациентов со II стадией алкогольной болезни во многом определялись степенью вовлечения печени в патологический процесс и характеризовались наличием атипичного болевого синдрома, а также спонтанной рвоты без предшествующей тошноты и анорексии.

2. При алкогольном стеатогепатите эндоскопическая картина гастродуоденальной зоны характеризуется преобладанием атрофических изменений слизистой оболочки желудка, на фоне которых отмечаются хронические эрозии или пептические язвы без перифокального воспаления.

3. Обсемененность слизистой оболочки *H. pylori* при алкогольных гастропатиях на фоне поражения печени значительно повышается в сравнении с пациентами, не злоупотребляющими алкоголем.

4. Для алкогольиндуцированной патологии гастродуоденальной зоны характерна гиперплазия эпителиоцитов, иммунопозитивных к синтазе оксида азота и эндотелину-1, что, в свою очередь, становится факто-

ром риска в формировании и эволюции воспалительных, деструктивных и атрофических изменений гастродуоденальной зоны.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев В.Н. Поражение органов системы пищеварения при хроническом алкоголизме // *Здравоохранение*. 2004. № 4. С. 89-92.
2. Москаленко В.Д. Медицинские последствия алкоголизма и наркомании // *Наркология*. 2007. № 7. С. 52-53.
3. Baishali Bhattacharya. Non-neoplastic disorders // *Gastrointestinal and liver pathology* / eds. Ch.A. Iacobuzio, E.A. Montgomery. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2005. P. 66-69.
4. Вовк Е.И., Зайратьянц О.В., Колобов С.В., Верткин А.Л. Алкогольная поливисцеропатия. Распространенность, диагностика и подходы в терапии // *Терапевт*. 2006. № 11. С. 14-25.
5. Campbell J. Making sense of the effects of alcohol // *Nursing Times*. 1995. № 128 (4). P. 694-700.
6. Махов В.М., Галлямова С.А., Юраж М.В. Желудочно-кишечный тракт при острой и хронической алкогольной интоксикации // *Российский медицинский журнал*. 2000. № 2. С. 3-9.
7. Даренский И.Д. Клиника периодического течения алкоголизма // *Наркология*. 2005. № 12. С. 49-57.
8. Абдурахманов Д.Т. Алкогольная болезнь печени // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2007. Т. 17. № 6. С. 4-10.
9. Рум Р. Влияние потребления алкоголя на заболеваемость // *Наркология*. 2006. № 4. С. 13-16.
10. Сидоров П.И., Ишеев Н.С., Соловьев А.Г. Поражение желудочно-кишечного тракта при алкоголизме // *Соматогенез алкоголизма*. М., 2003. С. 54-61.
11. Lee E.L., Feldman M. Gastritis and other gastropaties // *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease* / eds. M. Feldman, L.S. Friedman, M.H. Sleisenger. 7-th ed. Philadelphia; London; New York; St. Louis; Sydney; Toronto, 2002. V. 1. P. 810-827.
12. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: Руководство для врачей / под ред. А.В. Калинина, А.И. Хазанова. М.: Изд-во Миклош, 2007. 600 с.

13. *Rockey D.C.* Gastrointestinal bleeding // *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease/* eds. M. Feldman, L.S. Friedman, M.H. Sleisenger. 7-th ed. Philadelphia; London; New York; St. Louis; Sydney; Toronto. 2002. V.1. P. 211-248.
14. *Шентулин А.А.* Алкогольные поражения слизистой оболочки желудка // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.* 2008. № 5. С. 62-64.
15. *Cremonini F., Gasbarrini A.* Atopy, *Helicobacter pylori* and the Hygiene hypothesis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003. V. 15 (6). P. 635-536.
16. *Salaspuro M.* *H. pylori* alcohol dehydrogenase // *Helicobacter pylori. Basic mechanisms to clinical cure /* eds. R.H. Hunt, G.N.J. Tytgat. Cornwall, 2004. P. 232-242.
17. *Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н., Барышников Е.Н.* Роль NO в этиопатогенезе некоторых заболеваний органов пищеварения // *Эксп. и клин. гастроэнт.* 2005. № 2. С. 4-11.
18. *Toni R.* The neuroendocrine system: organization and homeostatic role // *J. Endocrinol. Invest.* 2004. V. 27. Suppl. 6. P. 35-47.
19. *Webster J.I., Tonelli L., Sternberg E.M.* Neuroendocrine regulation of immunity // *Ann. Rev. Immunol.* 2002. V. 20. P. 125-163.
20. *Kuepper-Nybelen J., Thefeld W., Rothenbacher D., Brenner H.* Patterns of alcohol consumption and *Helicobacter pylori* infection: results of a population-based study from Germany among 6545 adults // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005. V. 21. P. 57-64.

Поступила в редакцию 20 октября 2012 г.

Kozlova I.V., Sushchenko M.A. PATHOLOGICAL CHANGES OF GASTROINTESTINAL AT ALCOHOLIC DISEASE

The research objective is the studying of features of gastroduodenal zones at alcoholic disease. It is stated that among surveyed 134 patients, with II stage of alcoholic disease verified by the expert in narcology, 62 patients from them are without pathology of a liver and 72 patients are with alcoholic steatohepatic, and 68 patients practically don't take the alcohol, bodies of digestion having chronic disease are surveyed. The endoscopic, histologic and immune-histo-chemistry inspection is made. It is established, that at patients with alcoholic disease at liver involving in pathology process the hyperplasia of epithelial cells, producing sintase oxydes of nitrogen and endotelin-1 continuously progresses.

Key words: gastroduodenal zone; sintase oxydes of nitrogen; endotelin-1; alcoholic disease; steatohepatic.